

# Manifestations vasculaires dans la forme sévère de la Dengue

UEL343

03/10/2024

Marion Lussignol

Institut de Biologie Intégrative de la Cellule  
Autophagie et immunité antivirale

[marion.lussignol@universite-paris-saclay.fr](mailto:marion.lussignol@universite-paris-saclay.fr)

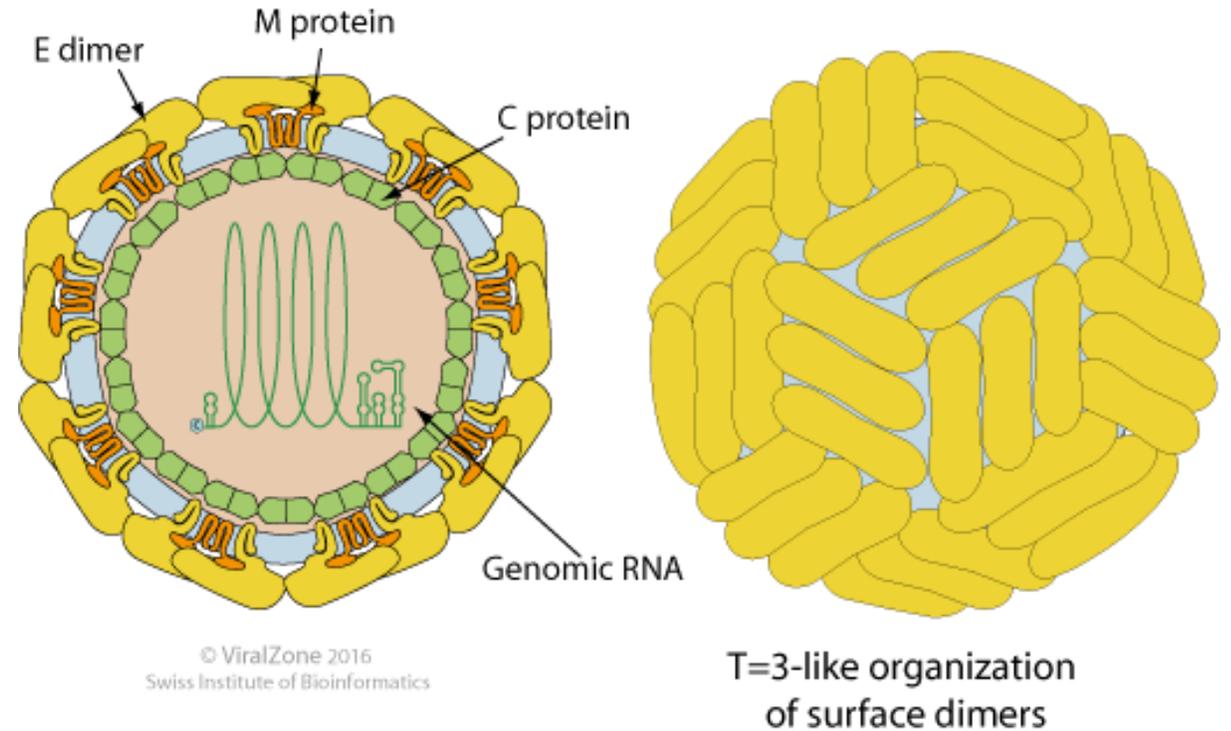
# Fièvres hémorragiques virales

- Maladies graves pouvant être associées à une hémorragie
- Causées par différents virus

Famille	Virus
<i>Arenaviridae</i>	Lassa Junin Machupo
<i>Phenuiviridae</i>	Fièvre de la vallée du Rift
<i>Nairoviridae</i>	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
<i>Filoviridae</i>	Ebola Marburg
<i>Flaviviridae</i>	Dengue Fièvre jaune

# Virus de la Dengue

- *Flaviviridae*
- Genre *Flavivirus*
- Virus enveloppé
  
- Génome ARN positif  
10kb



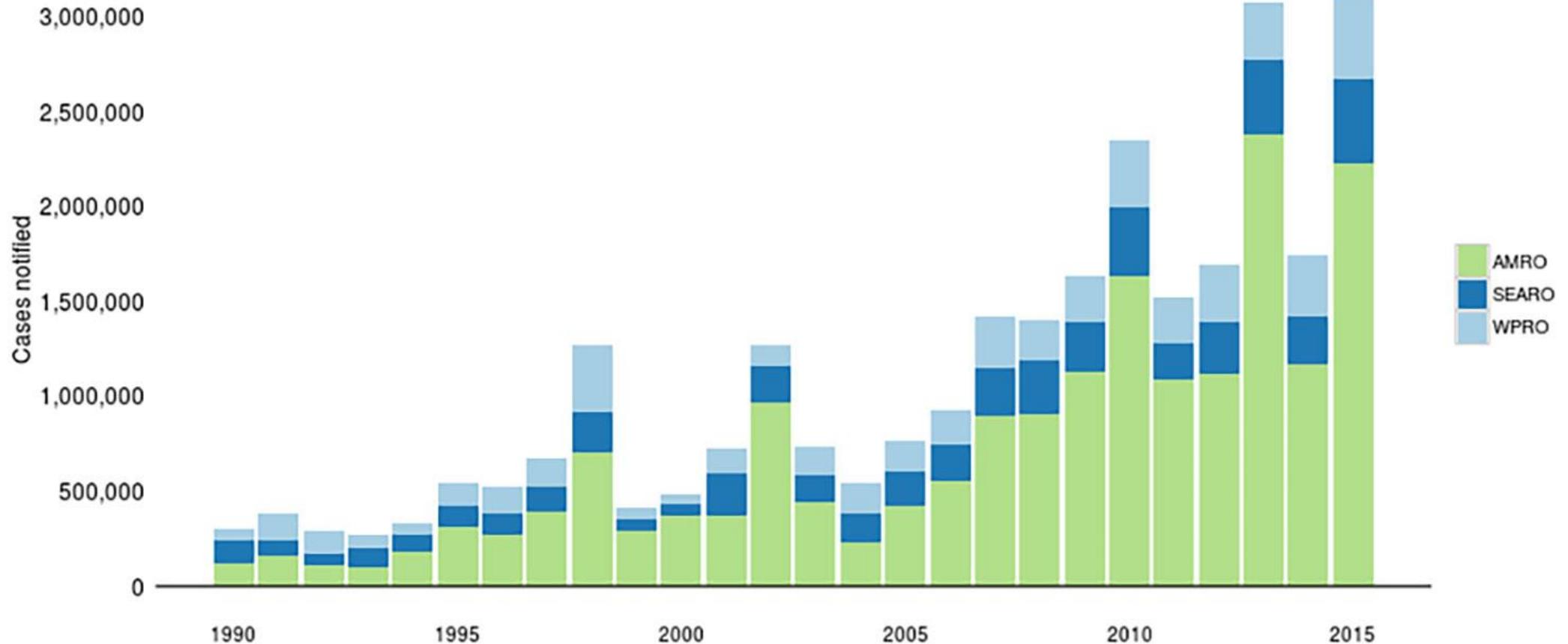
Les *Flavivirus* sont des arbovirus (ARthropod-BORne Viruses)

# Epidémiologie



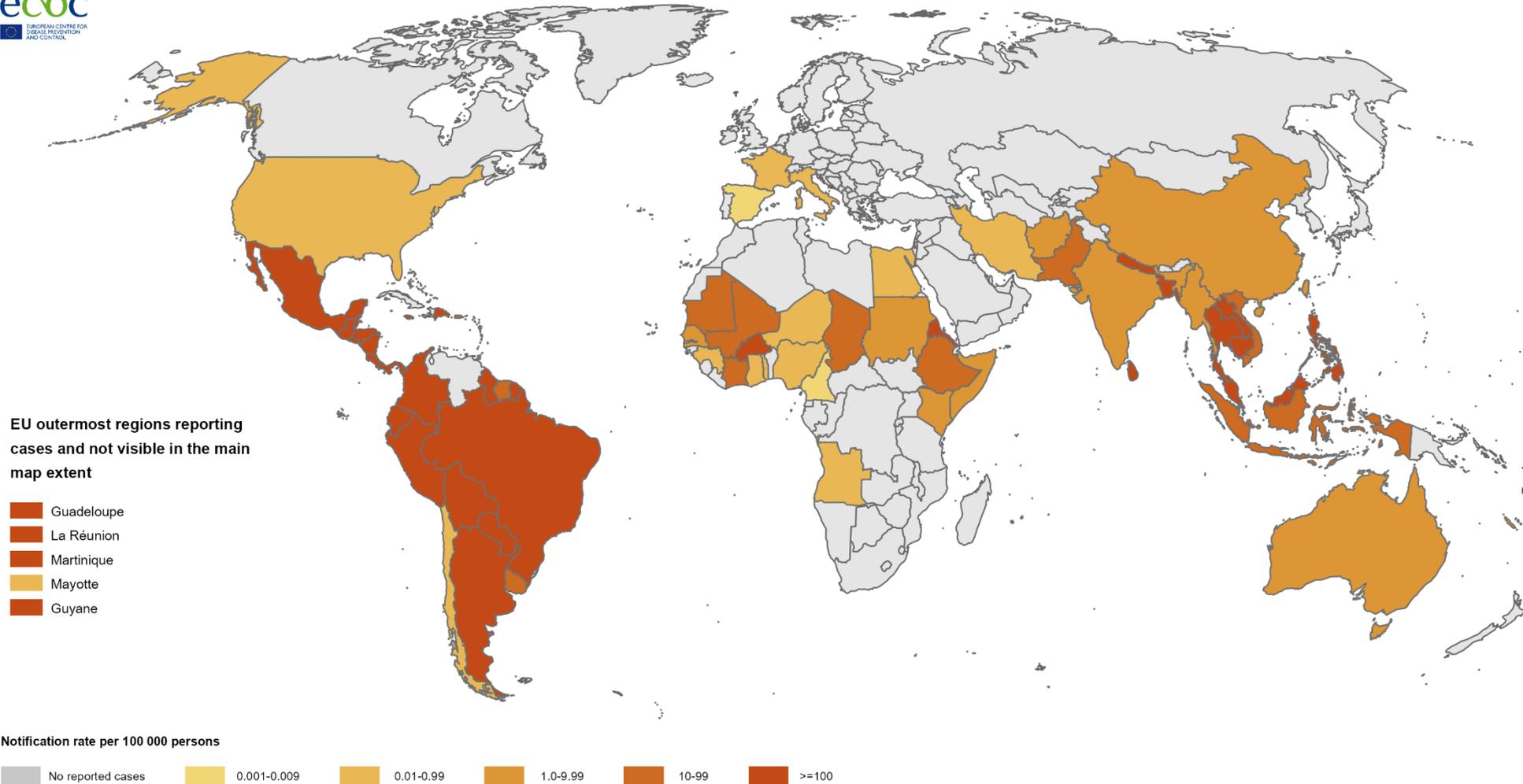
- Transmission: pique de moustiques, principalement *Aedes aegypti*, et possible par *Aedes albopictus*
- 4 sérotypes : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4
- incidence fortement augmentée: L'OMS estime entre 100 et 400 millions d'infections par an
- Principalement en zone intertropicale
- Propagation dans de nouvelles zones
- 1/2 de la population mondiale dans des zones à risque

# Une maladie émergente au niveau mondial



Number of suspected or laboratory-confirmed dengue cases notified to WHO, 1990–2015 (Americas, South-East Asia and Western Pacific regions)

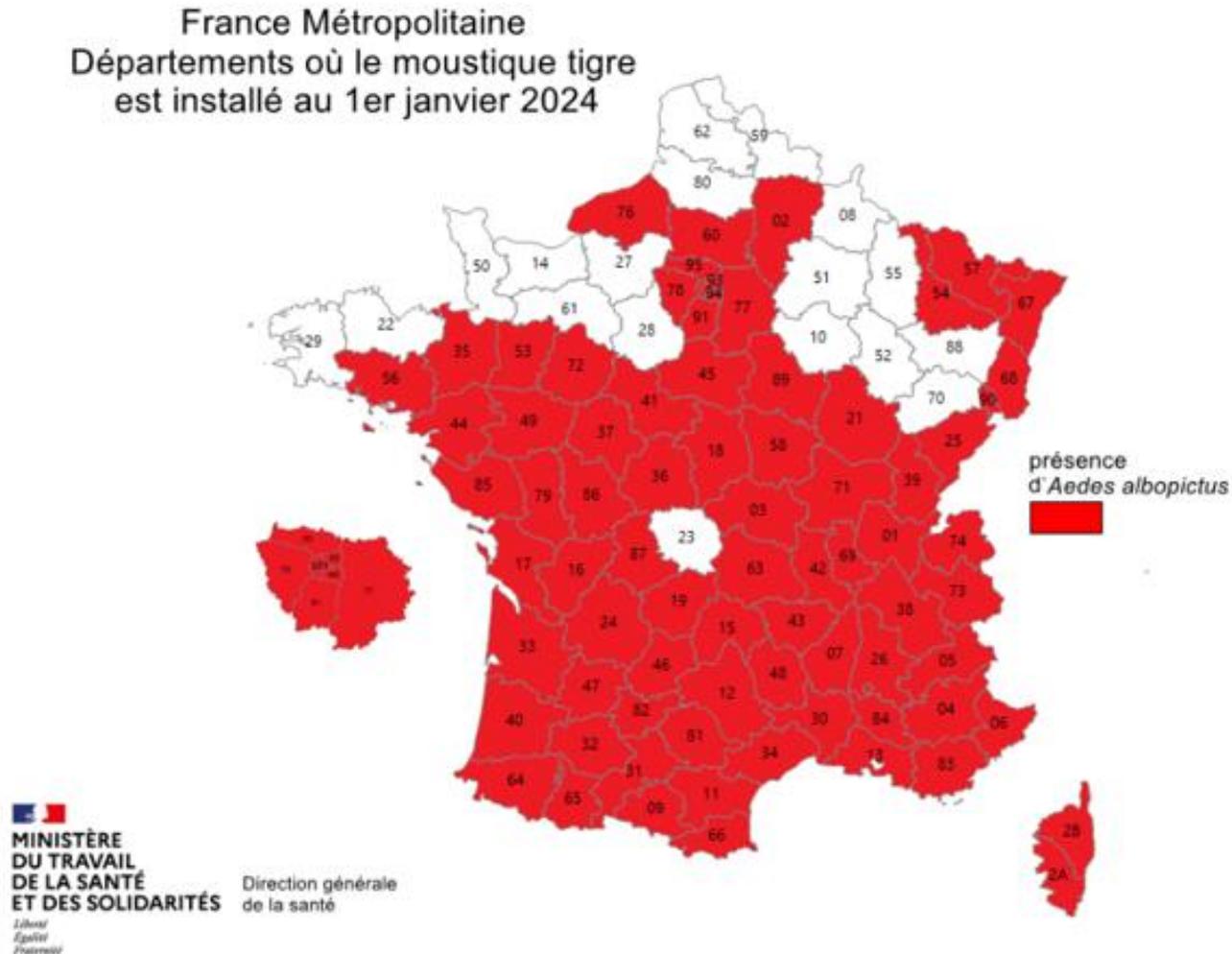
# Distribution mondiale de la dengue en 2023-2024



Note: Data refer to Dengue virus cases reported in the last 12 months (August 2023-July 2024) [Data collection: August 2024]. Case numbers are collected from both official public health authorities and non-official sources, such as news media, and depending on the source, autochthonous and non-autochthonous cases may be included. Administrative boundaries: © EuroGeographics. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. ECDC. Map produced on 30 August 2024

