



CHU Yalgado Ouédraogo



4 – 6 Octobre 2017/ Marseille (France)

Facteurs associés à la dengue sévère à Ouagadougou (Burkina Faso)

Sondo K.A, Diendéré E.A, Diallo I, Zoungrana J, Poda A,
Gnamou A, Sawadogo M, Ouédraogo SM, Ouédraogo/Traoré R

Service des maladies infectieuses et tropicales/CHU Yalgado Ouédraogo/Ouagadougou/BF



Introduction

- ▶ Dengue: arbovirose la plus répandue et 1^{ère} cause de fièvre hémorragique dans le monde.
- ▶ dengue sévère: fréquence : 500 000 cas de DHF et DSS/an et de 20 000 décès/an
- ▶ **Fréquences sous-estimées en Afrique**
 - ▶ Connaissance insuffisante / praticiens de santé
 - ▶ Manque ou insuffisance dans la surveillance continue
 - ▶ Difficultés diagnostiques (insuffisance ou absence de TDR et PCR)
 - ▶ Dengue sévère: peu d'études ou absence?
 - ▶ Facteurs de risque?

Bhatt, S. et al. Nature (2013).

Jaenisch, T. et al. Emerg. Infect. Dis. (2014).



Introduction: facteurs de risque

- ▶ Plusieurs études chez l'enfant, mal élucidés chez l'adulte
- ▶ Facteurs de risque de DH ou DSS:
 - ▶ Age
 - ▶ Sexe féminin
 - ▶ Présence de signes neurologiques, digestifs,
 - ▶ Dengue secondaire,
 - ▶ DENV-2
 - ▶ Présence de comorbidités cardio-vasculaires
 - ▶ Diabète
 - ▶ Asthme
 - ▶ Hypo-albuminémie
 - ▶ Altérations des fonctions hépatiques ou rénales,
 - ▶ Thrombopénie (inférieure à 40 000?)
 - ▶ Allongement du Temps de céphaline activée?
 - ▶ élévation du fibrinogène.....

Anders, K. L. et al. Am. J. Trop. Med. Hyg. (2011)

Pang, J. et al., Sci. Rep. (2017).

Toledo, J. et al. PLoSNegl. Trop. Dis. (2016).

Amâncio, F. F. et al. PloS One. (2015)



Justification – Objectifs



▶ Au Burkina Faso

- ▶ Cas de dengue rapporté en 2013,-2016 à Ouagadougou
- ▶ Circulation des 3 sérotypes Pays: (V Ride, Tarnagda)
- ▶ DENV-2 en 2016 : 1561 probables/20 décès cas rapportés dans les grandes villes (Ouagadougou,)
- ▶ Insuffisance et coût élevé des TDR (15 et 30 euros) → accessibilité limitée: sous notification des cas

▶ Justification de l'étude/Objectif

- ▶ Prévalence et facteurs de risque dengue sévère mal connus en Afrique
- ▶ Complications+++++++ au cours des épidémies
- ▶ Etudier les prévalences et les facteurs de risque de survenue de la dengue sévère

Tarnagda, Z. et al. IJMIR. (2014).

Ridde, V. et al. Infect. Dis. Poverty. (2016)



Patients et méthode

- ▶ Etude transversale : comparaison cas /témoins
- ▶ Période: Octobre 2015 à Janvier 2017
- ▶ Lieu: 15 structures de santé de la ville de Ouagadougou
 - ▶ Niveau tertiaire: CHU Yalgado Ouédraogo, CHU Blaise Compaoré, CHU CDG
 - ▶ Niveau secondaire: 4 hôpitaux de district
 - ▶ Structures privées (confessionnelles ou non): 8
- ▶ Choix des structures privées: Disponibilité TDR dengue SD Bioline Duo :Ag NSI du virus et anticorps IgG/IgM sur sérum, plasma ou sang total.



Patients et méthode



- ▶ **Critères d'inclusion:** patients présentant une dengue documentée sur la base de TDR positif (AgNSI et/ou IgM positif)
- ▶ **Critères de non inclus:**
 - ▶ TDR positifs qu'aux IgG Dengue ancienne
- ▶ **Recueil des données sociodémographiques, médicaux et biologiques:**
 - ▶ Partir des dossiers patients et au laboratoire
 - ▶ sur une fiche de collecte



Patients et méthode: Définitions opérationnelles

- ▶ **Dengue sévère (définition OMS 2009):** au moins un des critères suivants:
 - ▶ Fuite plasmatique = hémococentration, hématoците > à 45% et ou accumulation liquide dans une séreuse
 - ▶ Hémorragie sévère = hémorragie diffuse et/ou abondante avec déglobulisation nécessitant une transfusion sanguine.
 - ▶ Hyper-transaminasémie = ALAT > 1000 ou **ASAT > 1000?**
 - ▶ Troubles de la conscience: Score de Glasgow < 14
 - ▶ Insuffisance rénale aiguë = créatininémie > **120 micromoles/litre**
 - ▶ Thrombopénie = plaquettes < **20 000 éléments/mm³.**
- ▶ **Cas de dengue primaire = patients avec IgG négatifs.**
- ▶ **Paludisme = GE ou TDR paludisme positif**



