

Dengue et fièvre hémorragique

Une menace potentielle de santé publique aux Etats-Unis

David M. Morens, MD

Anthony S. Fauci, MD

LA PLUPART DES INDIVIDUS AUX ETATS-UNIS SONT moins préoccupés par la fièvre dengue comme ils l'étaient pour la West Nile fever il y a environ une décennie. Cette situation pourrait changer si la dengue continue son expansion en tant qu'une des infections ré-émergentes les plus agressives au monde. Après des décennies d'absence aux Etats-Unis, cette maladie, parfois mortelle, frappe encore des individus aux USA, comme cette épidémie à Hawaï en 2001,¹ apparaissant avec une fréquence croissante le long de la frontière Texas-Mexique,² revenant avec une sévérité sans précédent dans les territoires tropicaux et les territoires associées des USA tels que Porto Rico,³ et frappant les voyageurs outre-mer.^{4,5}

Un extension de la dengue aux Etats-Unis continentaux est une possibilité réelle. Les espèces de l'albopictus aedes (« moustique-tigre asiatique »), un vecteur secondaire de la dengue lié au vecteur classique, aedes aegypti, a augmenté globalement à une vitesse alarmante, peut-être facilitée par le réchauffement global.⁶

Depuis son introduction aux Etats-Unis en 1985, l'albopictus aedes s'est étendu sur 36 états, apportant avec lui un risque plus élevé d'épidémies de dengue.⁷ Par ailleurs, la dengue a réapparu dans toute l'Amérique du Sud et Centrale et les Caraïbes, sa forme mortelle, la dengue hémorragique (DHF),⁸ est apparue dans beaucoup de pays de même qu'à Puerto Rico.³

Entre le 1er janvier 2007, et le 30 novembre 2007, la Pan American Health Organization de a reçu des rapports sur 760 846 cas de dengue et de 19 976 cas de DHF dans les Amériques.⁹ Globalement, la dengue et les cas dénombrés de DHF ont augmenté de façon stable pendant plus de 50 années. Au milieu des années 50, les rapports de cas annuels faits à l'organisation mondiale de la santé (OMS) totalisaient seulement environ 900 cas; En 2005, les rapports annuels de cas avaient grimpé jusqu'à presque un million, provenant de plus de 60 nations.¹⁰

Dans le monde entier, la dengue est parmi les maladies infectieuses ré-émergentes les plus importantes avec une estimation de 50 millions à 100 millions de cas annuels, 500 000 hospitalisations (exigeant souvent des soins intensifs), et, selon les estimations de l'OMS, 22 000 décès, la plupart du temps chez les enfants.¹⁰

Heureusement, la thérapie standard ajoutée à une éducation intensive dans beaucoup de pays, spécialement en Thaïlande, a considérablement réduit la fatalité des cas.¹¹ Les effets économiques et sociaux de la dengue sont également massifs parce que la maladie tend à se produire sous la forme d'épidémies explosives qui paralysent les communautés et parfois des nations entières.¹²

Une explication sur le fait de savoir pourquoi un groupe de virus, bien adapté aux humains, cause de maladies de type grippal, débilitantes, mais non mortelles pendant des siècles, soudainement augmente géographiquement dans de nouveaux secteurs, et devient également plus mortelle, reste évasive. Les défis formidables de la compréhension de la pathogénie de la dengue et du développement de thérapies efficaces et de vaccins doivent être relevés pour combattre effectivement cette importante maladie ré-émergente.

Les virus de la dengue et leurs moustiques vecteurs

La dengue est provoquée par n'importe lequel des 4 flavivirus connexes, la famille virale du virus de la fièvre jaune, du virus de la West Nile fever, et du virus de l'encéphalite japonaise. Les virus de la dengue sont maintenus dans des cycles urbains continus de transmission humain-moustique-humain. Le vecteur classique, aedes aegypti, est également le vecteur de la fièvre jaune et de l'alphavirus indépendant du chikungunya. Apparemment dispersé de son foyer africain héréditaire par bateau et le commerce des esclaves,¹³ aedes aegypti s'est établi dans le monde entier il y a 400 années ou plus dans des environnements tropicaux et subtropicaux, s'adaptant uniquement aux environnements autour des foyers humains, soutenant la dispersion globale ultérieure du

Affiliations des auteurs : National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

Correspondance : David M. Morens, MD, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bldg 31, Room 7A-03, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892 (dmorens@niaid.nih.gov).



FMC disponible en ligne à www.jamaarchivescme.com
et questions p. 231

virus de la dengue.

