

Manifestations hémorragiques & Physiopathogénèse de la dengue

Médecin en chef X. Deparis

Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées
(CESPA antenne Marseille)

et

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

Rappel (1)

- 4 virus : DENV 1, 2, 3, 4
 - Vecteurs : *Aedes*
 - Pas d'immunité croisée
 - Dengue primaire
 - Dengue secondaire
 - Dengue tertiaire
 - Dengue quaternaire
- } Infection ou dengue secondaire ou multiple

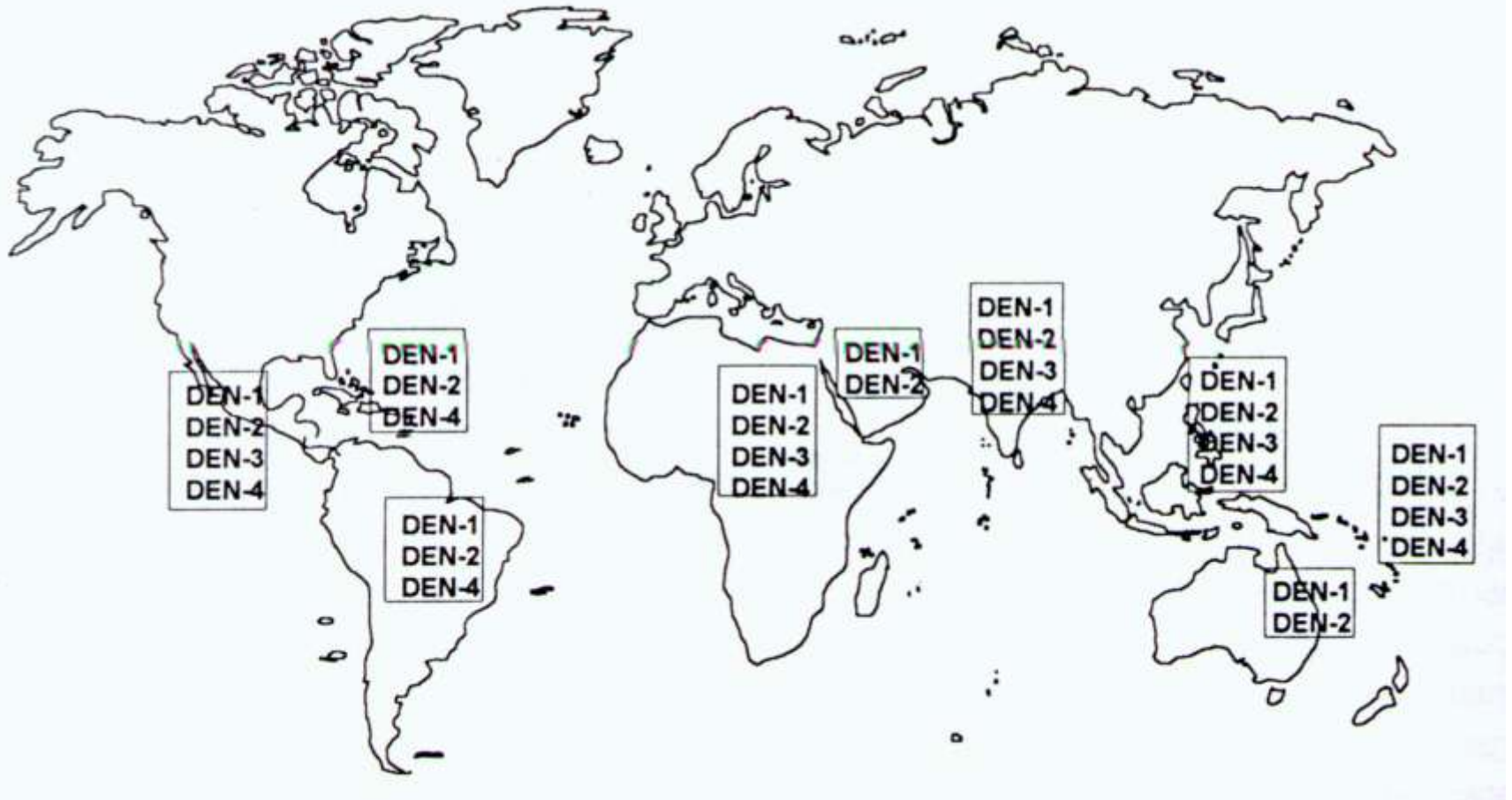
Rappel (2)

