MACULOPATHIE ET FIÈVRE DENGUE

JELLAB B, FARDEAU C*, LEHOANG P**

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente de 20 ans qui s'est présentée avec une baisse profonde de l'acuité visuelle bilatérale survenue lors de son séjour en Martinique, 15 jours après un épisode fébrile lié à la dengue. L'examen ophtalmologique effectué 1 mois plus tard a montré une perte du reflet maculaire des 2 yeux avec un oedème maculaire objectivé par la tomographie par cohérence optique. La sérologie de la dengue était positive. L'aspect chronique post-infectieux de l'oedème maculaire nous est apparu exceptionnel au vue de la littérature dans le contexte de cette arbovirose à laquelle est exposée deux cinquièmes de la population mondiale. Un traitement médical par de l'interféron alpha 2a a été administré avec une régression totale de l'oedème maculaire et une récupération rapide mais partielle de l'acuité visuelle après 12 jours du traitement.

ABSTRACT

The authors report a case of a 20 year old female who presented a bilateral decrease in vision. Detailed history revealed that 15 days before the onset of symptoms, the patient presented a dengue fever during her stay in Martinique. On initial examination, the fundus exam revealed a bilateral loss of foveal reflection. The optical coherence tomography demonstrated the macular edema and the dengue serology was postive. The patient received an interferon2a-based therapy. The macular edema disappeared and we noticed a partial but fast improvement of visual acuity 12 days after the treatment initiation.

MOTS CLÉ

Immunomodulateurs, Maculopathie, Sérologie virale, Tomographie par cohérence optique

KEYWORDS

Immunomodulators, maculopathy, Optical Coherence Tomography, viral serology

.....

* *Service d'ophtalmologie, groupe hospitalier PITIE-SALPETRIERE, Paris-FRANCE*

Submitted; Apr 2, 2012
Accepted: Aug 14, 2012

INTRODUCTION

La fièvre dengue est la plus fréquente arbovirose humaine transmise par une piqûre de moustique et largement répandue dans les régions tropicales et subtropicales. Le mécanisme physiopathologique est mal connu. Une participation auto-immune a été évoquée (1). Elle se traduit par une forte fièvre, des céphalées, myalgies et arthralgies. Les manifestations ophtalmologiques sont rares mais potentiellement graves surtout en cas d'atteinte du segment postérieur de l'oeil. Elles peuvent être spontanément résolutives ou donner lieu à des séquelles définitives. Elles sont principalement représentées par des hémorragies sous conjonctivales et intrarétiniennes, des nodules cotonneux et des maculopathies (2). Le traitement des manifestations oculaires est variable et dépend de la sévérité des atteintes rétiniennes et peut aller d'une simple surveillance à l'utilisation des immunosuppresseurs (3).

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente âgée de 20 ans, originaire et résidente en Martinique, sans antécédents pathologiques particuliers, qui s'est présentée avec une baisse profonde de l'acuité visuelle (AV) bilatérale survenue 15 jours après un épisode fébrile lors de son séjour en Martinique. Un mois plus tard l'examen ophtalmologique montrait toujours une AV effondrée chiffrée à compter les doigts P10 au niveau des deux yeux, un tonus oculaire normal et un segment antérieur sans particularité. L'examen du segment postérieur a montré une perte de reflet maculaire des 2 yeux, sans oedème papillaire ni vascularite ni foyer choriorétinien. L'examen général était sans particularité.
Le Flaremeter a montré un Tyndall protéique normal: 7,2 photons/millisecondes à l'oeil droit (OD) et 6,7 à l'oeil gauche (OG) pour une normale inférieure à 8.

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine n'a pas objectivé d'anomalies de la fluorescence, notamment pas de diffusion maculaire de la fluorescéine aux temps tardifs (*Fig. 1 et 2.a.b.c*). L'angiographie au vert d'indocyanine était sans particularité. La tomographie par cohérence optique (OC 3 Scanner, Zeiss-Humphrey Instruments, San Leandro, CA, USA) a montré un oedème maculaire cystoïde (OMC) bilatéral (OD: central foveal thickness à 352 microns; mean foveal thickness à 360+/-44 microns et OG: central foveal thickness à 351 microns; mean foveal thickness à 368+/-49 microns), avec un respect de la ligne des photorécepteurs (*Fig. 1 et 2.d*). L'électrorétinogramme (ERG) champ total a montré une activité scotopique et photopique normale, par contre l'ERG multifocal a objectivé des anomalies maculaires avec une diminution de l'amplitude de l'onde P1 de façon bilatérale (à 0,5% entre les 2° et 10° centraux et à 1 % entre les 10° et 15°) et un pic fovéolaire altéré (Fig. 3 et 4.d). Le champ visuel Humphrey 10.2 et 24.2 a objectivé des déficits relatifs centraux avec à l'OD une déviation moyenne (MD) à -2,57dB +/- 1,78 dB et un seuil fovéolaire à 24 dB et à l'OG une MD à -5,93 +/- 2,04 dB et un seuil fovéolaire à 30 dB (*Fig. 3 et 4.b*).

