

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

Fièvres hémorragiques virales

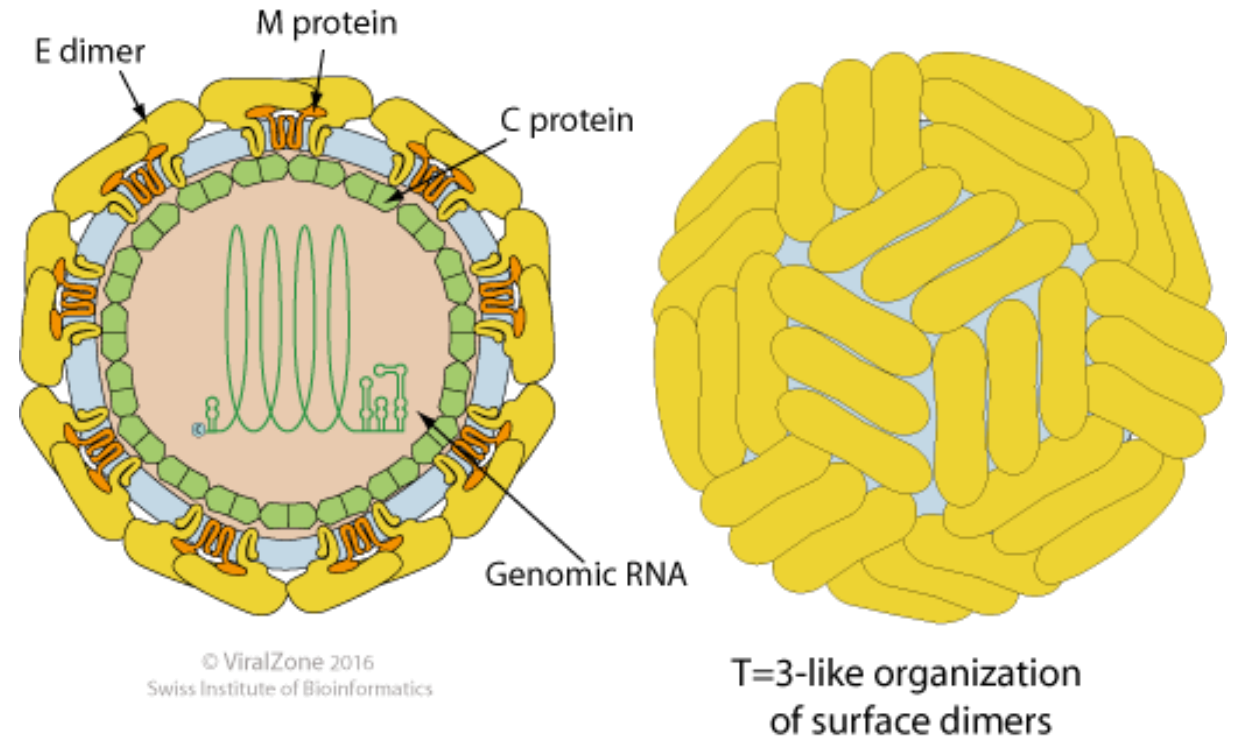
- Maladies graves pouvant être associées à une hémorragie
- Causées par différents virus

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



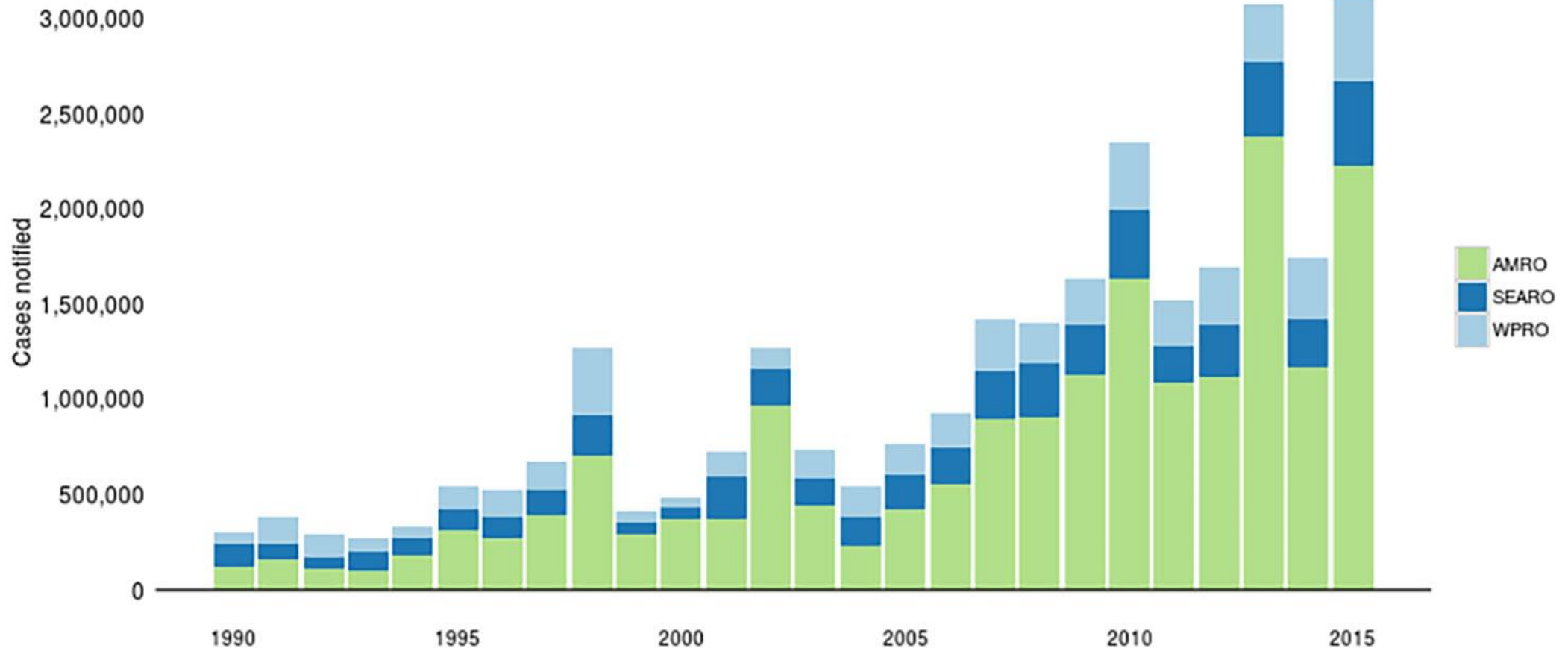
Les *Flavivirus* sont des arbovirus (ARthropod-BORne Viruses)

Epidémiologie



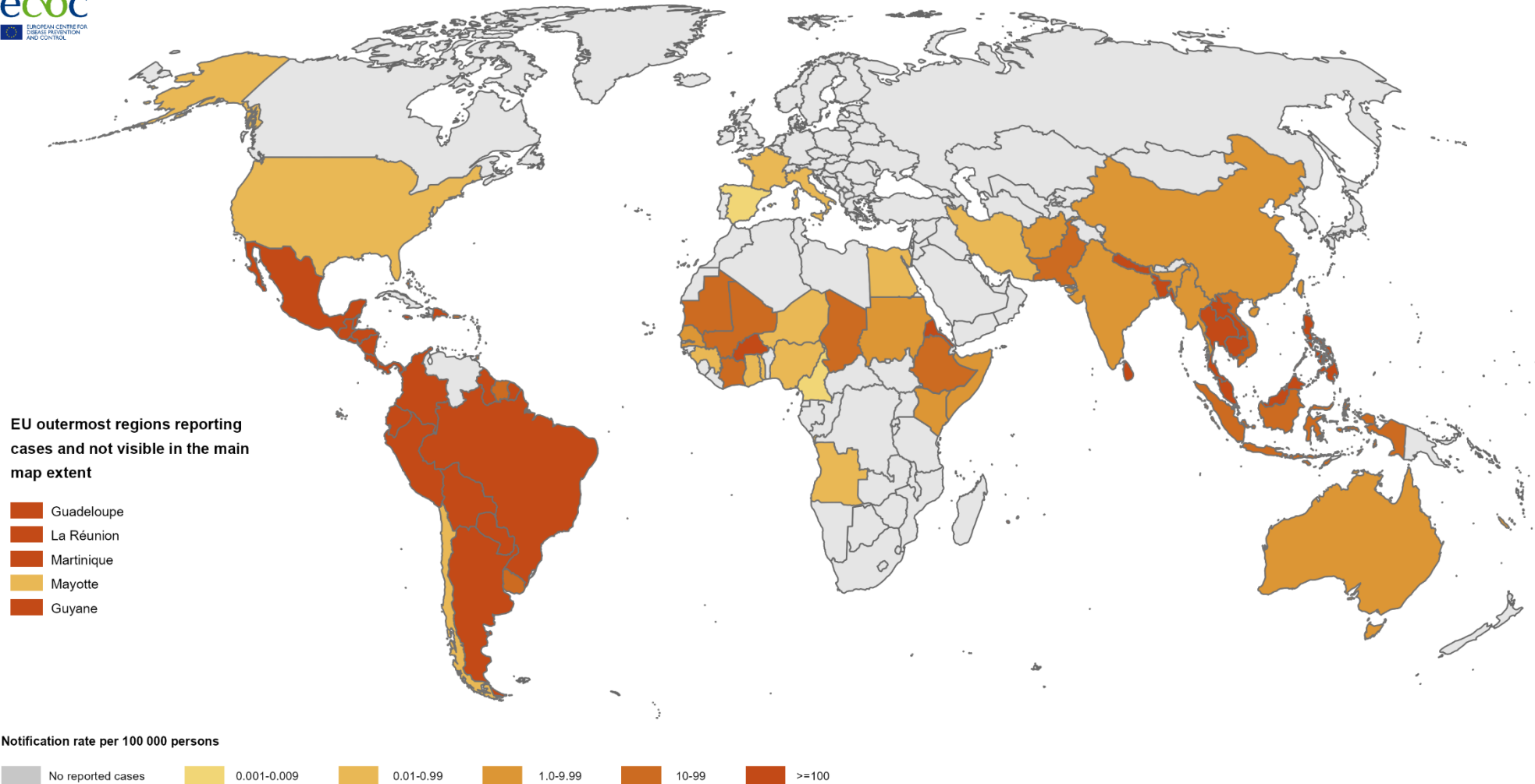
- Transmission: pique de moustiques, principalement *Aedes aegypti*, et possible par *Aedes albopictus*
- 4 sérotypes : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4
- incidence fortement augmentée: L'OMS estime entre 100 et 400 millions d'infections par an
- Principalement en zone intertropicale
- Propagation dans de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

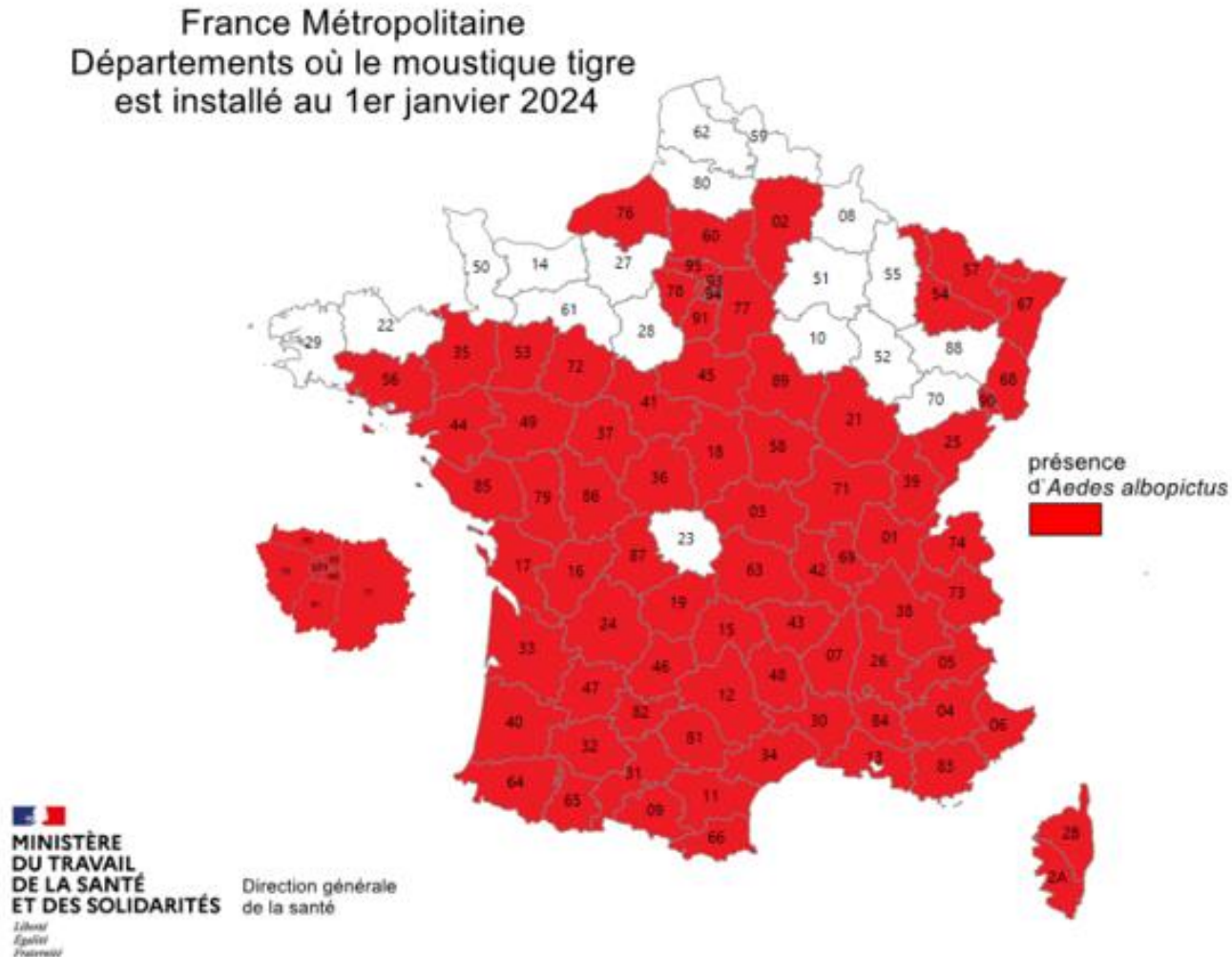
Distribution mondiale de la dengue en 2023-2024