# Dengue : épidémiologie en France

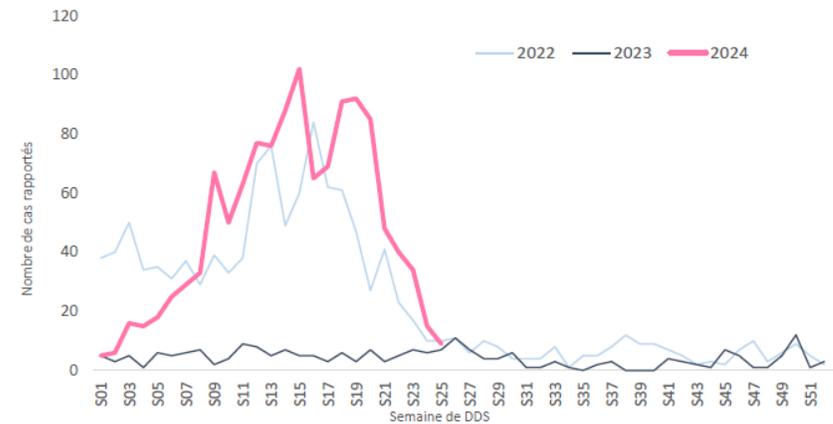
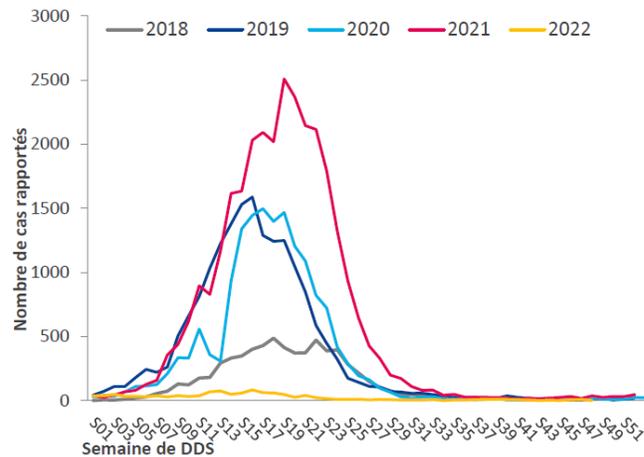
- *Aedes aegypti* est présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte et *Aedes albopictus* sur l'île de la Réunion et dans plusieurs départements métropolitains (78)



Moustiques tigres infectés par le virus de la dengue détectés pour la première fois en 2023 dans la Drôme

# Dengue : épidémiologie en France

- Evolue par épidémie
- ❖ Antilles: fin d'épidémie en Gaudeloupe, cas sporadiques en Martinique
- ❖ À la Réunion en 2021: près de 60 000 cas estimés (30 000 confirmés), 33 décès. Epidémies moins importantes les 2 dernières années



cas de Dengue (La Réunion)

- ❖ **65 autochtones en 2022!!** ( et 378 importés)
- ❖ un cas autochtone en IDF en octobre 2023
- ❖ 2024 : 68 cas autochtones, plus de 1500 cas importés

# Pathologie

- Asymptomatique dans 50 à 90% des cas
- Incubation 4-7 jours
  
- Forme classique :
  - débute par une forte fièvre
  - accompagnée de céphalées sévères, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgie, photophobie, exanthème rubéoliforme, adénopathies, nausée et vomissements
  - Durée des symptômes: 4-10j

# Pathologie: Forme sévère

- Environ 1-5% des cas symptomatiques
- Caractérisée par
  - **fuite plasmatisque**
  - **Hémorragie**
  - **Atteinte organique**
- Signes d'alertes : avant l'état de choc, apparaissent vers la fin de la phase fébrile

# dengue sévère: signes d'alerte

A drop in body temperature  
(below 38°C/100°F)



Accompanied by any of the following:



- Intense abdominal pain
- Restlessness
- Bleeding gums
- Fatigue
- Drowsiness
- Blood in vomit
- Persistent vomiting

Watch out for the warning signs of severity in dengue!



Early and appropriate  
medical care **saves lives!**

# Classification des cas de dengue par gravité

## Dengue ± signes d'alerte

## Dengue sévère



### Critères définissant la dengue ± signes d'alerte

#### Dengue probable

Vie/séjour lors d'un voyage dans une zone d'endémie de la dengue. Présence de fièvre et de 2 des critères suivants :

- Nausées/vomissements
- Éruption cutanée
- Douleurs
- Signe du lacet positif
- Leucopénie
- Tout signe d'alerte

#### Dengue confirmée en laboratoire

(important en l'absence de signe de fuite plasmatique)

#### Signes d'alerte\*

- Douleur ou sensibilité à la palpation au niveau abdominal
- Vomissements persistants
- Accumulation liquidienne clinique
- Saignement au niveau des muqueuses
- Léthargie; anxiété
- Hépatomégalie >2 cm
- Élévation de l'hématocrite mesurée en laboratoire intervenant en même temps qu'une diminution rapide de la numération plaquettaire

\* nécessitant une observation étroite et une intervention médicale

### Critères de la dengue sévère

#### 1. Fuite plasmatique sévère entraînant :

- État de choc (SCD)
- Accumulation liquidienne avec détresse respiratoire

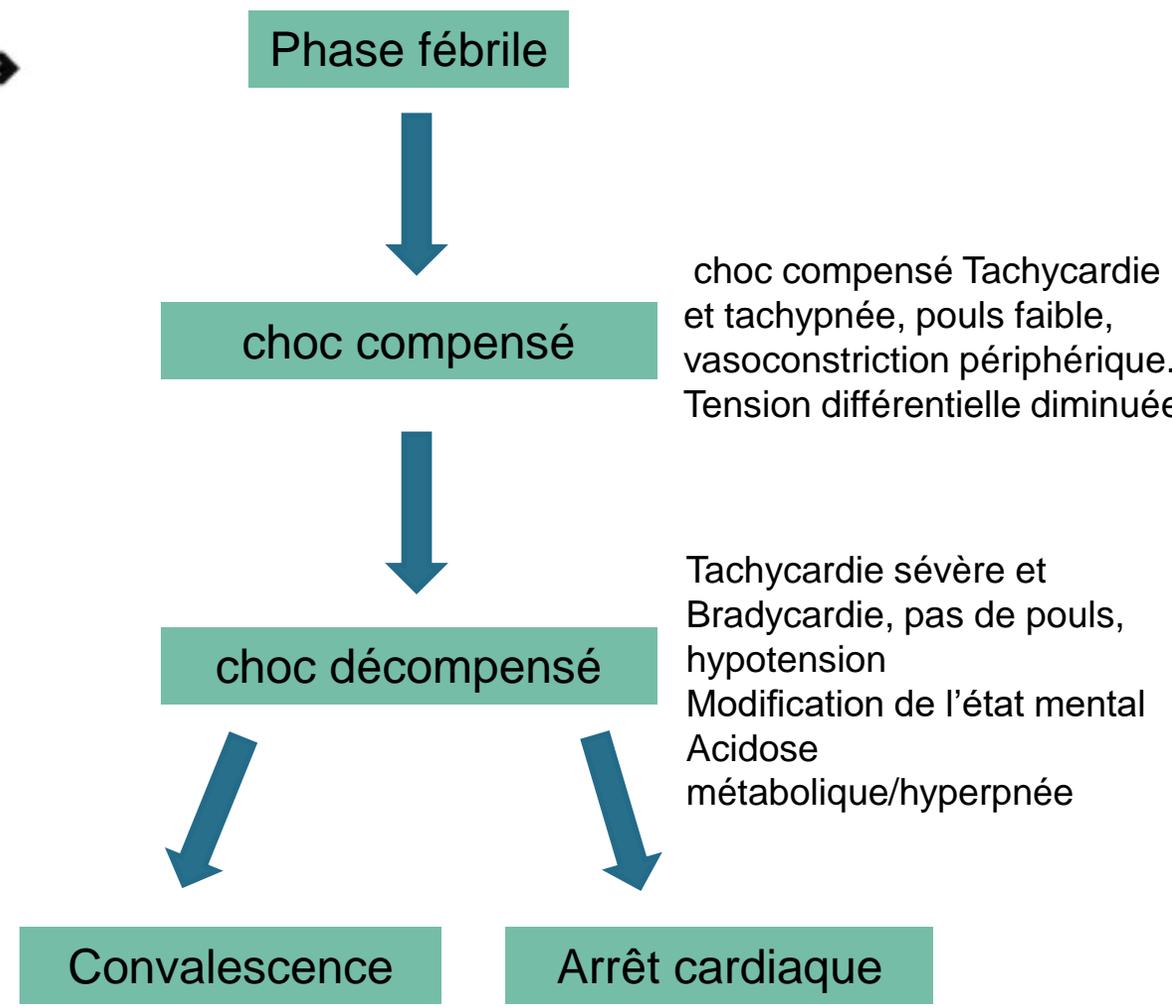
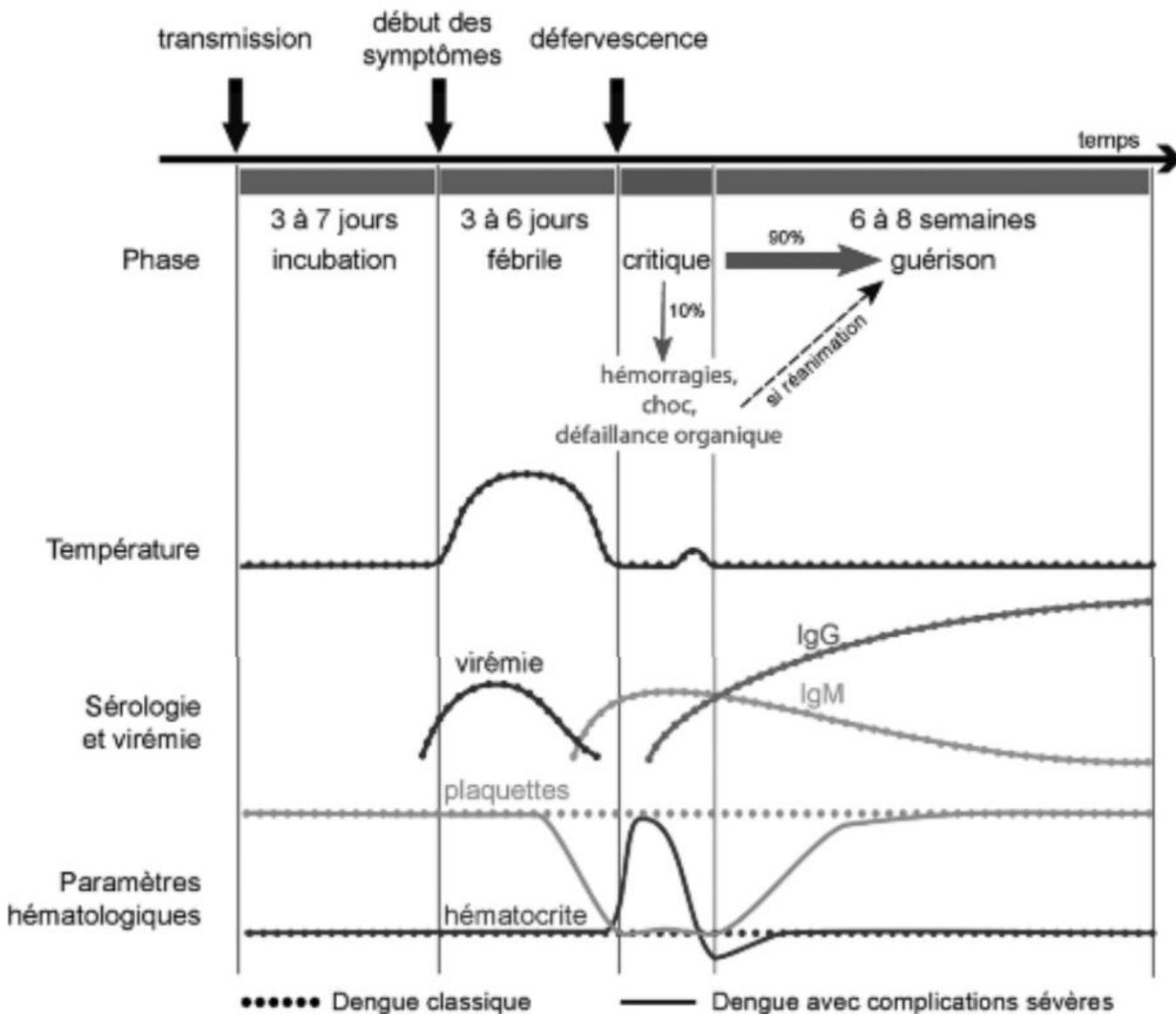
#### 2. Saignements sévères

- Selon l'évaluation du clinicien

#### 3. Atteintes organiques sévères

- Taux d'AST ou d'ALT hépatiques  $\geq 1000$
- SNC : détérioration de l'état de conscience
- Cœur et autres organes

# Evolution des dengues sévères



Adapté de : WHO, 2009, Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.

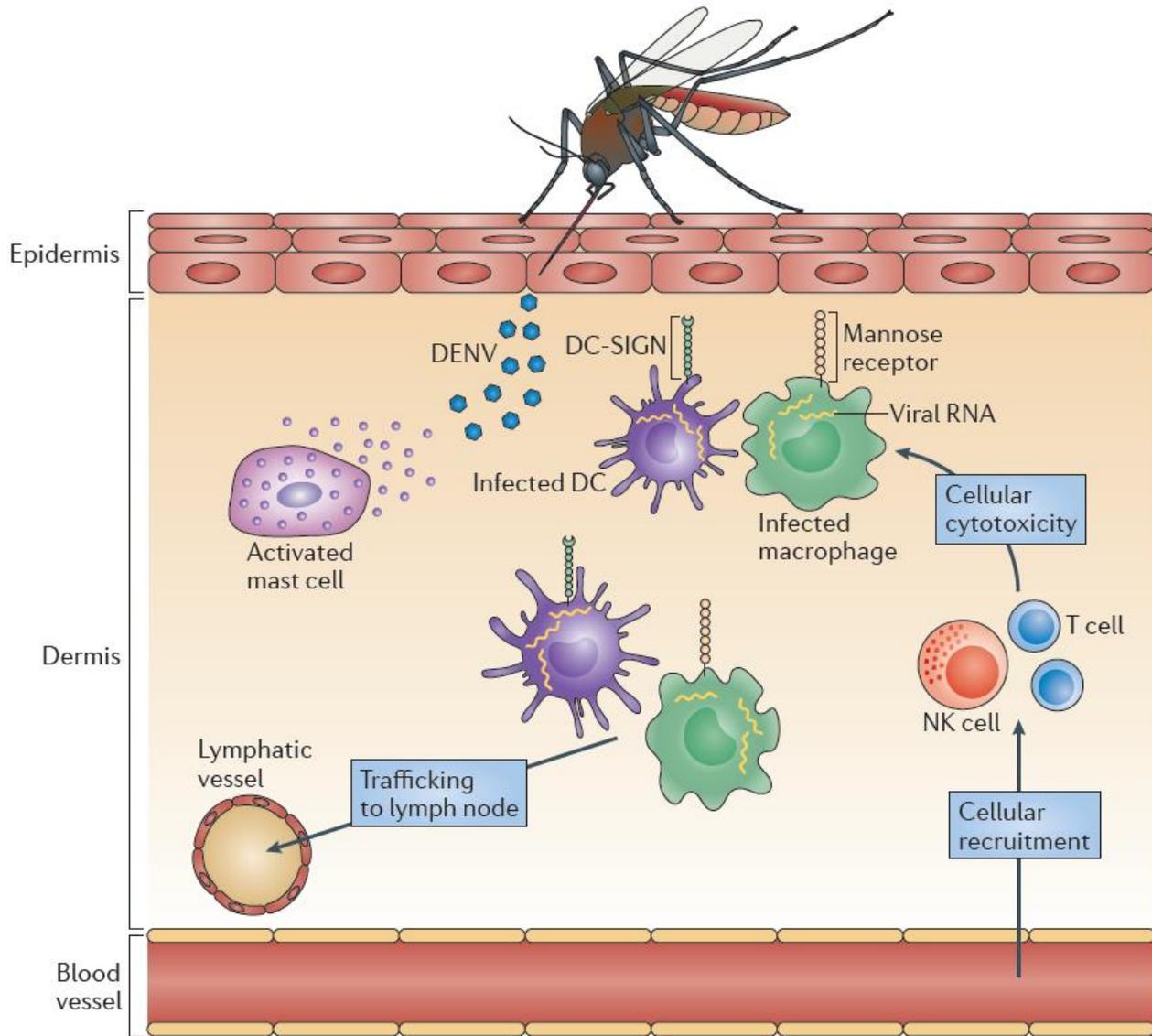
# Physiopathologie



# Physiopathologie des dengue sévères

- Tropisme du virus:
  - ❖ cellules de la lignée myéloïde :
    - monocytes circulants, macrophages, cellules dendritiques
    - également mégacaryocytes et plaquettes
  - ❖ Retrouvé aussi dans des cellules endothéliales chez des patients atteints de dengue sévère

