

## CLINIQUE

### SYNDROME ENCÉPHALITIQUE ATTRIBUABLE A UN FLAVIVIRUS OBSERVÉ AU RETOUR D'UN VOYAGE EN INDE DU SUD : DENGUE PROBABLE A EXPRESSION NEUROLOGIQUE

Par D. CHABASSE (\*), J. M. DE BRAY (\*\*), G. LE LAY-ROGUES (\*\*\*),  
C. NEDELEC (\*\*) & C. CHASTEL (\*\*\*) (\*\*\*\*)

#### RÉSUMÉ

*Les auteurs rapportent l'observation, chez une femme de 70 ans, d'une encéphalite à flavivirus (attribuable au virus de la dengue), survenue vingt jours après un syndrome fébrile au décours d'un voyage dans le Sud de l'Inde. De telles observations rapportées dans la littérature concernent surtout l'enfant, mais on peut aussi les observer chez l'adulte.*

*Mots-clés :* ENCÉPHALITE VIRALE, FLAVIVIRUS, DENGUE, INDE DU SUD.

#### SUMMARY

Flavivirus encephalitis contracted in the South of India:  
probable dengue with neurological expression.

*The authors report the case of a flavivirus encephalitis (probable Dengue) in a 70 year old female, occurring twenty days after a fever of unknown origin, contracted in the South of India. Most of the cases of such encephalitis have been reported from children, but they may occur also in adults.*

*Key-words :* VIRAL-ENCEPHALITIS, FLAVIVIRUS, DENGUE, SOUTH OF INDIA.

#### INTRODUCTION

Bien que non exceptionnelles, les formes neurologiques de la dengue peuvent être ignorées surtout lorsque le malade rentre d'une zone d'endémo-épidémie de l'encéphalite japonaise. C'est pourquoi nous en rapportons une observation, chez une malade âgée, présentant un tableau d'encéphalite au retour d'un séjour prolongé en Inde. L'étude sérologique, en particulier la recherche des IgM sériques, a permis de rattacher ce cas clinique à la dengue.

(\*) Service des Maladies Parasitaires et Exotiques (Pr P. HOCQUET), Centre Hospitalier Universitaire, 4, rue Larrey, 49040 Angers Cedex.

(\*\*) Service de Neurologie B (Pr J. L. TRUELLE), Centre Hospitalier Universitaire, 4, rue Larrey, 49040 Angers Cedex.

(\*\*\*) Département de Microbiologie et Santé Publique (Pr C. CHASTEL), Faculté de Médecine, B. P. 815, 29285 Brest Cedex.

(\*\*\*\*) Séance du 9 avril 1986.

## OBSERVATION

Mme B... Rose-Marie, 70 ans, sans antécédent particulier, fut hospitalisée le 13 novembre 1984 pour un accès confusionnel aigu survenu au décours d'un voyage au Sud de l'Inde. Accompagnée par son mari, elle est arrivée le 5 octobre 1984 à Bombay, puis par avion, elle s'est rendue à Cochin (État de Kérala, Inde du Sud) ; de là, le couple a réalisé en voiture plusieurs excursions (Kottayam, Madurai), puis a rejoint par voie aérienne Bangalore le 12 octobre. Ils se sont rendus ensuite en voiture à Pondichéry le 15, à Madras le 18, pour revenir à Bangalore, puis visiter Mysore et Coïmbatore le 22. Dans cette ville, Mme B... a présenté un accès thermique à 40° C pendant quelques heures avec vomissements et selles liquides. Elle est restée fébrile huit jours à 38° C avec une asthénie physique et psychique, obligeant le couple à revenir rapidement se reposer à Bangalore. Le 27 octobre, elle présentait à son hôtel une épistaxis sans gravité. Elle regagnait le 28 Bombay puis Paris par avion. Durant son séjour, Mme B... prenait un comprimé de Nivaquine® 100 et deux gélules d'Intetrix® par jour. Le 11 novembre, alors qu'elle se reposait chez elle, très asthénique depuis son retour, elle présenta un accès confusionnel aigu (elle voulait se coucher tout habillée), ce qui conduisit à son hospitalisation le 13.