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

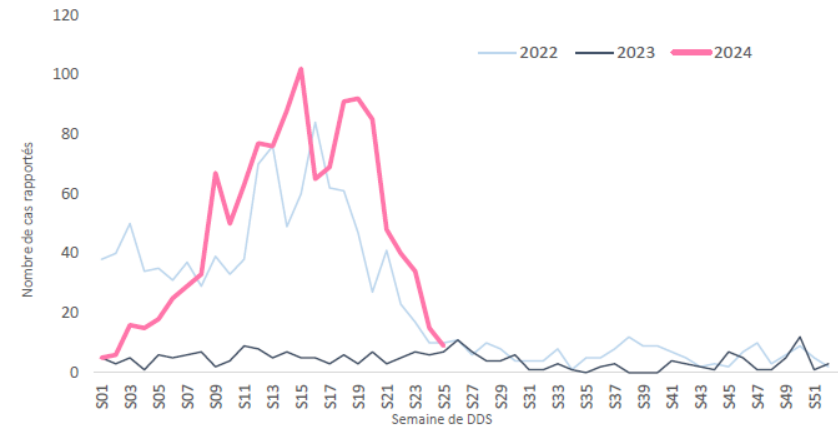
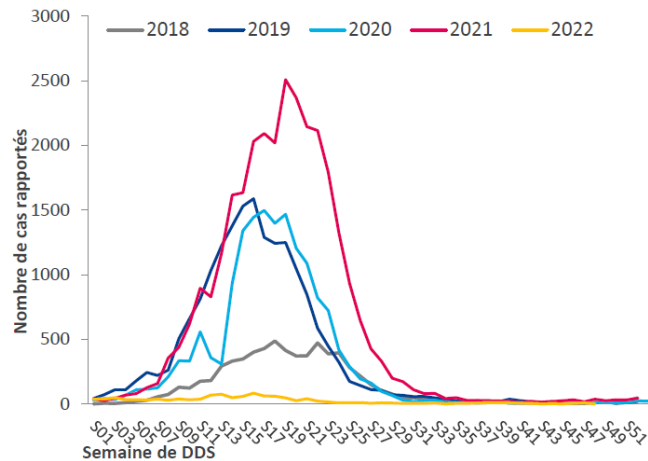
- *Aedes aegypti* est présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte et *Aedes albopictus* sur l'île de la Réunion et dans plusieurs départements métropolitains (78)



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

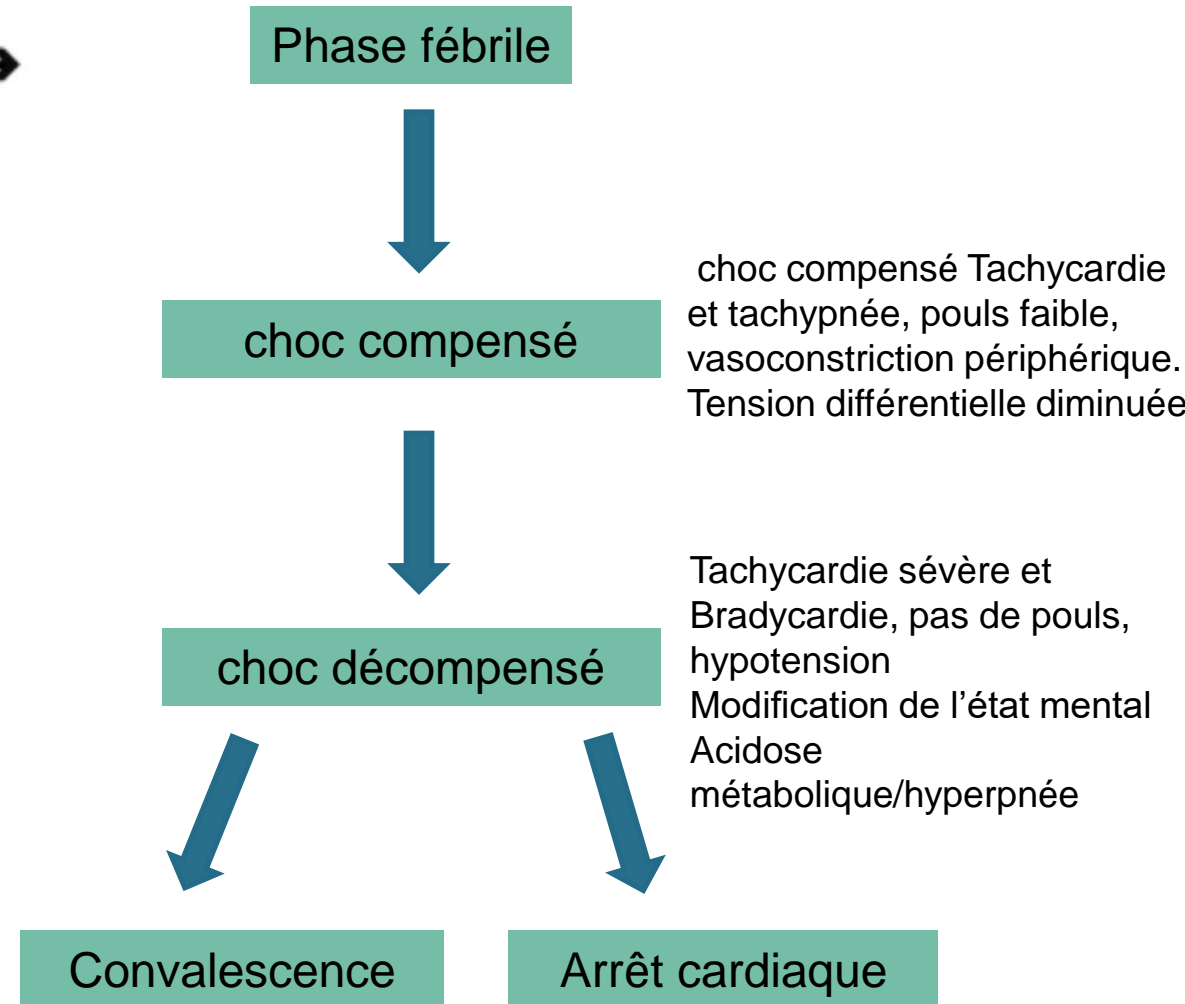
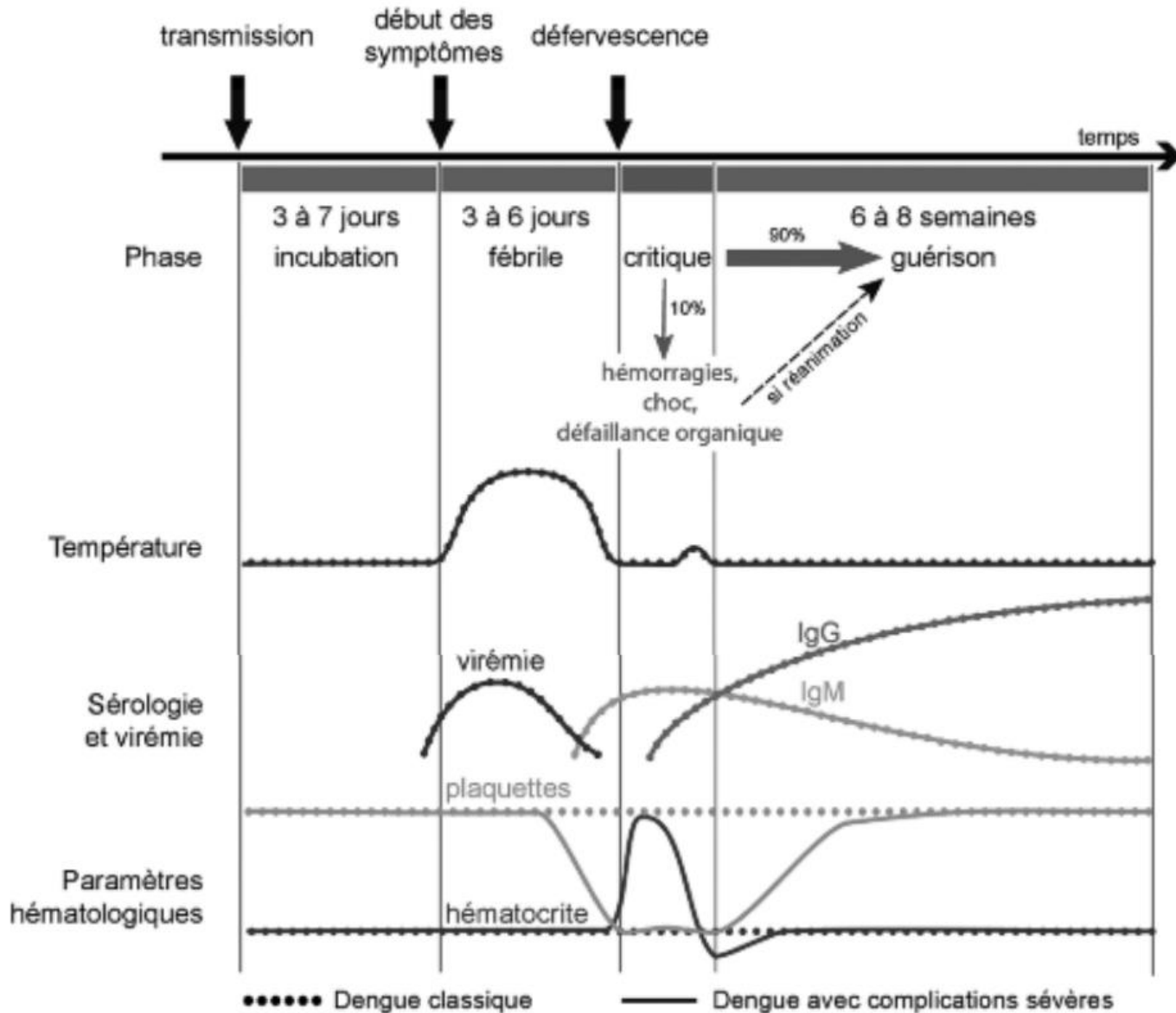
2. Saignements sévères