# Dissémination du virus dans l'organisme

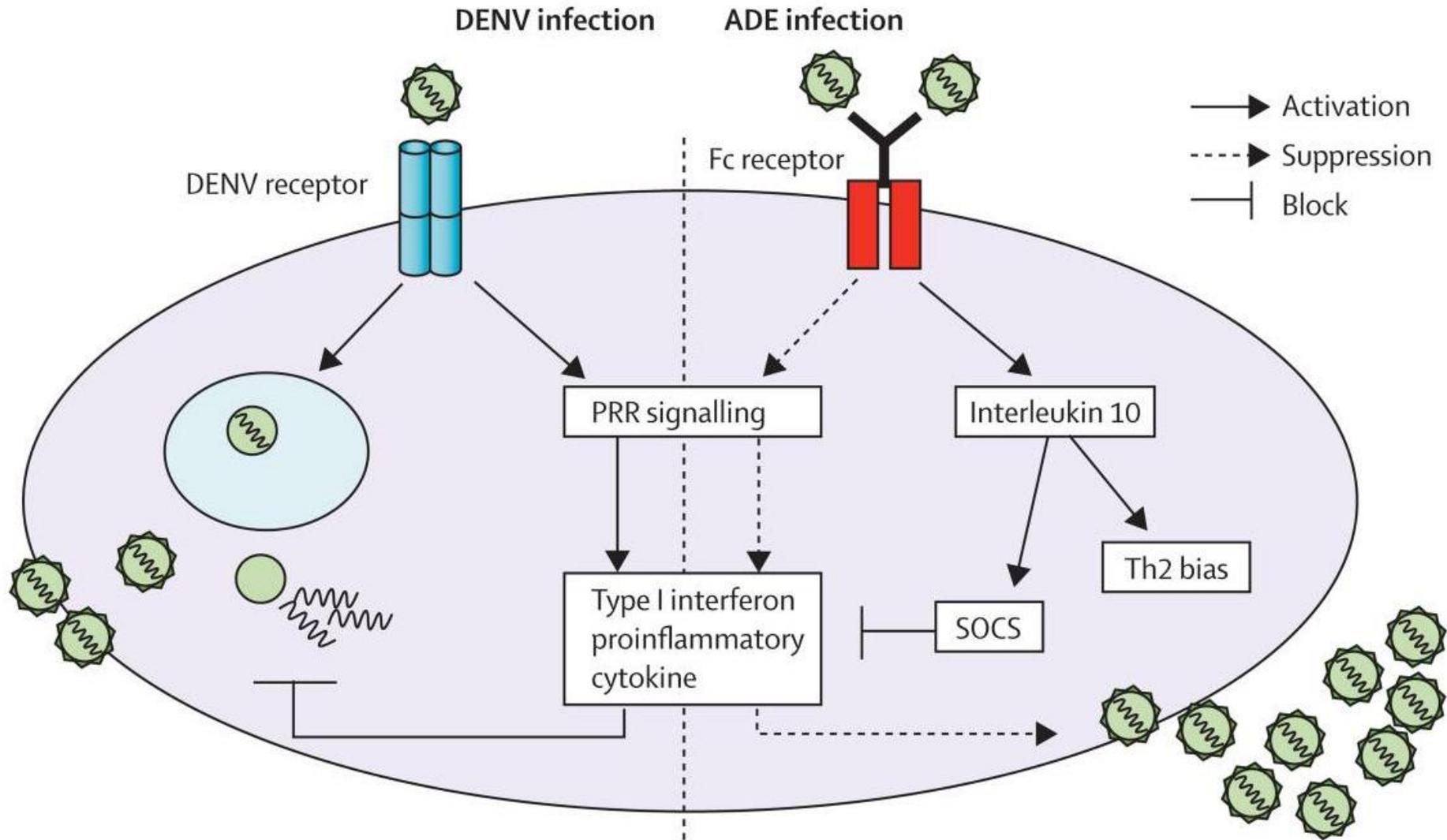


- Inoculation du virus dans la peau
- Infection de DC/ monocytes/ macrophages
- Inflammation locale → recrutement de leucocytes et clairance du virus au niveau local
- Le virus va établir l'infection systémique après avoir rejoint les ganglions lymphatiques
- Virémie 24-48h pi
- Dissémination dans différents tissus

# Dengue primaire/dengue secondaire

- Dengue primaire: première infection par un virus de la dengue
- infection contre un sérotype de dengue : immunité contre ce sérotype seulement
- Donc possibilité de dengue secondaire : infection par un autre sérotype
- Risque de forme grave plus important lors d'une dengue secondaire
- Anticorps homologues: neutralisants
- Anticorps hétérologues: facilitant
- **antibody-dependant enhancement (ADE)**
- Concerne les cellules portant des récepteurs au fragment Fc des anticorps
- ADE « extrinsèque » = ↗ du nombre de cellules infectées
- ADE « intrinsèque » = ↗ de la multiplication du virus dans les cellules

# ADE « intrinsèque »

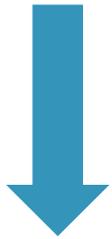


Physiopathologie

# **FUITE PLASMATIQUE**

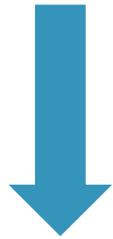
# Fuite plasmatique durant les dengues sévère

- ↗ de perméabilité de l'endothélium vasculaire
- Entraîne une perte de plasma
- Causes ?



Endothélium  
endommagé  
(apoptose)

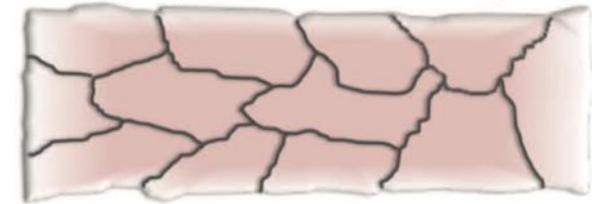
Infection des cellules  
endothéliales par le  
virus



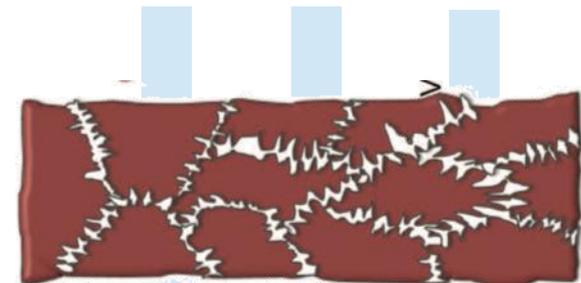
Dysfonctionnement  
de la barrière  
endothéliale

Cytokines, molécules  
vasoactives....