L'examen neurologique ne mettait en évidence aucun signe de localisation, mais montrait un affaiblissement intellectuel avec des troubles de la mémoire de fixation et un ralentissement idéatoire. La recherche de paludisme (frottis sanguin, goutte épaisse) était négative. La sérologie palustre (immunofluorescence indirecte) était faiblement positive : 1/80 avec l'antigène *Plasmodium falciparum*.

Le reste du bilan biologique était normal en dehors d'une vitesse de sédimentation à 85 mm à la première heure. La recherche d'un foyer infectieux restait négative. L'électroencéphalogramme (EEG) était altéré, montrant des bouffées d'éléments thêta pointus et des pointes d'ondes généralisées synchrones et asynchrones. Le 15 novembre au soir, la patiente présenta un nouvel accès confusionnel avec vomissements, pic thermique à 38° C et crise comitiale généralisée. L'ensemble évoquait un syndrome encéphalitique. L'examen cyto-chimique du LCR et un scanner réalisés en urgence ne montraient pas d'anomalies. Les recherches d'hématozoaires étaient négatives. Le syndrome confusionnel régresa. Parallèlement la VS se normalisa à 14 mm à la première heure et la patiente sortit le 26 novembre sans traitement particulier. Elle fut réhospitalisée deux jours plus tard dans un tableau hypomaniaque avec fuite des idées, insomnie, exaltation thymique et graphorrhée. L'EEG était toujours altéré, sans signe en foyer et la sérologie palustre de contrôle était à 1/40.

Un traitement neuroleptique et sédatif fut institué. Une consultation de psychiatrie permit de retenir le diagnostic d'accès maniaque secondaire à un épisode encéphalitique. Elle quitta l'hôpital avec un traitement neuroleptique. Les sérologies virales : *Myxovirus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, Fièvre Q, Herpès, *Cytomegalovirus*, oreillons, rougeole, varicelle-zona, chorioméningite lymphocytaire effectuées à plusieurs reprises sur le sérum (Professeur B. CARBONNELLE, Angers), étaient négatives. L'étude sérologique des arboviroses réalisée à Brest (Professeur C. CHASTEL) était en faveur d'une dengue (tableau I). L'évolution clinique de Mme B... fut très satisfaisante puisqu'en deux mois, elle récupéra pleinement son état antérieur, pouvant ainsi interrompre son traitement, l'EEG s'étant également normalisé. Actuellement, il n'existe aucune séquelle; le comportement est tout à fait normal.

Au total, il s'agit selon toute vraisemblance d'une encéphalite virale attribuable à un *flavivirus* (plus particulièrement au virus de la dengue), survenue au décours d'un voyage en Inde du Sud et qui a régressé sans séquelles.

## COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## 1. Sur le plan clinique.

Le syndrome fébrile, 17 jours après l'arrivée à Bombay, une semaine après le passage à Pondichéry et Madras, ainsi que l'asthénie persistante et l'épisode

TABEAU I  
*Étude sérologique du sérum de Mme B... vis-à-vis des flavivirus*  
 (Pr C. CHASTEL, Brest).

EVOLUTION	07.11.84		21.11.84		05.02.85		03.04.85	
	<u>IgI*</u>	<u>IgM**</u>	<u>IgI</u>	<u>IgM</u>	<u>IgI</u>	<u>IgM</u>	<u>IgI</u>	<u>IgM</u>
Flavivirus								
Dengue type 2	1280	64	640	128	640	8	640	0
Fièvre jaune	40	0	40	0	40	0	40	0
Encéphalite japonaise	20	0	20	0	40	0	40	0
West Nile	40	pur	40	4	80	0	80	0
Wesselsbron	80	0	80	2	80	0	80	0
Meaban	80	0	80	2	80	0	80	0

-----

\* IgI = Immunoglobulines totales dosées par inhibition de l'hémagglutination (IH).