- Selon l'évaluation du clinicien

3. Atteintes organiques sévères

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

Evolution des dengues sévères



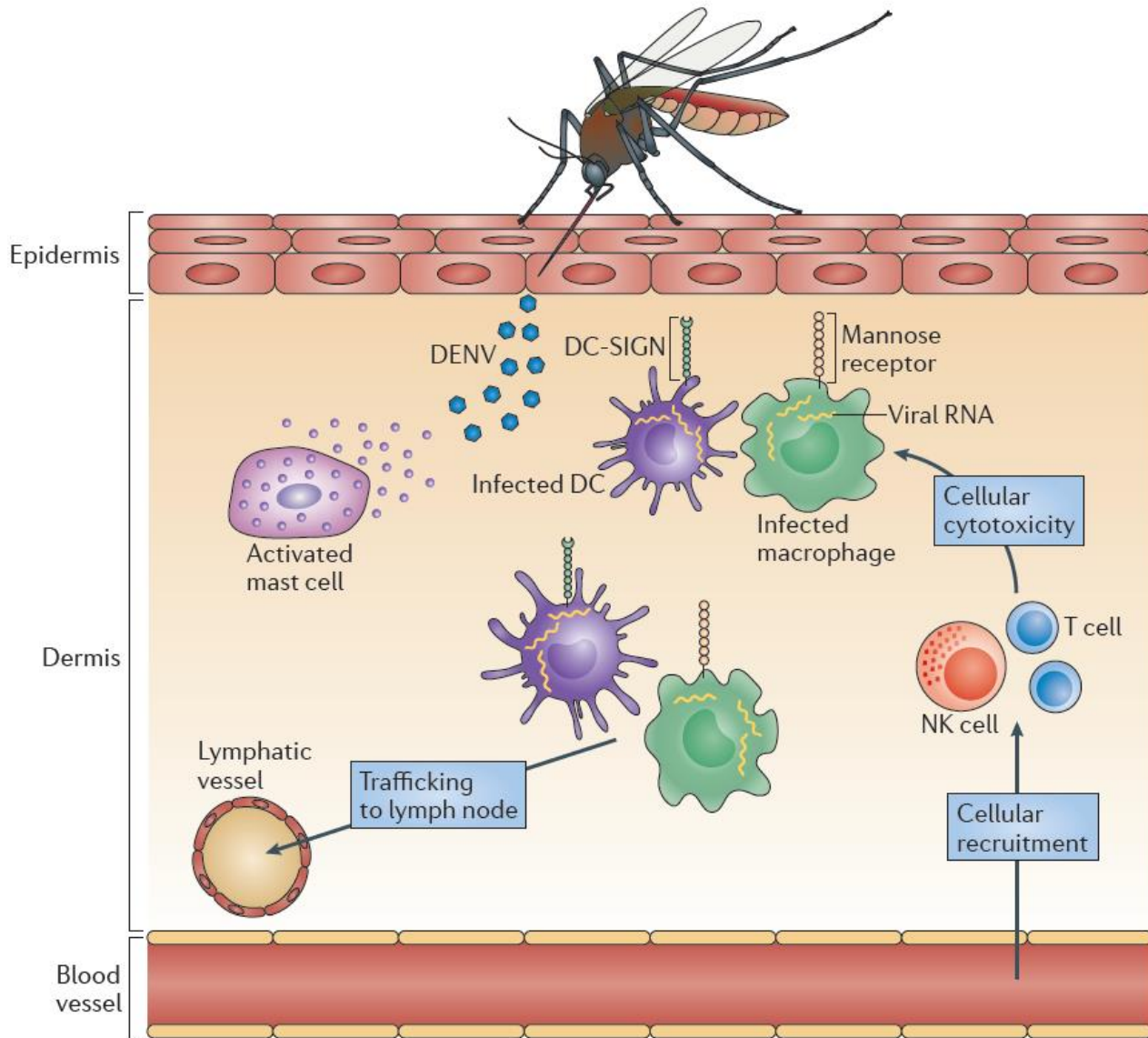
Physiopathologie



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

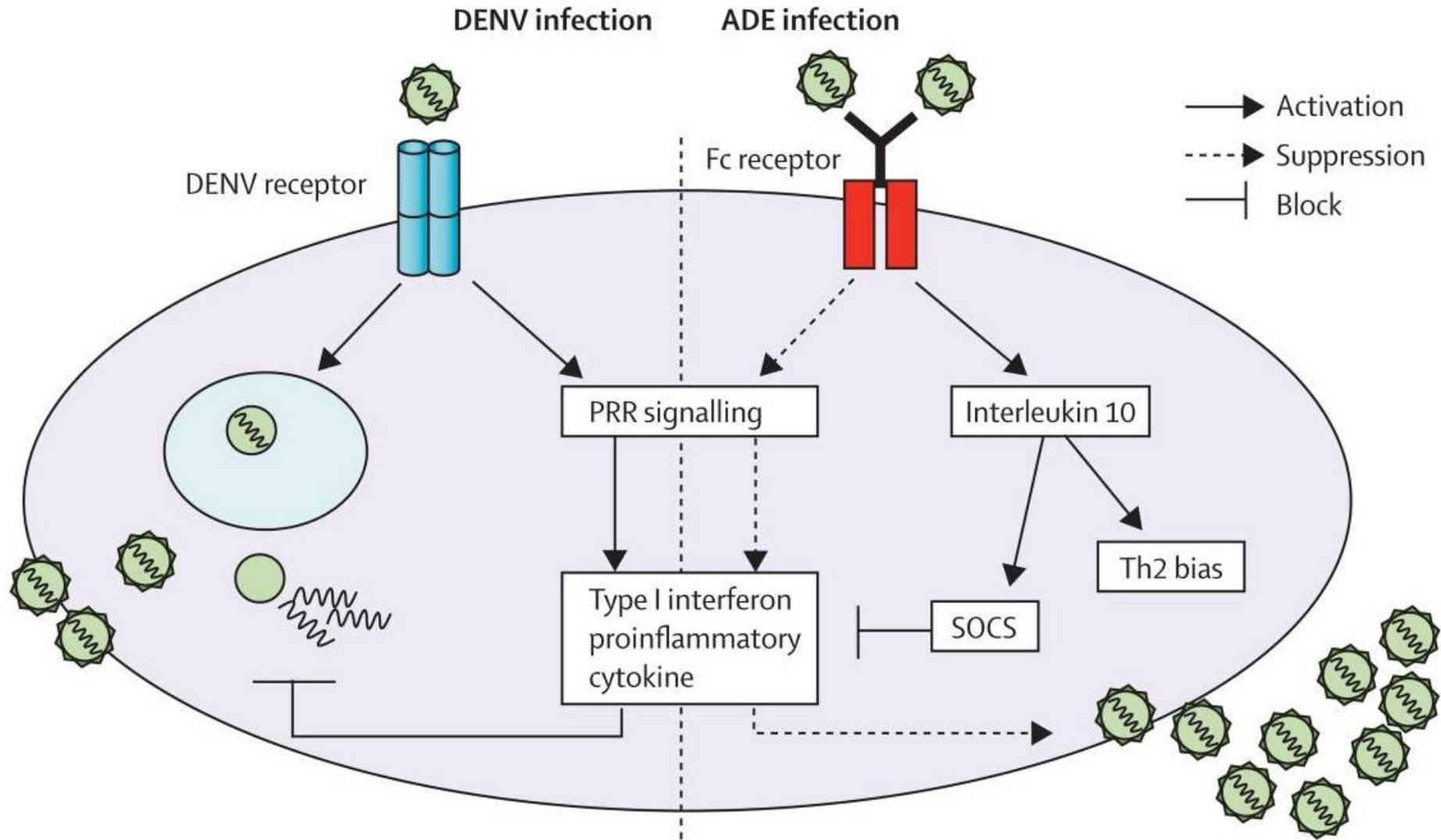


- Inoculation du virus dans la peau
- Infection de DC/ monocytes/ macrophages
- Inflammation locale → recrutement de leucocytes et clairance du virus au niveau local
- Le virus va établir l'infection systémique après avoir rejoint les ganglions lymphatiques
- Virémie 24-48h pi
- Dissémination dans différents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

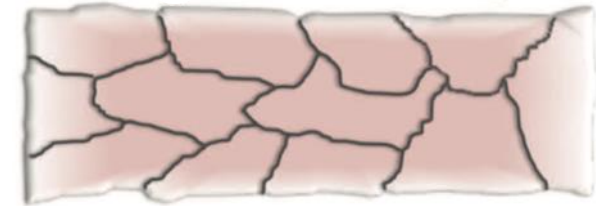
Infection des cellules
endothéliales par le
virus



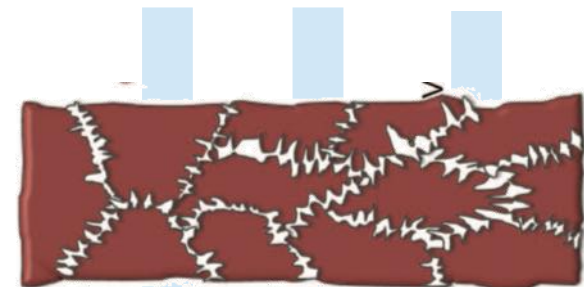
Dysfonctionnement
de la barrière
endothéliale

Cytokines, molécules
vasoactives....