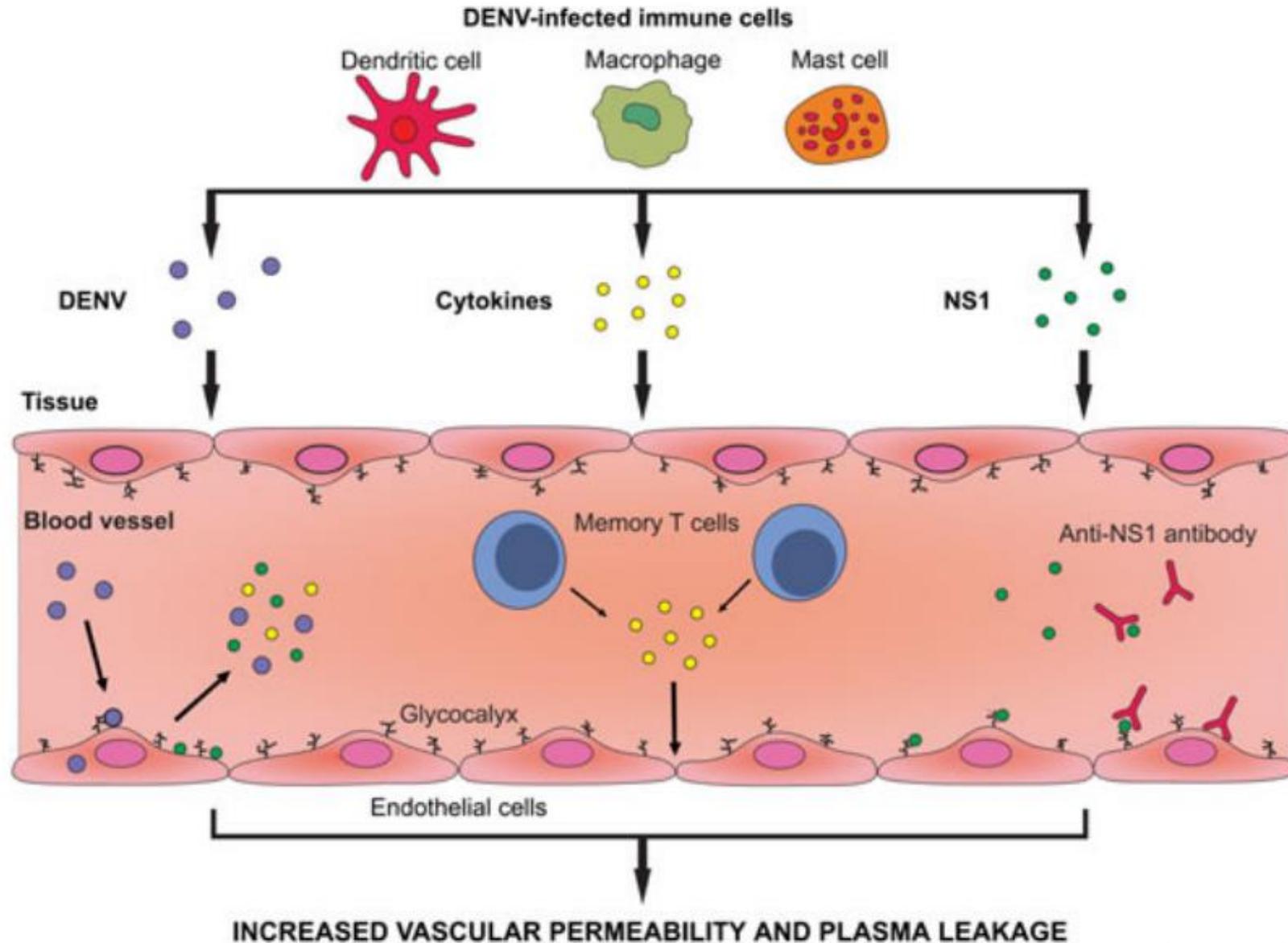
Endothélium  
Sain



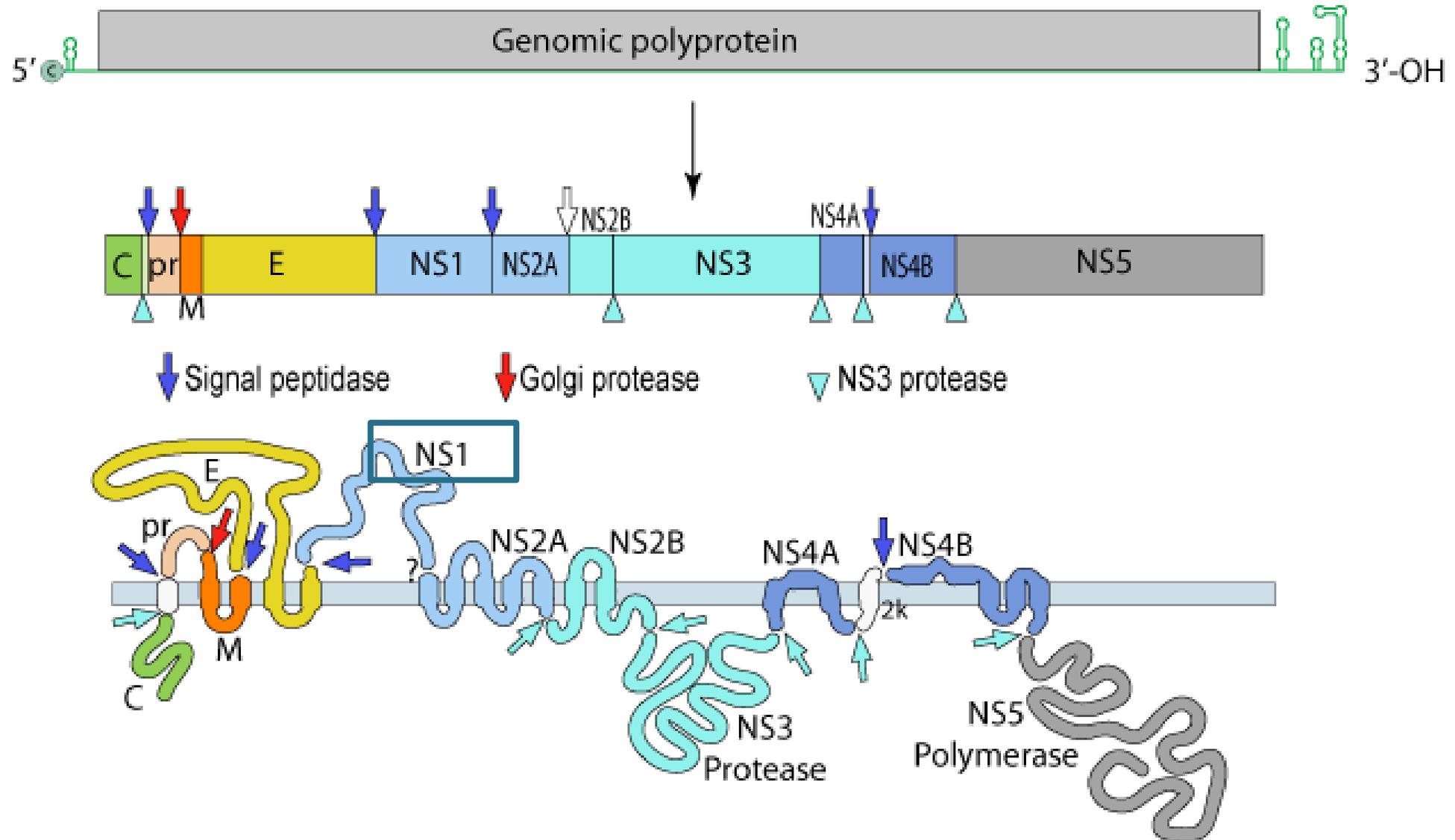
Endothélium  
activé



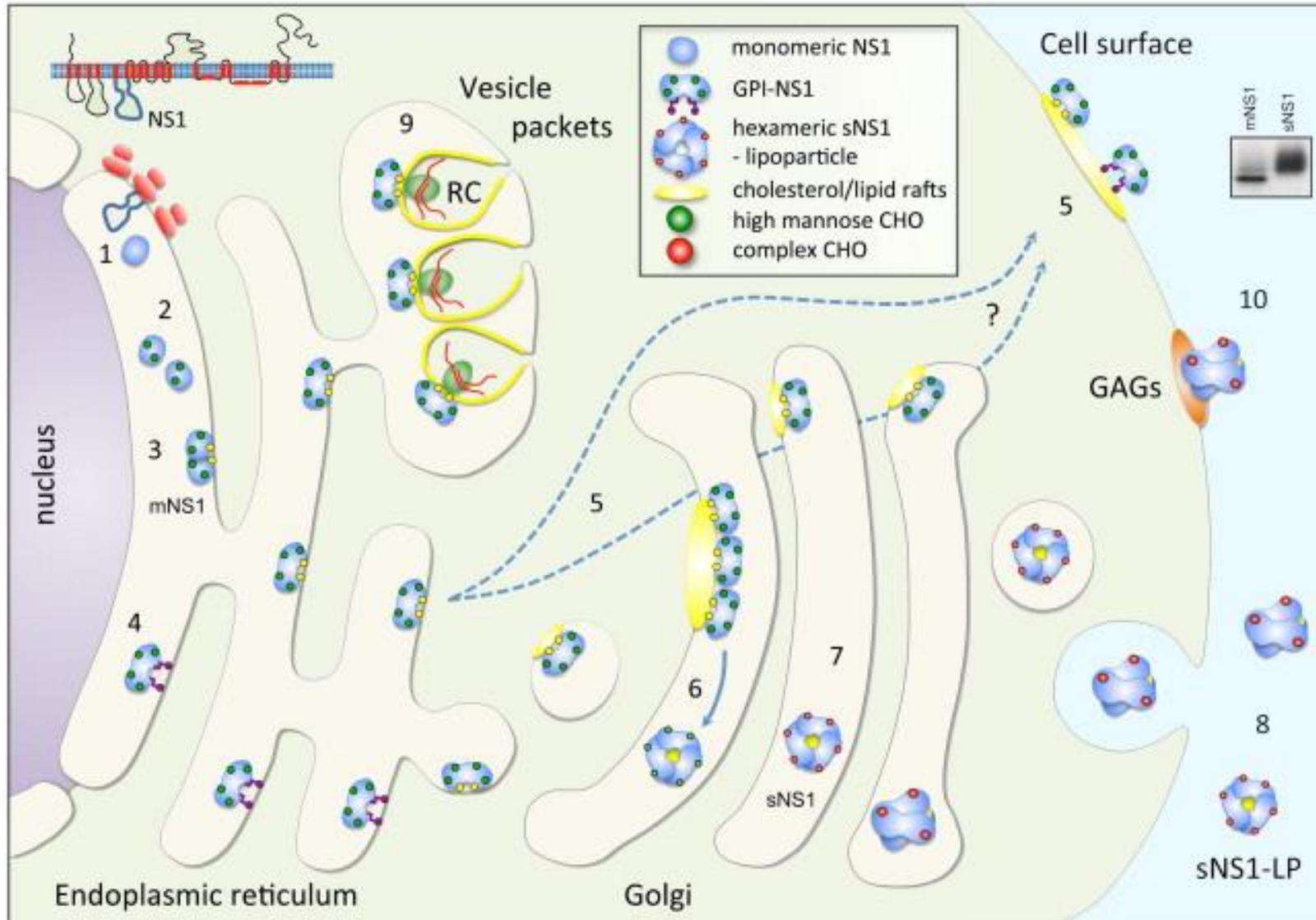
# Fuite plasmatisque durant les dengues sévère



# Rôle de la protéine virale NS1

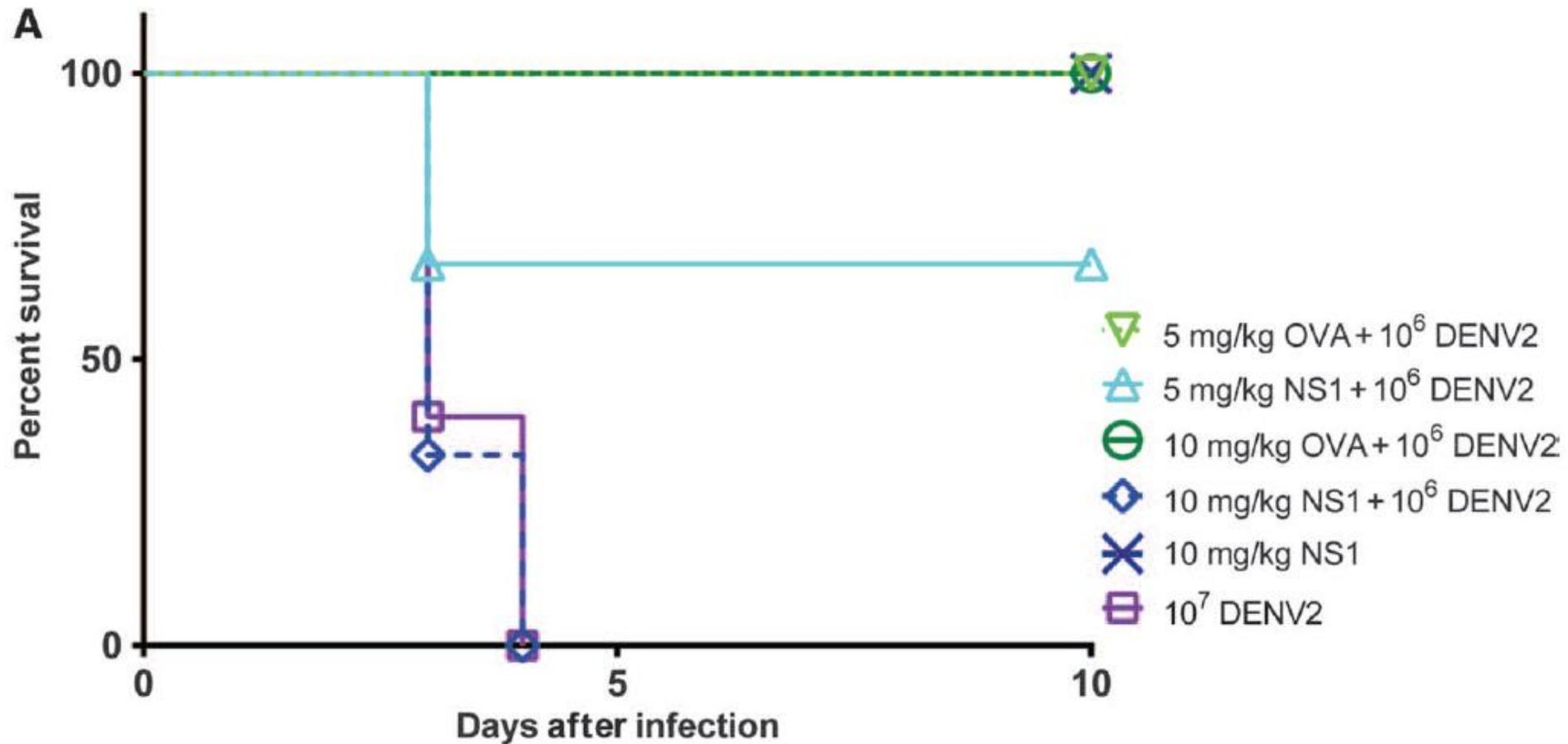


# Différentes formes de NS1



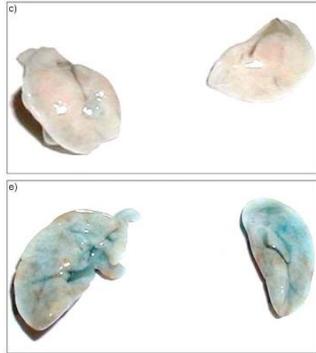
# Rôle de NS1 dans la perméabilité vasculaire

Administration de NS1 à des souris +/- DEN-2  
Survie à 10 jours



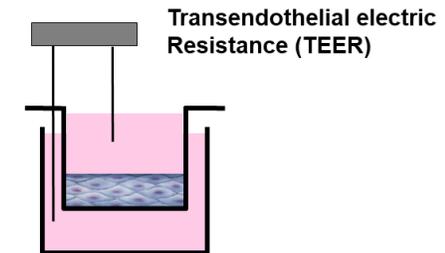
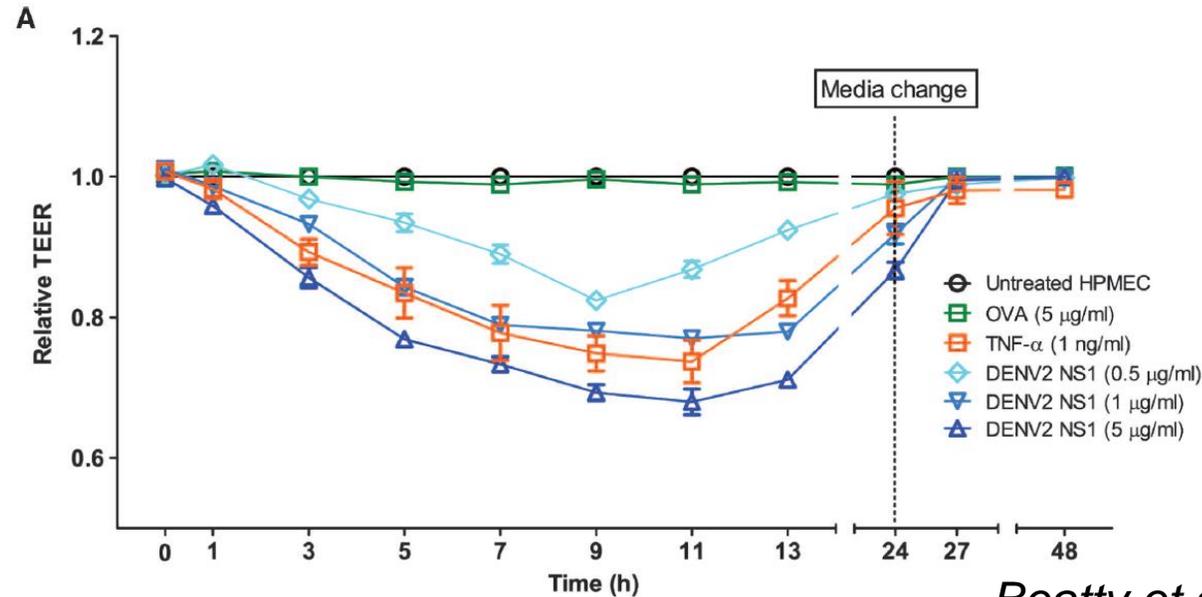
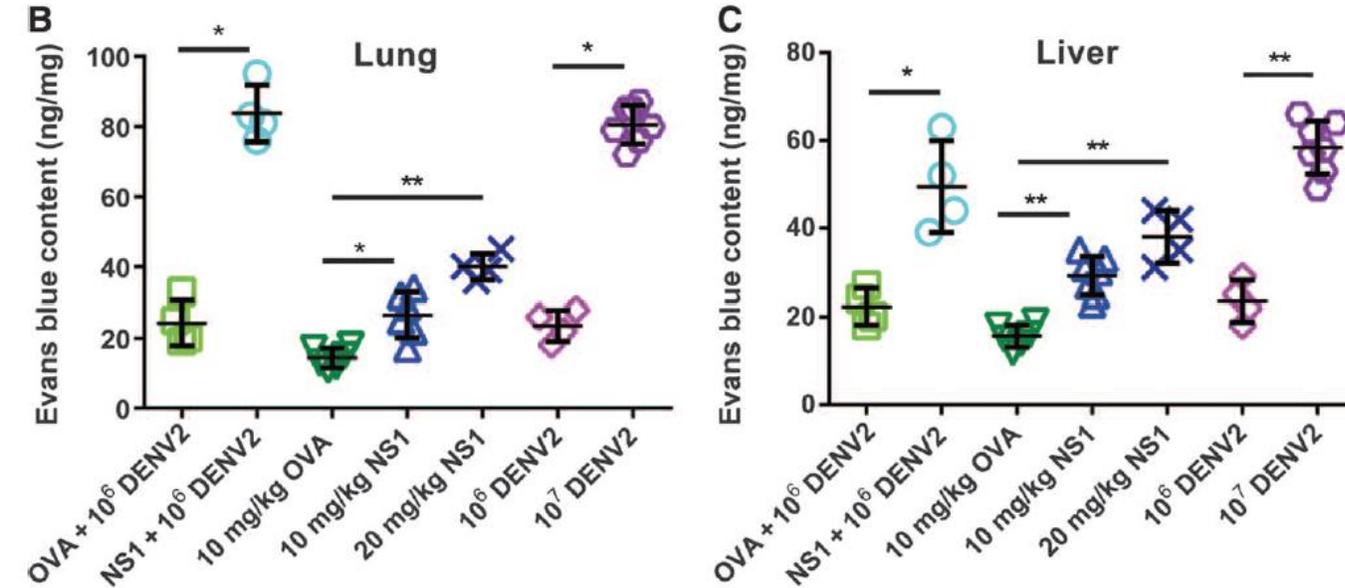
# Rôle de NS1 dans la perméabilité vasculaire

*In vivo*  
(souris)



*In vitro*  
(HPMECs = Human Pulmonary  
Microvascular Endothelial Cells)

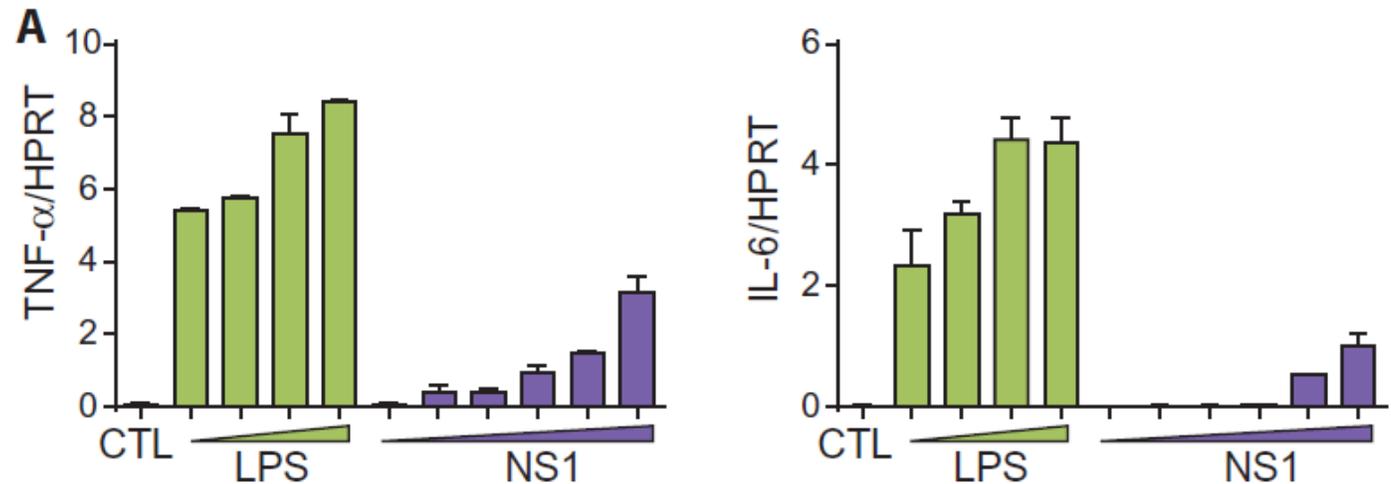
TEER= transendothelial  
electrical resistance