Le champ visuel de Goldmann a trouvé un scotome central bilatéral au II/1. L'électro-oculogramme (EOG) était normal avec un rapport d'Arden à 211% au niveau de l'OD et à 234% au niveau de l'OG (*Fig. 3 et 4.c*). Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont objectivé une amplitude diminuée discrètement avec une onde P100 au damier 15' à 6,9 μV (OD) et à 7,4 μv (OG) et un temps de cumulation retardé avec une onde P100 au damier 30' à 127 ms (OD) et à 130 ms (OG). Les sérologies de toxoplasmose, toxocarose, syphilis, HSV, HTLV1, VIH, HAV, HBV, HBC, brucellose, bartonellose et borréliose étaient négatives. La sérologie de Dengue était positive par l'IgM capture ELISA test. Le quantiferon était négatif. La numération formule sanguine et plaquette était normale. La vitesse de sédimentation (VS) 1 heure était à 22 mm. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) était à 121 U/l et le lysozyme à 12 mg/l. L'électrophorèse des protéines(EEP) sériques a montré une légère hypergammaglobulinémie à 17,6 g/l.

La recherche des anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, anticardiolipine IgG, anti Beta 2 glycoprotéine 1 de type IgG, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et l'anticoagulant lupique étaient négative. Le dosage de l'homocystéine était normal.

