

Manifestations hémorragiques & Physiopathogénèse de la dengue

Médecin en chef X. DeParis

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Praticien hospitalier N°1 de la dengue
(CESPA antenne Marseille)

et

O. Cassar, S. Matheus, B. Murgue.

Rappel (1)

4 virus : DENV 1, 2, 3, 4

Vecteurs : *Aedes*

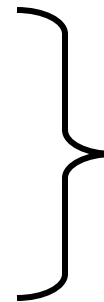
K n ð h pi ð nj ð `

Dengue primaire

Dengue secondaire

Dengue tertiaire

Dengue quaternaire



Infection ou dengue
secondaire ou multiple

Rappel (2)

Prévention

Lutte anti-vectorielle : seul moyen

Pas de vaccin

Q dno omq gion`i kc n` `sk nh`io oji

Pas de traitement spécifique

Importance épidémiologique

Population exposée : 2,5 milliards

Incidence annuelle : 50 à 100 millions

Incidence cas sévères : 500.000

Fréquence ~ 0,5 p.100

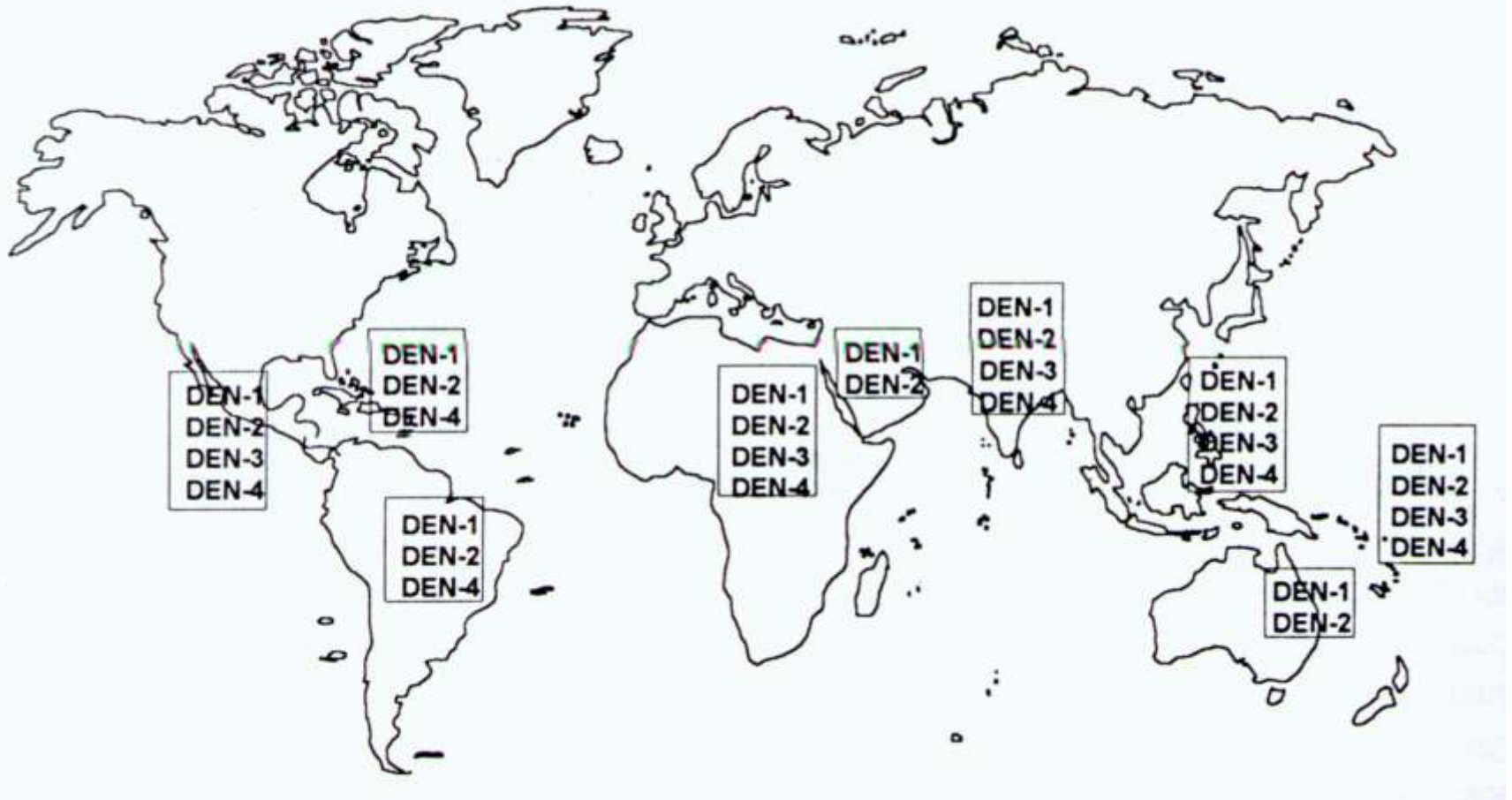
Mortalité spécifique : 30.000

Létalité : 2,5 à 5 p.100 des cas sévères

Impact économique

Évalué en centaines de millions

Importance épidémiologique



Maladie émergente

1968-80

60 cas dans 5 pays



1981-98

54.248 cas dans 60 pays



Cas de dengue sévère déclarés

Formes cliniques des infections

Asymptomatiques

30 à 80 p.100 des cas

Symptomatiques

Dengue classique (DF : Dengue Fever)