# Mécanisme d'action de NS1: implication des TLRs

- Les patients atteints de dengue sévère ont une quantité de cytokines pro-inflammatoires circulantes plus importante (= tempête cytokinique)
- Ces cytokines sont impliquées dans la perméabilité vasculaire
- Peut être lié à l'ADE

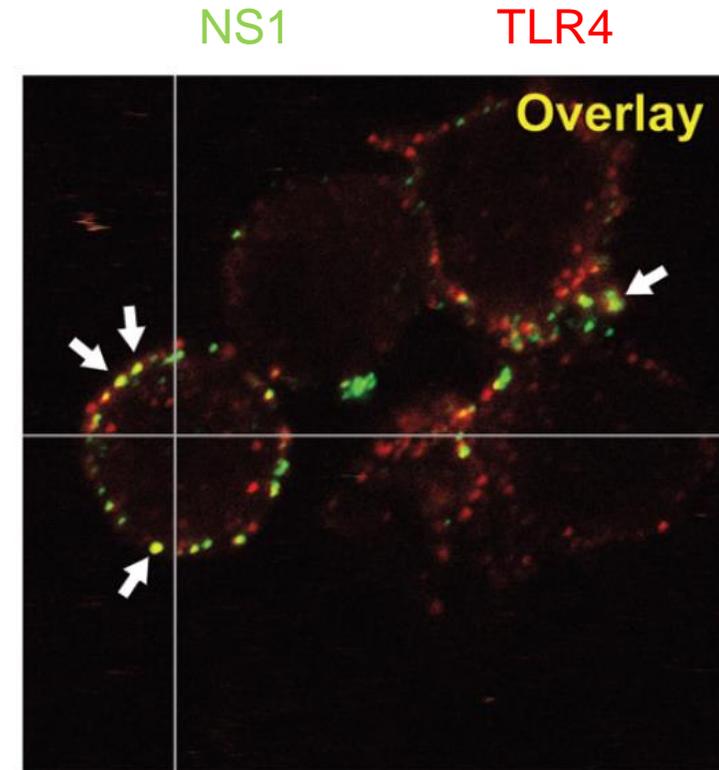
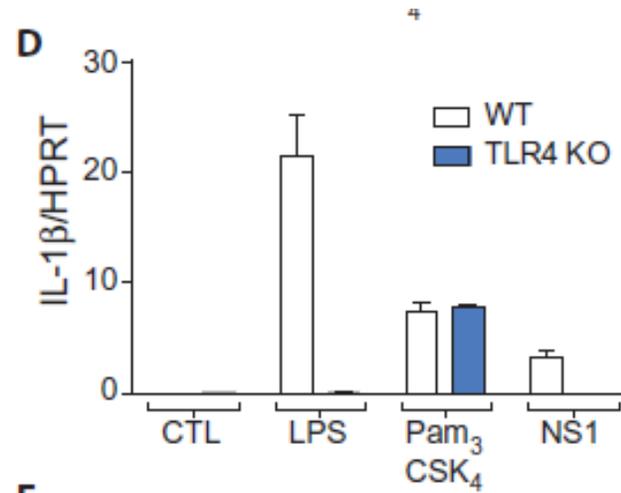
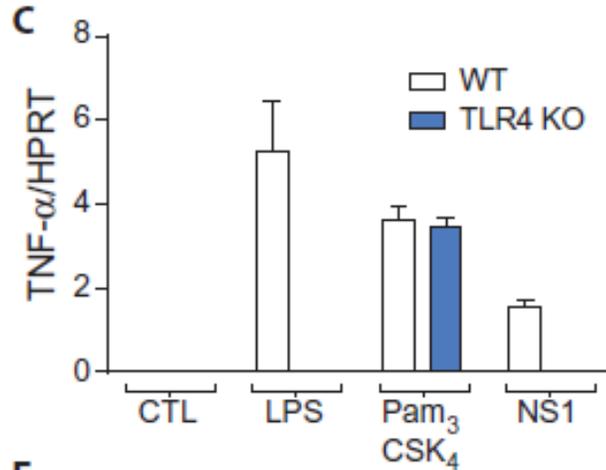
NS1 induit la production de cytokines pro-inflammatoires



LPS= lipopolysaccharide bactérien, participe au choc septique  
Modèle: macrophages murins

# NS1 et TLR4

TLRs = toll like receptors, reconnaissent motifs des pathogènes, induisent la production de cytokines (TNF)



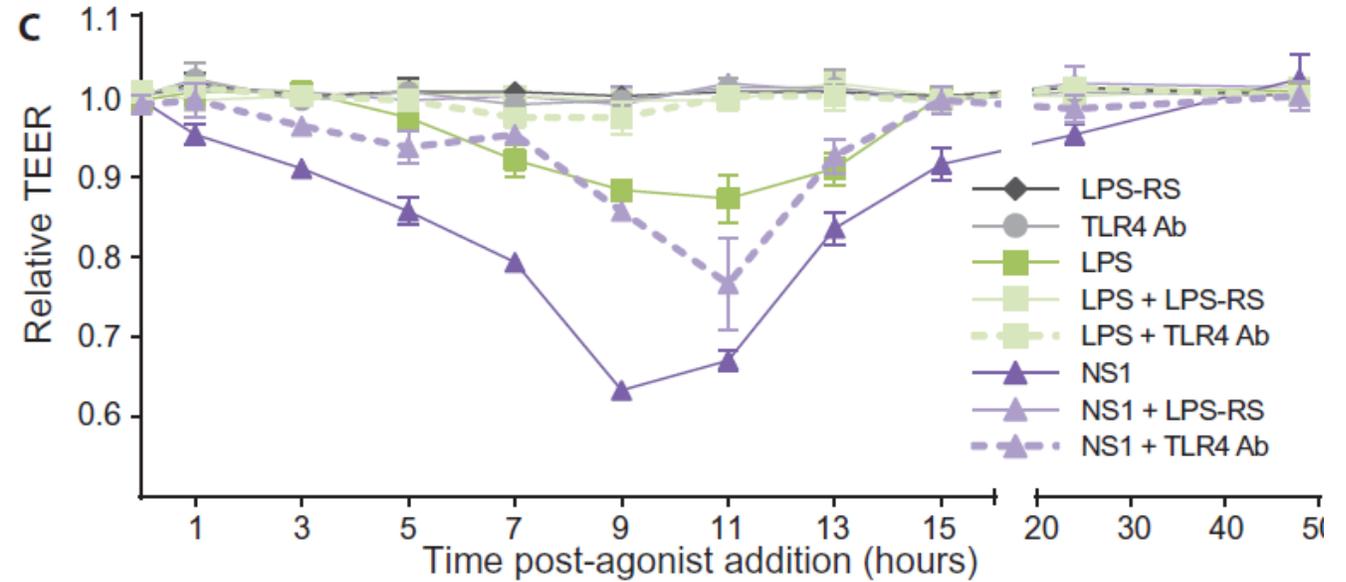
Pam3 CSK4 = contrôle positif de stimulation de TLR2

# NS1 et TLR4

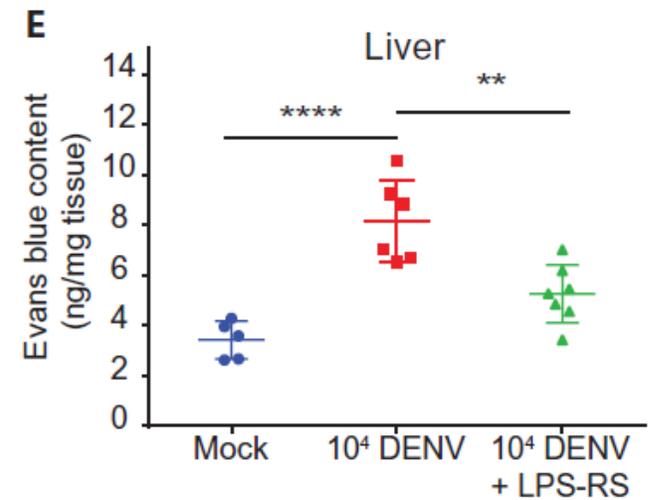
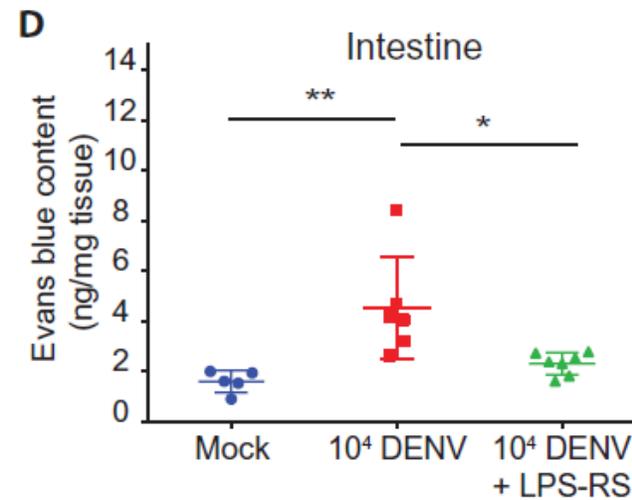
Effet sur la perméabilité endothélial

In vitro

LPS-RS et TLR4 Ab =  
antagoniste de TLR4



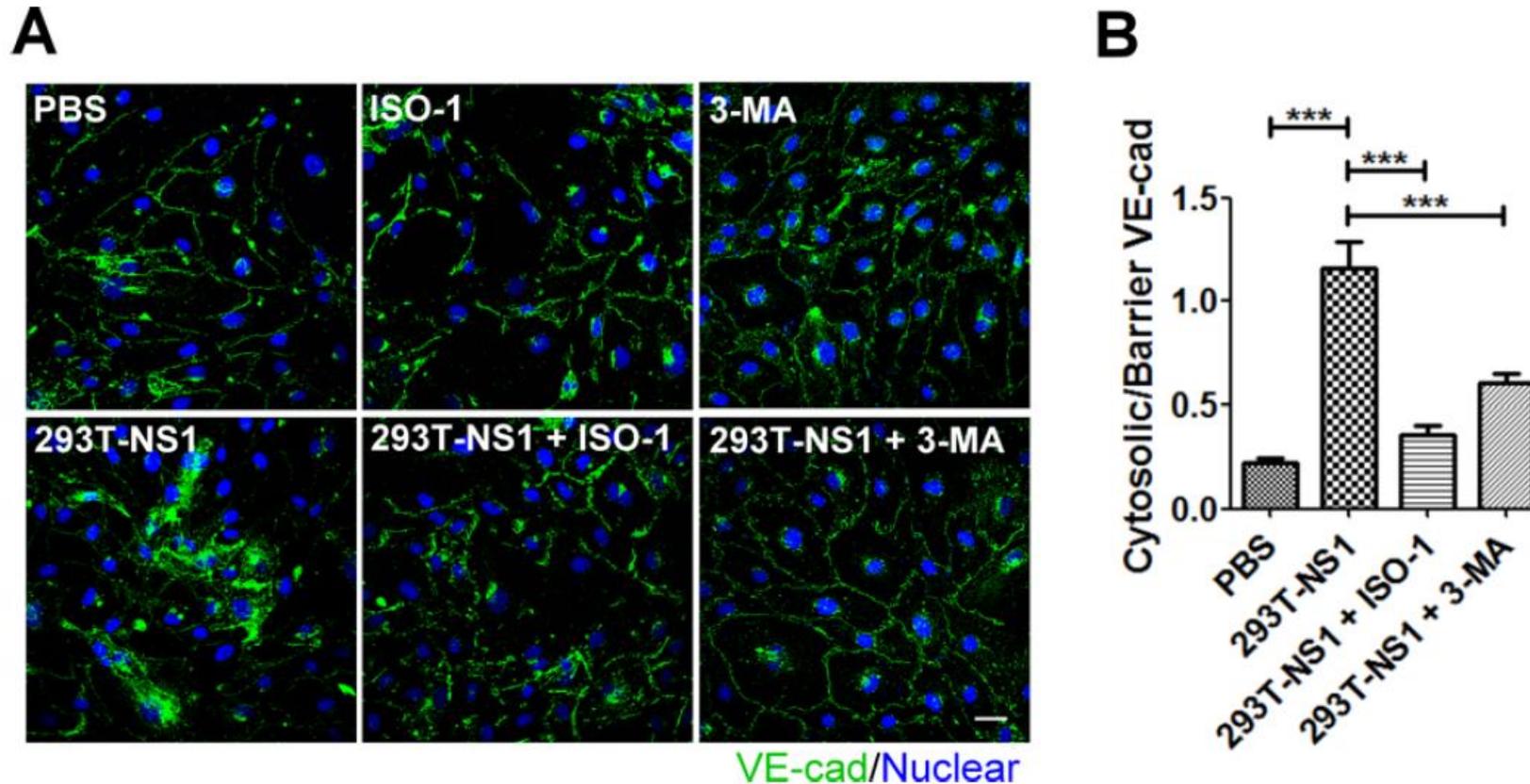
In vivo



# Mécanisme d'action de NS1: induction de MIF

- MIF: macrophage migration inhibitory factor → cytokine inflammatoire
- Protéine importante dans la pathogénèse: on la retrouve augmentée dans le sang des patients et souris MIF<sup>-/-</sup> présentent des symptômes moins sévères
- Sécrétion induite par NS1, également dépendante de la fixation de NS1 à TLR4
- NS1 induit également l'autophagie, un processus de dégradation cellulaire, via MIF

# Mécanisme d'action de NS1: activation de l'autophagie et désorganisation des jonctions inter-endothéliales

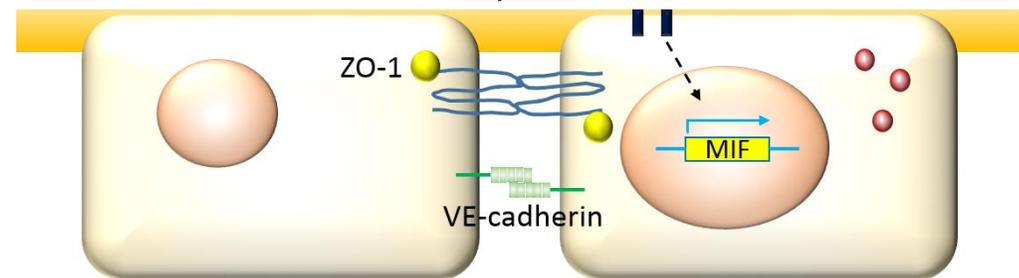


Modèle cellulaire = HMECs (human microvascular endothelial cells)