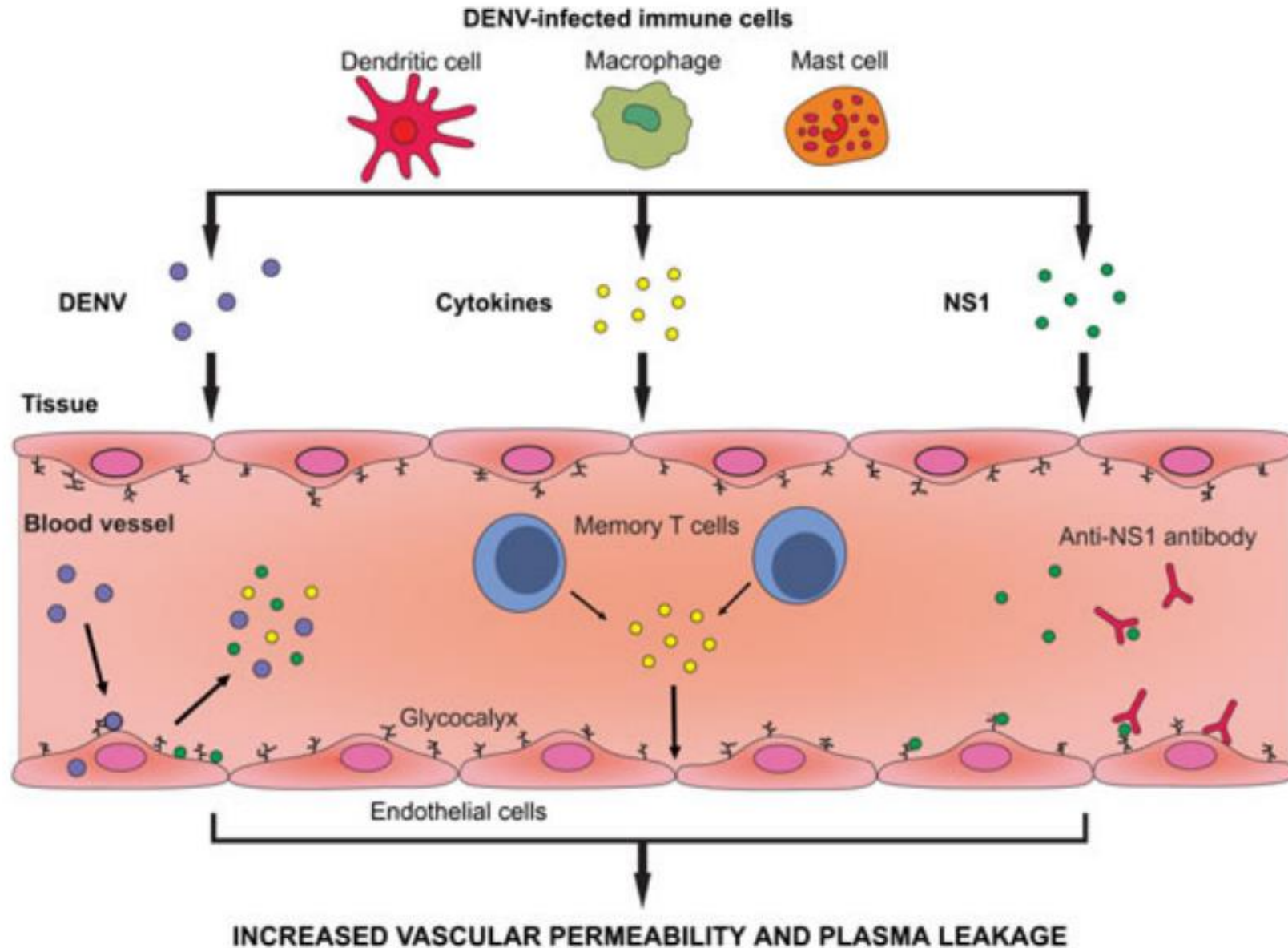
Endothélium
Sain



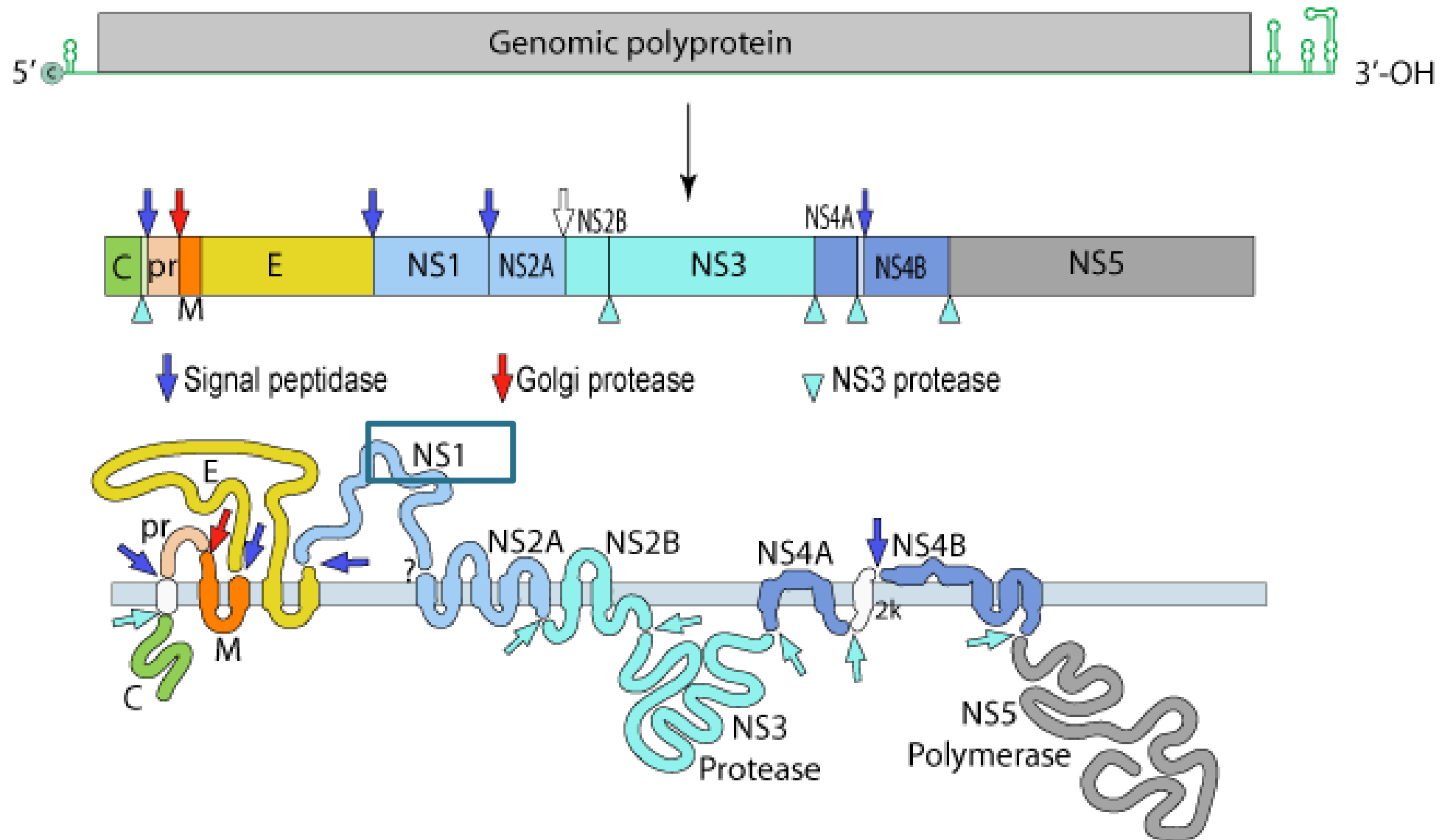
Endothélium
activé



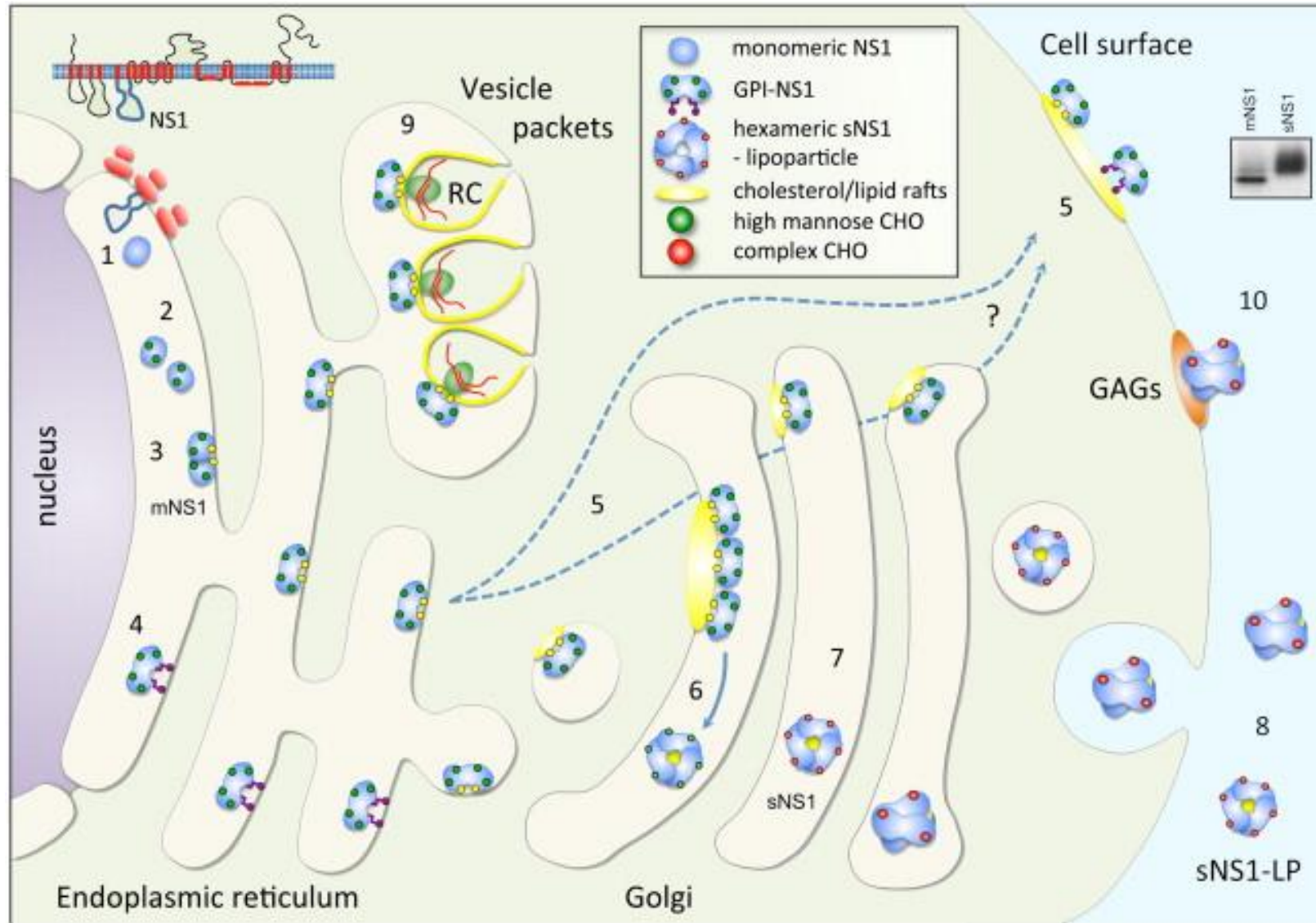
Fuite plasmatique durant les dengues sévère



Rôle de la protéine virale NS1

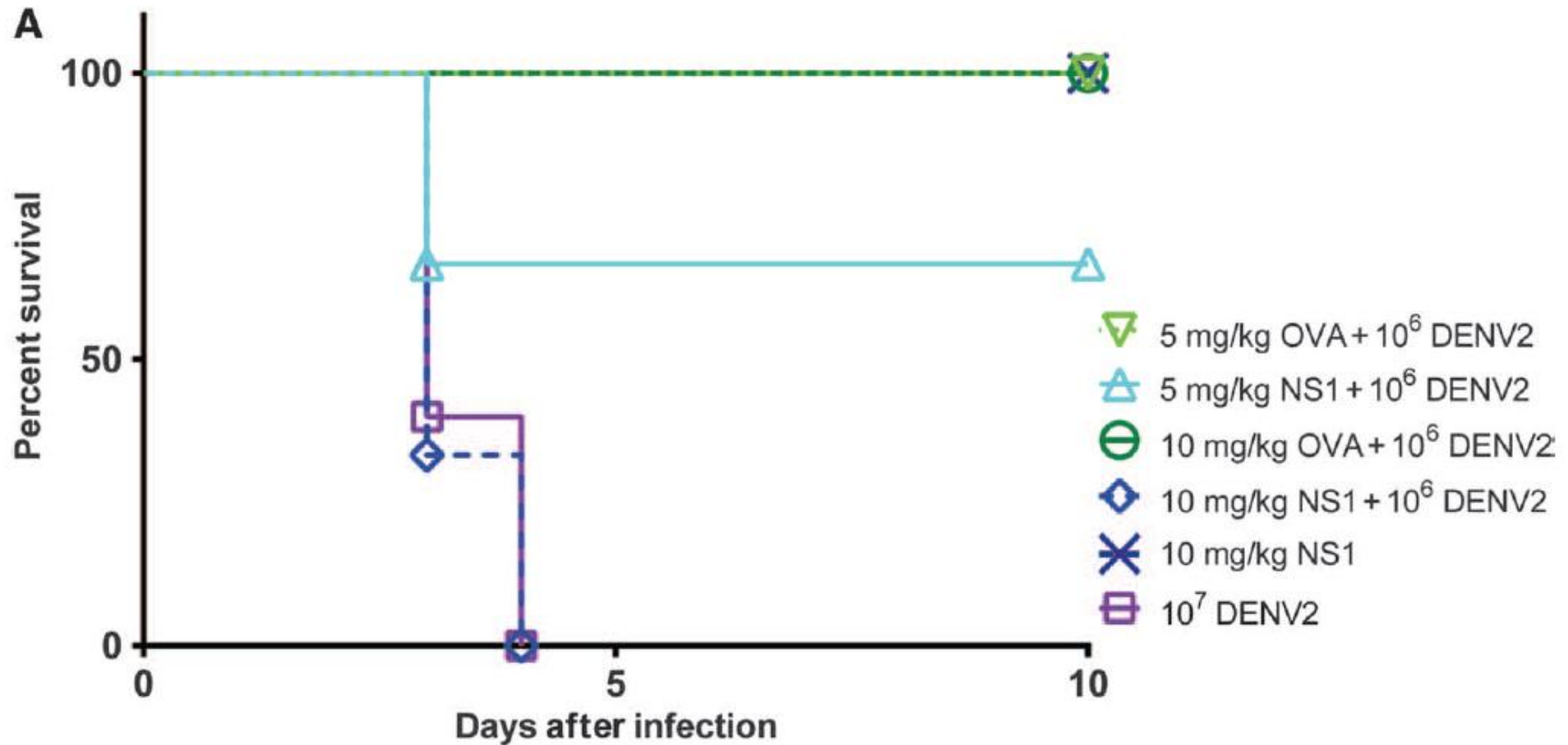


Différentes formes de NS1



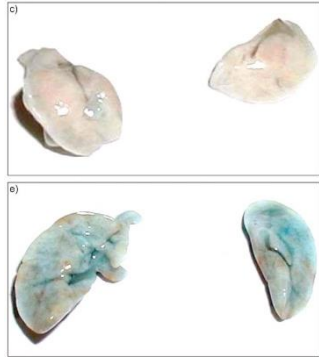
Rôle de NS1 dans la perméabilité vasculaire

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



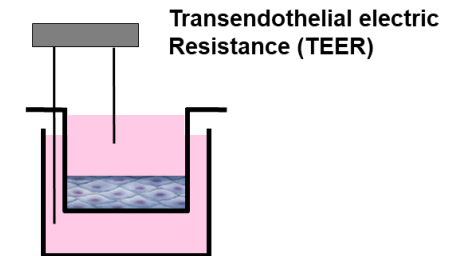
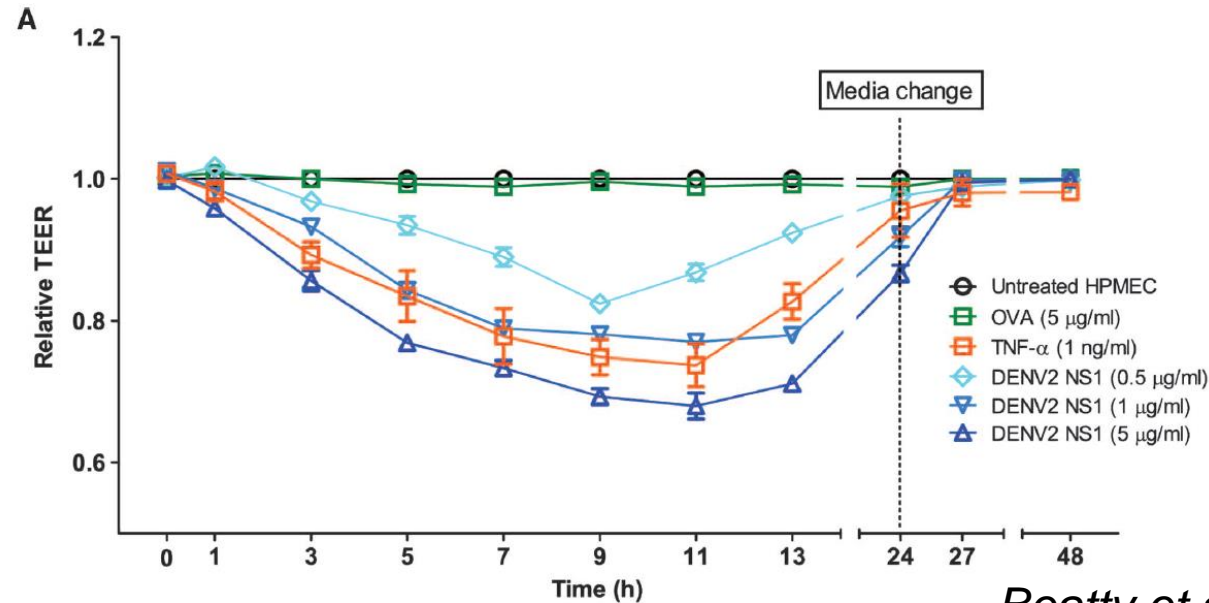
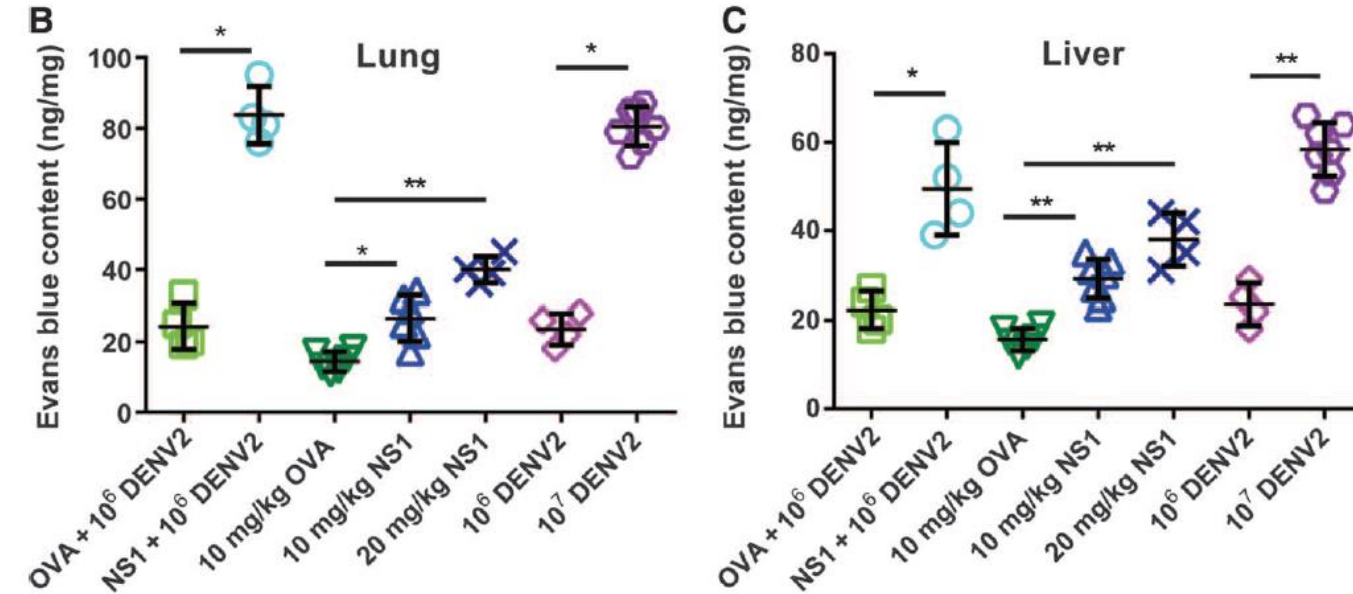
Rôle de NS1 dans la perméabilité vasculaire

In vivo
(souris)



In vitro
(HPMECs = Human Pulmonary
Microvascular Endothelial Cells)

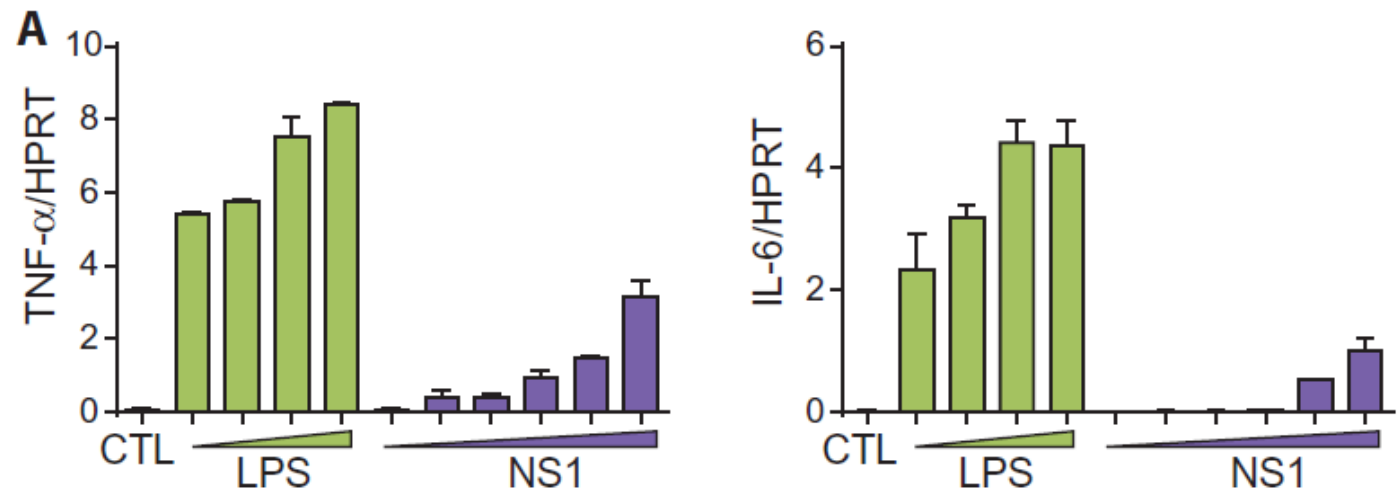
TEER= transendothelial
electrical resistance



