Bull. Soc. Path. Ex.,
86, 1993, 7-11

Mots-clés : Dengue, Sérologie, Voyageurs, France.

Key-words: Dengue, Serology, Travellers, France.

Virologie

SIGNES CUTANÉS DE LA DENGUE

A propos de trois cas

Par E. CAUMES (*), C. SANTI (*), H. FÉLIX (*), F. BRICAIRE (*),
M. DANIS (*) & M. GENTILINI (*) (**)

Cutaneous signs of dengue fever. Three cases.

Summary: *We report three cases of dengue with cutaneous signs that were observed in three women returning from Asia (and that were confirmed by serology). The exanthem has common characteristics: progressive appearance beginning on thewer limbs, macula-type elementary lesion associated with purpura, evolution in one single upward spread, confluent lesions with intervals of healthy skin, palmoplantar affection, disappearance of the eruption in an average of ten days, association with conjunctivitis in three cases, pharyngitis in two, epistaxis in two and haematuria in one. The lesions spread to the trunk in one patient only and another patient had pruritus. None of the patients showed signs of a state of shock. According to WHO and, despite the existence of haemorrhages and of a purpura, the three cases reported here cannot be considered as being dengue haemorrhagic fever due to the absence of hemoconcentration. The two types of cutaneous signs observed during the fever are described and their physiopathology is discussed.*

Résumé : *Nous rapportons trois cas de dengue avec signes cutanés observés chez trois femmes au retour d'un séjour en Asie pour lesquels on a observé la concordance des résultats sérologiques. L'éruption cutanée est décrite en détail et les aspects observés sont confrontés aux données de la littérature. La physiopathologie des signes cutanés, leur valeur diagnostique et pronostique sont discutées.*

INTRODUCTION

La dengue est actuellement l'arbovirose la plus répandue dans la zone intertropicale. En France métropolitaine, les cas rapportés sont observés chez les voyageurs au retour de zone d'endémie (1, 5). La présence de signes cutanés est un argument du diagnostic.

Nous rapportons 3 cas de dengue avec signes cutanés observés au retour d'un voyage en Asie. L'aspect cutané de la dengue et sa physiopathologie sont discutés.

OBSERVATIONS

Trois femmes, de moyenne d'âge 27 ans, d'origine caucasienne, ont consulté dans notre service au retour de Thaïlande (n = 2), et d'Inde (n = 1). Aucune n'est vaccinée contre la fièvre jaune. Toutes bénéficient d'une chimioprophylaxie antipaludique par la chloroquine (n = 2), ou la méfloquine (n = 1).

Ces trois observations sont rapportées dans les figures 1, 2 et 3. Les éléments cliniques et biologiques principaux sont les suivants.

Fièvre élevée, d'une durée inférieure à 6 jours, avec rechute fébrile caractéristique 2 fois sur 3.

Symptômes d'accompagnement : frissons (n = 3), céphalées à prédominance péri-orbitaire (n = 3), myalgies intenses (n = 3), arthralgies (n = 2), asthénie durant 22 à 32 jours (n = 3), anorexie pendant 3 à 13 jours (n = 3), nausées (n = 3), vomissements (n = 3).

Atteinte muqueuse avec conjonctivite bilatérale (n = 3), pharyngite érythémateuse non purpurique (n = 2).

Manifestations hémorragiques : épistaxis (n = 2), hématurie (n = 1). Le signe du lacet n'a pas été recherché.

Éruption cutanée secondaire dont l'aspect est identique chez nos 3 patientes. Elle débute au niveau des extrémités des membres inférieurs, et s'étend vers le haut, au thorax (n = 1) et aux membres supérieurs (n = 2). L'apparition de l'éruption est contemporaine de la défervescence thermique (n = 2) ou de la rechute fébrile (n = 1). La lésion élémentaire est une macule érythémateuse, devenant purpurique au niveau des extrémités des membres inférieurs (n = 3). Une acrodigitopulpite érythémato-purpurique est observée chez une patiente au niveau de la pulpe des orteils. Les macules confluent en larges plaques laissant des intervalles de peau saine. Les paumes (n = 2) et les plantes (n = 3) sont atteintes. La face est respectée (n = 3). Cette éruption secondaire dure de 9 à 24 jours, et disparaît, sans desquamation, dans l'ordre inverse de son apparition. Une

(*) Département de Maladies Infectieuses, Parasitologie-Mycologie et Santé Publique, Hôpital de la Salpêtrière, 75014 Paris. Tél. : 45.70.28.60. Fax : 44.24.04.50.