\*\* IgM = Immunoglobulines M isolées par ultracentrifugation et testées en IH.

d'épistaxis, sont compatibles avec une arbovirose de type dengue. L'épisode neurologique a débuté trois semaines après le début de l'apparition de la température. Les caractéristiques (accès confusionnel, vomissements, hyperthermie à 38° C, crise comitiale généralisée, EEG perturbé) évoquent un syndrome encéphalitique bien que l'examen tomодensitométrique et le LCR soient normaux. Une encéphalite peut ne pas s'accompagner d'une modification du LCR lorsqu'il n'y a pas d'atteinte méningée. Le tableau hypomaniaque observé secondairement est réactionnel ou la conséquence de l'épisode encéphalitique aigu. L'évolution s'est faite sans séquelle chez cette femme de 70 ans sans passé neuropsychique ni vasculaire.

### 2. Sur le plan étiologique.

L'examen tomодensitométrique étant normal, plusieurs diagnostics pouvaient être légitimement envisagés pour expliquer ce tableau encéphalitique.

Tout d'abord un paludisme de primo-invasion à *P. falciparum* compliqué de troubles neuropsychiques. Les frottis sanguins et gouttes épaisses réalisés à plusieurs reprises n'ont pas permis d'objectiver un plasmodium. La sérologie palustre effectuée à deux reprises à trois semaines d'intervalle est restée à un taux faible non significatif.

De toutes les sérologies virales effectuées, seule celle des arbovirus a donné des résultats intéressants. Si l'on tient compte des arboviroses susceptibles d'être rencontrées en Inde du Sud (West Nile, Encéphalite Japonaise, Dengue, etc.) d'une part, et de l'évolution sérologique d'autre part (tableau I), le diagnostic plaide en faveur d'une dengue étant donné la présence d'IgM pour le virus dengue type 2 (DEN2) à un titre élevé. Peut-on retenir avec certitude ce diagnostic à partir de ces seules données sérologiques ?

La recherche de ces anticorps (Ac) par inhibition de l'hémagglutination (IH) fait appel à une réaction de groupe relativement peu spécifique (18). Un sérum positif isolé n'a pas de signification réelle. Mais la comparaison sérologique effectuée sur tous les sérums à l'aide d'une batterie d'antigènes d'arbovirus permet d'envisager légitimement ce diagnostic. De plus, les titres d'anticorps vis-à-vis du virus dengue 2 sont élevés. PARC (14) considère que des taux sérologiques en IH de titre  $\geq 1/640$  sont en faveur d'une infection récente. Les IgM mis en évidence à un taux élevé vis-à-vis du virus dengue type 2 confirment une infection récente par un flavivirus (probablement DEN), alors que d'un sérum à l'autre la diminution du titre en immunoglobulines totales vis-à-vis de ce virus n'était pas significative (9). L'isolement du virus au moment de la phase initiale fébrile (virémie) aurait permis sans aucune équivoque de porter le diagnostic d'une infection à virus dengue, mais compte tenu du contexte touristique, la recherche n'a pu être réalisée (3, 22). Signalons également, que Mme B. n'a jamais reçu la vaccination anti-amarile.

### 3. Sur le plan épidémiologique.

Les quatre types sérologiques de la dengue ont été isolés en Inde du Sud, soit de l'homme au cours d'épidémies (11, 23), soit du vecteur principal *Aedes aegypti* (7, 11, 15). Ce dernier sévit plus particulièrement en zone urbaine en

rapport avec l'urbanisation anarchique de ces régions. La fréquentation touristique des villes indiennes (Cochin, Bangalore, Madras, Pondichéry) rend inévitable les piqûres d'*Aedes*. Le virus de l'encéphalite japonaise transmis principalement par *Culex tritaeniorhynchus* est endémique dans tout le sous-continent indien (4, 26). De récentes épidémies ont été signalées dans l'État du Tamil Nadu (16) et plus au Nord dans le district de Kolhapur (19). Le virus West Nile transmis par des *Culex* du groupe vishnui, autre virus neurotrope, est aussi signalé dans ces régions (5, 17). Il peut être responsable d'encéphalite chez les sujets âgés, ce qui est le cas de notre malade.