- Prévention
 - Lutte anti-vectorielle : seul moyen
 - Pas de vaccin
 - Vaccins tétravalents en phase d'expérimentation
 - 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

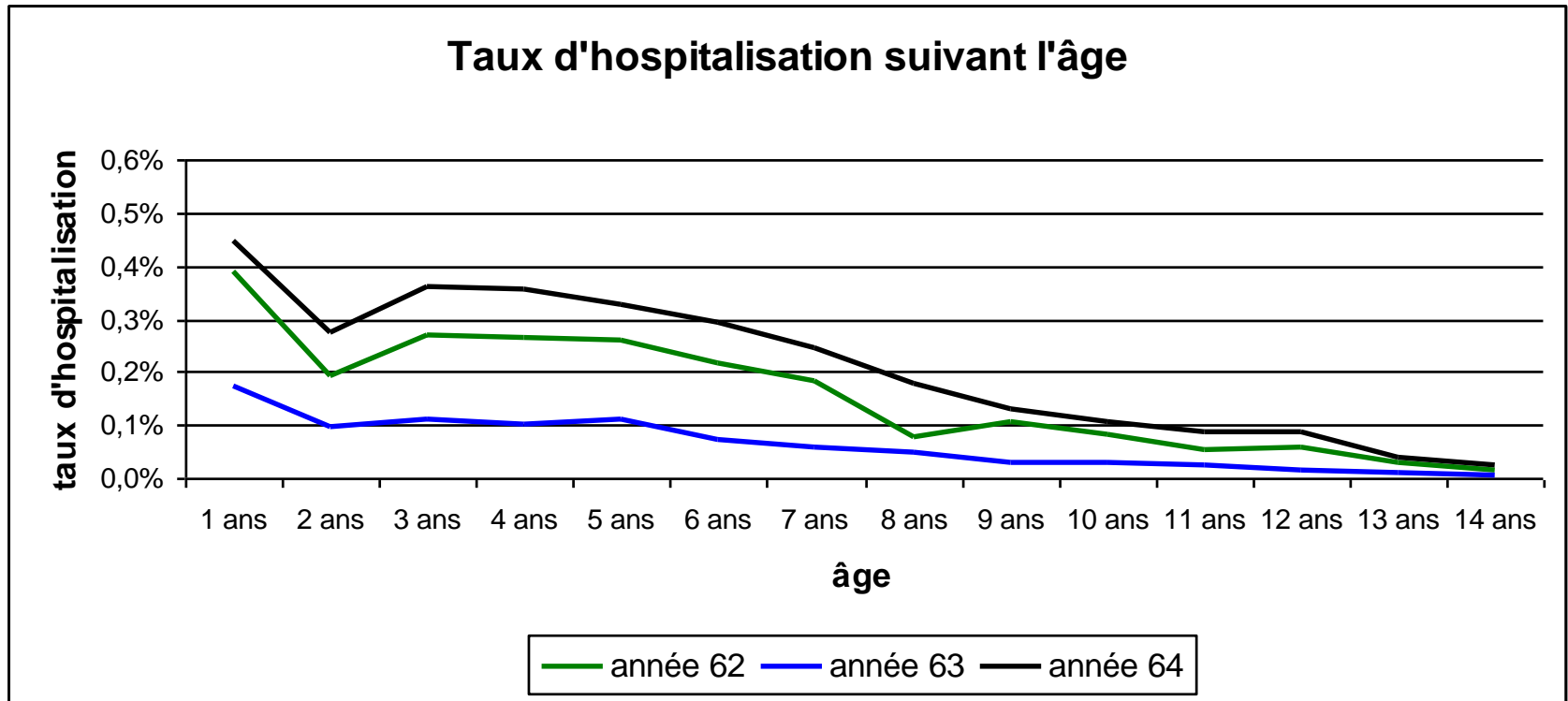
- Asymptomatiques
 - 30 à 80 p.100 des cas
- Symptomatiques
 - Dengue classique (DF : Dengue Fever)
 - 99,5 p.100 des cas
 - Dengue sévère
 - 0,5 p.100 des cas
 - Létalité : 2,5 à 5 p.100