Aujourd'hui, l'*Aedes aegypti* est bien établi dans une grande partie du monde tropical et subtropical. Le vecteur alternatif de la dengue, l'*Albopictus aedes*, semble continuer son expansion géographique dans les climats tempérés, aggravant potentiellement la situation globale de la dengue.⁷

La dengue et le syndrome de choc de la DHF/Dengue

Bien que les cas asymptomatiques et légers soient communs, la fièvre de dengue classique est cliniquement semblable à la grippe, mais avec un exanthème variable et maculo-papulaire généralement peu impressionnant. La fièvre dengue hémorragique¹⁴ et sa forme grave ou mortelle, le syndrome de choc de la dengue (DSS) sont des complications définies par l'OMS.^{15, 16}

La terminologie est confuse, mais, parce que certains signes hémorragiques (thrombopénie, épistaxis, pétéchies) sont également présents dans environ 10% des cas non compliqués de dengue et ne sont pas eux-mêmes prédictifs de la sévérité, de la progression, ou de l'hypotension de la maladie. Le choc associé à la dengue ne résulte pas de l'hémorragie mais de la fuite extra-capillaire des fluides intra-vasculaires, des électrolytes, et des petites protéines dans les tissus péri-vasculaires, entraînant des épanchements pleuraux et péricardiques, une diminution de la pression artérielle, une faible perfusion tissulaire et une oligurie.¹⁵ Le développement imminent du choc, qui peut être prévu par un hémocrite graduellement croissant pendant plusieurs heures avec une hydratation normale, exige une thérapie prudente avec des solutions intraveineuses de remplacement pour augmenter le volume intra-vasculaire sans causer une surcharge liquide. Une telle thérapie produit généralement des réponses cliniques marquées. Néanmoins, les patients meurent toujours en raison du traitement retardé ou de complications rares.

Controverse sur la pathogénèse de la DHF et de la DSS

Des preuves croissantes suggèrent que la pathogénèse de la DHF peut résulter d'un effet dynamique entre l'immunité de population humaine et l'évolution de virus de dengue. Les facteurs fondamentaux associés à l'apparition après la 2^{ème} Guerre Mondiale d'une épidémie de DHF incluent une urbanisation rapide et une grave surpopulation en Asie du Sud-Est, fournissant un environnement facilitant à une co-circulation de multiples sérotypes de dengue.

Une importante découverte des années 60 a été que la DHF et DSS se sont produits principalement en association avec les deuxièmes infections de dengue, et inhabituellement en association avec les premières, troisièmes, ou quatrièmes infections de dengue,^{17,18} une observation depuis confirmée dans beaucoup d'épidémies de dengue.

Par ailleurs, le risque de DHF semble dépendre de l'ordre de l'infection avec les différents sérotypes du virus (par exemple, dans l'étude 1, l'ordre dengue-1/dengue-2 était plus souvent pathogène, suivi de l'ordre dengue-3/dengue-2).¹⁹

Chez les enfants en bas âge, cependant, la DHF correspond à un modèle entièrement différent et très peu commun dans son association avec une première, par opposition à une deuxième, infection de dengue, et dans son confinement en grande partie aux nourrissons d'âge moyens (5-8 mois 20). Parmi ces dénominateurs communs partagés par les cas chez les nourrissons de DHF liés aux premières infections de dengue, et par les cas de DHF chez les enfants plus âgés associés aux deuxièmes infections, est l'anticorps d'IgG anti-dengue avec des titres bas. En premier lieu, cet anticorps est acquis de façon transplacentaire et, en deuxième lieu, il est acquis naturellement lors de la première infection d'un individu par la dengue.

Dans les années 70, cette réalisation a mené à l'hypothèse encore controversée que le renforcement de l'infection virale dépendant des anticorps, un phénomène bien documenté associé à d'autres familles de virus,¹⁸ est impliqué dans la pathogénèse de la DHF.²¹ Comme prévu par les études *in vitro*,²² la pathogénèse de la DHF et du DSS peut cependant refléter un effet plus complexe entre le phénotype viral, la virulence virale, et l'immunité de l'hôte.

Une hypothèse de fonctionnement pour la sévérité de la maladie pose en principe que les virus de la dengue faisant face aux pressions d'une immunité élevée de la population dans des secteurs hyperendémiques sont sélectionnés pour une survie dans un milieu immunologique d'anticorps non neutralisants cross-réactifs obtenus par des infections antérieures avec d'autres sérotypes de dengue. Les virus choisis sont ceux les plus aisément capturés et liés à la surface des cellules par les anticorps non neutralisants de la dengue par l'intermédiaire d'une interaction Fc-FcR (renforcement de l'infection dépendant des anticorps), de ce fait sur-régulant l'infection.¹⁸

Cependant, les rôles possibles d'autres phénomènes associés à des anticorps n'ont pas été éliminés (par exemple, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou l'élagage des anticorps des quasi-espèces virales pour éliminer des virus moins pathogènes, en faveur de virus plus pathogènes).