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

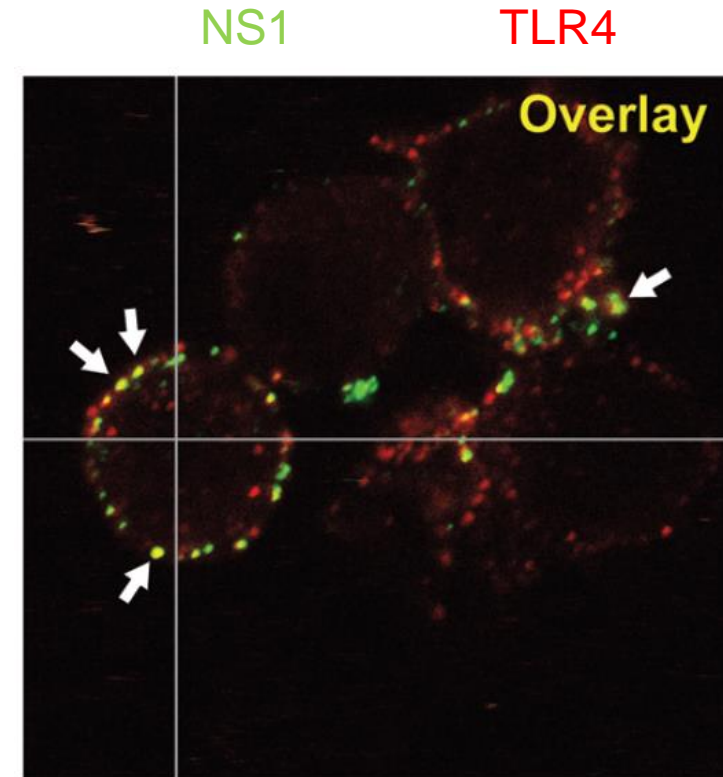
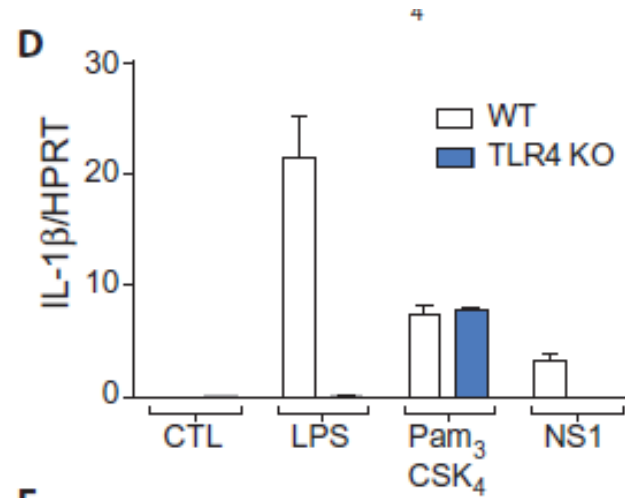
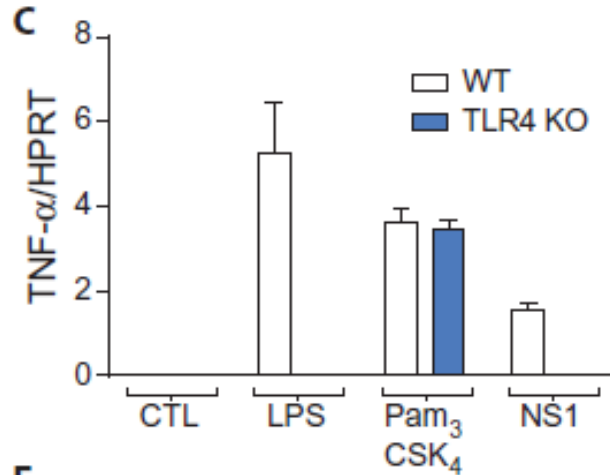
NS1 induit la production de cytokines pro-inflammatoires



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)



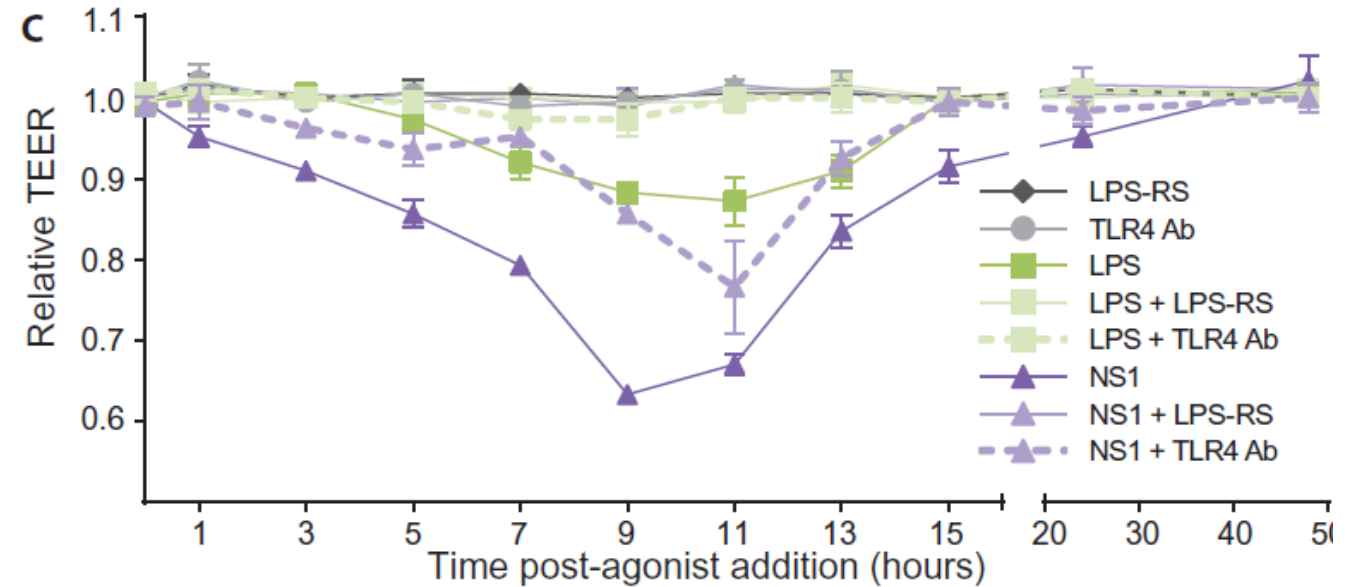
Pam3 CSK4 = contrôle positif de stimulation de TLR2

NS1 et TLR4

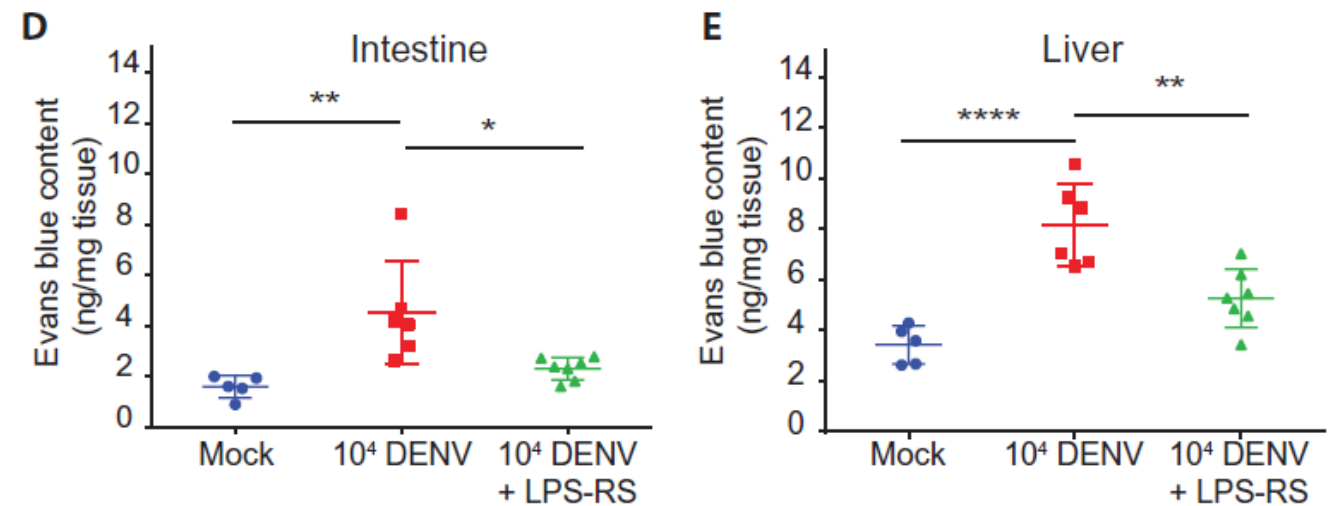
Effet sur la perméabilité endothélial

In vitro

LPS-RS et TLR4 Ab =
antagoniste de TLR4



In vivo

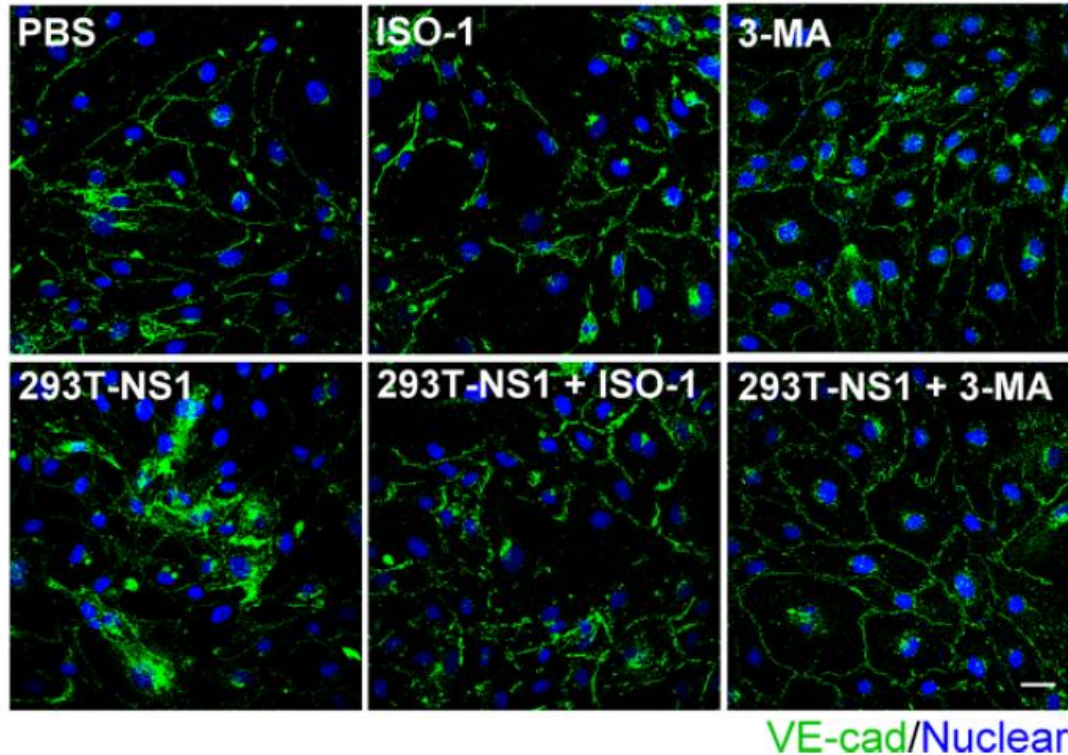


Mécanisme d'action de NS1: induction de MIF

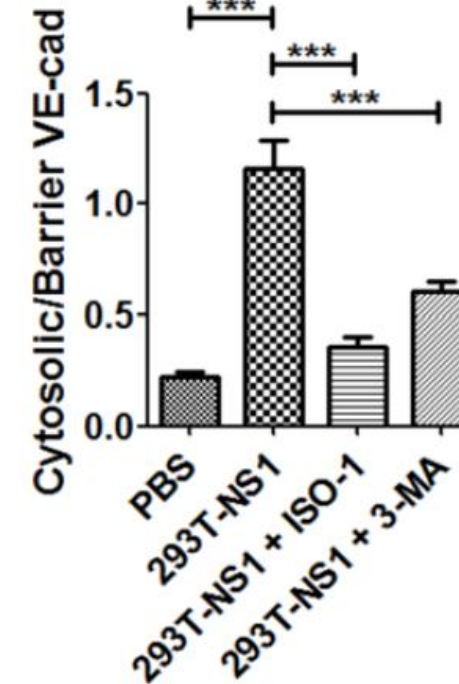
- MIF: macrophage migration inhibitory factor → cytokine inflammatoire
- Protéine importante dans la pathogénèse: on la retrouve augmentée dans le sang des patients et souris MIF^{-/-} présentent des symptômes moins sévères
- Sécrétion induite par NS1, également dépendante de la fixation de NS1 à TLR4
- 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

A



B

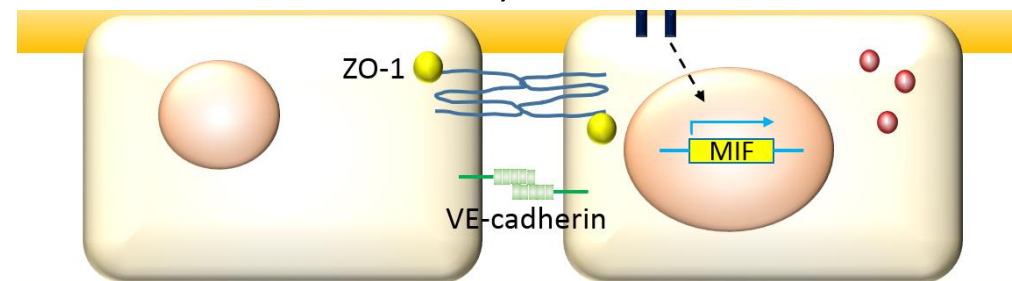


Modèle cellulaire = HMECs (human microvascular endothelial cells)