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

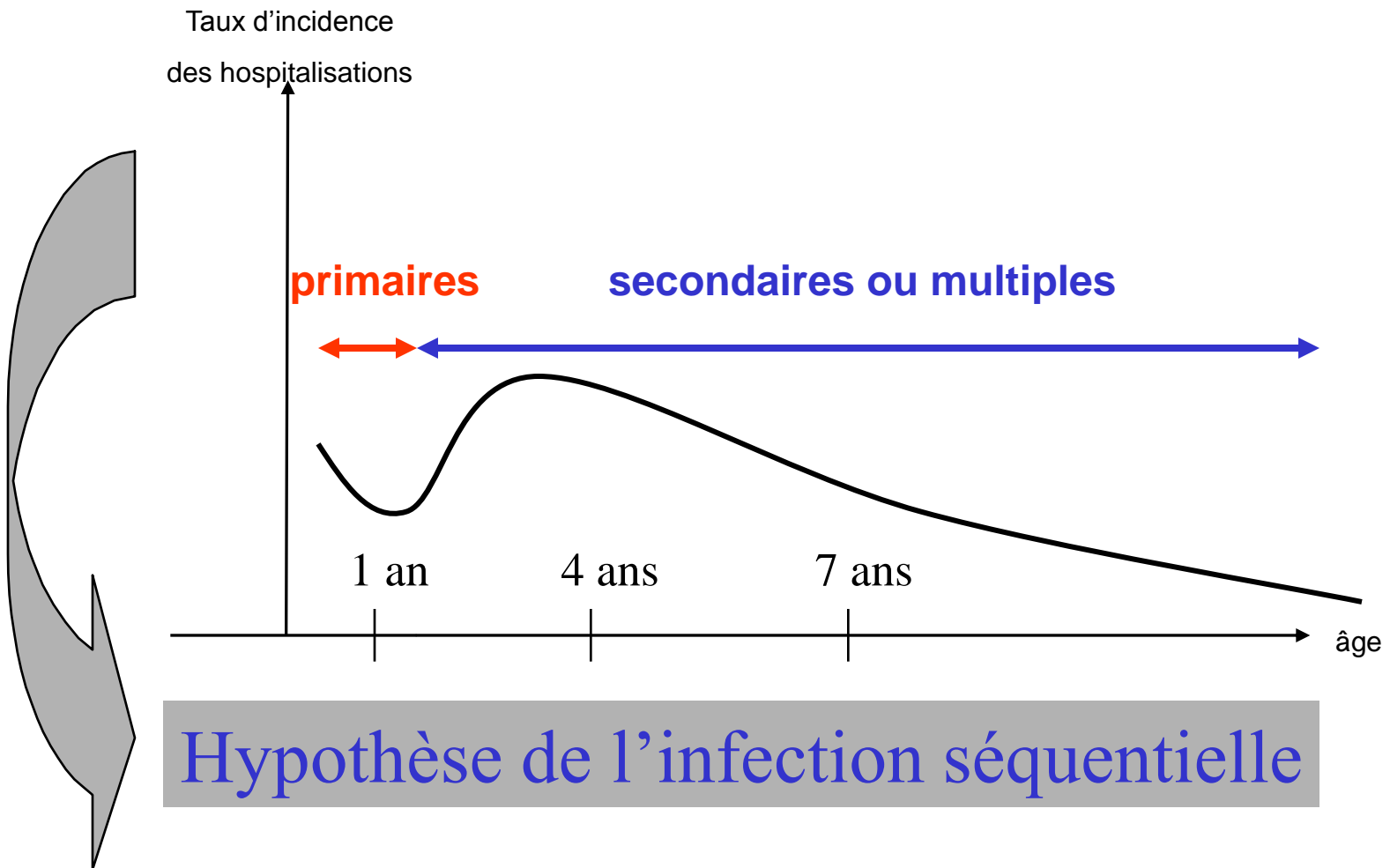
Observations : 1962 à 1964 en population générale