(**) Manuscrit n° 1227. Accepté le 22 janvier 1993.

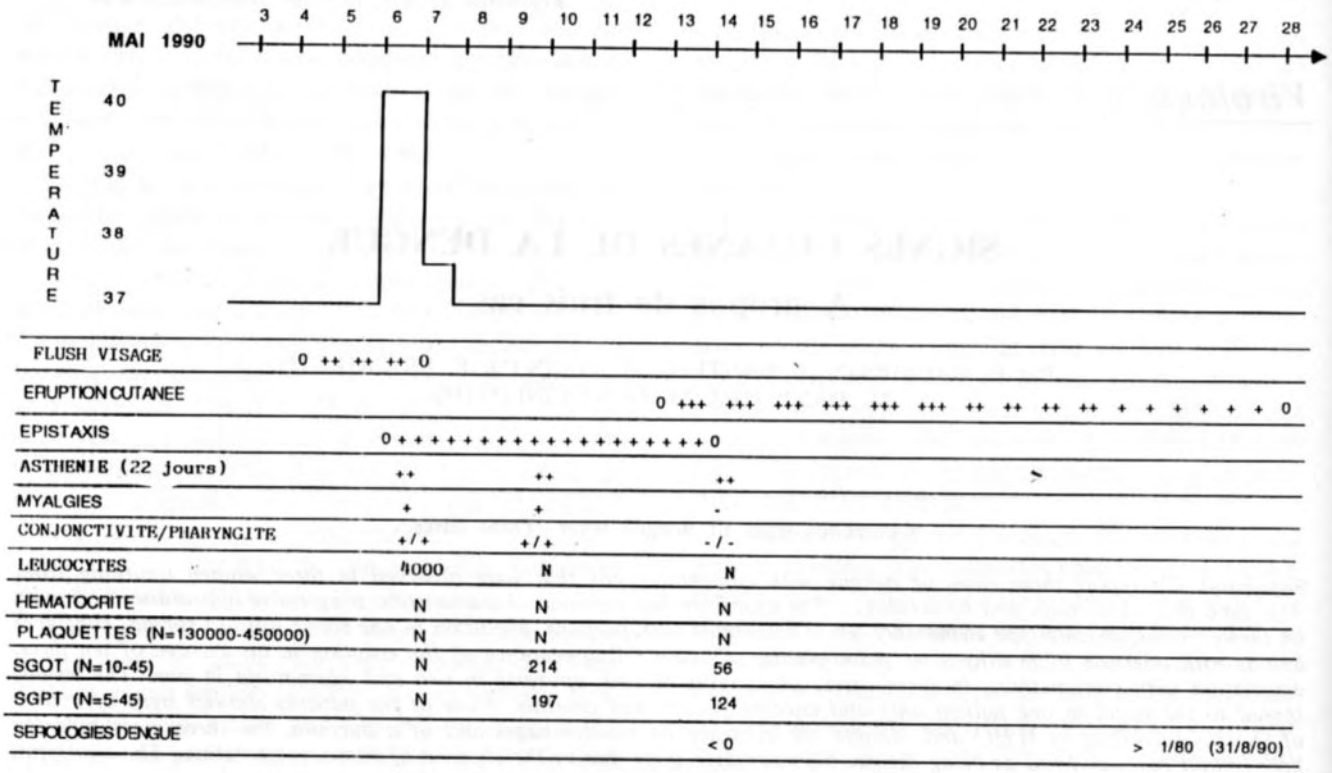


Fig. 1. — Mlle Catherine L., 30 ans, retour de Thaïlande le 7 mai 1990.