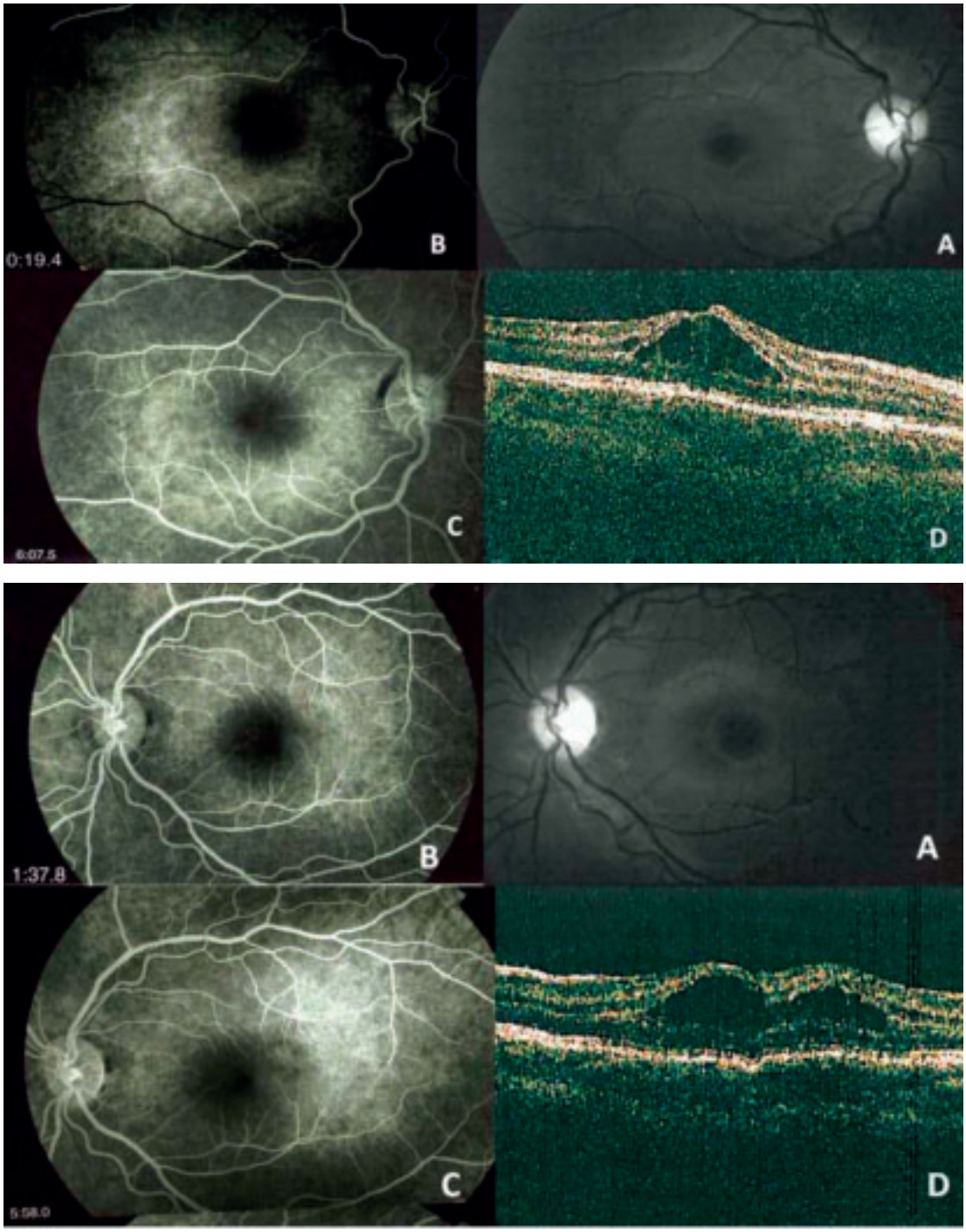
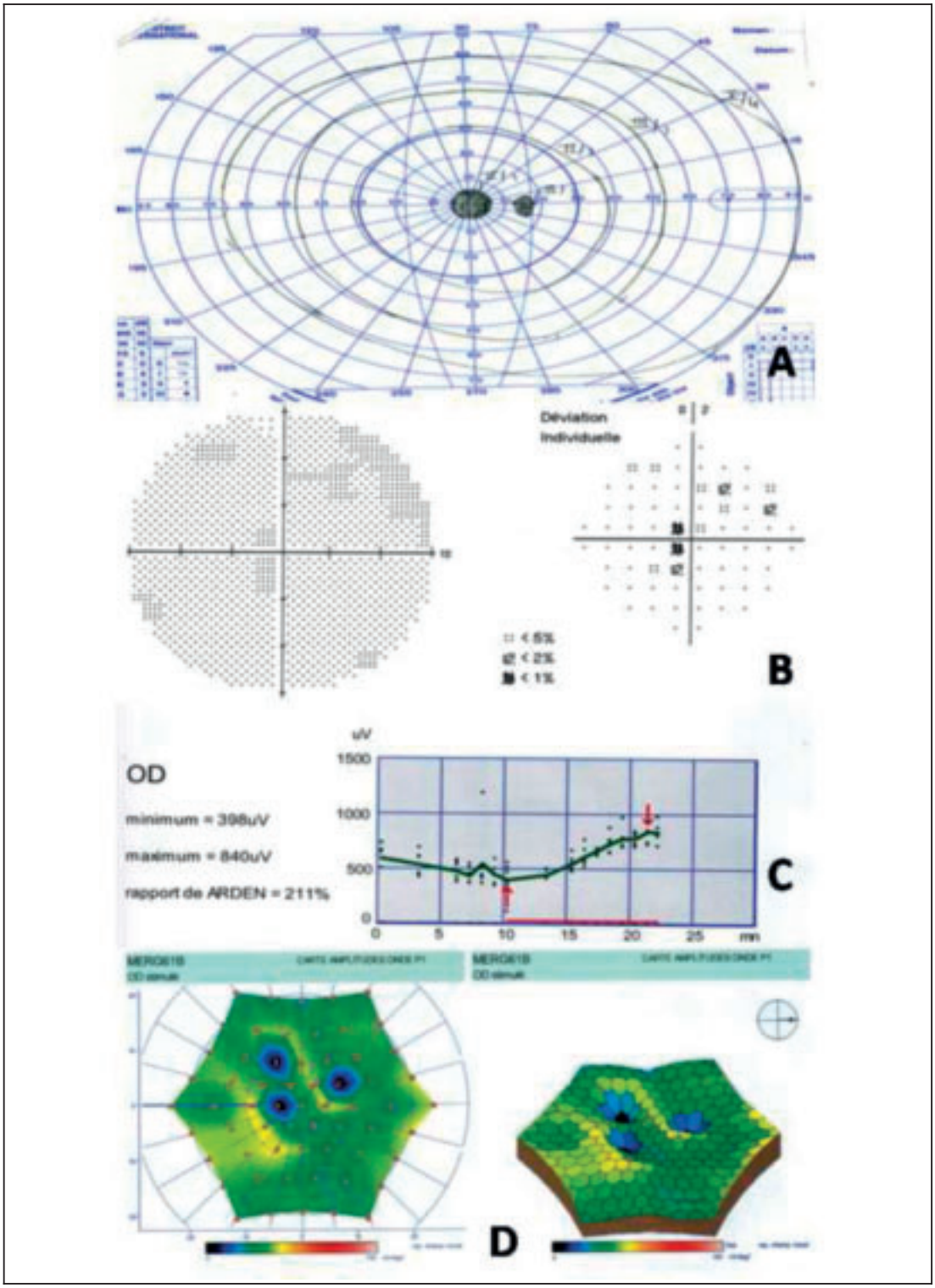


Fig. 1 et 2: Oedème maculaire cystoïde sans diffusion angiographique des 2 yeux. Le cliché vert (A) ne révèle pas d'anomalies du pôle postérieur. La séquence angiographique, temps précoce (B) et temps tardif (C) n'ont pas montré d'anomalies de la fluorescence. L'OCT maculaire montre un OMC avec atteinte de la rétine interne et relative épargne de la rétine externe (D).