Taux d'hospitalisation spécifique par âge des cas de dengue hémorragique



EN THAÏLANDE (1950/60)

Épidémies de dengue hémorragique (DHF/DSS)



Hypothèse de Scott Halstead

- Ne concerne que le choc de dengue
- DHF/DSS plus fréquents parmi les infections multiples
 - **Donc** l'infection multiple est un facteur de risque de sévérité
 - **Expliqué** par le mécanisme des anticorps facilitants (ADE)

Anticorps facilitants

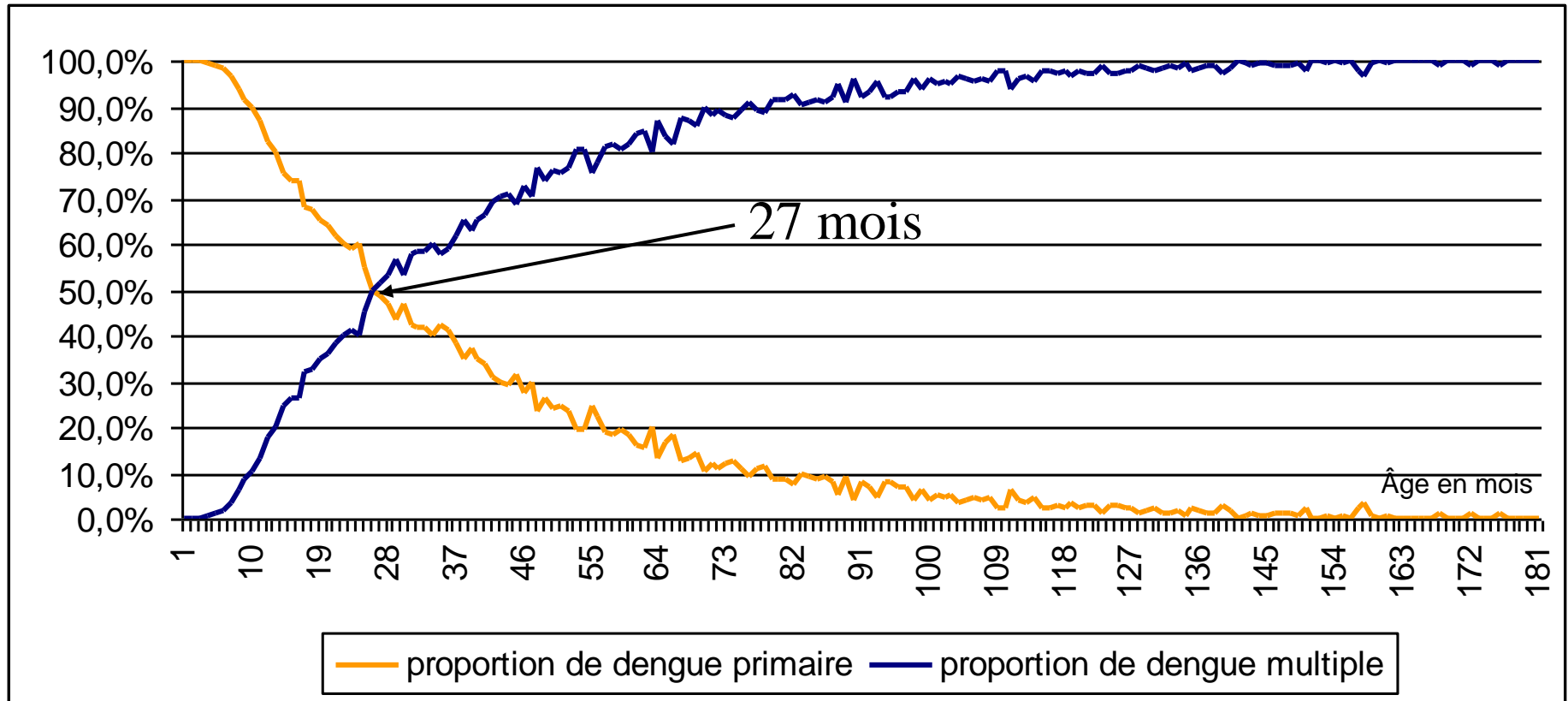
- T_1 : Infection primaire
 - Sécrétion d'anticorps protecteurs
 - Sécrétion d'anticorps facilitants
- T_2 : Infection secondaire
 - Complexe (virus hétérologue - anticorps facilitants)
 - Pénétration intracellulaire du virus facilitée
 - Augmentation virémie
 - Lyse des monocytes infectés
 - Concentration accrue de médiateurs
 - vaso-actifs
 - pro-coagulants