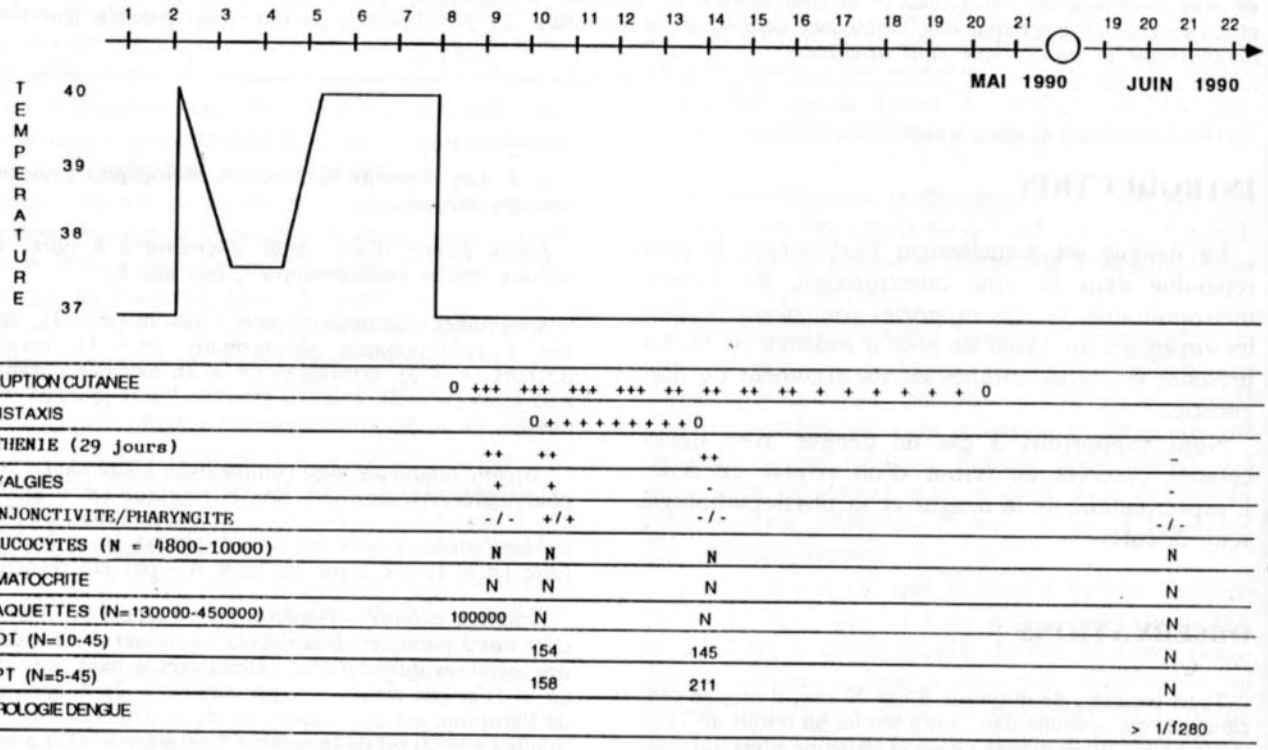
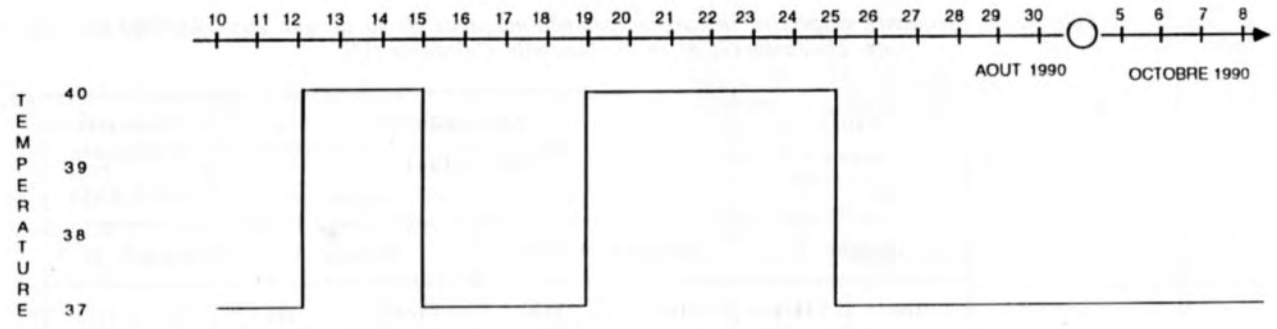


Fig. 2. — Mlle Stéphanie M., 24 ans, retour de Thaïlande le 5 mai 1990.

patiente se plaint d'un prurit et une autre de dysesthésie cutanée à type de picotements. L'une d'elles a présenté un exanthème fugace (inférieur à 24 heures) du visage, contemporain de la poussée thermique initiale (éruption précoce) quelques jours avant l'éruption secondaire.