99,5 p.100 des cas

Dengue sévère

0,5 p.100 des cas

Létalité : 2,5 à 5 p.100

Physiopathogénèse : le débat

Jusque dans les années 1950

Dengue = grippe tropicale

1944 : découverte des DENV 1, 2

Début des années 1950

Épidémies de fièvres hémorragiques

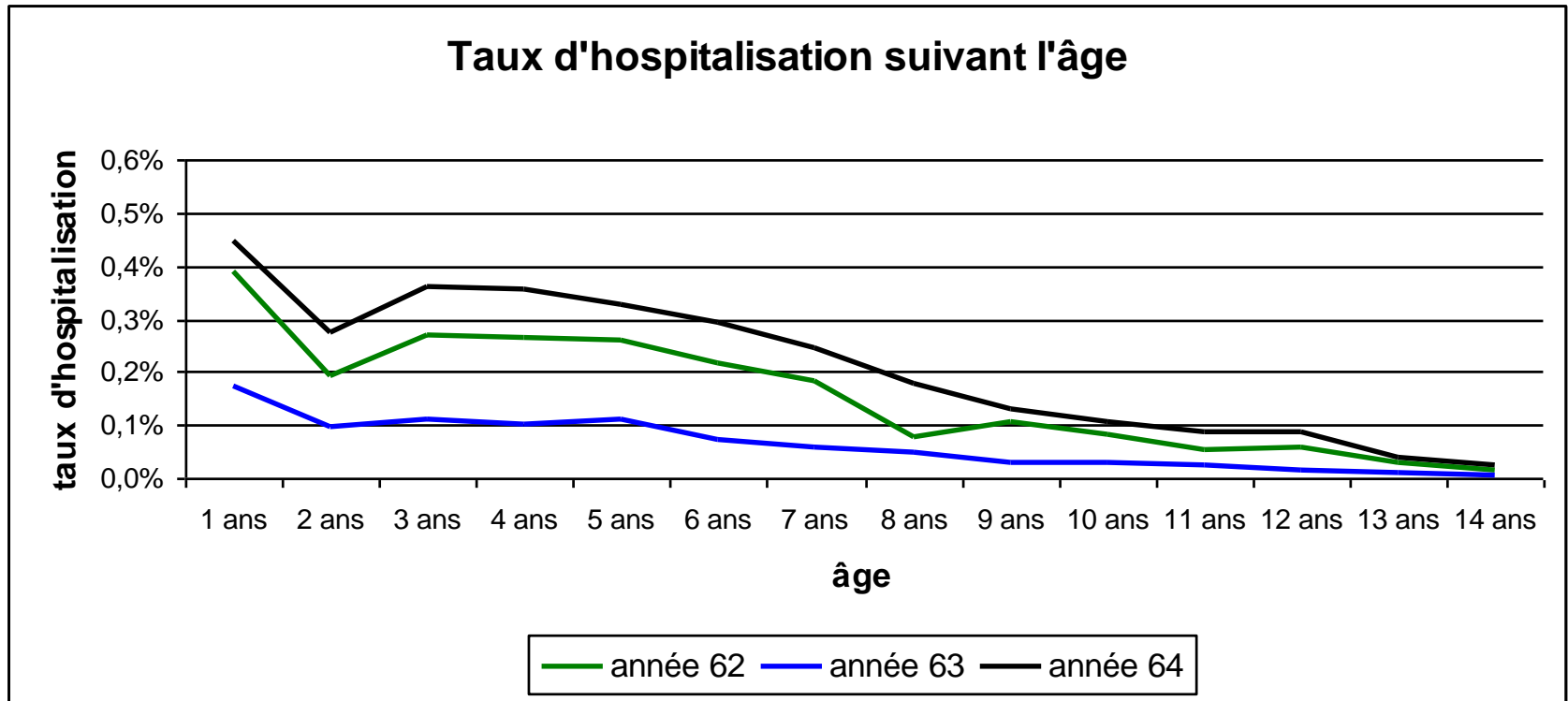
Malaisie

Thaïlande

Découverte des DENV 3, 4

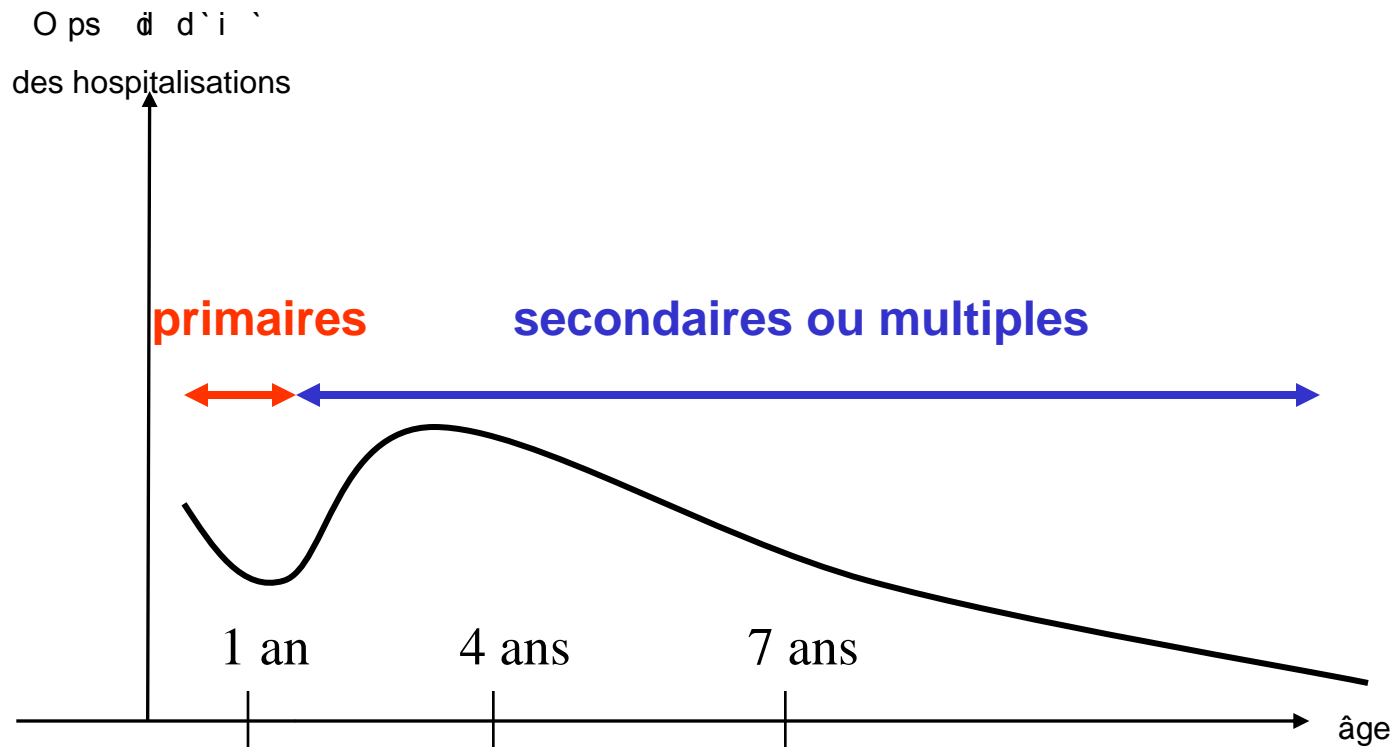
Observations : 1962 à 1964 en population générale

des cas de dengue hémorragique



EN THAÏLANDE (1950/60)

Épidémies de dengue hémorragique (DHF/DSS)



Hypothèse de l'infection séquentielle

Hypothèse de Scott Halstead

Ne concerne que le choc de dengue
DHF/DSS plus fréquents parmi les
infections multiples

Donc lié à un plus grand risque de sévérité

Expliqué par le mécanisme des anticorps
facilitants (ADE)

Anticorps facilitants

T₁ : Infection primaire

N mœji i œj rkn knjò ò pm

N mœji i œj rkn a œj i œ

T₂ : Infection secondaire

Complexe (virus hétérologue - anticorps facilitants)

