

4. Matsubara T, Tsuji T, Miyama A, Yamaguchi H, Funabiki T. Mutagenicity of bile and pancreatic juice from patients with pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatogastroenterology* 1995;42: 113-6.
5. Deziel DJ, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW, Silverman ML. Management of bile duct cysts in adults. *Arch Surg* 1986;121:410-5.
6. Ishibashi T, Kasahara T, Yasuda Y, Nagai H, Makino S, Kanazawa K. Malignant change in the biliary tract after excision of choledochal cyst. *Br J Surgery* 1997;84:1687-97.
7. Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999; 126: 939-44.
8. Goto N, Yasuda I, Uematsu T, Kanemura N, Takai S, Ando K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 10 years after the excision of congenital extrahepatic biliary dilation. *J Gastroenterol* 2001;36:858-62.
9. Fujisaki S, Akiyama T, Miyake H, Amano S, Tomita R, Fukuz Tsubaki K, et al. A case of carcinoma associated with the remained intrapancreatic biliary tract 17 years after the primary excision of a choledochal cyst. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1655-9.
10. Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:207-2.

La dengue : une cause rare d'hépatite aiguë diagnostiquée dans la région parisienne

La dengue est une arbovirose transmise à l'homme par un moustique domestique femelle de type *Aedes*. L'homme représente à la fois le principal réservoir naturel pour les virus et de disséminateur de la maladie. Autrefois limitée à l'Asie du Sud Est où le virus sévit de façon endémique, la dengue ne cesse de s'étendre à l'océan indien, au Pacifique Sud, dans toute la zone inter-tropicale et en Amérique du sud. La dengue classique, encore appelée « grippe tropicale », bien que fort invalidante n'est pas dangereuse et régresse spontanément en 3 à 4 jours. Sa forme hémorragique qui représente environ 1 % des cas de dengue dans le monde est extrêmement sévère notamment chez les enfants de moins de 15 ans chez qui le pronostic vital peut être en jeu. Il n'existe actuellement ni traitement spécifique ni vaccin. L'atteinte hépatique au cours d'une infection par le virus de la dengue est fréquente puisqu'une cytolysé hépatique est notée dans environ 65 % des cas.

Nous rapportons un cas d'hépatite aiguë en rapport avec le virus de la dengue diagnostiquée dans la région parisienne chez un homme de retour du Sri Lanka.

Observation

Un homme de 45 ans d'origine sri lankaise était hospitalisé en septembre 2004 pour la prise en charge d'une cytolysé hépatique diagnostiquée au retour d'un séjour d'un mois au Sri Lanka. Trois jours après son retour, le malade présentait un syndrome fébrile. Dans ses antécédents, on notait un diabète non insulino-dépendant traité et équilibré par Metformine depuis plusieurs années. Le tableau clinique associait un syndrome pseudo-grippal avec fièvre à 39°C, des myalgies et arthralgies diffuses, des céphalées frontales et une diarrhée aqueuse. L'examen clinique était normal en dehors d'une hépatalgie à la palpation. Il n'y avait pas d'ictère, pas de signe d'insuffisance hépato-cellulaire ni d'hypertension portale, pas d'éruption cutanée, pas de trouble de la conscience, pas de syndrome hémorragique. Aucune prise médicamenteuse en dehors du traitement anti-diabétique était notée.

Les résultats des examens biologiques étaient les suivants : activité sérique de l'ASAT à 5 fois la limite supérieure de la normale (N), de l'ALAT à 5 N, de la GGT à 12 N, l'activité des phosphatases alcalines et la bilirubinémie étant normales, de même que la numération formule sanguine. La vitesse de sédimentation était à 13 mm à la première heure et la C-réactive protéine à 68 mg/l. Le taux de prothrombine était à 100 %. La recherche des marqueurs sériques d'infection par les virus de

l'hépatite A (IgM anti-virus A), de l'hépatite B (AgHBs, IgM anti-HBc), de l'hépatite C (anticorps anti-virus C, ARN du virus C par PCR), de l'hépatite E, le cytomégalo virus, les virus *herpes simplex*, le virus d'Epstein-Barr et le virus de l'immunodéficience humaine était négative. La goutte épaisse et le frottis sanguin éliminaient un accès palustre et la sérologie de la leptospirose était négative. Les anticorps anti-noyaux, anti-muscles lisses, anti-mitochondries et anti-réticulum endoplasmique n'étaient pas détectables dans le sérum. L'échographie abdominale était normale. La sérologie de la dengue montrait des anticorps anti-dengue de type IgM et IgG confirmant ainsi le diagnostic d'infection aiguë à flavivirus. Une recherche d'ARN viral sérique par PCR n'a pas été réalisée. L'évolution était rapidement favorable en quelques jours sur les plans clinique et biologique avec normalisation des taux sériques de transaminases.

Discussion

La dengue est l'arbovirose la plus fréquente dans le monde avec une incidence annuelle de 100 millions de cas dont 250 000 de fièvre hémorragique à l'origine d'environ 25 000 décès annuels [1]. Initialement endémique uniquement en Asie, depuis la fin des années 1980 l'infection par le virus de la dengue s'est répandue de façon rapide aux îles du Pacifique sud, aux Caraïbes et à l'Amérique latine. Les raisons de cette expansion endémique sont complexes et multifactorielles, liées entre autres à l'urbanisation non contrôlée et à la croissance démographique, à l'absence de contrôle de développement du vecteur de la maladie, aux changements climatiques et aux catastrophes naturelles, à l'évolution du virus et à l'augmentation des voyages internationaux [2].