Anomalies biologiques : leucopénie (n = 2), neutropénie (n = 2), thrombopénie (n = 2), cytolyse hépatique (n = 3), cholestase (n = 2). Une patiente a une hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique. Aucune ne présente d'hémoconcentration ou d'anomalie des tests cou-



ERUPTION CUTANEE	0 + +	++ ++ +++	++ ++ ++ + + + 0	
HEMATURIE			0 + + 0	
ASTHENIE (25 jours)	++	++	++	-
MYALGIES	+	+	-	-
CONJONCTIVITE/PHARYNGITE	+/-	+/-	-/-	-/-
LEUCOCYTES (N = 4800-10000)	1760	2560	3280	N
HEMATOCRITE	N	N	N	N
PLAQUETTES (N=130000-450000)	72000	N	N	N
SGOT (N=10-45)	185	480	131	N
SGPT (N=5-45)	108	484	353	N
SEROLOGIE DENGUE	< 0		> 1/80	> 1/80

Fig. 3. — Mlle Laurence B., 27 ans, retour d'Inde le 21 août 1990.

rants de la coagulation (TP, TCA, TT). L'étude plus exhaustive de la crase sanguine n'a pas été faite. Complément sérique, créatininémie, CPK, protidémie, ionogramme sanguin, protéinurie et virémie n'ont pas été dosés.

La réaction d'inhibition de l'hémagglutination pour les 4 virus de la dengue (Centre National et OMS de Référence pour les Arbovirus, Dr A. CHIPPAUX, Institut Pasteur, Paris) apporte un argument très favorable au diagnostic de dengue : séro-conversion (n = 2), taux d'emblée élevé des anticorps (n = 1), bien que l'on ait observé des réactions croisées pour les virus amaril, West-Nile, des encéphalites à tiques et japonaise.

DISCUSSION

Des cas sporadiques de dengue ont été rapportés chez le voyageur (1, 5, 10). Seule l'existence d'une virémie positive permet d'affirmer avec certitude la dengue, et d'identifier le type de virus en cause. La virémie n'a pas été recherchée chez nos 3 patientes mais son apparition précoce et sa durée courte expliquent sa fréquente négativité quand les malades sont vus tardivement comme c'est le cas dans notre étude. Le diagnostic de dengue repose donc sur le sérodiagnostic.

La fréquence des signes cutanés au cours de la dengue est variable d'une épidémie à une autre (tableau I). L'atteinte cutanée de la dengue se présente sous deux formes (4, 9, 10, 11, 17). L'éruption précoce est contemporaine de la phase d'invasion. Elle est présente dans 10 à 22 % des cas (7). Elle réalise une vasodilatation cutanée brutale, à type d'érythème fugace prédominant au niveau du visage et de la face supérieure du corps, disparaissant spontanément en moins de 48 heures (4, 9, 10, 17). Elle a été observée chez une de nos 3 patientes. L'éruption secondaire est concomitante de la réascension thermique (4), ou de la défervescence thermique (11, 17). Son aspect semble varier d'un malade à un autre au cours de la même épidémie (9). Elle est tantôt décrite comme un érythème diffus fait de macules plus ou moins confluentes (4, 9, 10, 11, 13), délimitant parfois des îlots de peau saine (13, 17), tantôt comme une éruption morbilliforme, maculopapuleuse (9, 10, 11, 17). La présence de pétéchies est inconstante (tableau I). Elles prédominent au niveau des extrémités des membres, surtout inférieurs (4, 9, 10, 11, 13, 17), et doivent faire rechercher des signes d'hémorragies muqueuses ou viscérales, et une hémoconcentration, argument en faveur d'une dengue hémorragique (12). Cette éruption peut être prurigineuse (4, 9, 10, 13, 17) et disparaître en desquamant (9, 10, 13, 17). Le mode d'extension des lésions est variable : localisation palmo-plantaire initiale et évolution centripète vers la racine des membres et le thorax (4), ou, au contraire, atteinte initiale du thorax puis secondairement de la face et des membres (11, 17). Dans nos 3 observations, l'apparition de l'éruption est contemporaine soit de la rechute fébrile soit de la défervescence thermique et son extension est centripète des extrémités aux racines des membres et au thorax. Une de nos patientes a un prurit.