Pénétration intracellulaire du virus facilitée

Augmentation virémie

Lyse des monocytes infectés

Concentration accrue de médiateurs

vaso-actifs

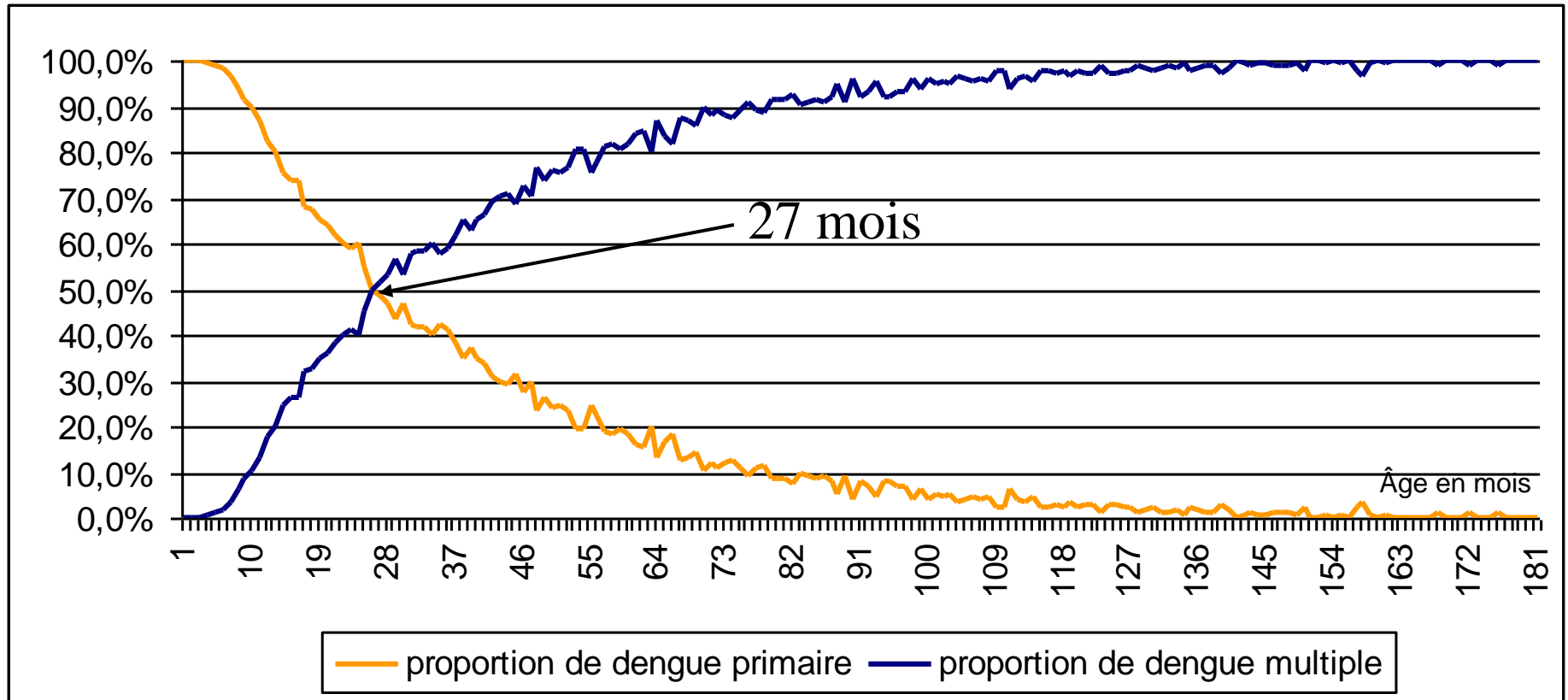
pro-coagulants

Choc de dengue DHF/ DSS

Kj p m i o

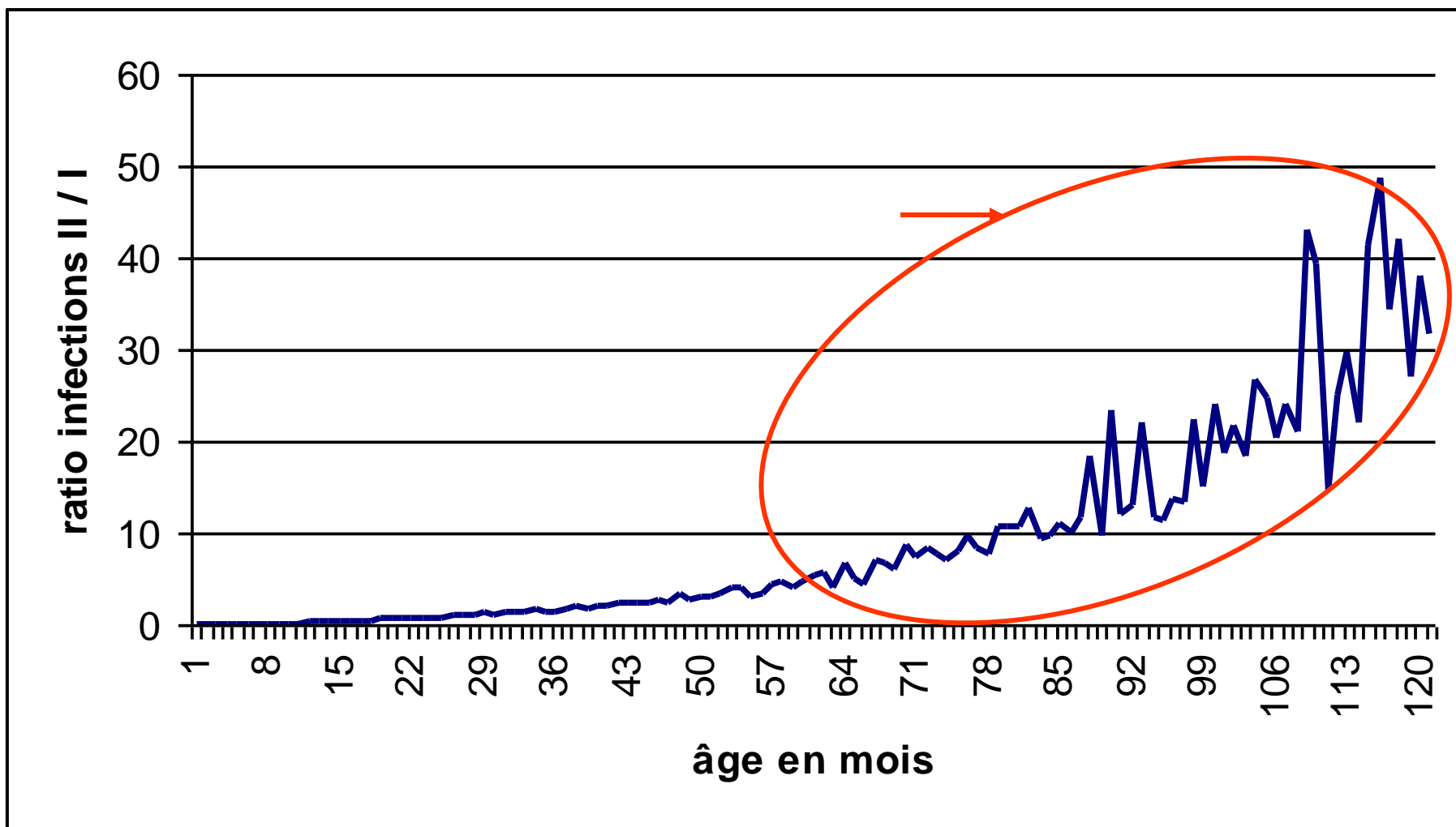
Proportion de dengue primaire et de dengue multiple