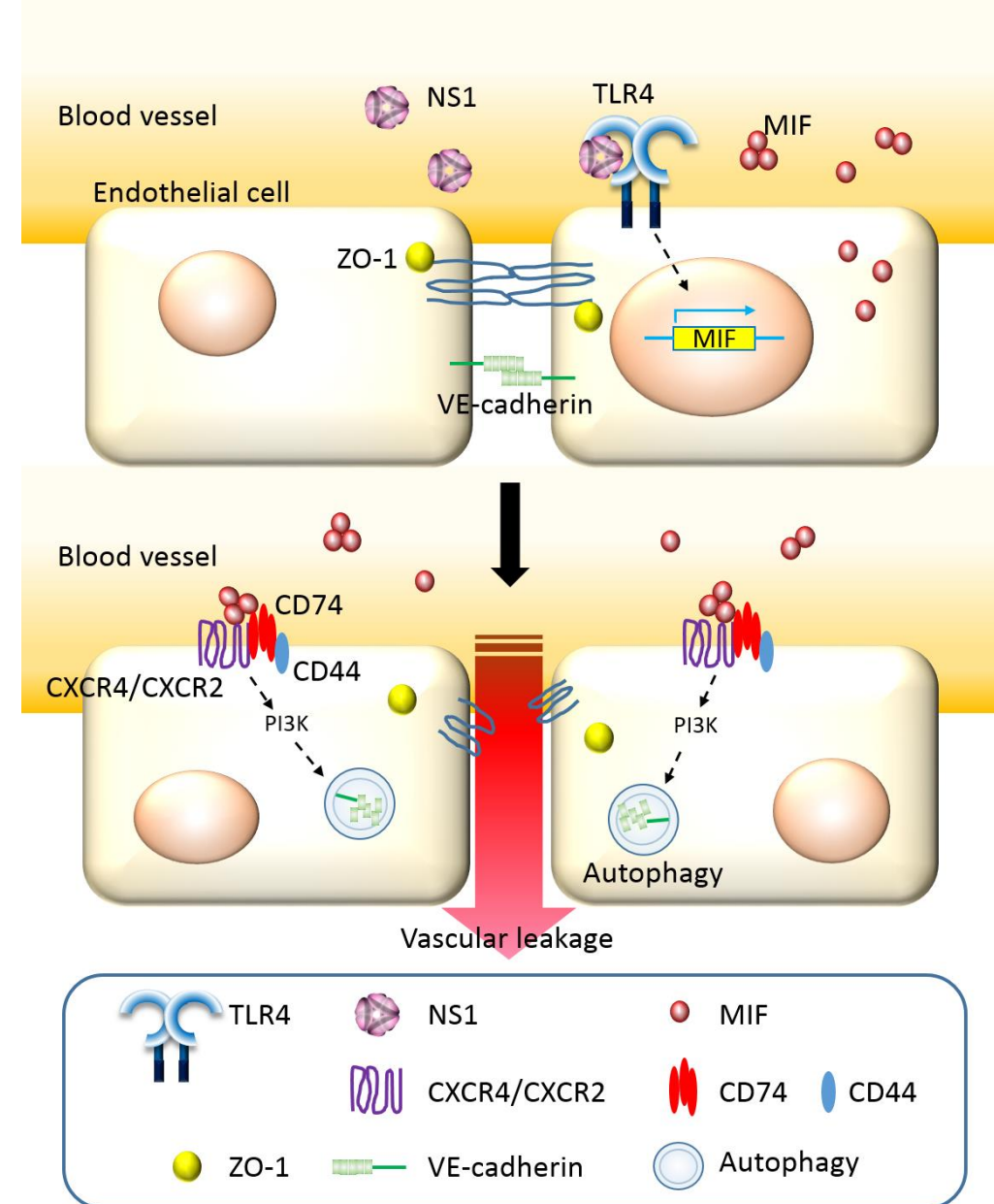
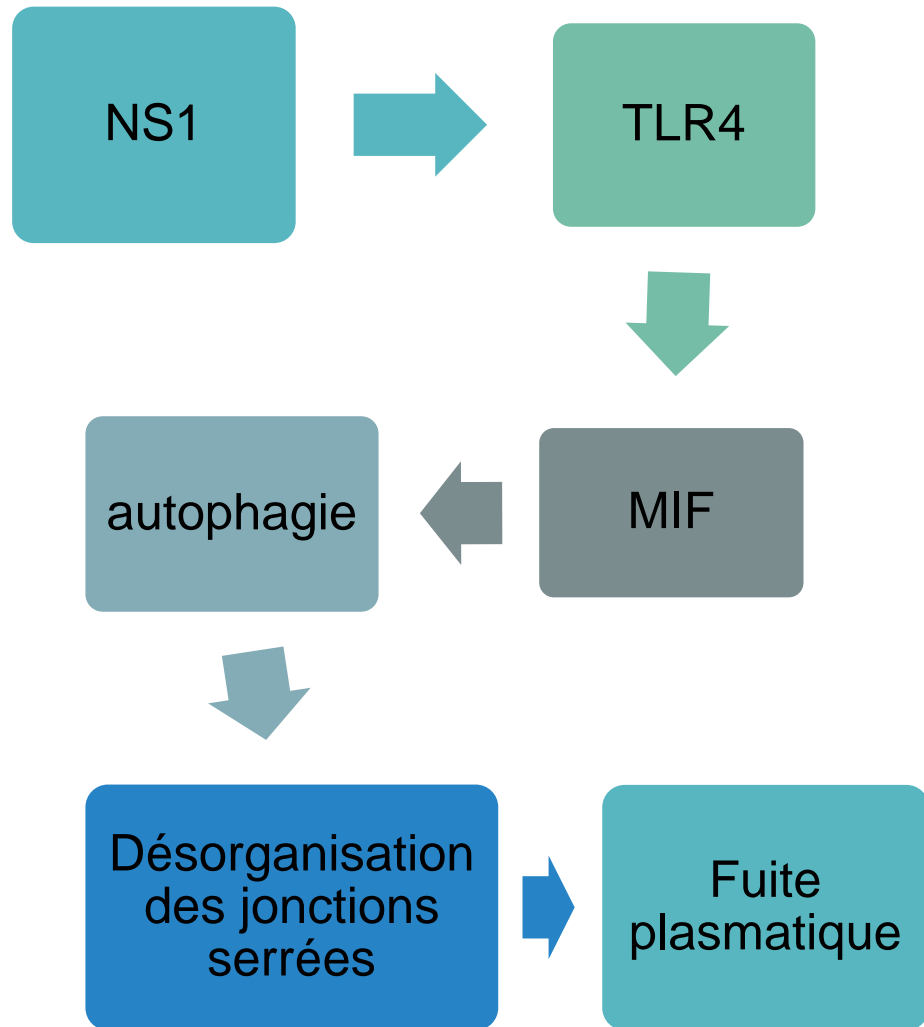
ISO-1 = inhibiteur de MIF

3MA = inhibiteur de l'autophagie

Chen et al PLoS Path 2016

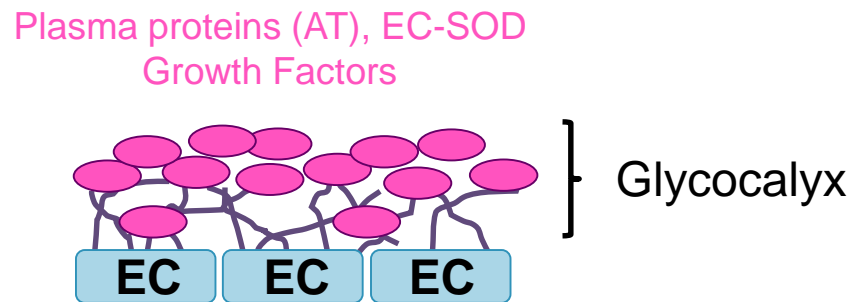


Mécanisme d'action de NS1: activation de l'autophagie et désorganisation des jonctions inter-endothéliales



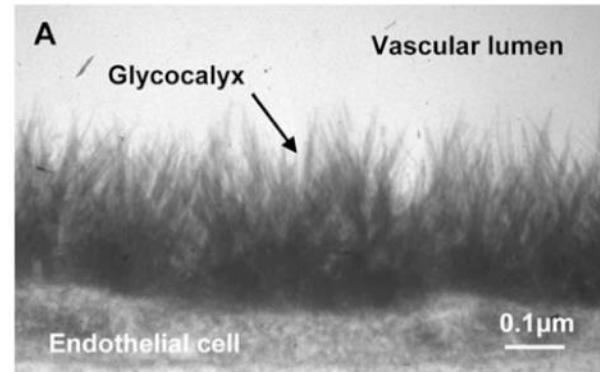
Mécanisme d'action de NS1: dégradation du glycocalyx

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



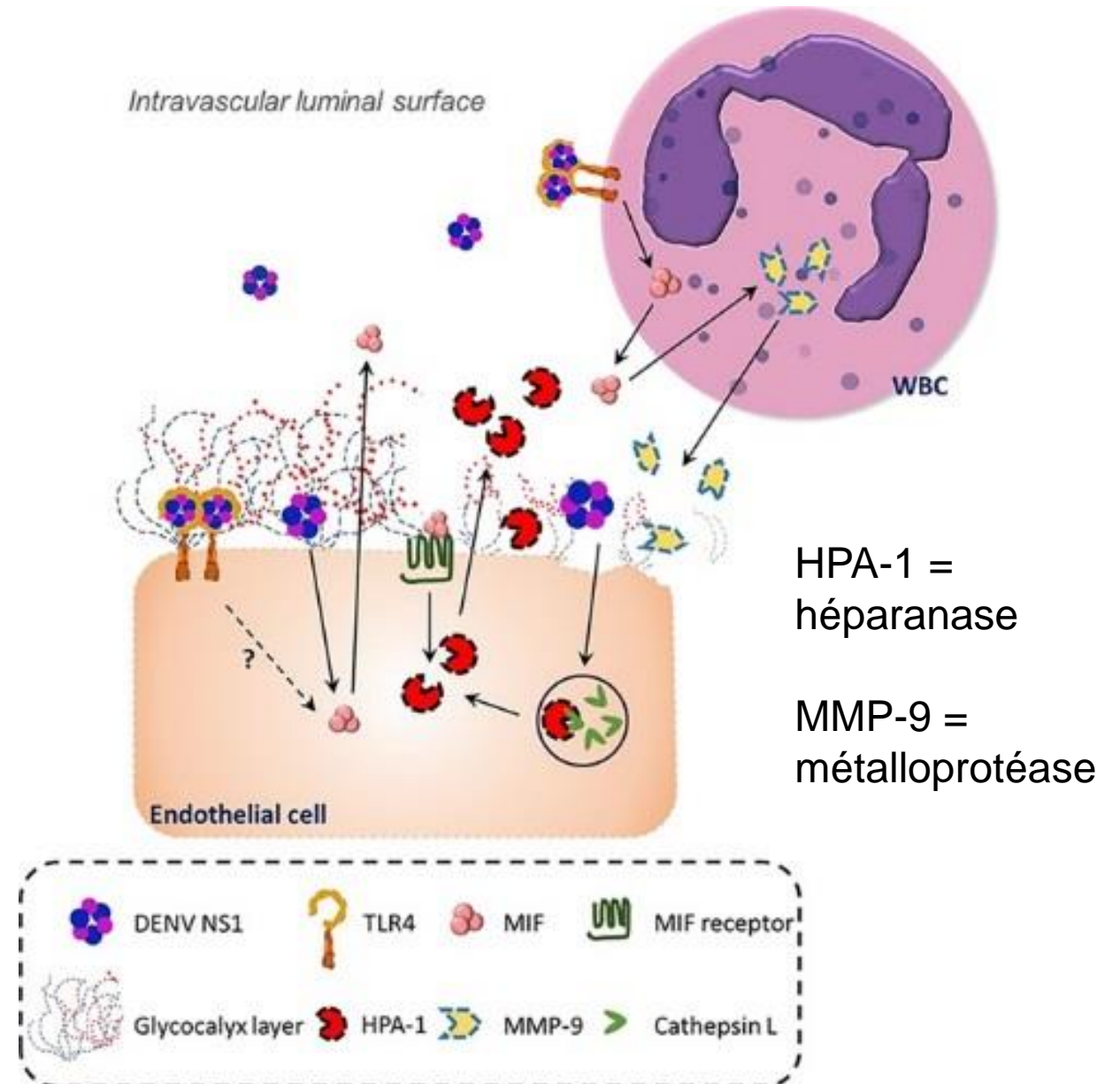
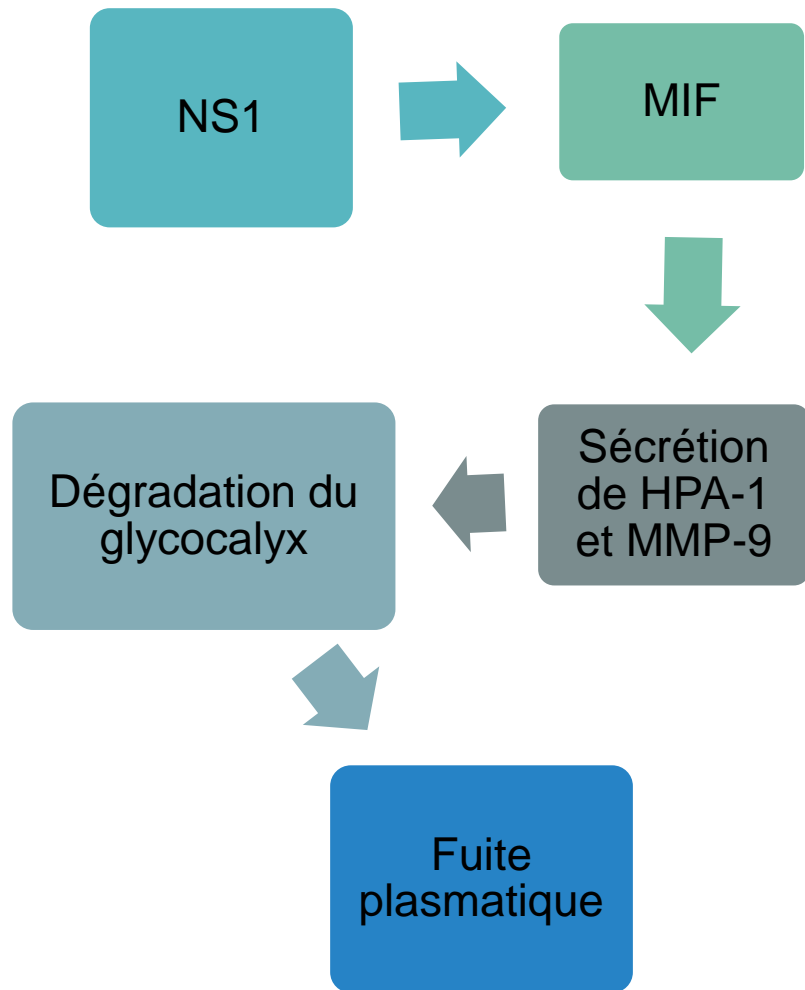
Prévient l'adhésion de cellules (plaquettes, leucocytes) et l'activation de la coagulation

