

## Fièvre au retour de voyage: le diagnostic rapide de malaria et fièvre de Dengue

F. Bally, M.-J. Menétréy, P.-Y. Lovey, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion

### Malaria et fièvre de Dengue: symptômes et zones d'endémie similaires

La malaria et la fièvre de Dengue sont des causes fréquentes de fièvre au retour d'un voyage. Dans ces dernières 52 semaines, 185 cas de malaria (paludisme) et 172 cas de fièvre de Dengue ont été déclarés à l'OFSP (état au 18.02.2014).

Les deux infections sont transmises par des moustiques, *Anopheles* pour la malaria et *Aedes* surtout *A. aegypti* et *A. albopictus* (moustique tigre), dans les régions tempérées. Les régions de transmission des deux infections sont similaires (fig. 1).



**Figure 1:** Les deux lignes délimitent vers le nord et le sud la zone de survie potentielle des moustiques *Aedes aegypti*. Cette carte ne tient pas compte de l'extension d'*Aedes albopictus* (moustique tigre) qui peut exister dans les zones tempérées, y compris la Suisse, et en théorie transmettre la fièvre de Dengue.

Le nombre de cas de malaria en Suisse est en légère baisse, avec une majorité d'infections acquises en Afrique tropicale. Les cas de fièvre de Dengue ont augmenté. Une extension des régions infestées par les vecteurs peut être observée. La fièvre de Dengue est la cause de 7 à 45 % des fièvres au retour d'un voyage et une cause typique de fièvre après un voyage en Asie, souvent non diagnostiquée. La protection contre les piqûres d'insectes pendant les périodes d'activité des moustiques *Aedes*, le matin et vers le coucher du soleil, réduit le risque de fièvre de Dengue, mais aucune autre prévention protectrice fiable n'existe.

### Diagnostic de la malaria (paludisme)

Les symptômes débutent après une incubation de 8 à 25 jours, mais l'incubation peut durer jusqu'à 3 mois. Le diagnostic de la malaria reposait depuis plus d'un siècle sur la mise en évidence microscopique, de la présence intra-érythrocytaire des parasites, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*, sur le frottis sanguin. La lecture du frottis coloré (Giemsa) peut s'avérer fastidieuse. L'examen de la goutte épaisse, qui concentre les parasites, donne des résultats souvent faussement positifs, notamment avec un examinateur peu expérimenté. Des tests antigéniques ont émergé comme alternative efficace, rapide et économique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) exige qu'un test antigénique détecte fiablement 100 parasites, l'équivalent d'une parasitémie de 0.002 % ou d'une sensibilité de 95 % par rapport à la microscopie avec une spécificité de 90 % pour toute espèce de *Plasmodium* [1]. Le test cible une protéine riche en histidine (HRP2), spécifique pour *P. falciparum* et la lactate-déshydrogénase (pLDH), une enzyme propre à toute espèce de *Plasmodium*, ce qui permet de détecter toute espèce de *Plasmodium* pathogène avec un diagnostic spécifique pour la forme la plus dangereuse, *P. falciparum*.

### Diagnostic de la fièvre de Dengue

Les symptômes débutent après une incubation de 4 à 7 jours avec une phase virémique permettant le diagnostic par PCR durant les 5 premiers jours de maladie. La sérologie détecte les 4 sérotypes du virus (DENV1 à 4) et reste la méthode diagnostique la plus utilisée. Plusieurs jours sont nécessaires jusqu'au rendu du résultat pour ces deux méthodes. Les tests rapides développés récemment permettent un diagnostic sérologique en 30 minutes. Ils combinent un test antigénique avec le dépistage d'anticorps qui différencie entre IgM et IgG. L'antigène ciblé est une glycoprotéine spécifique, NS1, présente à une concentration décelable à partir du jour après le début des symptômes, jusqu'au 9<sup>ème</sup> jour [2]. En cas de primo-infection, les IgM spécifiques apparaissent à partir du jour 3 (50 % positifs entre les jours 3 et 5), fiablement à partir du jour 7 (80 % positifs au jour 5,

99 % au jour 10) et les IgG à partir des jours 10 à 14 de la maladie [3]. Un dépistage négatif en début de maladie nécessite un deuxième test 3 à 5 jours plus tard, en cas de suspicion haute d'infection. Des réactions croisées avec d'autres flavivirus (infection ou vaccination), notamment la fièvre jaune, la fièvre du Nil occidental (West Nile) et l'encéphalite japonaise, sont possibles.