Patients et méthode: analyse statistique

- ▶ Logiciels Epi info7/SPSS: Description variables quantitatives qualitatives
- ▶ FDR ont été étudiés chez les plus de 15 ans
- ▶ **Analyse univariée** : lien entre dengue sévère et variables d'intérêt
 - ▶ Test de Chi 2 ou Fischer pour les variables qualitatives
 - ▶ présentés en Odds Ratio ajustés avec IC à 95% et degré de significativité.
- ▶ **Analyse multivariée** par régression logistique:
 - ▶ Inclusion de toutes les variables ayant un $p < 0,20$ en analyse univariée
 - ▶ Régression logistique avec sélection descendante des variables
- ▶ Seuil d'erreur $\alpha \leq 5\%$.



Résultats

Données générales

- ▶ **Patients inclus : 835**, du 1^{er} octobre 2015-31 janvier 2017
- ▶ **Pic de l'épidémie 2016**: Novembre 2016 (38,5%)
- ▶ **Sites de PEC des patients**:
 - ▶ les structures privées (495 ; **59,3%**),
 - ▶ le CHU-YO (218 ; **26,1%**),
- ▶ **Patients hospitalisés: 97,8%**
- ▶ **Dengue confirmée par un AgNSI positif: 609 (75%)**
- ▶ **Dengue sévère: 245 patients (30,2%)**
- ▶ **Décès : 24 (9,8%)** des cas sévères





Résultats

Caractéristiques sociodémographiques

- ▶ **Age** médian des patients = 30,5 ans [1 à 83]
 - ▶ ≤ 15 ans = 93 patients (11,4%)
 - ▶ 16-30: 325; 39,27%
 - ▶ 31-45; 223 (27,3%)
 - ▶ 46-60: 114 13,9%
- ▶ **Sexe** masculin: 427/826 patients (51,7%); sexe ratio = 1,07.
- ▶ **Niveau d'études** supérieur au secondaire: 464 patients (60%)

Activités socio-professionnelles : salariés des secteurs publics ou privés 263 (35,4%) suivis des élèves/étudiants 251 (33,8%),



Résultats

Antécédents – Comorbidités – Maladies intercurrentes

Caractéristiques	Effectif	%
HTA	71/811	8,8
Diabète	30/811	3,7
Hémoglobine S connue	26/811	3,2
Antécédent d'asthme 20/811	20/811	2,5%
Antécédent de dialyse	10/346	2,9
Grossesse	25/408	5,9
Hépatite C (Anticorps sérique anti-VHC positif)	2/811	0,25
Hépatite B (Antigénémie Hbs positive)	13/811	1,6
Paludisme avec GE ou TDR positif	183/811	22,6
Automédication	274/696	39,4
Traitements concomitants		
Antipaludiques	267/374	71,4
Anti biotique	73/292	25
Prise d'AINS	40/291	13,8

Résultats



► Classification selon la sévérité de la dengue

- Dengue sans signe d'alerte : **272 patients (33.5%)**
- Dengue avec signe d'alerte : **294 patients (36.3%)**
- Dengue sévère : **245 patients (30,2%)**

► Critères de sévérité

- Fuite plasmatique (hématocrite $> 45\%$ et accumulation liq) = 56 patients **(7%)** ;
- Choc hypovolémique = 11 patients (1,4%)
- Hémorragie sévère = 86 patients **(28,0%)** ;
- Thrombopénie inférieure à 20 000 plaquettes/mm³ = 37 patients (4,6%) ;
- ALAT > 1000 = 14 patients (1.7%),
- ASAT > 1000 = 29 patients (3,6%),
- Encéphalopathie: = 52 patients **(6,4%)**
- Insuffisance rénale aigue (créatininémie $> 120\mu\text{mol/l}$) = 106 patients **(13,0%)**



Dengue sévère chez les moins de 15 ans

- ▶ Dengue sévère = 10/85 (11,8%)
- ▶ Paludisme : 20 patients dont 3 cas de dengue sévère
- ▶ En analyse univariée
 - ▶ Age de moins de 15 ans: **risque plus élevé** par rapport à l'adulte (OR=3.50 [1.77- 6.92])
 - ▶ Mais pas de différence entre les groupes d'âges définis: < 6 ans, 6-10 ans, 10-15 ans