A
Déviation
individuelle
B
OD
minimum = 398uV
maximum = 840uV
rapport de ARDEN = 211%
uV
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
mn
C
D

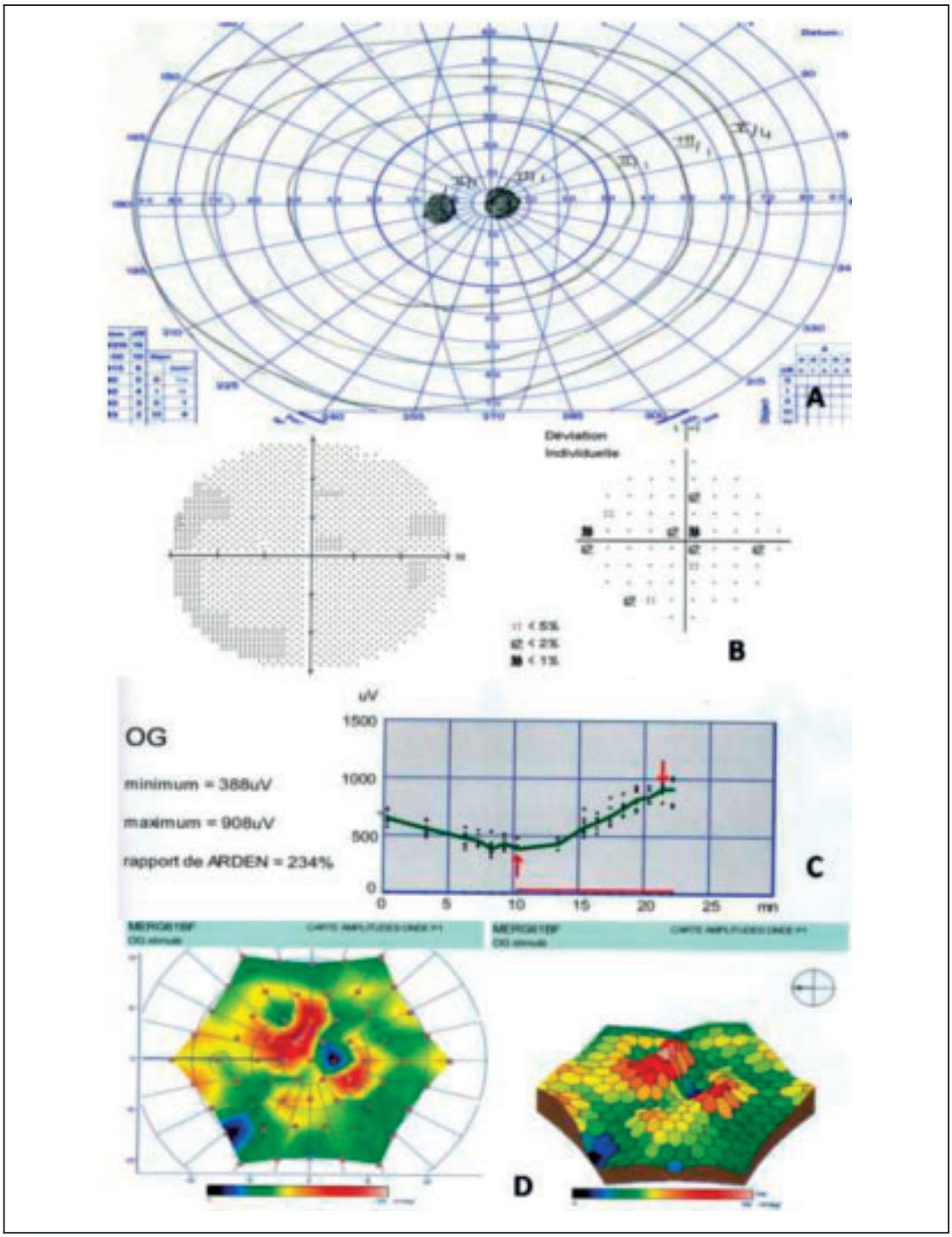


Fig. 3 et 4: Examens électro-physiologique des 2 yeux. Champ visuel de Goldmann (A): scotome central au II/1. Champ visuel Humphrey 10.2 (B), échelle de gris et PSD: scotomes relatifs centraux. EOG (C): atteinte fonctionnelle de l'épithélium pigmentaire. ERG multifocale (D): anomalies maculaires centrales.