### Stratégie de diagnostic rapide en cas de fièvre au retour de voyage

La fièvre est le symptôme qui guide la démarche diagnostique pour la malaria et la fièvre de Dengue, deux infections cliniquement similaires, présentes souvent ensemble dans les mêmes régions tropicales. Un diagnostic rapide de malaria est important, car il permet un traitement précoce et prévient des complications d'une infection potentiellement sévère et dangereuse. Le diagnostic rapide de la fièvre de Dengue est utile, car il permet d'abréger le nombre de procédures diagnostiques et de réduire le traitement empirique au traitement symptomatique d'une maladie souvent, mais pas toujours, bénigne. L'utilisation des tests rapides réduit le temps jusqu'au diagnostic, de deux heures pour la malaria [4] et de plusieurs jours pour la fièvre de Dengue.

Les laboratoires de l'ICHV effectuent maintenant, pour toute demande de malaria, les deux tests rapides (malaria et Dengue) sur les sites de Monthey, Aigle, Martigny, Sion et Viège. L'examen de microscopie pour recherche de malaria est toujours réalisé en parallèle et permet, le cas échéant, de diagnostiquer l'espèce et de déterminer et de suivre la parasitémie. Les résultats de Dengue sont confrontés à la sérologie traditionnelle (IgG et IgM).

### Précautions et limites

Il est important de répéter un test de malaria initialement négatif après 24 - 48 heures, pour détecter une malaria débutante avec une faible charge parasitaire.

Une malaria est improbable à moins de 7 jours depuis l'exposition, tandis qu'une fièvre de Dengue devient rare au-delà du 8<sup>ème</sup> jour depuis la dernière exposition (le retour). Tous les pays endémiques pour la malaria le sont en principe aussi pour la fièvre de Dengue. Certaines régions sont exemptes de malaria mais endémiques pour la fièvre de Dengue, notamment le nord du Mexique, toute la côte est du Brésil, ainsi que le continent australien (Queensland). Le risque de malaria est faible en Chine. De rares cas autochtones de Dengue ont été récemment observés aux sud des Etats-Unis (côte des Caraïbes) et en France (côte de la Méditerranée).

Le test rapide de la fièvre de Dengue peut s'avérer encore négatif dans les 7 premiers jours de la maladie. Jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour, une PCR peut alors être utile. Une 2<sup>ème</sup> sérologie peut être effectuée, idéalement 10 à 14 jours plus tard et au plus tôt au 10<sup>ème</sup> jour de la maladie. En cas de ré-infection avec un autre sérotype de virus de la Dengue, d'infection précédente avec un autre flavivirus (fièvre jaune, encéphalite japonaise, fièvre du Nil occidental (West Nile)) ou, plus important dans nos contrées, une vaccination contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise, les IgM peuvent être absentes et les IgG déjà présentes (réaction croisée). L'infection peut alors être détectée par PCR ou antigène en début de maladie et sérologiquement par une montée significative et rapide des IgG, déjà à partir du 2<sup>ème</sup> jour de maladie.

### Références

- [1] Moutatcho JC, Goldring JPD. Malaria rapid diagnostic tests: challenges and prospects. J. Med. Microbiol. Oct.2013;62(Pt 10):1491-505.
- [2] Wang SM, Sekaran SD. Evaluation of a commercial SD dengue virus NS1 antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay kit for early diagnosis of dengue virus infection. J. Clin. Microbiol. Aug.2010;48(8):2793-7.
- [3] Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organisation (WHO); 2009.
- [4] Rossi IA, D'Acremont V, Prod'Hom G, Genton B. Safety of falciparum malaria diagnostic strategy based on rapid diagnostic tests in returning travellers and migrants: a retrospective study. Malar. J. 2012;11:377.

### Tarif

Malaria : position 3535.00 (9 points)  
Fièvre de Dengue : position 3041.00 (33 points)

### Personnes de contact

Dr Pierre-Yves Lovey pyves.lovey@hopitalvs.ch  
Pr. Nicolas Troillet nicolas.troillet@hopitalvs.ch  
Dr Gérard Praz gerard.praz@hopitalvs.ch  
Dr Frank Bally frank.bally@hopitalvs.ch