Choc de dengue DHF/ DSS

Pourtant...

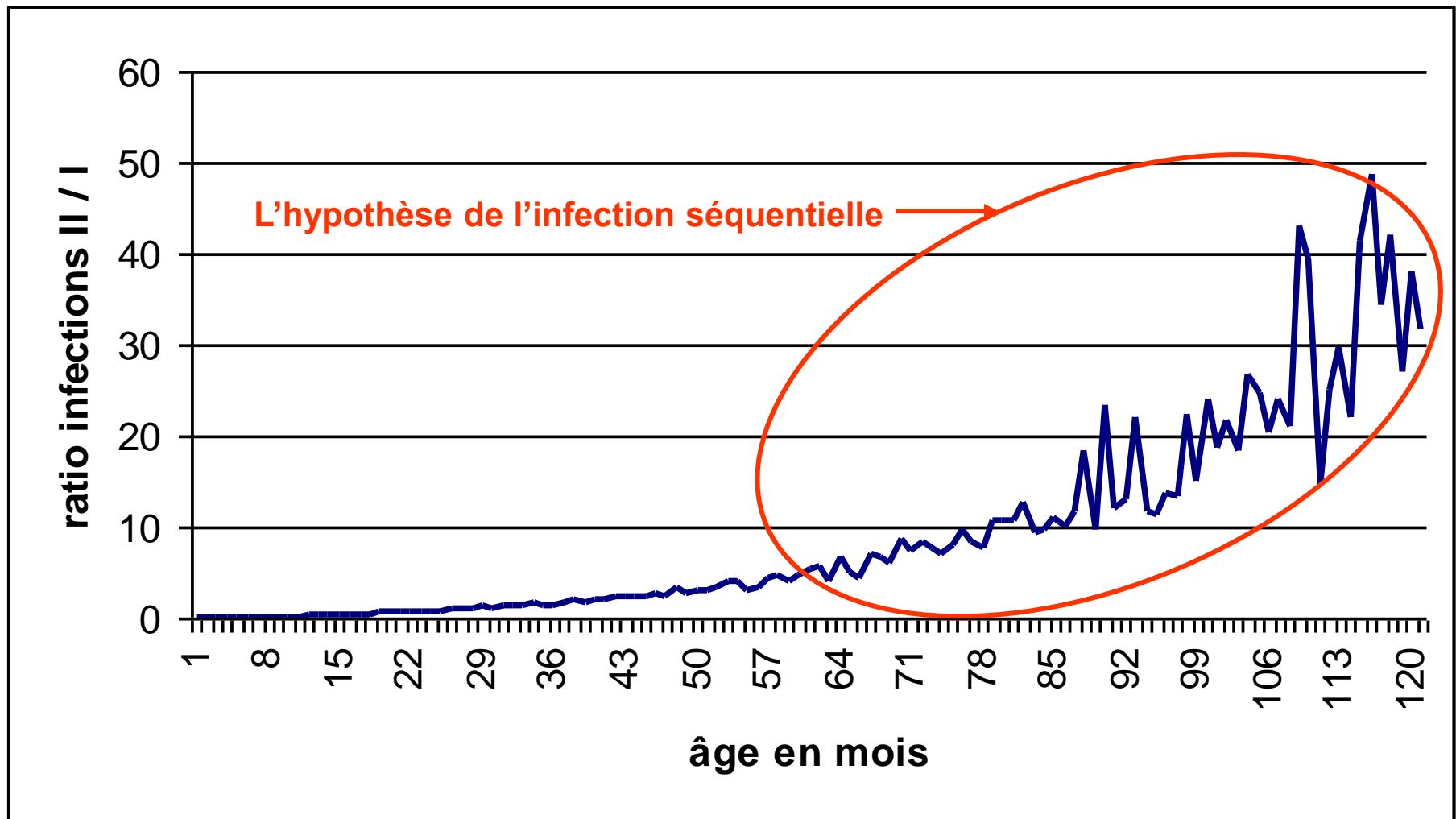
Proportion de dengue primaire et de dengue multiple suivant l'âge des populations exposées