Le bilan thyroïdien, hépatique et de l'hémostase étaient sans particularité. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) orbito-encéphalique avec injection de gadolinium et le scanner thoracique étaient sans particularité. La ponction lombaire avec électrophorèse du liquide céphalo-rachidien (LCR) et dosage des IgG a montré une normoprotéinorachie sans synthèse intrathécale d'IgG. L'examen cytologique et microscopique du LCR était normal ainsi que les cultures qui étaient négatives. La recherche de sarcoïdose par biopsie des glandes salivaires accessoires et scanner thorax est restée négative. Au terme de ce bilan étiologique, le diagnostic de maculopathie oedémateuse chronique bilatérale compliquant la maladie de dengue était retenu. Compte tenu de la profondeur et la bilatéralité de la BAV et de la persistance de l'oedème maculaire survenu après un contexte infectieux, un traitement par l'interféron alpha 2a à la dose de 3 million UI x 3 / semaine a été mise en route pendant une durée de 6 semaines. L'évolution a été marquée par une amélioration de l'AV à 4/10 P2 après 12 jours avec régression totale de l'oedème maculaire cliniquement et sur L'OCT (*Fig. 5.a.b*). Le contrôle clinique après 13 mois d'évolution a été marquée par la persistance de quelques déficits relatifs centraux au champ visuel Humphrey 10.2 avec à l'OD une MD à -2,27 +/-1,57 dB et un seuil fovéolaire à 32dB et à l'OG une MD à -2,72+/- 1,55 dB et un seuil fovéolaire à 35 dB.

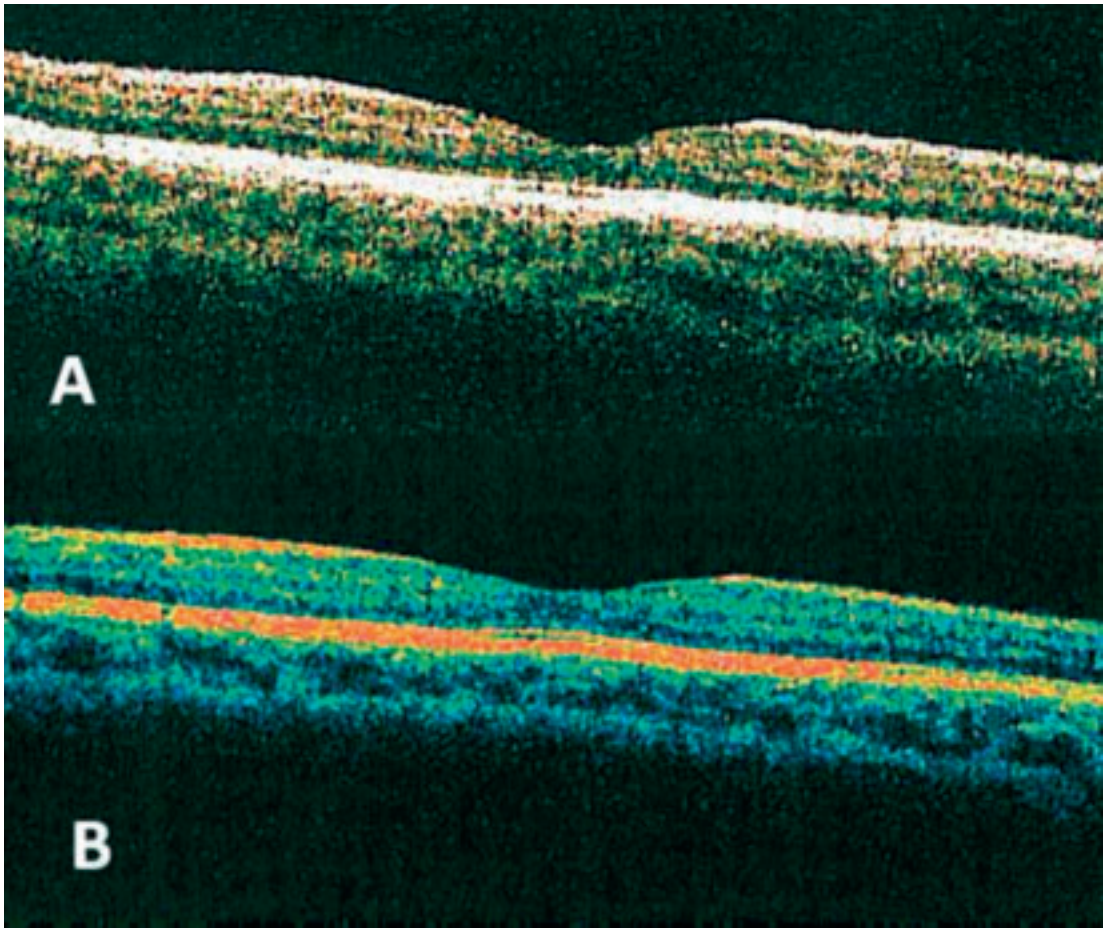


Fig. 5 (A): oeil droit (B) oeil gauche: OCT maculaire à 2 semaines de l'administration du traitement médical qui montre une régression totale de l'OMC avec respect de la ligne des photorécepteurs.