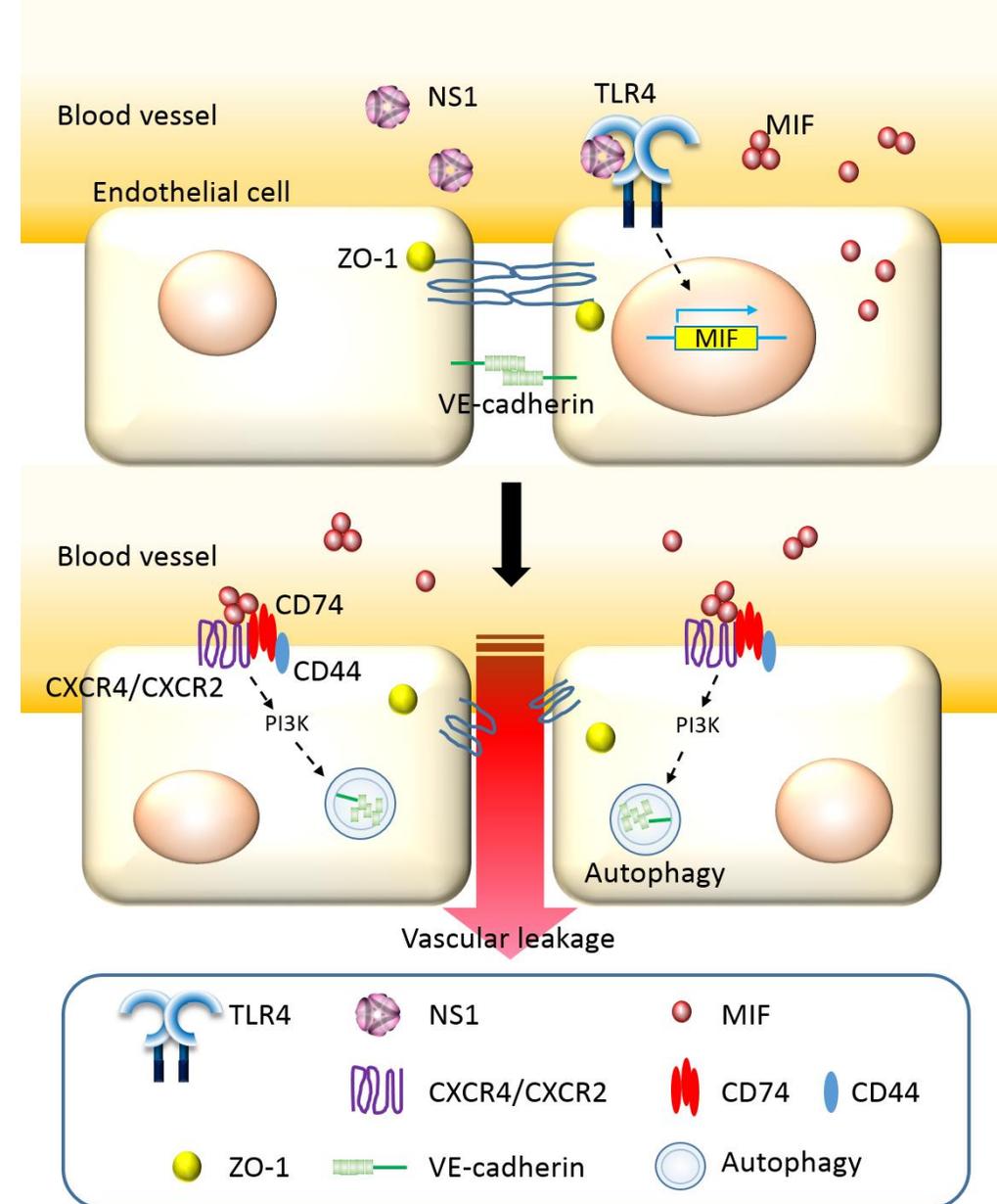
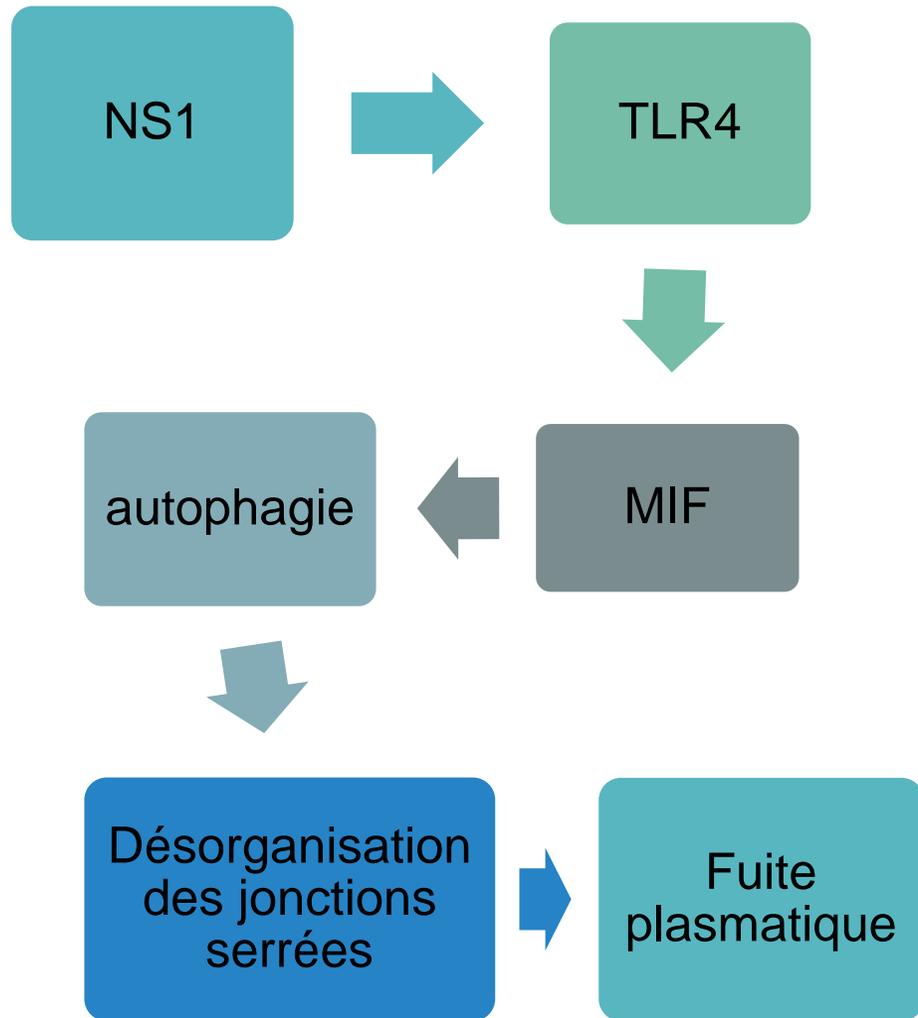
ISO-1 = inhibiteur de MIF

3MA = inhibiteur de l'autophagie

*Chen et al PLoS Path 2016*

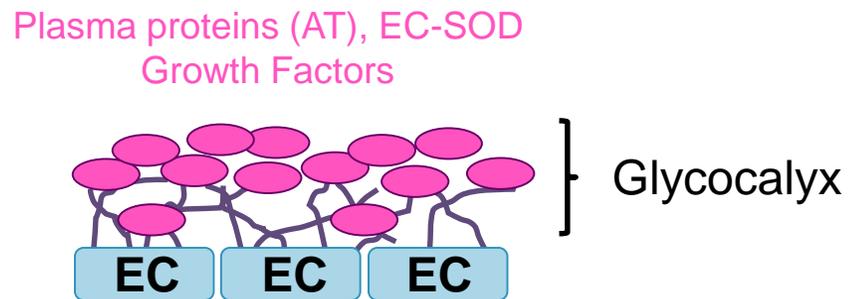


# Mécanisme d'action de NS1: activation de l'autophagie et désorganisation des jonctions inter-endothéliales



# Mécanisme d'action de NS1: dégradation du glycocalyx

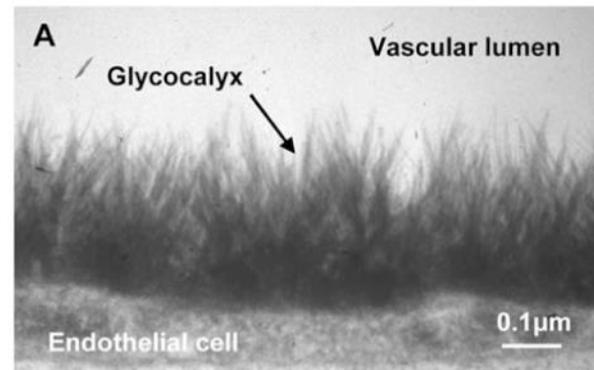
- Glycocalyx : réseau constitué de glycoprotéines, protéoglycanes et glycosaminoglycanes
- tapisse les cellules endothéliales au niveau luminal



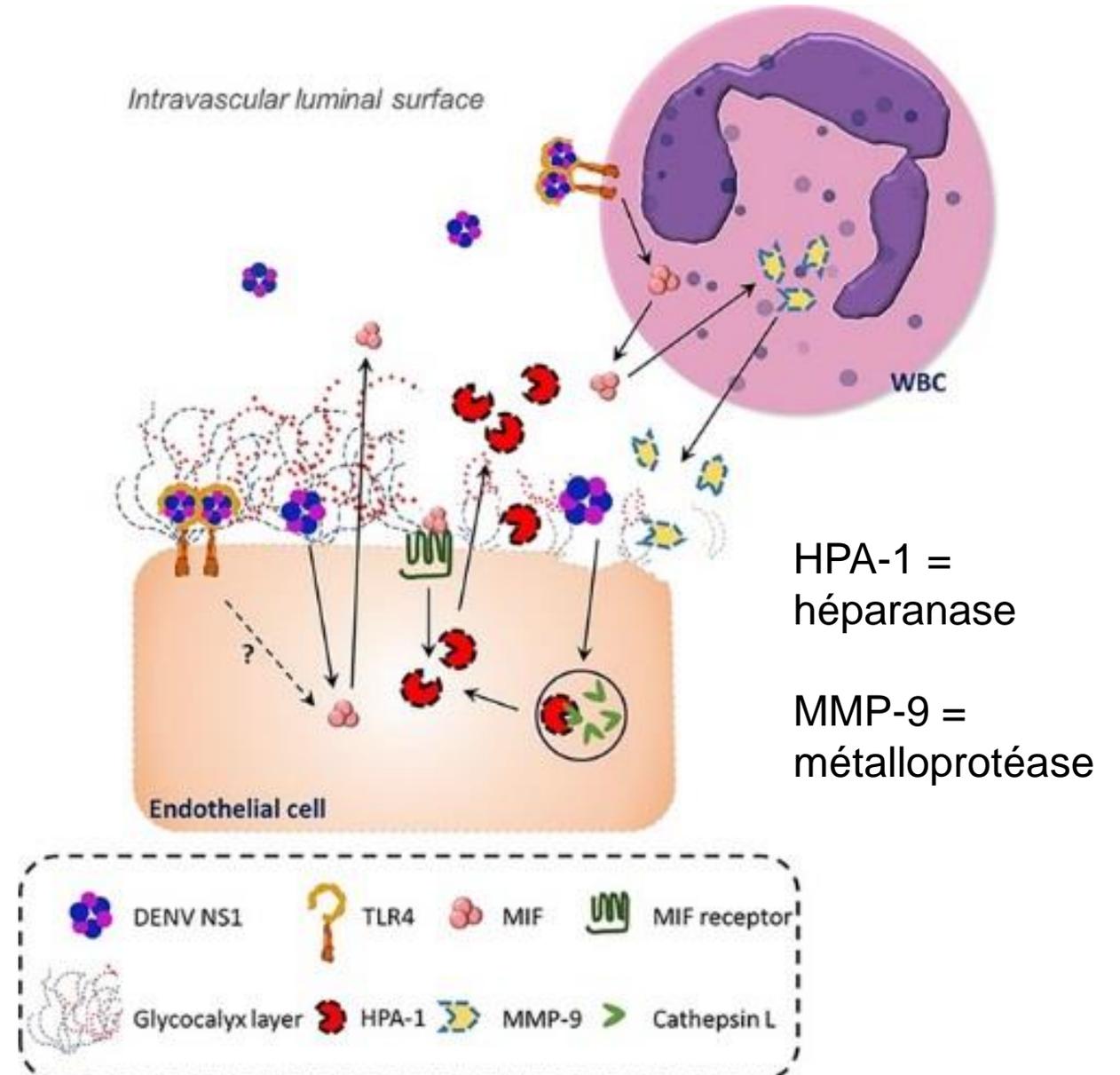
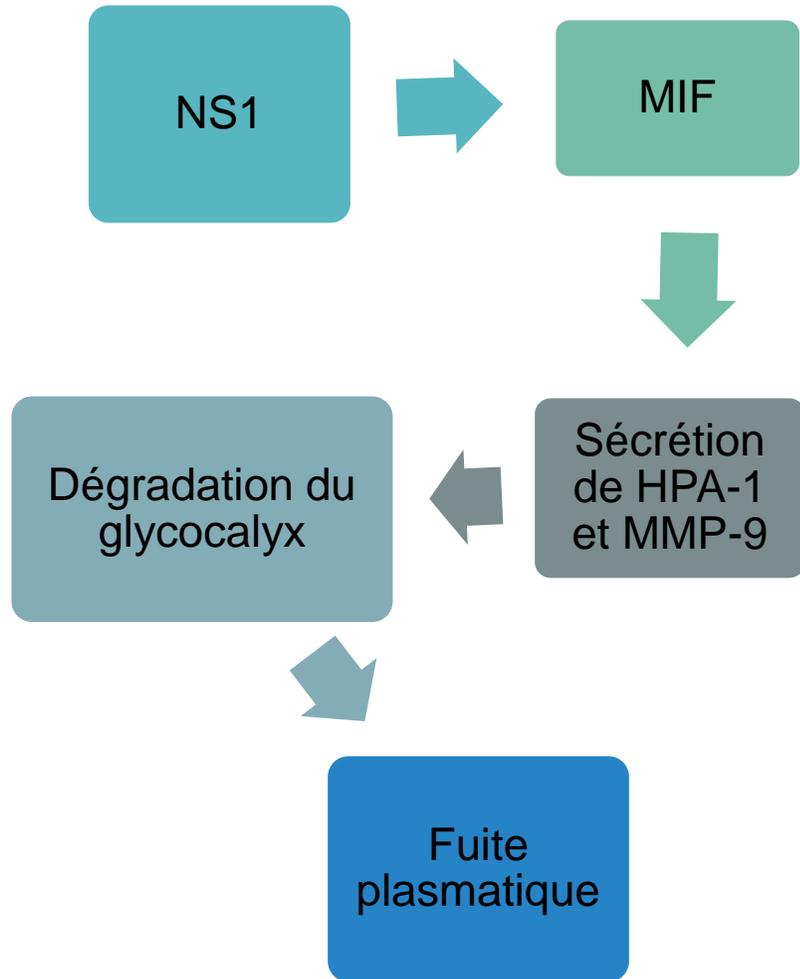
Prévient l'adhésion de cellules (plaquettes, leucocytes) et l'activation de la coagulation