Modélisation de la situation en Thaïlande

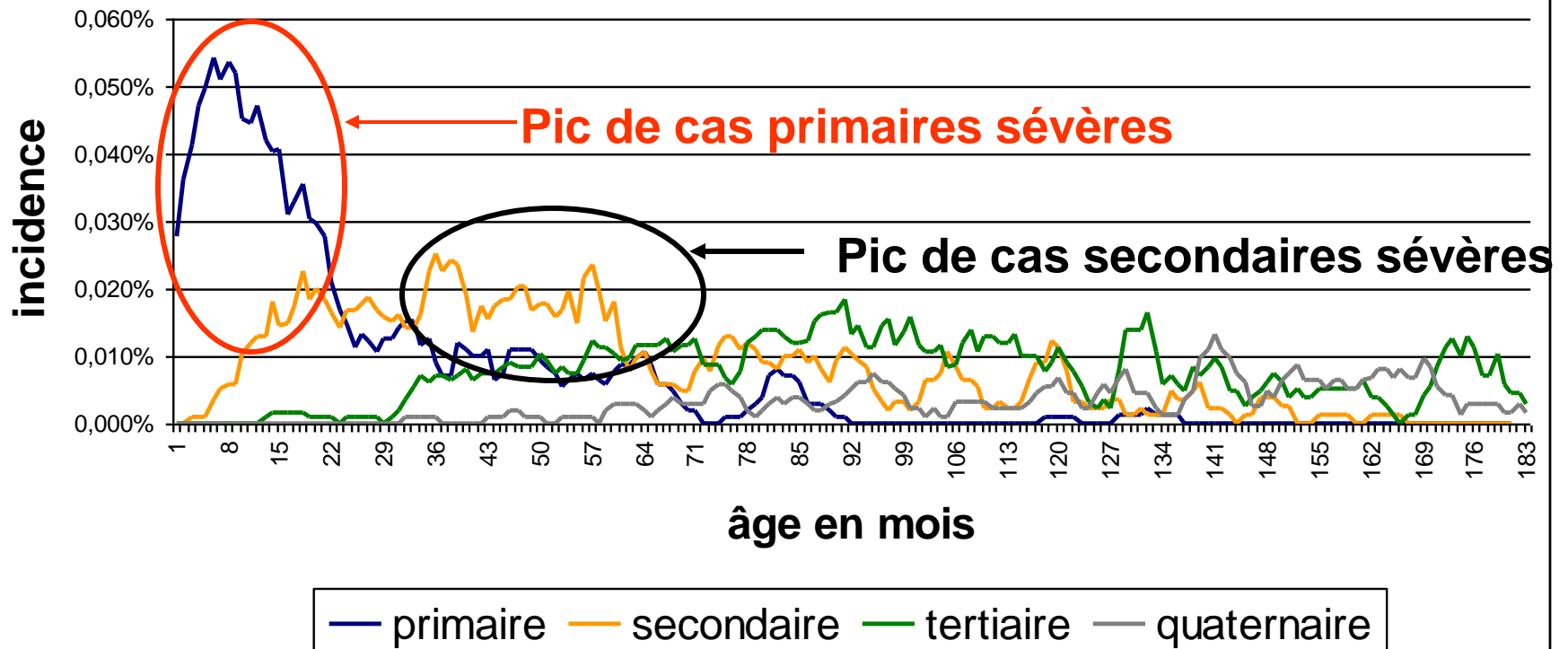


Évolution du ratio dengue multiple sur dengue primaire Suivant l'âge de la population exposée