DISCUSSION

La dengue largement répandue dans les régions tropicales et subtropicales, est devenue ces dernières décennies un sujet important de préoccupation de santé publique. Depuis un demi-siècle, une recrudescence des épidémies de cette pathologie a été constatée, en Asie et dans l'ensemble du continent Américain. On estime aujourd'hui que deux cinquièmes de la population mondiale sont exposés à cette maladie et que 100 millions de personnes sont touchées dans le monde chaque année (4).
Les virus de la dengue appartiennent au genre Flavivirus, famille des Flaviviridæ. On en distingue actuellement 4 sérotypes avec mises en évidence de nombreuses recombinaisons génétiques. Ils sont transmis à l'homme par des moustiques du genre Aedes femelles (5).

Le mécanisme physiopathologique de cette maladie est mal connu. Une participation auto-immune a été évoquée. La diversité des atteintes cliniques au cours de cette pathologie est le résultat d'une invasion virale directe suivi d'un processus auto-immun complexe. L'invasion virale des cellules endothéliales, dendritiques, monocytes et hépatocytes est responsable d'une apoptose et d'un dysfonctionnement cellulaire. Ce processus peut être suivi par une réponse immunitaire aberrante qui résulte de l'inversion du ratio CD4/CD8 et une hyperproduction des cytokines. L'hyperproduction de l'interleukine 6 peut être responsable d'une formation d'auto-anticorps contre les plaquettes et les cellules endothéliales. La physiopathologie des manifestations oculaires hémorragiques et exsudatives sous conjonctivales et rétiniennes, peut être due à un excès de perméabilité capillaire généralisée associé à une dysfonction endothéliale, une destruction des plaquettes et des troubles de la coagulation (2).
La dengue est une maladie généralement bénigne bien qu'invalidante, mais qui peut se compliquer de formes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital, surtout chez des personnes fragilisées. Les manifestations ophtalmologiques de la dengue sont rares. Elles peuvent être spontanément résolutives ou donner lieu à des séquelles définitives. Elles sont principalement représentées par des lésions des annexes oculaires sous formes d'hémorragie sous conjonctivale pétéchiale ou diffuse et des lésions du segment postérieur de l'oeil (6-9). Ces lésions postérieures sont variables et peuvent être responsables d'une baisse profonde de l'acuité visuelle qui récupère partiellement (1,2,10-13). Ont été décrites des lésions hémorragiques rétiniennes superficielles, punctiformes ou en flammèches, des maculopathies exsudatives, des altérations de l'épithélium pigmentaire (AEP) maculaire, des nodules cotonneux et exsudats du pôle postérieur, des dilatations et tortuosités vasculaires, un oedème rétinien diffus, une hyalite, une névrite optique et une neuropathie optique ischémique (*tableau 1*). Hsien-Wen et al. (14) estiment la prévalence de maculopathie liée à la dengue de 10% dans sa série de 197 patients.

Dans notre cas, nous avons noté la présence d'un oedème maculaire bilatéral isolé qui a regressé totalement avec des séquelles fonctionnelles. Les examens complémentaires sont indispensables surtout pour le diagnostic et le pronostic des lésions du segment postérieur de l'oeil liées à la dengue (12,13,15).

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine permet d'évaluer les atteintes du segment postérieur surtout d'origine vasculaire. La particularité angiographique de notre cas est la présence d'un oedème maculaire sans diffusion de la fluorescéine. Gass (16) avait décrit de rares cas d'épaississements rétiniens mais sans aucune diffusion angiographique, sans en expliquer l'origine. Gaucher et al. (17), ont décrit aussi cette entité clinique et ont expliqué cette discordance entre l'aspect OCT et l'aspect angiographique de ces oedèmes par 4 hypothèses: 1) il peut ne pas s'agir d'un oedème et pourrait alors s'agir d'un rétinoschésis maculaire 2) la barrière hématorétinienne est rompu mais la fluorescéine serait une molécule trop petite pour refléter les mouvements protéiques dans la rétine 3) absence de rupture de la barrière hémato-rétinienne donc l'accumulation de liquide dans la rétine peut être purement intracellulaire 4) les clichés tardifs n'ont pas été assez tardifs. L'OCT permet de bien étudier la région maculaire. Il peut objectiver un oedème maculaire, une AEP maculaire, un amincissement des couches maculaire externe et une discontinuité de la ligne des photorécepeteurs qui a