Dans notre observation, bien que le diagnostic n'ait pas été confirmé par la recherche d'ARN sérique, la présence d'IgM rend le diagnostic très probable. L'infection par le virus de la dengue se caractérise par l'apparition d'IgM spécifiques à partir du 4^e ou 5^e jour de fièvre et par une apparition des IgM au bout de 7 à 10 jours d'évolution. On distingue 4 sérotypes différents du virus de la dengue et l'absence d'immunité croisée entre ces sérotypes permet des infections successives chez un même individu. En cas de ré-infection, les IgM réapparaissent à des taux moins élevés par rapport à la primo-infection et peuvent même être absents dans certains cas alors que le taux d'IgG augmente très rapidement durant la phase aiguë. L'absence d'ARN sérique ne permet pas d'éliminer le diagnostic, la PCR n'étant sensible qu'en tout début d'infection, au cours des premiers jours.

En pratique courante en France et en Europe, le diagnostic est le plus souvent évoqué devant la notion d'un retour récent, de moins de 2 semaines, d'une zone d'endémie (Asie, Amérique du Sud puis plus rarement Afrique) et, posé devant l'apparition soit d'IgM spécifiques, soit l'augmentation d'un facteur 4 du taux d'IgG sur 2 prélèvements réalisés à 15 jours d'intervalle [3].

Bien que longtemps sous-estimé, le rôle du foie dans l'infection par le virus de la dengue ne fait aucun doute. De Souza et al. [4] ont publié une série de 1585 malades vivant dans l'état de Rio de Janeiro ayant une infection aiguë symptomatique par le virus de la dengue confirmée sérologiquement. Soixante-cinq pour cent d'entre eux avaient initialement une élévation des taux sériques de transaminases, 43,1 % n'ayant qu'une élévation isolée des ASAT, 1,8 % une élévation isolée des ALAT et 20,3 % une élévation des ALAT et des ASAT. Une activité sérique des ASAT et des ALAT de 3 à dix fois la limite supérieure de la normale était rapportée. Les transaminases se normalisaient chez tous les malades dans un délai de 30 à 45 jours. Une des caractéristiques de l'atteinte hépatique par le virus de la dengue est l'élévation plus importante de l'activité des ASAT par rapport à celles des ALAT. Cette particularité pourrait être favorisée par la libération d'enzymes musculaires secondaires à l'atteinte des myocytes par le virus.

Des travaux récents ont montré que le foie était l'un des organes cibles du virus et que l'hépatocytes était un site principal de la réplication virale. Ainsi, Couvelard et al. [5] ont rapporté les résultats d'une analyse histologique hépatique autopsique chez un malade décédé suite à une infection aiguë par le virus de la dengue compliquée d'une hépatite aiguë et d'une rupture splénique. Ces constatations ont ainsi permis d'éclaircir les mécanismes de l'atteinte hépatique. Il était noté des foyers de nécrose hépatocytaire lobulaires non systématisés, bien limités, au sein desquels on trouvait un infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire peu abondant. En périphérie des foyers de nécrose, il était noté des hépatocytes en apoptose suggérant que cette destruction localisée des hépatocytes résultait d'une programmation de mort cellulaire pouvant correspondre à un mécanisme de protection vis-à-vis de l'agent viral. Le reste du parenchyme était normal en dehors de discrets infiltrats inflammatoires portaux. L'hépatocyte est probablement le principal site de réplication virale, l'étude immuno-histochimique ayant retrouvé l'antigène viral préférentiellement dans les hépatocytes en apoptose cernant les foyers de nécrose, alors que l'antigène viral n'était pas retrouvé dans les cellules de Küpffer ni dans les cellules endothéliales ou sinusoidales.

L'augmentation de l'activité sérique des transaminases, principalement celle de l'ASAT, est associée à la sévérité de l'infec-

tion. L'importance de la cytolysé hépatique est un facteur prédictif précoce de développement d'une fièvre hémorragique [6]. De même, la sévérité de l'atteinte hépatique pourrait dépendre de la virulence et du tropisme hépatocytaire de la souche virale et des caractéristiques génétiques de l'hôte. Ainsi, plusieurs cas d'hépatites aiguës fulminantes avec un taux élevé de mortalité ont été rapportés, principalement chez les enfants et les adultes jeunes [7].

L'infection par le virus de la dengue est donc une étiologie de cytolysé hépatique prédominant sur les ASAT et doit être évoquée chez tout sujet présentant une fièvre de retour d'un séjour en zone d'endémie [8]. La sévérité de l'atteinte hépatique pourrait conditionner le pronostic de l'infection et le passage vers la fièvre hémorragique.

Gilles MACAIGNE (1), Eric FROGUEL (2),
Félicia DAVID (2), Renaud DEPLUS (1)

(1) Service d'hépatogastroentérologie ;

(2) Service de médecine infectieuse,
Hôpital de Lagny-Marne-la-Vallée, Lagny-sur-Marne.

RÉFÉRENCES

- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002;324:1563-6.
- Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:33-42.
- Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005;353:924-32.
- De Souza LJ, Alves JG, Ribeiro Nogueira RM, Gicovate Neto C, Assed Bastos D, Wallace da Silva Siqueira E, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: Analysis of 1,585 cases. *Braz J of Infect Dis* 2004;8:156-63.
- Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, Drouet MT, Vachon F, Hénin D, et al. Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. *Hum Pathol* 1999;30:1106-10.
- Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997;176:313-21.
- Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:467-71.
- Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005;12:312-8.