Modélisation de la situation en Thaïlande

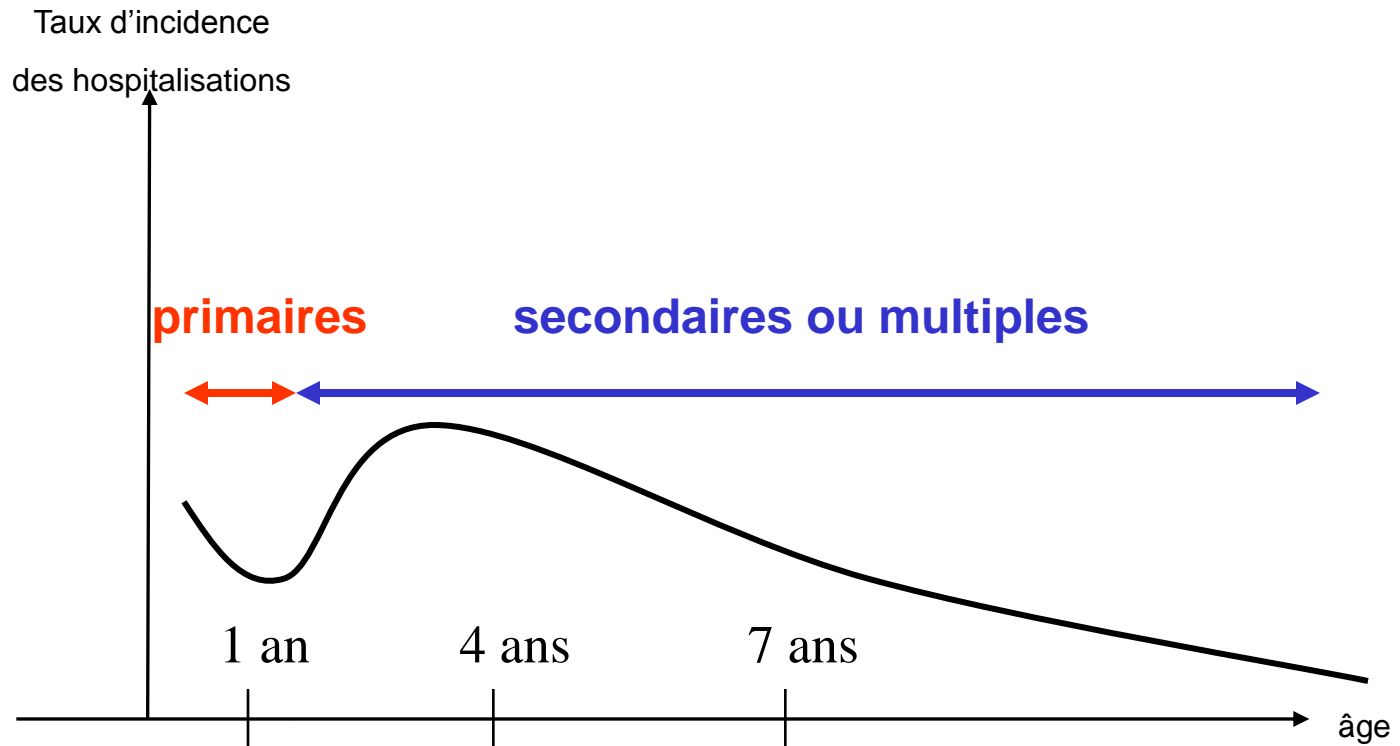


Taux d'incidence des cas sévères suivant l'état immunitaire



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 faciliteraient l'infection des cellules par un nouveau virus dengue
- n°2 : classique
 - 4 virus
 - Virulences variables
 - *Inoculum* viral
 - Variabilité individuelle