Tableau 1: *Résumé de la littérature des manifestations oculaire de la dengue*

Auteurs	*Patients*	*Manifestations oculaires*
Spitznas, 1978 (9)	1F	Hémorragie maculaire bilatérale
Wen et al.1989 (10)	14F 10M	Hémorragie maculaire: 10 Maculopathie: 7 Hémorragie rétinienne: 5 Hémorragie péripapillaire: 3 Hyalite: 2 Œdème rétinien diffus: 1 Névrite optique: 1 Neuropathie optique ischémique: 1
Haritoglou et al. 2000 (7)	2	Hémorragie intrarétinienne Altération de l'épithelium pigmentaire (AEP) maculaire Nodule cottoneux
Haritoglou et al. 2002 (8)	1F	Maculopathie exsudative bilatérale Hémorragies en flammèches
Cruz Villegas et al. 2003 (15)	1M	Effusion uvéale bilatérale
Lim et al. 2004 (5)	5F 1M	Lésions blanchâtres intrarétinienne AEP rétinien Hémorragies punctiformes
Siqueira et al. 2004 (11)	1M	Hémorragies rétiniennes Nodules cotonneux maculaire
Harpreet et al. 2006 (2)	60	Hémorragie sous conjonctivale: 50 Hémorragie rétinienne superficielle: 3 Nodules cotonneux: 3 Dilatation et tortuosités vasculaires: 2 Exsudats + nodules cotonneux + hémorragies rétiniennes: 2
Hsien-Wen et al. 2007 (14)	27 yeux de 16 patients	Maculopathie
Bacsal 2007 (1)	71 yeux de 41 patients	Hémorragie rétinienne: 32 Périphlébite: 32 Engainement artériolaire: 3 Tâches rétiniennes jaunâtres: 20 Œdème fovéolaire rond: 11 Œdème papillaire: 8 Papillite: 10 Nodule cottoneux AEP: 12 Précipités intrarétiniennes: 1 Hémorragie du vitré: 1
Loh et al. 2008 (6)	10 yeux de 6 patients	Lésions jaunâtres fovéolaire
Mendes et al. 2009 (13)	3 patientes	Maculopathie
Teoh et al. 2010 (12)	41 patients	Maculopathie

une valeur pronostic importante. Teoh et al. (12) ont rapporté dans leur série de 41 patients porteurs de dengue que l'OCT a montré 3 types de maculopathies: 1) un épaississement rétinien diffus; 2) un oedème maculaire cystoïde et 3) un épaississement fovéolaire. Ils ont souligné aussi l'intérêt prédictif de l'OCT sur le pronostic visuel des patients avec maculopathie liée à la dengue par l'analyse des couches maculaire externe et la continuité de la ligne des photorécepeteurs. Pour Mendes et al. (13), l'OCT maculaire a montré des zones d'hyper réflectivité rétinienne et un amincissement de l'épaisseur maculaire à un stade tardif de la maladie. Chez notre patiente, l'OCT 3 Time-domain a permis de visualiser cette accumulation de liquide intra-rétinien avec respect de la ligne des photorécepteurs.

Le diagnostic biologique de dengue repose sur les modifications de l'hémogramme qui retrouve fréquemment une leuco-thrombopénie, une légère augmentation de la C reactive protein, une cytolyse hépatique et musculaire modé-

rée. Il faut rechercher une augmentation de l'hématocrite et de la protéinémie qui signe une hémoconcentration, signe d'une fuite plasmatique. L'analyse biologique par les méthodes directes ont permis l'identification et le typage du virus mais qui restent aléatoires par la faible durée de la virémie. Les techniques directes par PCR (polymerase chain reaction) et ELISA avec AC monoclonaux sont positives en phase précoce. Le diagnostic sérologique est basé sur la présence d'IgM spécifiques dans le liquide céphalorachidien et la présence d'IgM sériques accompagnées d'IgG dans le premier sérum ou lors d'un second prélèvement (4).

A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique de la dengue. Les antalgiques prescrits en général sont ceux à base de paracétamol, les antiagrégants plaquettaires et les anti-inflammatoires étant contre-indiqués en raison du risque hémorragique. Le traitement des manifestations oculaires est variable et dépend de l'acuité visuelle et de la sévérité des atteintes surtout celles du segment postérieur de l'oeil et peut aller d'une simple surveillance à l'utilisation des immunosuppresseurs.

La corticothérapie, contre-indiquée en phase aigue, est préconisée en l'absence d'infection active, parfois à forte dose. Blavier et al. (3) ont utilisé une corticothérapie générale pour un cas de maculopathie bilatérale, après la phase aigüe, pendant 2 mois mais sans succès. Dans la série de Bascal et al. (1), parmi 28 cas avec uvéite postérieure active, 12 patients ont reçu un traitement médical à base de corticothérapie à forte dose initiale, associée dans 3 cas à des immunoglobulines polyvalentes et 12 patients ont reçu des injections péri-oculaires ou intra-oculaires de corticoïdes. Le suivi de ces patients a montré l'installation de déficits maculaires campimétriques permanents malgré un traitement à forte dose, expliqué selon les auteurs par leur mauvaise AV initiale. Les immunosuppresseurs sont indiqués selon la littérature dans les maculopathies rebelles à la corticothérapie à forte dose (6-11). Dans notre cas, l'utilisation des immunomodulateurs en première intention pendant 6 semaines a permis une amélioration rapide mais partielle de l'AV avec régression totale de l'OMC sur l'OCT.