Si l'encéphalite japonaise est la principale affection à virus neurotrope dans cette région du monde, il est cependant troublant de constater qu'au cours de l'épidémie de dengue en 1975 dans l'agglomération Amalner (État de Maharashtra), sept cas d'encéphalites d'évolution mortelle ont été notés à l'acmé de l'épidémie (15).

Les manifestations neurologiques à type de syndrome encéphalitique décrites au cours de la dengue sont loin d'être exceptionnelles.

SARKAR, en 1969, isole un virus dengue type 2 chez un Indien de 50 ans ayant présenté un tableau d'encéphalite qui guérit sans séquelle (21). Le taux des anticorps anti-dengue dépassait le 1/5 120 au deuxième prélèvement, tandis qu'il restait modéré ( $< 1/80$ ) pour les autres flavivirus. La même année, MYERS isole le même virus chez un jeune Indien de 5 ans ayant une encéphalite aiguë, 14 jours après le début de l'apparition de la température (12). La quasi-totalité des observations sont décrites chez l'enfant, essentiellement en Extrême-Orient : en Birmanie (25), en Thaïlande (20), en Indonésie (24), au Cambodge (10). Dans la plupart des cas le diagnostic étiologique de ces encéphalites a été porté sur l'isolement du virus à partir d'un échantillon de sang prélevé en phase de virémie. Dans tous les cas, les taux sérologiques en IH étaient très significatifs pour le virus de la dengue. A Djakarta, KHO *et al.* (8) observent sur une importante série de cas de dengue hémorragique chez l'enfant, enregistrés de novembre 1975 à décembre 1977, une fréquence non négligeable de signes neurologiques (tableau II). PARC (13), en Polynésie française, signale au cours de l'épidémie de dengue type 4 qui a touché l'ensemble des archipels au début de l'année 1979, deux formes encéphalitiques qui ont guéri sans séquelle. Des cas confirmés de dengue associés à des signes d'encéphalite ont été observés en République Dominicaine (2). D'autres atteintes neurologiques sont aussi décrites : un syndrome de polyradiculonévrite à Porto Rico (1) et une méningite lymphocytaire chez un ingénieur forestier de 30 ans au Cambodge (10).

#### 4. Sur le plan physiopathologique.

Tous les arbovirus ont une affinité pour le système nerveux. L'inoculation intracérébrale d'un arbovirus donné au souriceau entraîne une encéphalite, le plus souvent mortelle. Les virus de l'encéphalite japonaise et West Nile sont particulièrement neurotropes. D'autres arbovirus, comme la dengue, auraient un neurotropisme accessoire. Dans ce cas, le pouvoir de replication de ce virus serait trop faible ou pas assez rapide pour déjouer les défenses immunitaires et atteindre le système nerveux central. Les lésions seraient la conséquence de la

TABLEAU II  
*Signes encéphaliques observés chez l'enfant  
 au décours d'une infection par le virus de la dengue à Djakarta (Indonésie)*  
 (KHO et al. (8)).

<u>Signes neurologiques</u>	<u>Isolement du virus</u>	<u>Sérologie positive*</u>	<u>Total</u>	<u>%</u>
Sommolence	9	26	35	29,4
Convulsions	9	16	25	21,0
Coma/semi-coma	18	32	50	42,0
Raideur cervicale	2	4	6	5,1
Parésie spastique	3	0	3	2,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>78</b>	<b>119</b>	

\* Inhibition de l'hémagglutination avec ascension du titre des anticorps  $\geq$  1/1280.

destruction cellulaire secondaire à la replication virale. Mais d'autres mécanismes sont aussi envisagés (8) : l'activation du système du complément et le dépôt des immuns-complexes dans les capillaires cérébraux. Les conséquences d'une CIVD entraînant une anoxie cérébrale et une accumulation de métabolites toxiques pour le système nerveux central sont aussi à envisager ; un syndrome encéphalitique est plus souvent observé chez des enfants présentant une dengue hémorragique avec CIVD (27).