La classification proposée par l'OMS en 1986 (12) distingue la dengue classique de la dengue hémorra-

Tab. I. — Fréquence respective des signes cutanéo-muqueux de la dengue aux Fidji (9), en Thaïlande (7, 8) et en Nouvelle Calédonie (13).

	Fidji 1975		Thaïlande 1962 - 1964				Nouvelle Calédonie 1988-1989
	Dengue 1		Dengue 1,2,3,4		Dengue 1		Dengue 1, 3
	Ire	IIre	Ire	IIre	Ire	Ire	Ire et IIre
Nombre malades	39*	26*	27**	55**	13+	25++	288*+
Exanthème	18 %	15 %	7.4 %	9.1 %	0	56 %	57 %
Pétéchies	13%	19 %	7.4 %	1.8 %	0	NS	48 %
Conjonctivite	9 %	0	0	9.1 %	NS	76 %	75 %
Pharyngite	NS	NS	100 %	72.7 %	NS	72 %	39 %
Epistaxis	31 %	33 %	3.7 %	3.6 %	0	NS	39 %

* malades hospitalisés (signes hémorragiques)
** enfants thaïlandais (dengue classique)
\+ enfants d'expatriés (dengue classique)
\+ + adultes américains et australiens (dengue classique)
*+ malades néo-calédoniens hospitalisés (dengue classique et dengue hémorragique)
Ire : dengue primaire
IIre : dengue secondaire
NS : non signalé dans l'étude

gique non pas sur l'existence de manifestations hémorragiques quelle que soit leur intensité mais sur la présence d'une thrombopénie et d'une hémoconcentration (augmentation de l'hématocrite de 20 % par rapport à la normale) au cours de la dengue hémorragique. Une discussion critique de la classification de l'OMS a déjà été faite par ROSEN (16) qui faisait aussi remarquer que cette distinction n'était justifiée par aucune donnée pronostique ou de pathogénie. En pratique, cette classification est en voie d'abandon.

L'association d'une éruption cutanée, d'algies diffuses et d'une fièvre au retour d'une région d'endémie de dengue est évocatrice de ce diagnostic. Les autres fièvres éruptives exotiques sont une infection par le virus Chikungunya (7, 8), West-nile, ou de la fièvre à phlébotomes (14, 15). Quant au virus O'Nyong Nyong, à l'origine d'un syndrome dengue like et d'une éruption d'évolution centrifuge des racines aux extrémités des membres, il est surtout présent en Afrique tropicale (14). Parmi les autres éruptions virales, on doit évoquer celle d'une rubéole (3). L'hypothèse d'une toxidermie à la méfloquine ou à la chloroquine a été évoquée mais la poursuite du traitement sans incident permet d'écarter cette éventualité.

La physiopathologie de l'atteinte cutanée de la dengue est mal connue. Deux études récentes ont montré que l'épiderme et le derme sont indemnes de toute lésion histologique (2, 6), l'éruption est plus prononcée lors d'une infection par le sérotype 4 (6), aucun isolement viral n'est possible à partir des biopsies cutanées même en phase virémique (6); les lésions histologiques observées se résument à une atteinte de la microvascularisation cutanée à type de vascularite (2, 6) avec œdème des cellules endothéliales, siège de la réplication virale, œdème périvasculaire, infiltration monocytaire et lymphocytaire, dépôt d'immunoglobulines et de fibrinogène sur les parois des vaisseaux. Ainsi l'atteinte cutanée paraît davantage résulter des conséquences immunologiques de l'infection virale (activation des cellules du système immunitaire entraînant une libération de médiateurs chimiques) que de l'action directe du virus. Aucune de nos patientes n'a eu de biopsie cutanée, mais l'une d'entre elles présentait des lésions d'acrodigitopulpite très évocatrices de vascularite.