Régule la perméabilité vasculaire

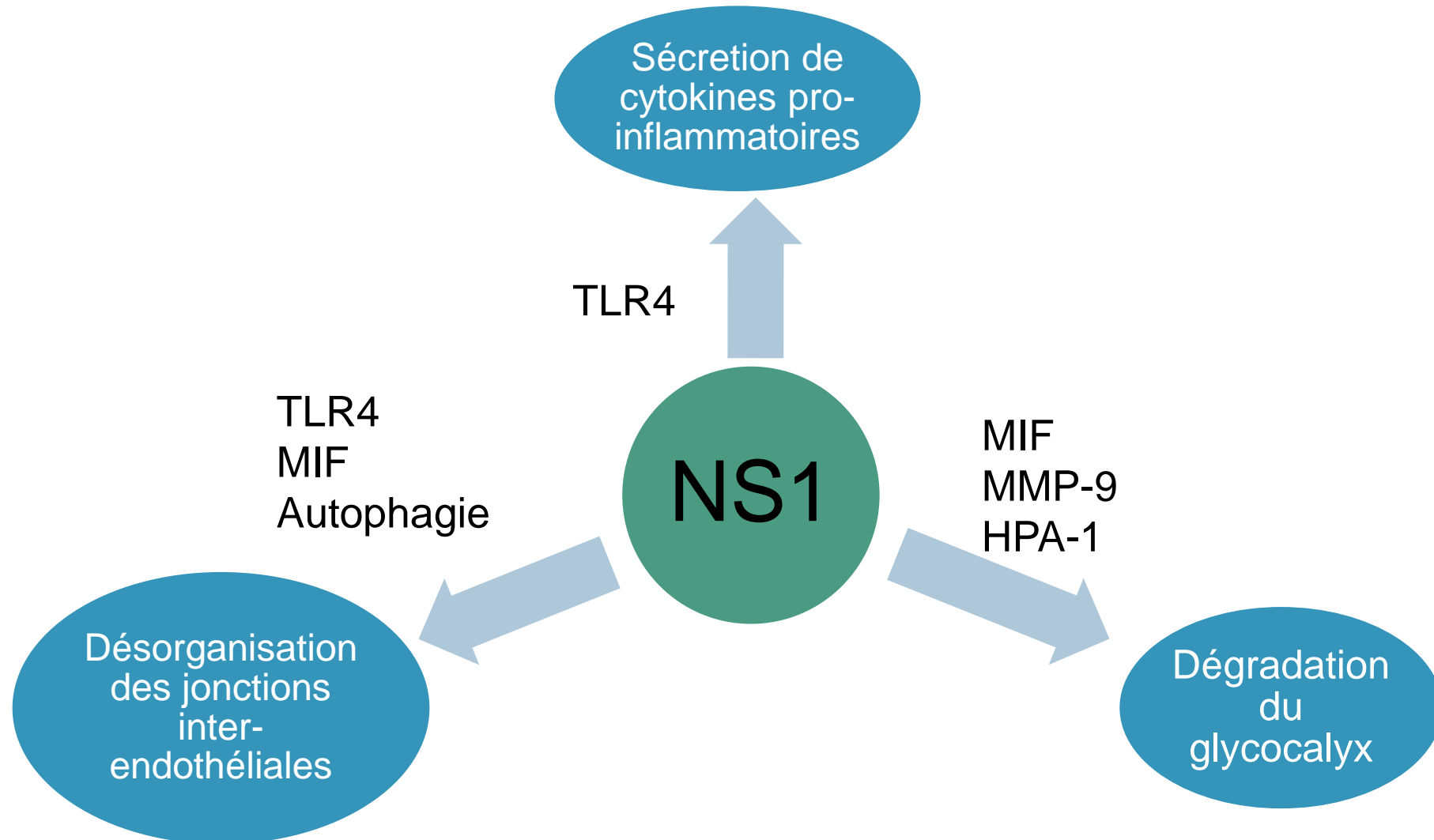


Régule le tonus vasculaire (production de NO)

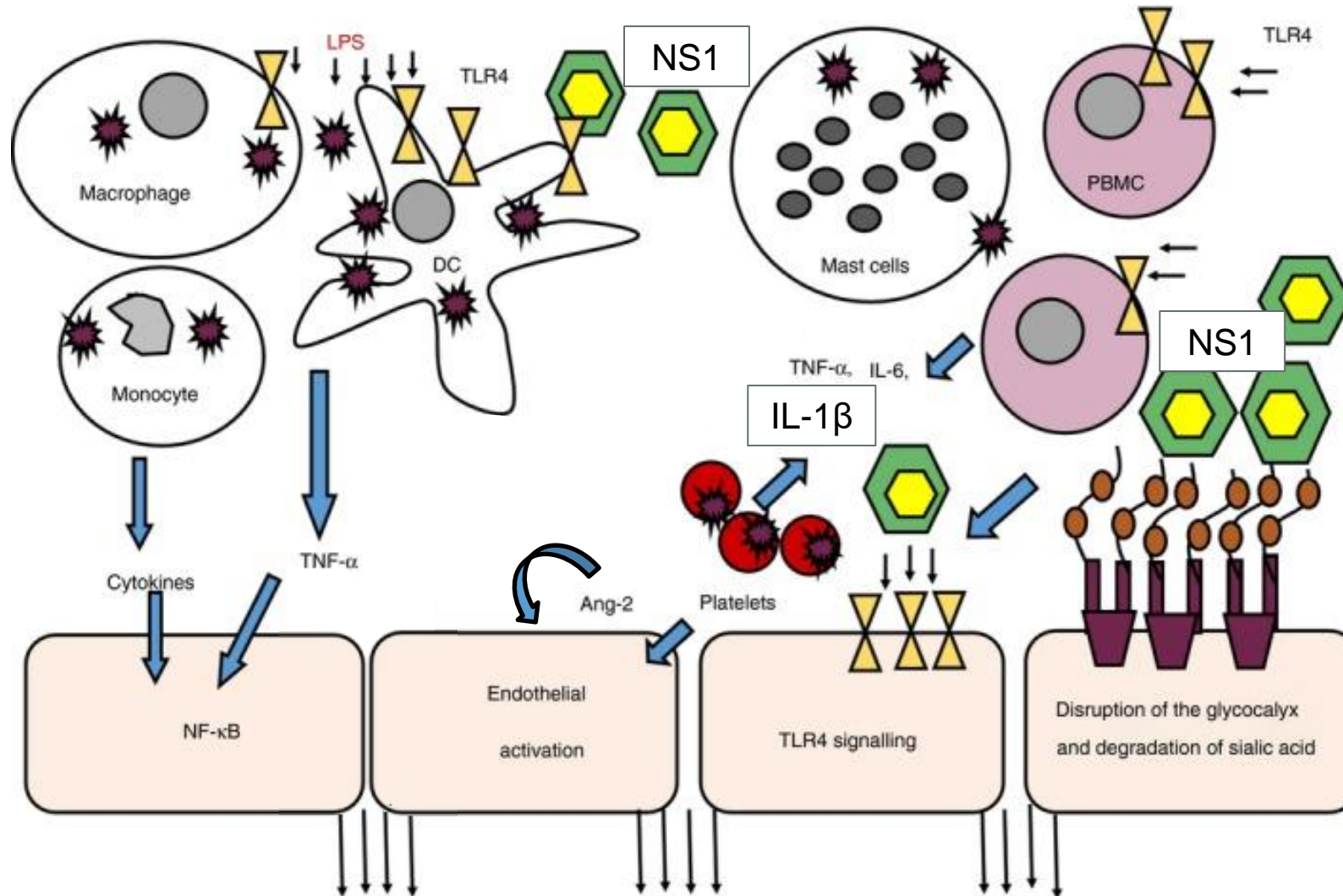
Mécanisme d'action de NS1: dégradation du glycocalyx



Rôle de NS1 dans la perméabilité vasculaire



Fuite plasmatisque durant les dengues sévère



Physiopathologie

HÉMORRAGIES

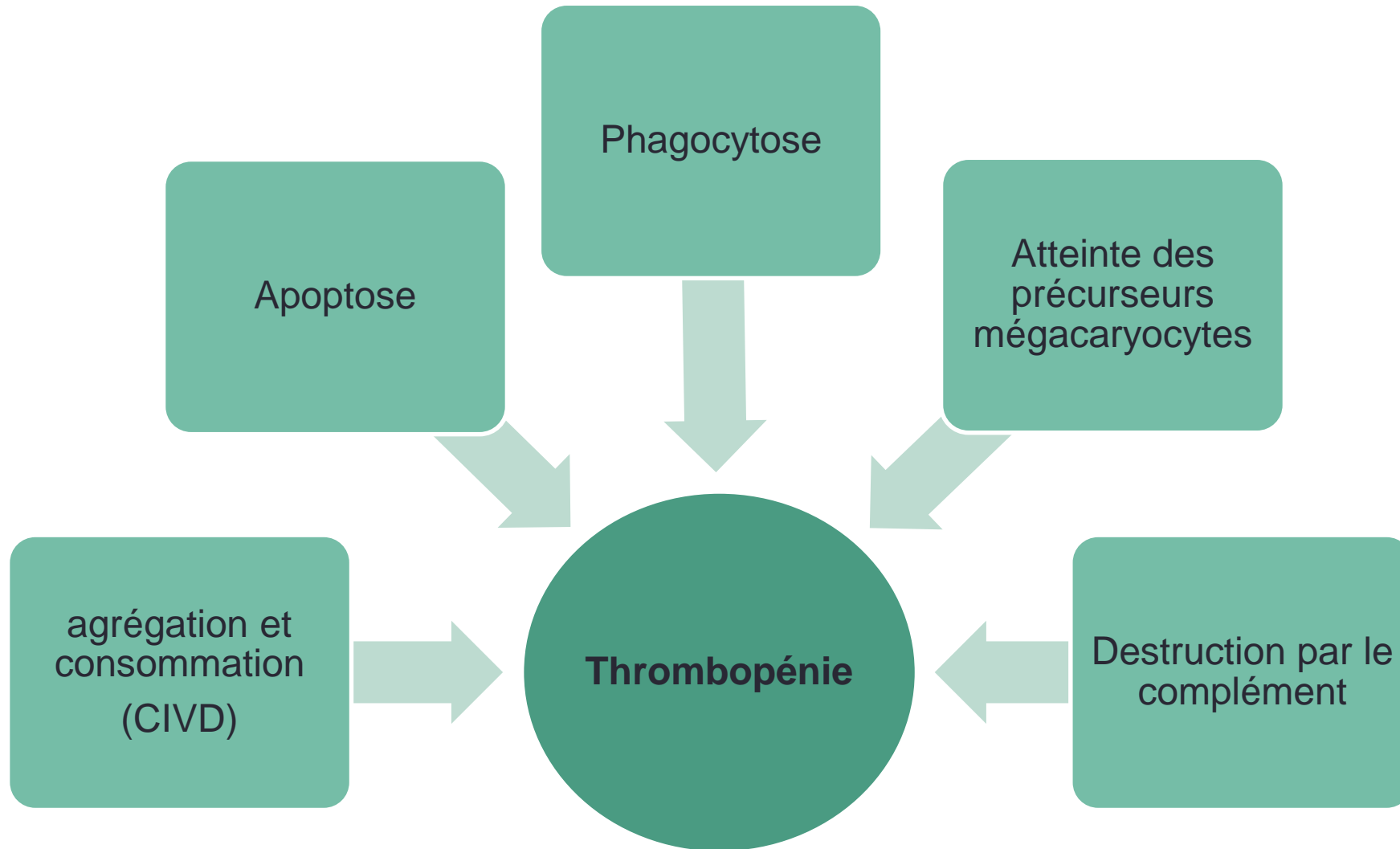
Physiopathologie des saignements

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

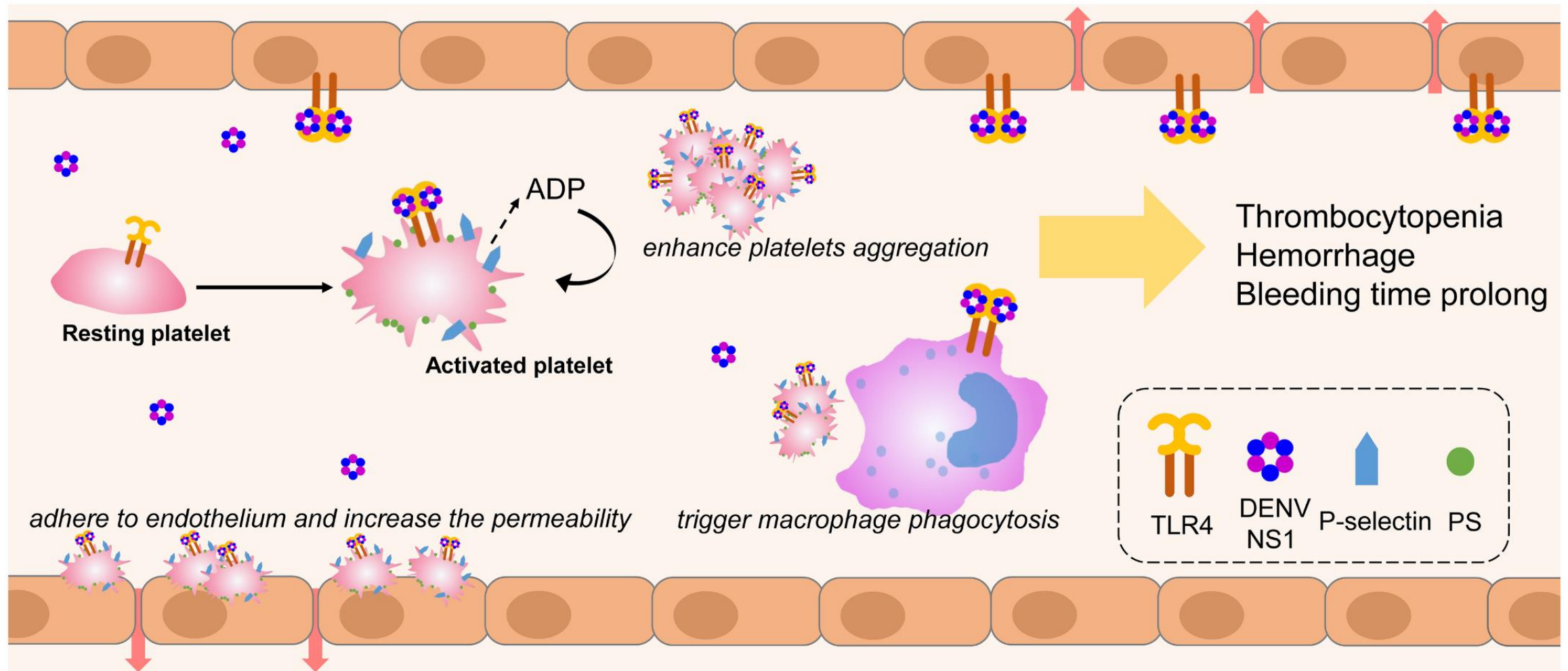


- Thrombopénie
- coagulation perturbée
- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombopénie induite par le virus de la dengue