### CONCLUSION

La survenue d'une encéphalite dans les suites d'une infection par le virus de la dengue n'est pas à proprement parler un fait nouveau, mais il est mal connu. Ces formes encéphalitiques ne sont pas exceptionnelles, même chez l'adulte. La preuve biologique causale est certes apportée par l'isolement du virus mais sa réalisation n'est pas toujours possible. L'étude sérologique, comprenant obligatoirement plusieurs prélèvements séparés de 15 jours ou 3 semaines, afin de suivre l'évolution du taux des anticorps et l'étude des IgM (9), peut, dans un contexte clinique, épidémiologique évocateur, permettre le diagnostic.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ACEVEDO (J.), CASANOVA (M. F.), ANTONINI (A. C.) & MORALES (H.). — Acute polyneuritis associated with dengue. *Lancet*, 1982, i, 1357.
2. ANONYME. — La dengue dans les Amériques, 1983. *Relevé épidém. hebd.*, 1985, 34, 266-267.
3. BASTIN (R.), RODHAIN (F.), FROTTIER (J.), VILDE (J. L.), DOURNON (E.), BRICAIRE (F.) & CHARMOT (G.). — Dengues d'origine asiatique observées en France. 9 cas dont 1 à forme thrombopénique. *Ann. Méd. Int.*, 1981, 132, 106-108.
4. CHAKRABORTY (M. S.), CHAKRABORTY (S. K.), MUKHERJEE (K. K.), MITRA (A. C.), MITRA (K. K.), GUPTA (B.) & SARKAR (J. K.). — Japanese encephalitis epidemics in West Bengal. *Indian J. Med. Res.*, 1980, 72, 1-6.
5. CHATTERJEE (A. K.). — A note on the outbreak of Japanese encephalitis virus in the district of Banhura. *Indian J. Publ. Hlth.*, 1974, 18, 157-164.
6. DOURY (J. C.), TEYSSIER (J.), DOURY (F.), GENTILE (B.) & FORCAIN (M.). — Dengue à forme hémorragique : mise en évidence d'un syndrome de coagulopathie de consommation. *Méd. Trop.*, 1980, 40, 127-135.
7. GEORGE (S.) & SOMAN (R. S.). — Studies on dengue in Bangalore city; isolation of virus from man and mosquitoes. *Indian J. Med. Res.*, 1975, 63, 396-401.
8. KHO (L. K.), SUMARMO-WULUR (H.), JAHJA (E. C.) & GUBLER (D. J.). — Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta, Indonesia, South East Asian. *J. Trop. Med. Publ. Hlth.*, 1981, 12, 83-86.
9. LE LAY-ROGUÈS (G.) & CHASTEL (C.). — Intérêt diagnostique de la recherche des IgM sériques au cours des infections humaines à flavivirus. *Méd. Trop.*, 1984, 44, 41-47.
10. MAZAUD (R.), SALAUN (J. J.), MONTABONE (H.), GOUBE (P.) & BAZILLIO (R.). — Troubles neurologiques et sensoriels aigus dans la dengue et la fièvre à Chikungunya. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1971, 64, 22-30.
11. MYERS (R. M.), CAREY (D. E.), BANERJEE (K.), REUBEN (R.) & RAMAMURTI (D. V.). — Recovery of dengue type 3 virus from human serum and *Aedes aegypti* in South India. *Indian J. Med. Res.*, 1968, 56, 781-787.