Arguments en faveur de l'hypothèse d'Halstead

- L'infection séquentielle
 - 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)
- ADE = l'explication physiopathologique
 - 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 Hp d'Halstead - Sévérité

- Sévérité correctement évaluée
- L'infection séquentielle
 - Infections primaires sévères : rares
 - Si infections secondaires, alors cas sévères
- Le mécanisme de l'ADE
 - Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*
 - Démonstration *in vivo* effectuée

Évaluation du lien causal Hp d'Halstead - Sévérité

- Sévérité correctement évaluée

Classification de l'OMS

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
- Classification de l'OMS : imparfaite
 - Ne tient pas compte de la létalité
 - N'est pas pronostique
- Distinction infection primaire / secondaire
 - Sous-estimation des infections primaires

Évaluation du lien causal Hp d'Halstead - Sévérité

- Sévérité correctement évaluée
- L'infection séquentielle
 - Infections primaires sévères : rares
 - Si infections secondaires, alors cas sévères
- Le mécanisme de l'ADE
 - Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*
 - Démonstration *in vivo* effectuée

Évaluation du lien causal Hp d'Halstead - Sévérité

- L'infection séquentielle
 - Infections primaires sévères : rares
 - Si infections secondaires, alors cas sévères

Infections primaires : observations

- Cas primaires sévères ou mortelles
 - Épidémie d'Athènes - 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 Hp d'Halstead - Sévérité

- L'infection séquentielle
 - 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 Hp d'Halstead - Sévérité

- Sévérité correctement évaluée
- L'infection séquentielle
 - Infections primaires sévères : rares
 - Si infections secondaires, alors cas sévères
- Le mécanisme de l'ADE
 - Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*
 - Démonstration *in vivo* effectuée

Évaluation du lien causal Hp d'Halstead - Sévérité

- Le mécanisme de l'ADE
 - Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*
 - Démonstration *in vivo* effectuée

L'hypothèse de l'ADE

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 Hp d'Halstead - Sévérité

- Le mécanisme de l'ADE
 - Les expérimentations *in vitro* doivent avoir une expression *in vivo*
 - Démonstration *in vivo* effectuée

L'hypothèse de l'ADE

Démonstration *in vivo* ?

- **OUI** : expérimentation d'Halstead chez le singe
 - Aucun singe n'a développé de forme sévère
 - 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* de l'*in vitro*
 - Aucune démonstration probante *in vivo*
 - Ni chez l'homme, ni chez le singe
 - Résultats en défaveur de l'ADE

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**
 - distinction primaire / secondaire : travaux sur l'avidité
 - Ajuster sur le temps d'exposition au risque
- « ADE explique l'infection séquentielle » ?
 - 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
 - Arrivée des virus dans les grandes villes d'Asie
 - L'infection séquentielle et l'ADE ne peuvent pas expliquer l'émergence des grandes épidémies des années 1960 en Asie +++

En 2012

- Constat sur le choc de dengue
 - Les modèles disponibles
 - Pas de modèle animal
 - Les modèles par analogie
 - » Choc dans d'autres arboviroses (fièvre jaune)
 - » 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)
 - Rôle de l'hôte humain
 - » 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

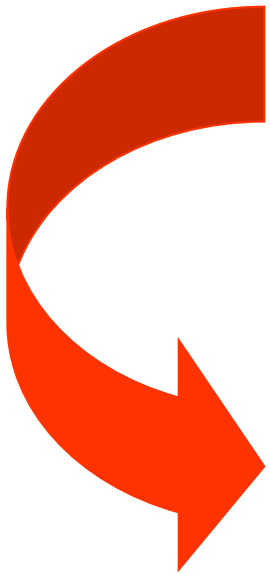
- » Amplification : inoculum (soupe virale)

- Rôle de l'hôte humain

- » Facteurs génétiques

- » Tares

Interaction



En 2012

- Constat sur le choc de dengue
 - Défaillance multiviscérale
 - La résultante d'une tempête cytokinique
 - Activation de l'endothélium vasculaire
 - Sécrétion de facteurs solubles VEGF
 - Sécrétion de formes solubles de sICAM, sVCAM
 - Une part d'auto-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