Régule la perméabilité vasculaire

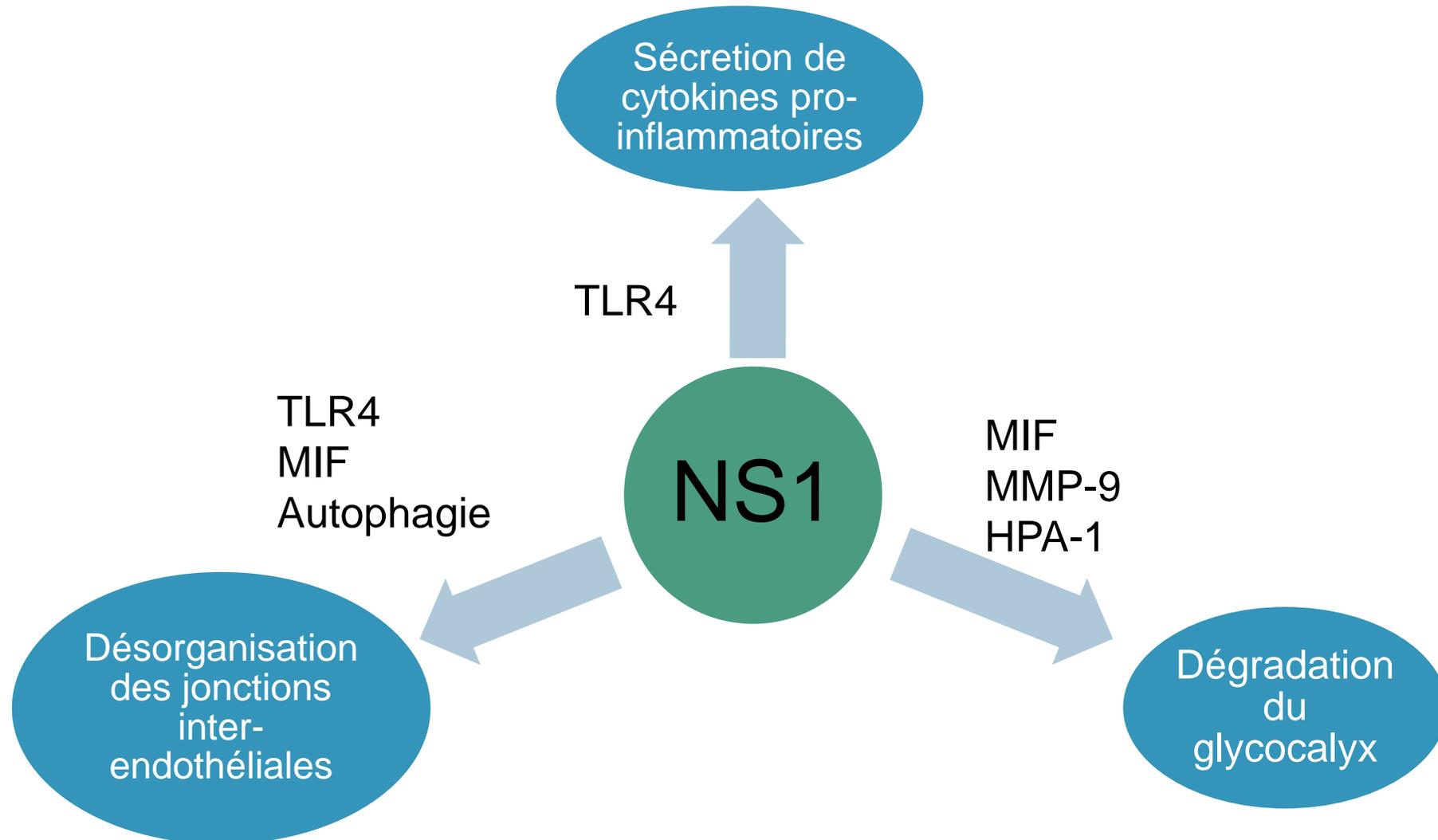
Régule le tonus vasculaire (production de NO)



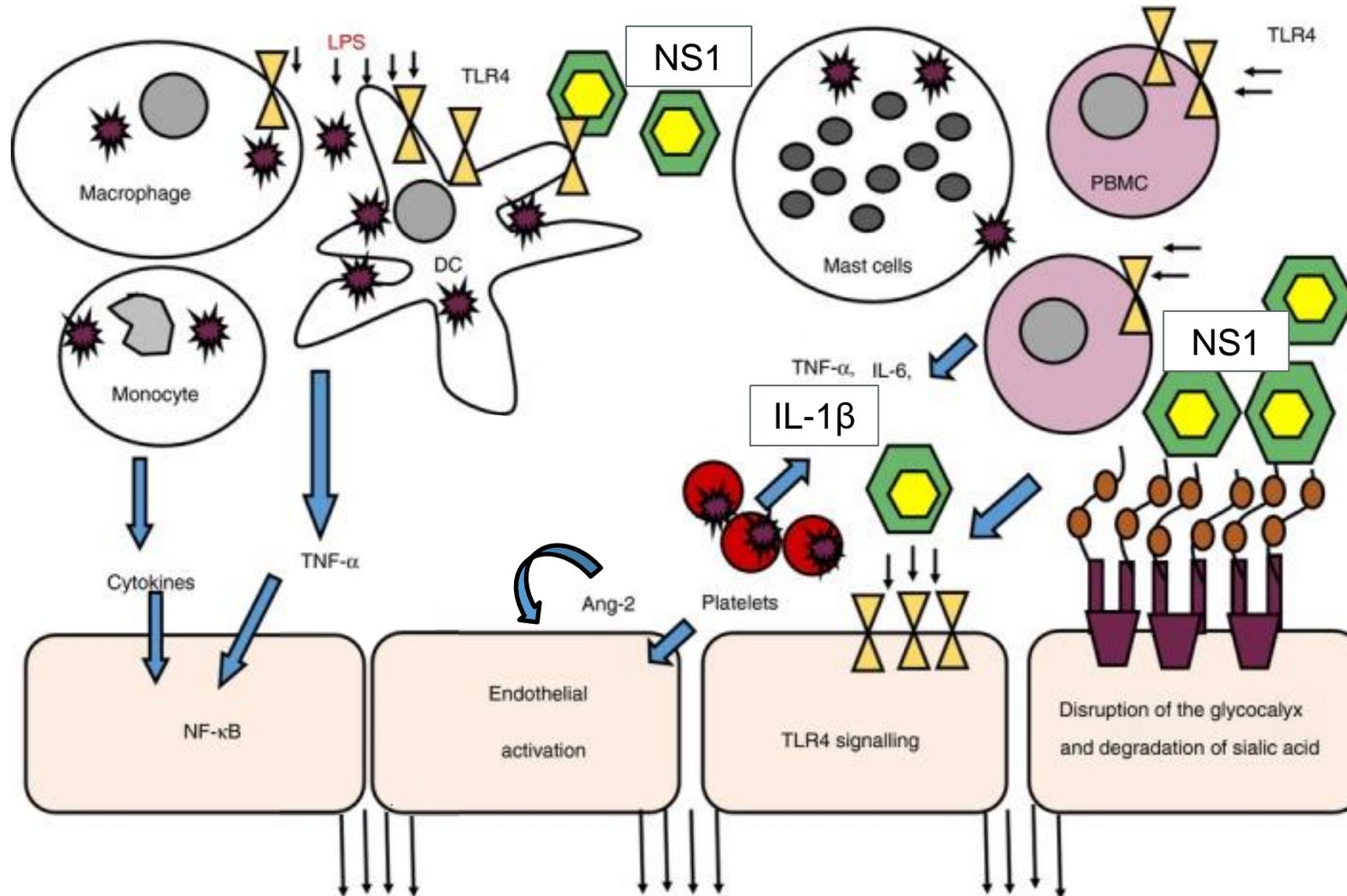
# Mécanisme d'action de NS1: dégradation du glycocalyx



# Rôle de NS1 dans la perméabilité vasculaire



# Fuite plasmatisque durant les dengues sévère



Physiopathologie

# **HÉMORRAGIES**

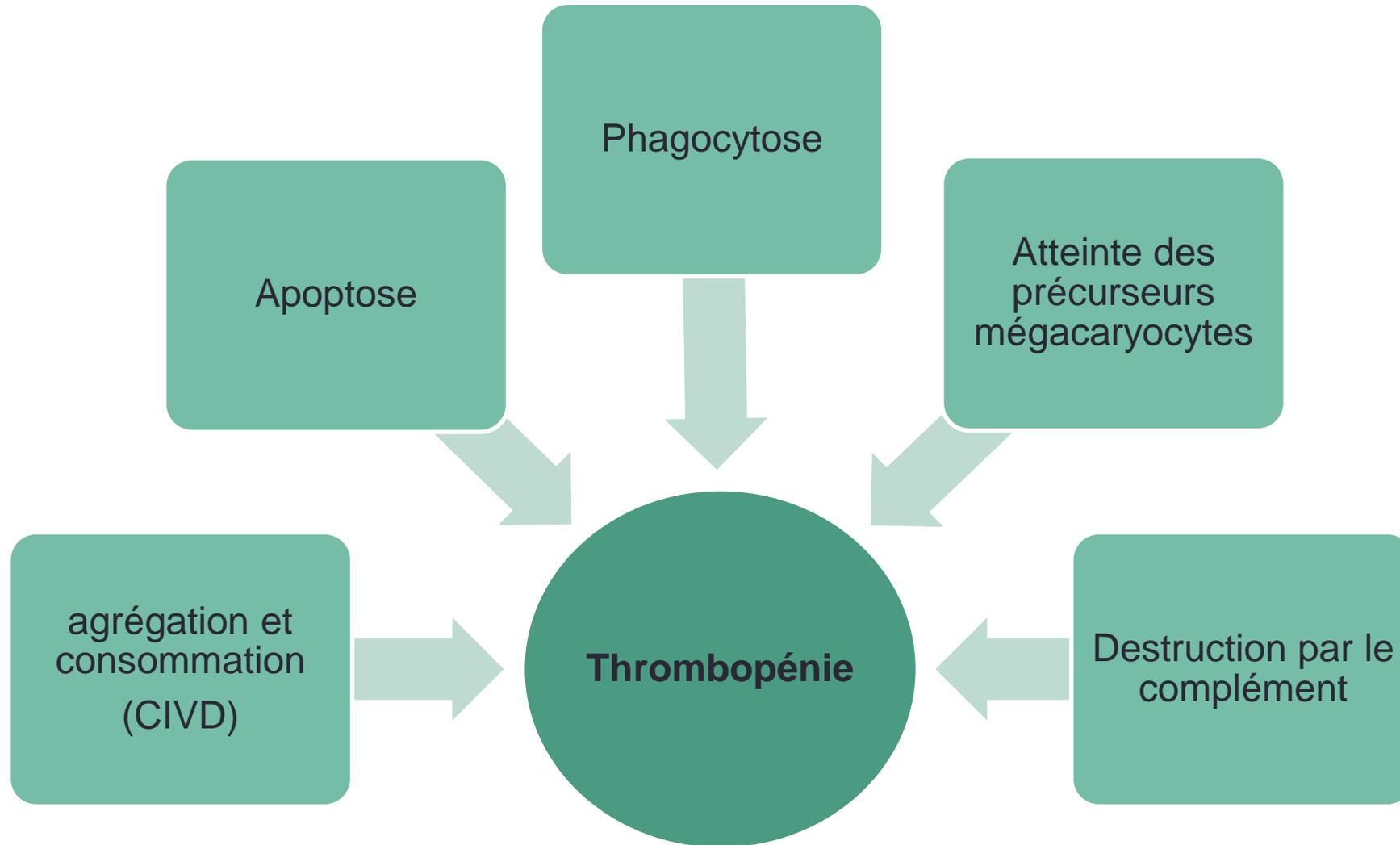
# Physiopathologie des saignements

- Saignements cutanéomuqueux: pétéchies, purpura, ecchymoses, épistaxis
- Mais hémorragies plus graves possibles, notamment au niveau gastro-intestinal

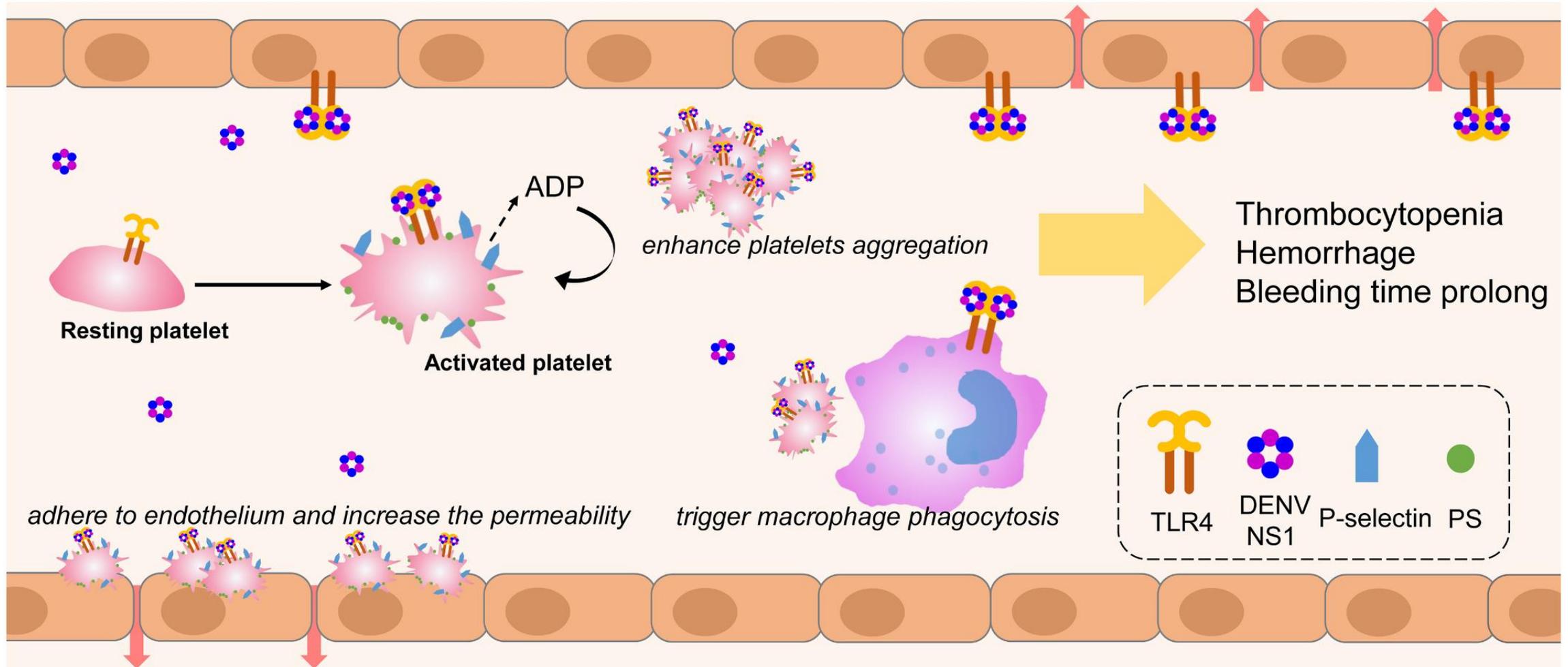


- Thrombopénie
- coagulation perturbée
- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