Modélisation de la situation en Thaïlande

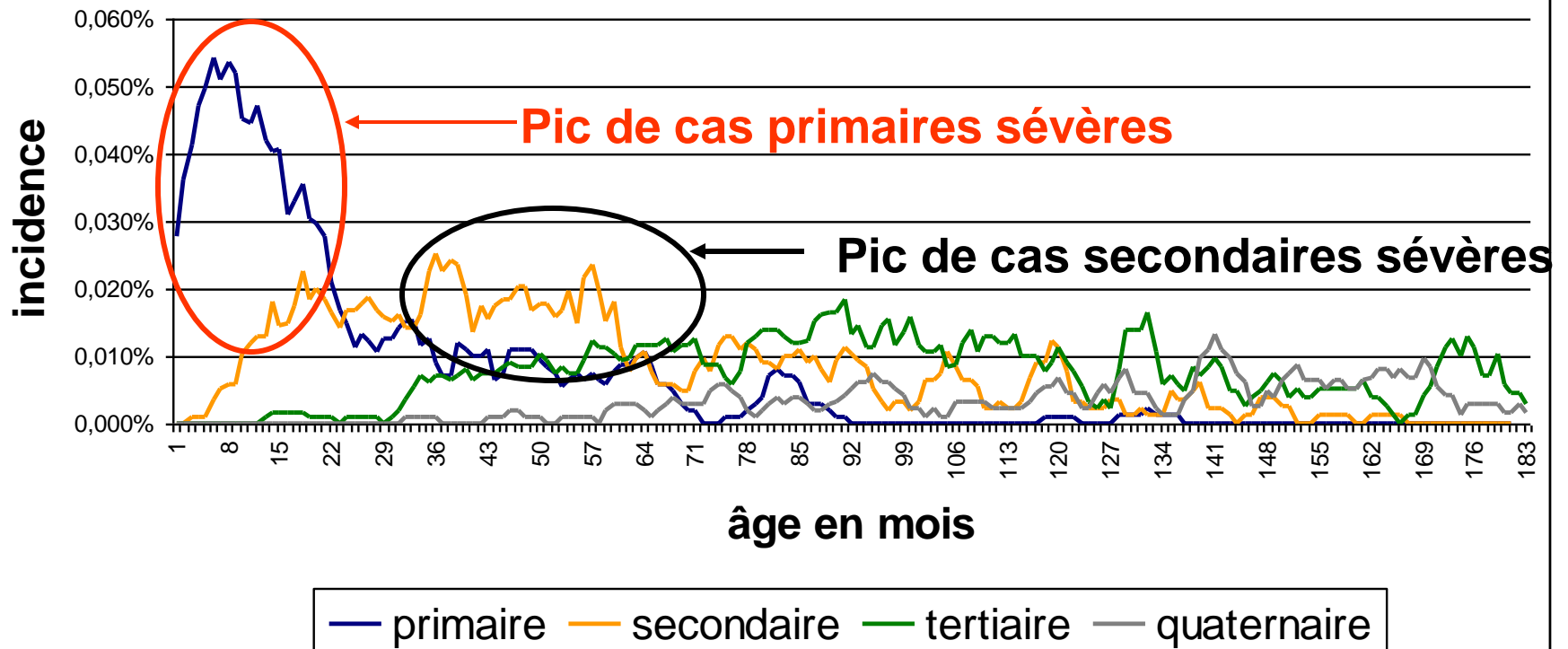


Évolution du ratio dengue multiple sur dengue primaire

Modélisation de la situation en Thaïlande

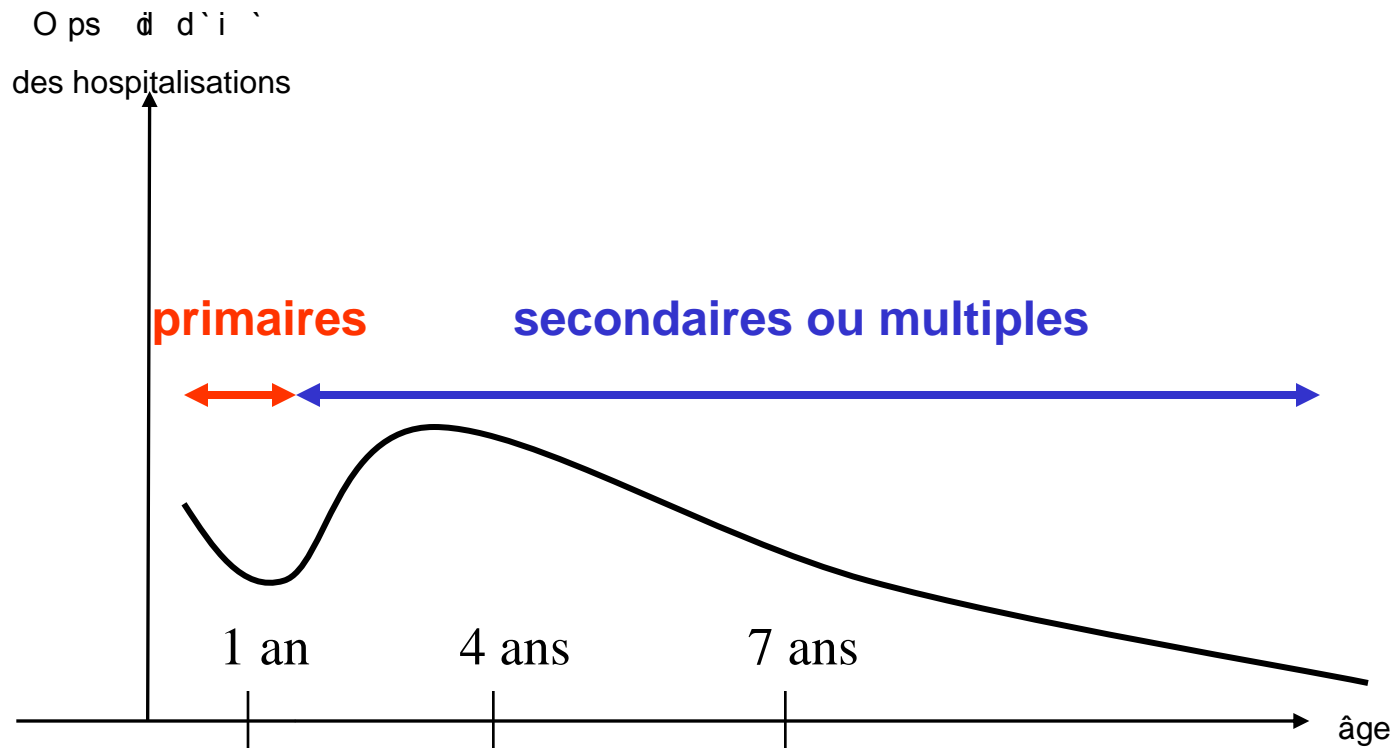


Taux d'incidence des cas sévères suivant l'état immunitaire



EN THAILANDE (1950/60)

Épidémies de dengue hémorragique (DHF/DSS)



2 hypothèses & 1 situation

n°1 : immunologique

Infection séquentielle
expliquée par ADE

Les AC des infections
précédentes
a ~~de~~ m d i o g d à c j i
des cellules par un
nouveau virus dengue

n°2 : classique

4 virus

Virulences variables

Inoculum viral

Variabilité individuelle

Arguments en faveur de gct kj œ n` C 9i0

Gdà œi n l p` i œ 9

Asie du Sud-Est

Épidémie de Cuba en 1981

ADE : les expérimentations

In vitro

In vivo

Fin des années 1980

Infection séquentielle = facteur de risque

Nombreuses publications

Asie et Cuba (institut Kouri)

? 8 g` skg d æ j i kct nq k æ j g b d p`

Nombreuses publications

ADE *in vitro*

Classification OMS : sévérité de la dengue

Dengue hémorragique

Et quelques formes inhabituelles

Les avis contraires

Hammon

Découvreur des DENV 3 et 4

Rosen

Entomologiste américain

A travaillé avec S. Halstead à Hawaï

Cassar & Deparis & Murgue

Institut Malardé, Tahiti, Polynésie française

Évaluation du lien causal

Ck C gò - Sévérité

Sévérité correctement évaluée

Gdà ò i n l p` i ò g

Infections primaires sévères : rares

Si infections secondaires, alors cas sévères

G h i ò h ` ` g ?

Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*

Démonstration *in vivo* effectuée

Évaluation du lien causal

Ck C gò - Sévérité

Sévérité correctement évaluée

g n n æ d œ j i ` g j H N

Mesure de la morbidité imparfaite

Étude en Polynésie de 1989 à 1997

303 classés DF : 6 décès