Harpreet et al. (2), ont rapporté dans leur étude que tous les patients avec altération du segment postérieur de l'oeil à type d'hémorragies rétiniennes superficielles, nodules cotonneux et exsudats ont récupéré une AV normale au bout de 2 à 8 semaines sans recours à aucun traitement spécifique. Par contre dans les cas de maculopathie sévère, les patients conservent souvent des scotomes séquellaires même à 2 ans de leur atteinte initiale, malgré la résolution clinique de la maladie (12). Selon Bacsal et al. (1), 63% des patients ont gardé des scotomes central ou paracentral. Dans notre cas, l'évolution clinique de notre patiente a été marquée par une récupération rapide de son AV sous interféron alpha 2a après 12 jours de traitement mais la récupération est restée partielle après 13 mois de l'atteinte maculaire.

La prévention reste le moyen le plus sur pour contrôler les épidémies de dengue aggravées par le développement des échanges internationaux, en particulier, par le commerce de pneus usagés, qui est le mode de dissémination principal de cette espèce à travers le monde (5). Des moyens spécifiques préventifs et thérapeutiques sont au stade de recherche (4).

CONCLUSION

La dengue est la plus fréquente arbovirose humaine. Les manifestations ophtalmologiques au cours de cette pathologie sont rares avec fréquentes séquelles campimétriques définitives. Le traitement des manifestations oculaires dépend de la sévérité des atteintes rétiniennes. Les immunomodulateurs apparaissent comme une option thérapeutique intéressante dans les cas de maculopathie chronique bilatérale compliquant un état infectieux sévère.

RÉFÉRENCES

(1) Bacsal KE, Chee SP, Cheng CL, Flores JV – Dengue-associated maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125: 501-10.

(2) Harpreet KK, Saloni B, Mary J, Jai X – Ocular manifestations of dengue fever in an East Indian epidemic. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 741-6

(3) Blavier B, Agboton G, Delbarre M, Bullet J, Lussato M, Leduc C, Crépy P, Froussart-Maille F, Rigal-Sastourné J – Une rétine de dengue: à propos d'un cas clinique. *SFO* 2011; Paris, France

(4) Durand JP, Couissinier P, Tolou H. La dengue: bientôt en Europe du Sud? *La revue du praticien* 2003; 53: 1403-10

(5) Lim WK, Mathur R, Koh A, Yeoh R, Chee SP – Ocular manifestations of dengue fever. *Ophthalmology* 2004; 111: 2057-64
(6) Loh BK, Bacsal K, Chee SP, Cheng BC, Wong D – Foveolitis associated with dengue Fever: a case series. *Ophthalmologica.* 2008; 222: 317-20.
(7) Haritoglou C, Scholz F, Bialasiewicz A, Klauss V – Okuläre Manifestation bei *Dengue-Fieber* 2000; 97: 433-6
(8) Haritoglou C, Dotse SD, Rudolph G, Stephan CM, Thurau SR, Klaub V – A tourist with dengue fever and visual loss. *Lancet* 2002; 360: 1070.
(9) Spitznas M – Macular haemorrhage in dengue fever (author's transl). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1978; 172: 105-7
(10) Wen KH, Sheu MM, Chung CB, Wang HZ, Chen CW – The ocular fundus findings in dengue fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1989; 5: 24-30
(11) Siqueira RC, Vitral NP, Campos WR, Orefice F, De Moraes Figueiredo LT – Ocular manifestations in dengue fever. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 323-7
(12) Teoh SC, Chee CK, Laude A, Goh KY, Barkham T – Optical coherence tomography patterns as predictors of visual outcome in dengue-related maculopathy. *Retina.* 2010; 30: 390-8.
(13) Mendes TS, Sobrinho EF, Rosa AA, dos Anjos LM, da Costa GM, Souza Gda S, Gomes BD, Saito CA, da Silva Filho M, Silveira LC – Dengue maculopathy: visual electrophysiology and optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol.* 2009; 119: 145-55.
(14) Hsien-Wen Su D, Bacsal K, Soon-Phaik Chee SP, Policarpio Flores JV, Lim WK, Ching-Li Cheng B, Aliza Hee-Eng Japet – Prevalence of Dengue Maculopathy in Patients Hospitalized for Dengue Fever. *Ophthalmology.* 2007; 114: 1743-7.
(15) Cruz-villegas V, Berrocal AM, David JL – Bilateral choridal effusions associated with dengue fever. *Retina* 2003; 23: 576-8
(16) Gass JD. Macular dysfunction caused by retinal vascular diseases. In: Mosby, editor. Streoscopic Atlas of macular diseases diagnosis and treatment. St Louis: A.S. Patterson; 1996. p. 490-2
(17) Gaucher D, Saleh M, Sauer A, Speeg-Schatz C, Bourcier T, Gaudric A – oedèmes maculaires sans diffusion angiographique. *J Fr ophtalmol.* 2009; 32: 314- 9

.....

Adress for correspondence:
JELLAB Badr
Boite postale 20303 Allal Elfassi, 40055
Marrakech-Maroc
Email: jellab_badr@yahoo.fr