# Thrombopénie induite par le virus de la dengue



# NS1 et thrombopénie

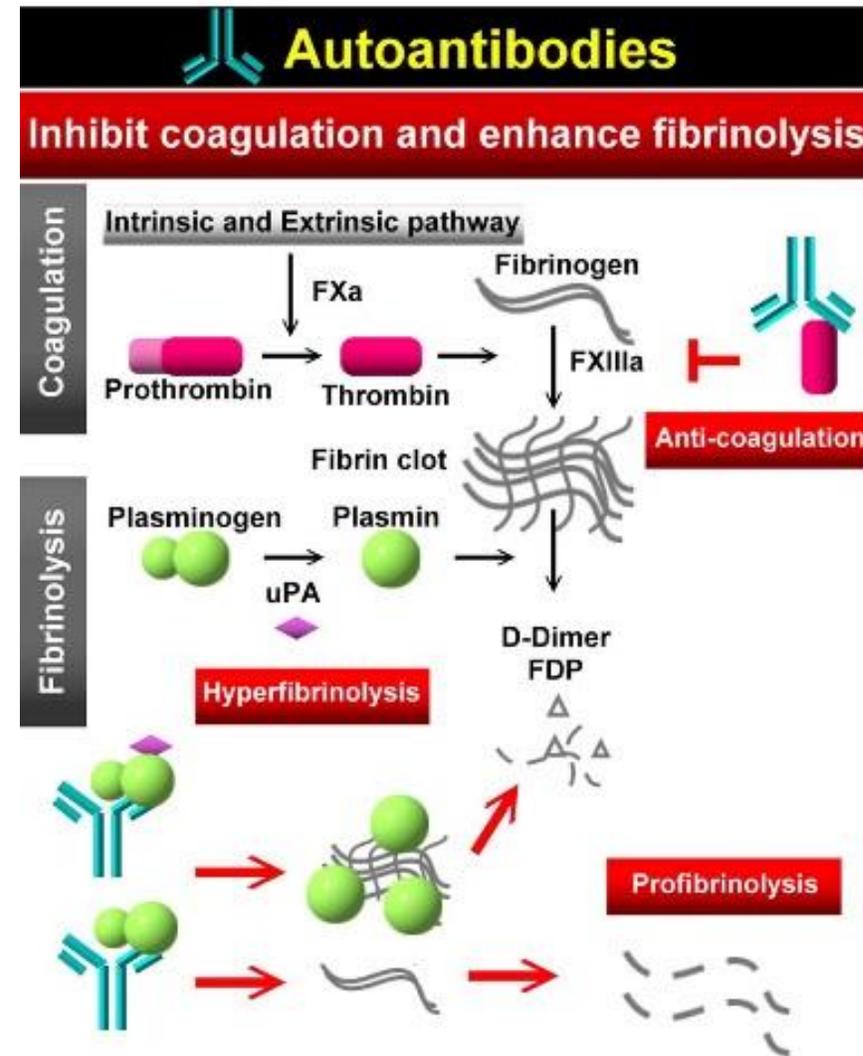
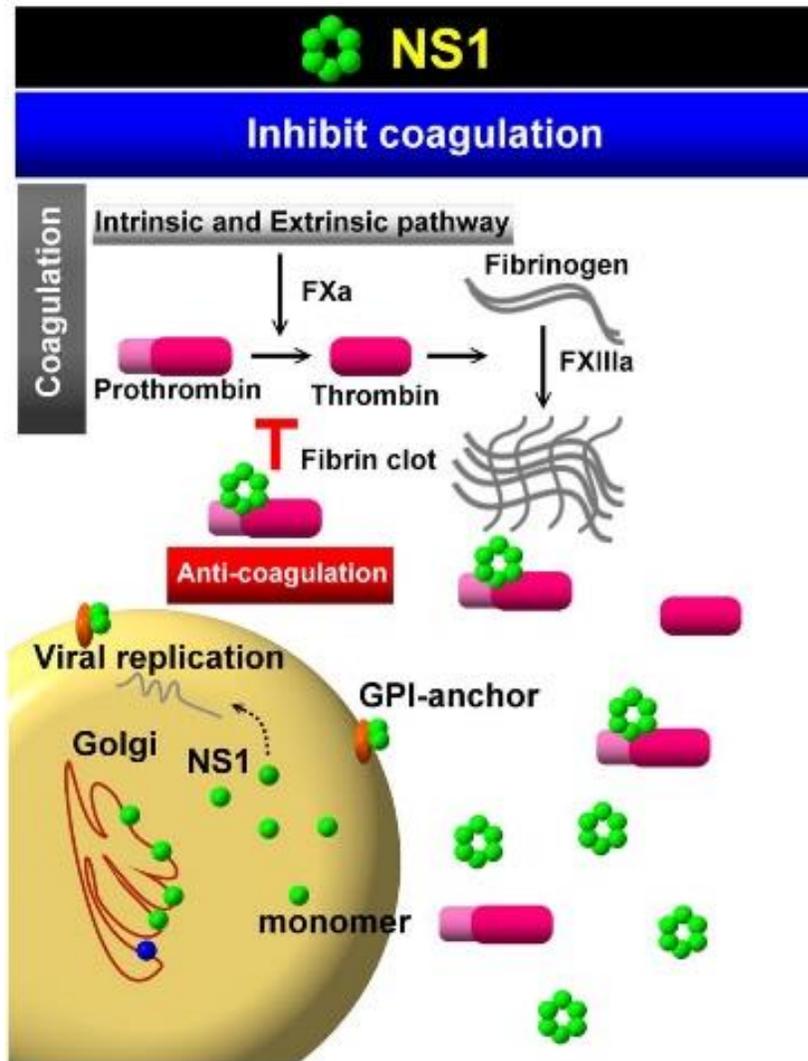


ADP = adénosine diphosphate  
PS = phosphatidylsérine

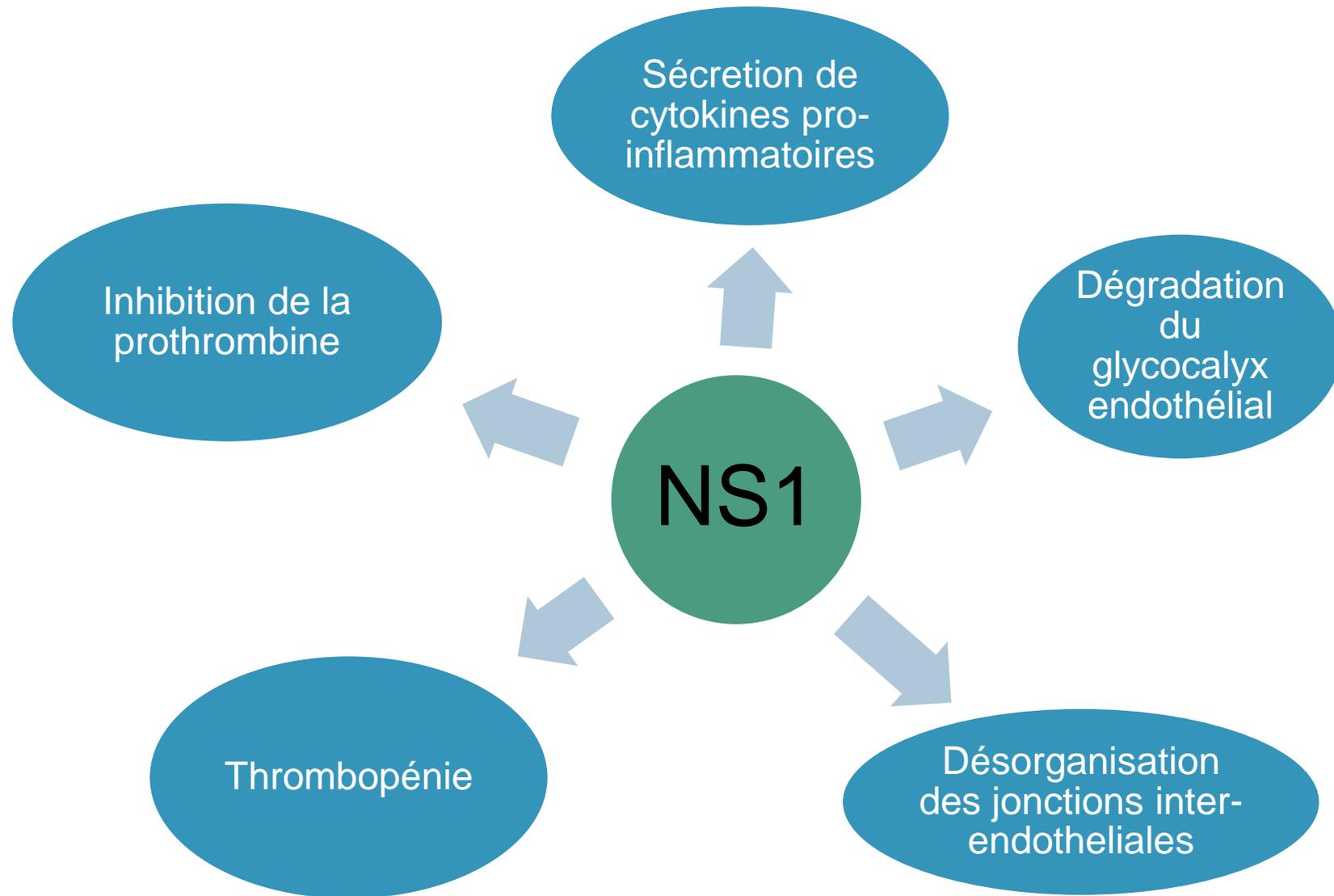
# Troubles de la coagulation

- Temps de prothrombine ou temps partiel de thromboplastine allongés
- Diminution du taux de fibrinogène
- Augmentation des produits de dégradation de la fibrine

# Mécanismes possibles expliquant les troubles de la coagulation



# Rôles de NS1 dans la physiopathologie des dengues sévères



# Prise en charge de la dengue

- Uniquement symptomatique
- Forme classique : apport de liquide par voie orale, paracétamol
- Formes sévères : hospitalisation, réanimation liquidienne intraveineuse
- Si complications hémorragiques : stopper les saignements si la source est identifiée, transfusion sanguine

# Prévention de la dengue

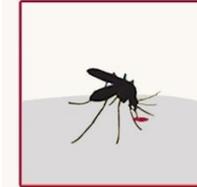
- Lutte contre les vecteurs
- Protection individuelle contre moustiques
- Vaccination : un vaccin recombinant commercialisé par Sanofi (Dengvaxia ®) contenant les 4 sérotypes
  - Vaccin vivant atténué chimérique recombinant sur la base du virus de la fièvre jaune
  - Recommandation: pour les personnes de 9 à 45 ans vivant en zone d'endémie. **En France, pas recommandé chez les voyageurs**
  - L'OMS recommande une sérologie avant vaccination
- Nouveau vaccin: QDENGGA® (Takeda): autorisé au niveau européen en 2022.
  - Vaccin vivant atténué chimérique recombinant (base DENV2)
  - Pas encore de recommandation en France (en cours)



## DENGUE

Health Advice

### Fast Facts



Dengue is a viral infection transmitted by the bite of an infected female Aedes mosquito



One bite is enough to infect a person after which symptoms may appear after 5-6 days



Dengue can affect anyone, and can be more severe in those with compromised immune system

### Preventing Dengue



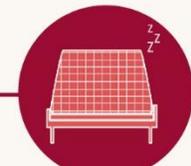
Mosquitoes are most likely to attack 2 hours after sunrise and 2 hours before sunset



Cover up & avoid dark colored clothing



Use mosquito repellent



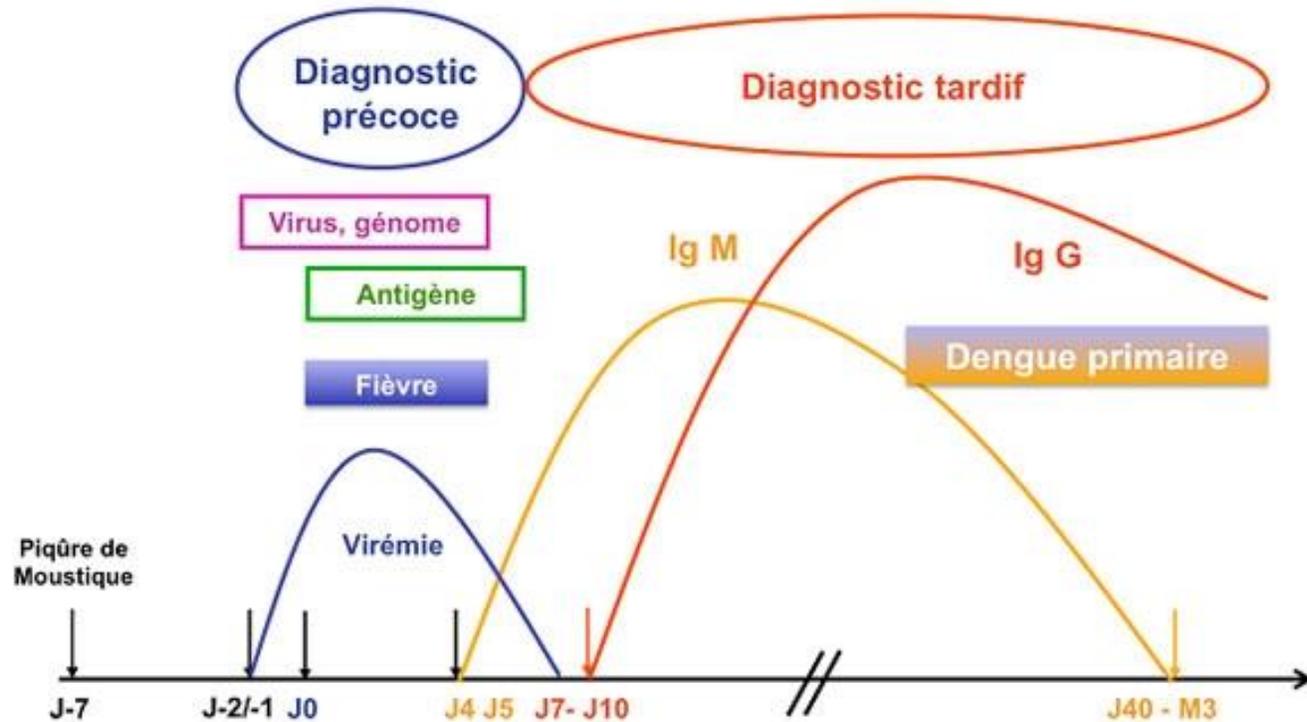
Sleep under mosquito nets



Do not let water stagnate  
**Mosquitoes breed even in clean water**

Dengue mosquitoes live in and around houses

# NS1 : intérêt en thérapeutique et diagnostic?



- <5 jours après le début des signes : RT-PCR
- Entre J5 et J7 : RT-PCR et sérologie
- Après J7 : sérologie uniquement (IgG et IgM)



- avantages ELISA NS1: rapides, peu coûteux, faciles à mettre en œuvre
- non recommandé en métropole car faible incidence
- utilité comme marqueur pronostic?

# NS1 : intérêt en thérapeutique et diagnostic?

- Thérapeutique : plusieurs études chez l'animal (souris)
- Administration d'anticorps anti-NS1 à visée thérapeutique
  - meilleur cible que les protéines d'enveloppe (efficacité pendant la phase virémique et critique)
  - N'induisent pas l'ADE
  - Mais : attention aux réactions croisées avec des protéines de l'hôte
- NS1 candidat vaccin: cible conservée parmi les 4 sérotypes. Vaccination avec une version tronquée de NS1 pour éviter la réaction croisée.