28 classés DHF : 4 décès

Décès : 4 primaires, 3 secondaires, 3 inconnus

g n n æ d œ j i ` g j H N 5 d k r a ø

Ne tient pas compte de la létalité

I ` n o k n k n j i j n a d p `

Distinction infection primaire / secondaire

Sous-estimation des infections primaires

Évaluation du lien causal

Ck C gò - Sévérité

Sévérité correctement évaluée

Gđà ò i n l p` i ò g

Infections primaires sévères : rares

Si infections secondaires, alors cas sévères

G h i ò h ` ` g ?

Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*

Démonstration *in vivo* effectuée

Évaluation du lien causal Ck C gò - Sévérité

Gdà òj i n l p` i ò g

Infections primaires sévères : rares

Si infections secondaires, alors cas sévères

Infections primaires : observations

Cas primaires sévères ou mortelles

kd h ð œ i ` n - Grèce (1927/28)

Épidémie de Ubon Thaïlande (1958)

Épidémie de Niue - Pacifique (1972)

Épidémie de Cuba (1981)

Épidémies en Polynésie française

Épidémies en Amérique du Sud (Brésil)

Évaluation du lien causal

Ck C gò - Sévérité

Gdà òj i n l p` i ò g

Infections primaires sévères : rares

Si infections secondaires, alors cas sévères

Infections secondaires : observations

Cas secondaires fréquents sans dengue sévère

Asie du Sud-Est : avant 1960

Thaïlande, Malaisie, Inde et Cambodge

Amérique du Sud et Caraïbes

1950 à 1980 : circulation intense de la dengue

Après 1980 : plusieurs épidémies de faible morbidité

Pacifique

Évaluation du lien causal

Ck C gò - Sévérité

Sévérité correctement évaluée

Gdà ò i n l p` i ò g

Infections primaires sévères : rares

Si infections secondaires, alors cas sévères

G h i ò h ` ` g ?

Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*

Démonstration *in vivo* effectuée

Évaluation du lien causal Ck C gò - Sévérité

G h i dh ` ` g ?

Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*

Démonstration *in vivo* effectuée

Gct kj œ n` ` g ?

Expérimentations *in vitro*

ADE démontrée entre plusieurs arbovirus

DENV 1, 2, 3, 4

Fièvre jaune

West Nile

Encéphalite japonaise

Encéphalite à tiques

Sans conséquence physiopathologique

Amérique du Sud, Afrique : vaccination anti-amarile

Asie du Sud-Est : encéphalite japonaise

Évaluation du lien causal Ck C gò - Sévérité

G h i ðh ` ` g ?

Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*

Démonstration *in vivo* effectuée

Gct kj œ n` ` g ? Démonstration *in vivo* ?

J PD5` sk nh ` i o œ i C gò c` u ò nd b`
p pi nd b` i q` gkk ` aj rh ` n q m`

Virémie augmentée

Uniquement avec une souche DENV-2, pas avec DENV 1, 3, 4

Sur quelques singes parmi plusieurs dizaines

Problèmes méthodologiques : jamais reproduit +++

NON : infection séquentielle = protection

Expérimentation humaine

Dans les années 1930

Essais vaccinaux années 1970/80

2 expérimentations indépendantes sur les singes

Lien causal

ADE et dengue sévère

Sévérité : mal évaluée

Infection séquentielle = F. de Risque

Non démontré

ADE

Pas de conséquence *in vivo* ` *gin vitro*

Aucune démonstration probante *in vivo*

I d c` u gcj h h ` i d c` u ð nã b`

M npø n ` i a q` pm ` g ?

Évaluation objective

« Infection séquentielle = facteur de risque » ?

Outil de mesure **fiable** de la sévérité des infections

Classification OMS 2009 : notion de dengue sévère

Fuite plasmatique, hémorragie, défaillance viscérale

Technique **fiable**

chaî cōi knh ðñ n` ji ðñ 5cmq ps nprg qd ø

øpnò mprgè ò h kn `skjn cōi p nhl p`

« ? `skg p` gā à cōi n l p` i cō gè :

Lecture experte des expérimentations *in vitro* et *in vivo*

Méta analyse

Et sinon ?

Hypothèse classique : les écrits anciens

BRUTALE émergence de souches virales
selvatiques en milieu urbain

Commerce intensif de singes pour produire du vaccin
anti-polio aux USA

mal' n qpn i n g n b m i ' n q g n n d

Gd à q i n l p ' i a g ' o g ? i ' k ' p q ' i o k n
' s k g p ' m g h ' r b ' i ' ' n b m i ' n k d h d n ' n
années 1960 en Asie +++

En 2012

Constat sur le choc de dengue

Les modèles disponibles

Pas de modèle animal

Les modèles par analogie

- » Choc hémorragique : Ebola
- » Choc septique bactérien

Fuite plasmatisque intense

Un endothélium vasculaire intact

Atteinte fonctionnelle : oui

Effet cytotoxique : non

En 2012

Constat sur le choc de dengue

Une étiologie multifactorielle

Rôle du virus

- » Virulence

Rôle du vecteur

- » Sélection des souches virales circulantes
- » Amplification : inoculum (soupe virale)

Mécanisme de propagation

- » Facteurs génétiques
- » Tares

En 2012

Constat sur le choc de dengue

Une étiologie multifactorielle

Rôle du virus

» Virulence

Rôle du vecteur

» Sélection des souches virales circulantes

» Amplification : inoculum (soupe virale)

Mécanisme génétique

» Facteurs génétiques

» Tares

Interaction



En 2012

Constat sur le choc de dengue

Défaillance multiviscérale

G mnpø i ò pi ` ò h k ò t g f ù ð p`
ø ð i ` g i j æ ø h q n p g ò ñ

Sécrétion de facteurs solubles VEGF

Sécrétion de formes solubles de sICAM, sVCAM

Pi ` k ø p g -immunité

Ac anti-NS1

En 2012

La clé : le dysfonctionnement endothélial

Action propre du virus

Persistance de particules virales après J7

Effecteurs cellulaires

Médiateurs immunitaires

Interactions complexes

Conséquence

Perte de la régulation de la perméabilité endothéliale

En 2012

Quels traitements spécifiques ?

Aucun

Quels vaccins ?

En attente

Une approche de recherche **sans a priori**

De nouveaux outils (protéomiques)

Des espoirs

Une recherche collaborative : une démarche de santé publique



Expérimentale

Équipes de recherche multidisciplinaires

Appliquée, clinique

Cliniciens : hospitaliers et de terrain

Identification des stratégies et de leurs objectifs

Gestion et management participatifs

Évaluation objective