NS1 et thrombopénie

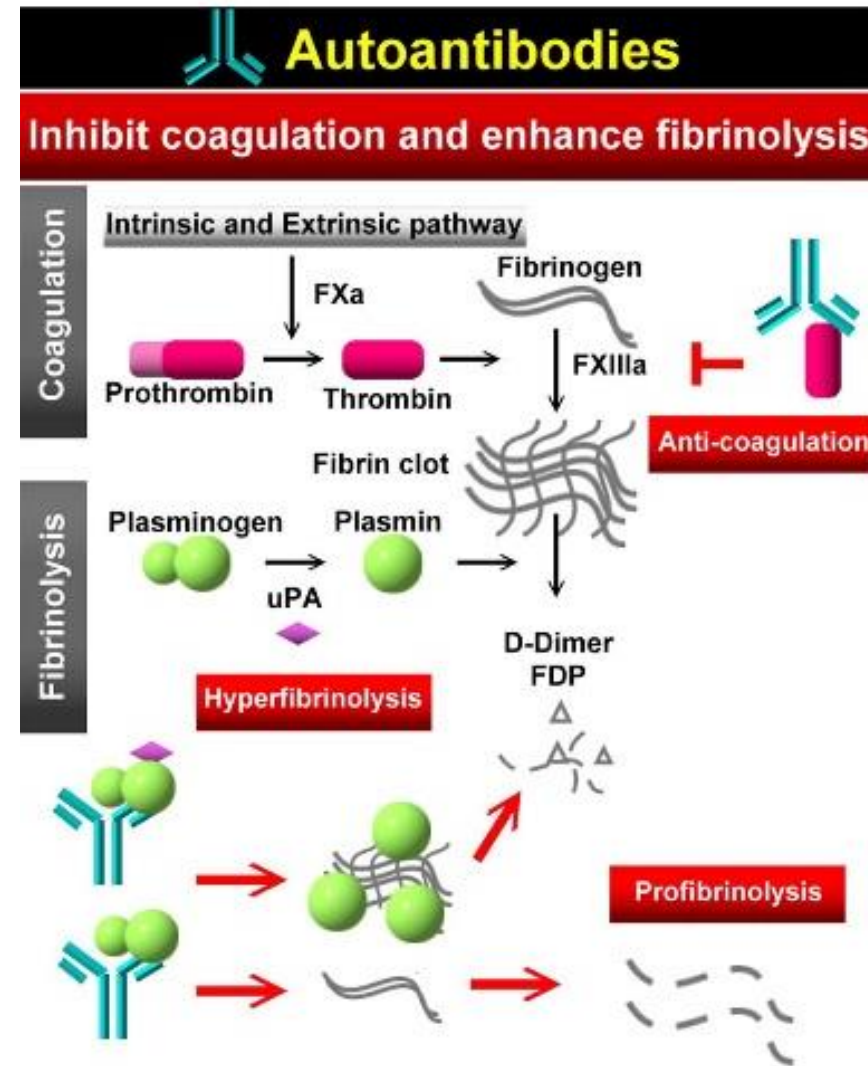
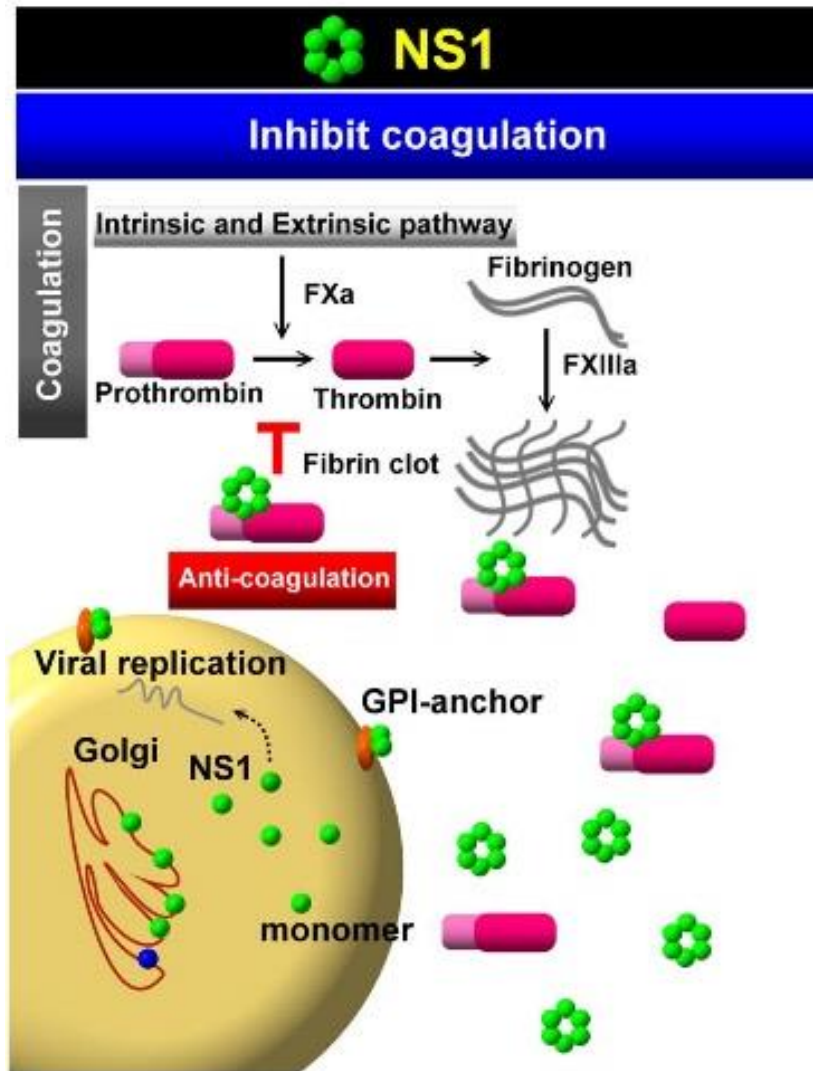


ADP = adénosine diphosphate
PS = phosphatidylsérine

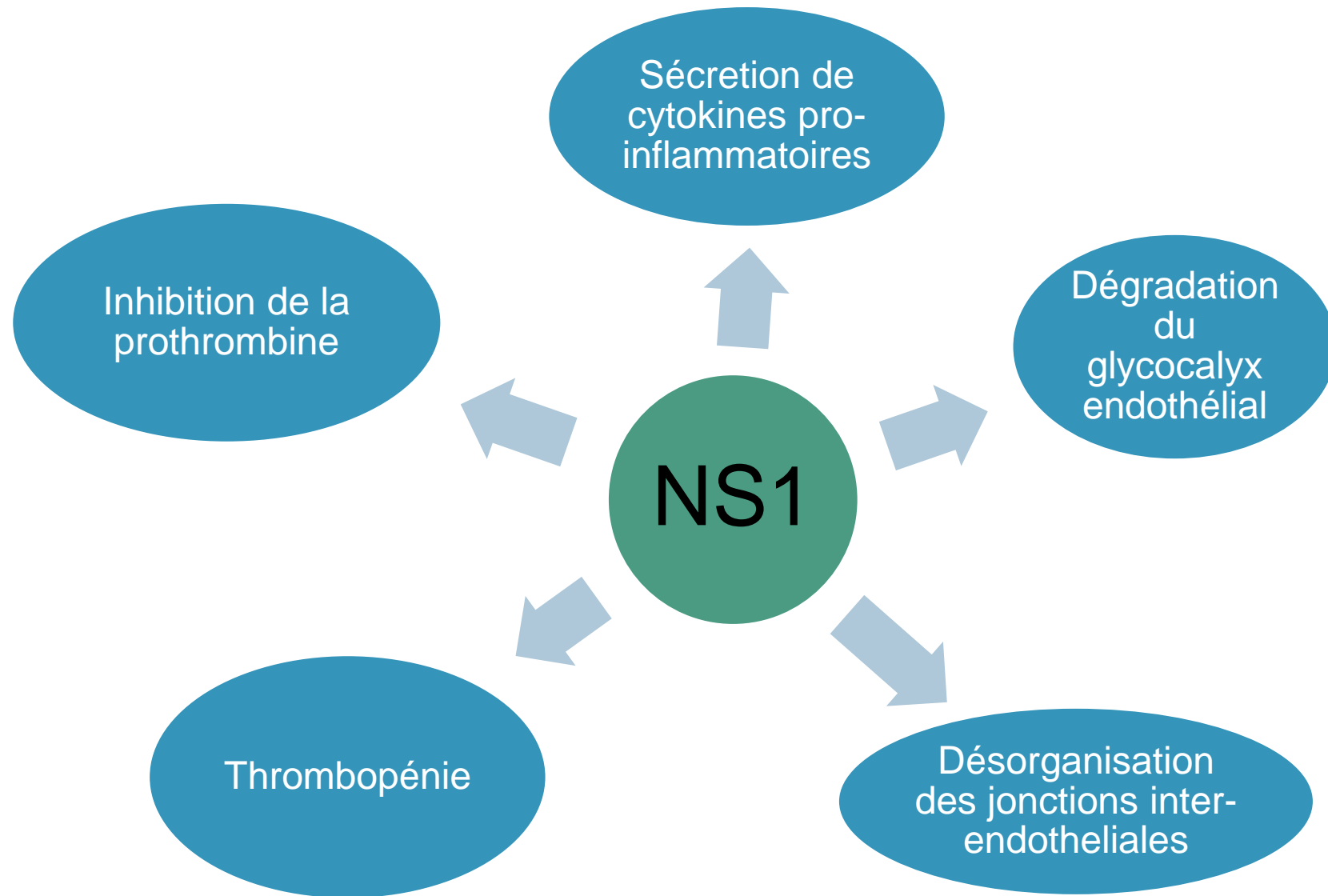
Troubles de la coagulation

- 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



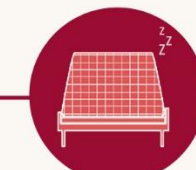
Mosquitoes are most likely to attack 2 hours after sunrise and 2 hours before sunset



Cover up & avoid dark colored clothing



Use mosquito repellent



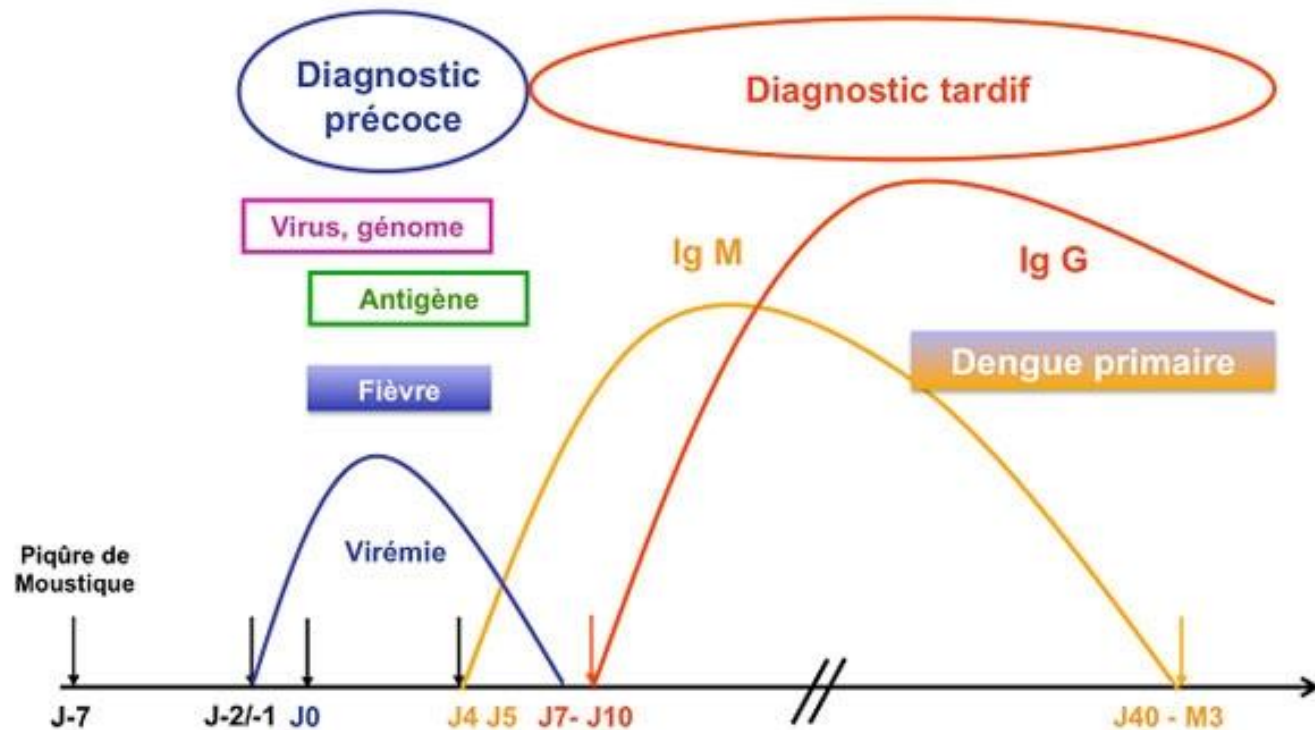
Sleep under mosquito nets



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.