Résultats

Facteurs associés à la dengue sévère chez l'adulte

Caractéristiques	Dengue sévère, N = 726		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Non N = 491	Oui N = 235	OR, IC95%	p	OR, IC95%	p
Sexe						
Féminin	269 (55.0)	85 (36.2)	Ref		Ref	Ref
Masculin	220 (45.0)	150 (63.8)	2.15 (1.56 - 2.97)	<u>< 0,0001</u>	2.34 (1.68-3.27)	<u>< 0,0001</u>
HTA						
Non	457 (93.0)	198 (84.3)	Ref		Ref	
Oui	34 (7.0)	37 (15.7)	2.51 (1.53 - 4.11)	<u>0,0001</u>	2.50 (1.48-4.23)	<u>0,0006</u>
Hémoglobinoses						
Non	480 (97.8)	221 (94.0)	Ref		Ref	
Oui	11 (2.2)	14 (6.0)	2.76 (1.23 – 6.18)	<u>0,01</u>	3.19 (1.38-7.38)	<u>0,006</u>
Diabète						
Non	476 (97.0)	220 (93.6)	Ref		Ref	
Oui	15 (3.0)	15 (6.4)	2.16 (1.03 – 4.50)	<u>0,03</u>	1.89 (0.86-4.18)	0,11

Résultats

Facteurs associés à la dengue sévère chez l'adulte

Caractéristiques	Dengue sévère, N = 726		Analyse univariée		Analyse multivariée		
	Non N = 491	Oui N = 235	OR, IC95%	p	OR, IC95%	p	
Dengue primaire	Non	473 (96,3)	218 (92,8)	Réf		Ref	
	Oui	18 (3,7)	17 (7,2)	2.04 (1.03 -4.05)	0,03	2.14 (1.04-4.40)	0,03
AINS	Non	469 (95.5)	218 (92.8)	Réf		Ref	
	Oui	22(4.5)	17 (7.2)	1.66 (0.86-3.19)	0,12	1.47 (0.74-2.94)	0,26
Age	16 - 30	221 (45.0)	104 (44.3)	Ref			
	30 - 60	230 (46.9)	107 (45.5)	0.98 (0.71- 1.37)	0.94	---	---
	61 - 90	40 (87.1)	24 (10.2)	1.27 (0.73 – 2.22)	0.39		
Paludisme associé	Non	378 (77.0)	185 (78.7)	Réf		---	---
	Oui	113 (23.0)	50 (21.3)	0.90 (0.62 - 1.31)	0,59		
Asthme	Oui	481 (98.0)	230 (97.9)	Réf		---	---
	Non	10 (2.0)	5 (2.1)	1.04 (0.35 – 3.09)	0,93		

Discussion



Prévalence de la dengue sévère

- ▶ Proportion élevée dans cette étude (30,2%)
 - La plupart des études: classification 1997 moins sensible que 2009*
 - Meilleure connaissance dengue clinique et biologique*
 - Responsabilité de la DENV-2: virulente: épidémies de dengue sévère en Asie du Sud-Est.*
- ▶ Dengue hémorragique (28%) se rapprochent des résultats d'études → Prévalences autour de 23% de DH (Méta-analyse)

WHO. (2017)

Guo, C. et al.; *Front. Cell. Infect. Microbiol.* (2017)

Amarasinghe, A. et al.; *Emerg. Infect. Dis.* (2011)



Discussion



- ▶ Associations dengue sévère avec :
- ▶ **sexe M**: femme + à risque nombreux études; Prédilection génétique? **Il existe un lien entre race et dengue sévère.**
- ▶ **Hémoglobine S** : rares publications, mais relation possible: Activation macrophages/occlusion cellules endothéliales = fuite plasmatique
- ▶ **HTA** : lien établi: comorbidités cardiovasculaires/dengue sévère ++ études .Altérations organiques préalables
- ▶ **Diabète** : aggravation atteinte rénale/hépatique pré-existante.
- ▶ **Infection primaire** : rapporté auteur et remet en cause la théorie de l'hypothèse de la facilitation immunologique

Pang, J. et al.; Sci. Rep. (2017).

imonta, D. et al. IJID (2009)

Htun, N. S. N. et al. PLoSNegl. Trop. Dis. (2015)

Tee, H. P. et al. Med. J. Malaysia (2009).

Discussion



Limites de l'étude

- ▶ Biais d'information : bilan patient non standardisé, au début
- ▶ Biais de sélection : sites choisis / disponibilité du test, variables comme HTA, diabète moins représentées / niveau socio-économique élevé population étude
- ▶ Biais de classement: diagnostic dengue/TDR, rupture de ces TDR en pleine épidémie, faux positifs pour patients sans AgNSI et faux négatif /défaut du titrage des IgG=ss notification
- ▶ Cependant: une première étude sur un effectif grand pour la recherche de facteurs associés en Afrique subsaharienne





Conclusion

- ▶ Les facteurs de risque de la dengue sévère ont été jusque-là peu étudiés en Afrique de l'Ouest.
- ▶ Identification , autres facteurs de risque, leur prévalence:
- ▶ Surveillance particulière , des patients à risque
- ▶ Prise en charge spécialisée précoce des patients à risque
- ▶ Réduire la fréquence des complications et de décès lié à la dengue au cours épidémies en Afrique



MERCI



Aedès aegypti

- **Comité d'organisation
GISPE (Dr Rey Jean Loup,
Dr milliléri JeanMarie..)**
- **Au SCAC de l'Ambassade
de France à Ouagadougou**
- **Dr DIENDERE Eric Aranud**
- **Aux responsable des sites
de l'étude**
- **A tous ceux qui ont
participé à l'étude**