La fréquence croissante des voyages dans le Sud-Est asiatique pourrait avoir augmenté le nombre de cas observés en France métropolitaine et doit conduire à prodiguer aux voyageurs des conseils de prévention simple (utilisation de moustiquaires, application de répulsifs) identiques à ceux concernant la prévention du paludisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. BASTIN (R.), RODHAIN (F.), FROTTIER (J.) *et coll.* — Dengues d'origine asiatique observées en France : 9 cas dont une à forme thrombopénique. *Ann. Med. Int.*, 1981, **132**, 106-108.
2. BHAMARAPRAVATI (N.). — Hemostatic defects in dengue hemorrhagic fever. *Rev. Infect. Dis.*, 1989, **11** (Suppl 4), S826-S829.
3. BUSTOS (J.), HAMDAN (A.), LORONO (M. A.), MONTERO (M. T.) & GOMEZ (B.). — Serologically proven acute rubella infection in patients with clinical diagnosis of dengue. *Epidemiol. Infect.*, 1990, **104**, 297-302.
4. CANIZARES (O.). — Dengue fever. In: *Clinical tropical dermatology*, pp. 354-355, Blackwell Scientific Publications Ed., Oxford, 1975.
5. CAUMES (E.), BELANGER (F.), BRUCKER (G.), DANIS (M.) & GENTILINI (M.). — Pathologie observée au retour de voyages en dehors de l'Europe. 109 observations. *Presse Med.*, 1991, **20**, 1483-1486.
6. DE ANDINO (R. M.), VASQUEZ BOTET (M.), GUBLER (D. J.) *et al.* — The absence of dengue virus in the skin lesions of dengue fever. *Int. J. Dermatol.*, 1985, **24**, 48-51.
7. HALSTEAD (S. B.), NIMMANITYA (S.) & MARGIOTTA (M. R.). — Dengue and Chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. II. Observations on disease in out patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, **18**, 972-983.
8. HALSTEAD (S. B.), UDOM SAKDI (S.), SINGHARAJ (P.) & NISALAK (A.). — Dengue and Chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. III. Clinical, epidemiological and virologic observations on disease in non-indigenous white persons. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, **18**, 984-996.
9. KUBERSKI (T.), ROSEN (L.), REED (D.) & MATAIKA (J.). — Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type infections with haemorragic manifestations in Fiji. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1977, **26**, 775-783.
10. MALISON (M. D.) & WATERMAN (S. H.). — Dengue fever in the United States. A report of a cluster of imported cases and review of the clinical, epidemiological and public health aspects of the disease. *JAMA*, 1983, **249**, 496-500.
11. MONATH (T. P.). — Dengue (and dengue hemorrhagic fever) in *Hunter's tropical medicine*, 6th ed. STRICKLAND G. T. Editor; 1984 W. B. Saunders Company, Philadelphie, Londres, Toronto.
12. OMS. — *La dengue hémorragique : diagnostic, traitement et moyens de lutte.* OMS, Genève, 1987, 68 p.
13. PERCHERON (O.). — *Épidémie de dengue 3 en Nouvelle-Calédonie. Étude épidémiologique, clinique et thérapeutique de 282 patients hospitalisés.* Thèse pour le doctorat en médecine, Faculté de Médecine Necker-Enfants-Malades, 1991.
14. REY (M.). — Les arboviroses exotiques : quels risques pour le voyageur? *Gaz. Med.*, 1990, **97**, 49-53.
15. RODHAIN (F.). — Les arboviroses du Sud-Est asiatique. *Méd. Trop.*, 1981, **41**, 63-71.
16. ROSEN (L.). — La pathogenèse de la dengue hémorragique : discussion critique des hypothèses actuelles. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1986, **79**, 342-349.
17. WATERMAN (S. H.) & GUBLER (D. J.). — Dengue fever. *Clin. Dermatol.*, 1989, **7**, 117-122.

Commentaire en séance : 12 février 1992

INTERVENTION DE M. RODHAIN

1. Le diagnostic de dengue pour ces 3 cas, a-t-il été porté par l'identification de souches virales isolées des malades ou seulement par la sérologie dont le résultat est toujours d'interprétation difficile et discutable? De plus seul l'isolement du virus permet d'identifier le sérotype en cause.

2. Pour l'étude clinique, il serait intéressant de se reporter aux données très complètes contenues dans la thèse de O. PERCHERON relative à une épidémie récente de Nouvelle Calédonie (réf. 13).

Réponse : L'isolement n'a pas pu être effectué en raison de l'hospitalisation trop tardive de nos malades. Le diagnostic est donc seulement sérologique.