12. MYERS (R. M.), THIRUVENGADAM (K. V.), KRISHNASW' AMY (S.), KALYANMASUNDARAM (V.) & JESUDASS (E. S.). — Isolation of dengue type 2 from a child with encephalitis: cause or coincidence. *Indian J. Med. Res.*, 1969, 57, 2030-2035.
13. PARC (F.), PICHON (G.), TETARIA (C.), LOUIS (F.) & LAIGRET (J.). — La dengue due au virus de type 4 en Polynésie française. I. Épidémiologie générale, aspects cliniques particuliers. *Méd. Trop.*, 1981, 41, 93-96.
14. PARC (F.), TETARIA (C.) & PICHON (G.). — La dengue due au virus de type 4 en Polynésie française. II. Observations biologiques liminaires sur quelques points précis d'épidémiologie et de physiopathologie. *Méd. Trop.*, 1981, 41, 97-102.
15. RAO (P.), KHASNIS (C. G.), RODRIGUES (F. M.), GUPTA (N. P.), SHAH (C. B.), GURU (P. Y.) & PINTO (B. D.). — Investigation of the 1975 dengue epidemic in Amalner town of Maharashtra. *Indian J. Med. Res.*, 1981, 74, 156-163.
16. RAO (P.), RODRIGUES (F. M.), NAMBLAPAN (M.), NAGARAJAN (M.), GHALSASI (G. R.), RODRIGUES (J. J.), PINTO (B. D.), RAO (M.) & GUPTA (N. P.). — Aetiology of the 1978 outbreak of encephalitis in Tirunelvi and other districts of Tamil Nadu. *Indian J. Med. Res.*, 1982, 76, 36-46.
17. RODHAIN (F.). — Les arboviroses du sud-est asiatique. *Med. Trop.*, 1981, 41, 63-71.
18. RODHAIN (F.). — Le diagnostic biologique des arboviroses ; réflexions et commentaires du biologiste. *Méd. et Mal. infect.*, 1983, 13, 212-221.
19. RODRIGUES (J. J.), SHAIKH (B. M.), SHENDARKAR (S. P.) & RAMDASI (S. G.). — Laboratory confirmed cases of japanese encephalitis in Maharashtra state. *Indian J. Med. Res.*, 1980, 72, 471-474.
20. SANGUNSERMSRI (T.), PHORNPHUTKUL (B. P. C.) & TANTACHAMRUM (P. K. J.). — Acute encephalopathy associated with dengue infection; conference on dengue hemorrhagic fever, current knowledge. *SEAMEO-Tropmed.*, Bangkok, 1976, 12.
21. SARKAR (J. K.), MONDAL (A.), CHAKARAVARTY (S. K.), CHATTERJEE (S. N.) & PAL (S. R.). — Isolation of dengue virus from the blood of a clinical case of encephalitis. *Indian J. Med. Res.*, 1969, 57, 1616-1620.
22. SEAL (S. C.). — The problem of viral encephalitis. *Journ. Ind. Med. Ass.*, 1980, 75, 183-187.
23. SREENIVASAN (M. A.), RODRIGUES (F. M.), VENKATESHAN (C. N.) & JAVARAM-PANIKAR (C. K.). — Isolation of dengue virus from Trichur district, Kerala state India. *Indian J. Med. Res.*, 1979, 69, 538-541.
24. SUMARMO-WULUR (H.), JAHJA (E.), GUBLER (D. J.), SUTOMENGGOLO (T. S.) & SULIANTI-SAROSO (J.). — Encephalopathy associated with dengue infection. *Lancet*, 1978, i, 449-450.
25. TIN (U.), MYO (A.), THAN NN (S. W. E.) & MIMIKHIN ROSEN (L.). — Dengue hemorrhagic fever with encephalitis symptoms; conference on dengue hemorrhagic fever current knowledge. *SEAMEO-Tropmed.*, Bangkok, 1976, 1.
26. UMENAI (T.), KRZYSKO (R.), BEKTIMIROV (T. A.) & ASSAAD (F. A.). — Japanese encephalitis: current worldwide status. *Bull. OMS*, 1985, 63, 625-631.
27. WULUR (H.), SUMARMO, JAHJA (E. C.), SETIAWAN (M.) & GUBLER (D. J.). — Differences in hematological presentation of various serotype of dengue virus in DHF. In Proceedings of the third National congress of Hematology and Blood Transfusion, 1980, Bandung.