En tous cas, on comprend mal comment ces phénomènes viraux ou immunologiques peuvent causer un syndrome capillaire de fuite dans le DSS. Les études ont suggéré un rôle pathogénique cytokines, y compris le facteur α de nécrose tumorale, IL-2, CCL2 (chimiokine [motif C-C], ligand 2), et le facteur inhibiteur des macrophages, entre autres¹⁷; cependant, des images plus nettes de la pathogénèse de DHF et du DSS n'en ont pas résulté.

Enigmes sur le vaccin de la dengue

La question de la pathogénie de la dengue est importante à son propre chef, mais encore plus parce que des vaccins prometteurs de la dengue sont maintenant en cours de développement, certains déjà dans en phase II de tolérance et d'efficacité.¹⁶ Ceux-ci incluent des vaccins atténués, inactivés, chimériques, de sous-unités, et d'ADN. Si l'anticorps naturellement et maternellement acquis de la dengue peut précipiter une maladie grave sur l'infection suivante, l'anticorps induit par le vaccin fera-t-il de même ? Quels sont les indicateurs et les corrélations de la sûreté et du risque ? Comment la sûreté du vaccin peut-elle être assurée ? Aucune de ces questions actuellement ne trouve de réponse adéquate. Un niveau de confirmation est fourni par la preuve que la sévérité de la dengue semble inchangée par une vaccination antérieure avec d'autres vaccins de flavivirus (fièvre jaune et vaccin de l'encéphalite japonaise).

Les vaccins actuellement en cours de développement suivent une stratégie pour essayer d'obtenir des anticorps contre chacun des 4 sérotypes de virus de la dengue (ils sont prévus pour être des vaccins quadrivalents contenant des épitopes critiques protecteurs de chaque sérotype).

Bien que ceci semble logique, ce n'est pas la stratégie prise par la nature—la protection contre la DHF dans des environnements normaux résulte apparemment de réponses anamnétiques d'anticorps à des épitopes non critiques partagés par des sérotypes infectant de façon séquentielle, pas par le développement d'une immunité de sérotype spécifique de chacun d'eux.¹⁸

Indépendamment de la stratégie de vaccin poursuivie, une question principale demeure à savoir si les vaccins formeront des anticorps qui diminueront avec le temps au point où ils ne protégeront plus, mais pourront augmenter l'infection. Cette énigme a des implications pour la stratégie de vaccination, dont le fait de savoir si des individus avec des profils d'anticorps monotypiques seulement (preuve d'une infection simple et antérieure de dengue) devraient être recommandés en vue d'une vaccination.

Traitement, contrôle et prévention

Il n'y a aucun médicament pour traiter de façon spécifique la dengue et aucun candidat thérapeutique de la phase tardive.²³ Le traitement volumique et électrolytique du syndrome capillaire de fuite du DSS et l'administration de sang/produits sanguins en cas d'hémorragie sont efficaces,¹¹ mais pas universellement disponibles dans des lieux éloignés. L'utilisation d'aspirine doit être évitée. Il n'y a aucune donnée établissant l'efficacité des corticoïdes. L'immunothérapie passive avec du plasma de convalescent ou des anticorps monoclo-

naux est difficile car le virus disparaît avant que le syndrome de choc ne commence, et en raison du risque théorique d'immuno-pathogénèse médiée par les anticorps.

Le contrôle du vecteur s'est également avéré être un défi difficile.¹⁴ Suivant l'interdiction du DDT, l'abandon des campagnes d'éradication de l'*Aedes* a permis aux populations de moustique de rebondir rapidement. Tuer les vecteurs adultes avec d'autres agents s'est avéré moins efficace, et il a été difficile de maintenir le contrôle et la réduction des larves et des sources dans les pays en voie de développement.¹⁴

L'éducation sanitaire intensive en Asie du Sud-Est a informé les citoyens sur les symptômes de dengue, son traitement, et le contrôle du vecteur et a assurément sauvé des vies, mais n'a pas empêché les épidémies. La bio-ingénierie du moustique est essayée par plusieurs groupes de recherche,²⁴ mais son développement semble être à une phase précoce.

Conclusions

La dengue est parmi les maladies infectieuses ré-émergentes globalement les plus importantes. Elle a déjà réapparu dans les zones tropicales et subtropicales des USA et menace les zones tempérées des Etats-Unis continentaux où les moustiques vecteurs continuent à augmenter dans les zones géographiques. Au cours des dernières décennies, la dengue a suivi l'expansion du vecteur ; la DHF, une complication mortelle, mais mal comprise, a tendu de même à suivre.

On s'attend à ce que les effets combinés des transports aériens et de l'urbanisation globale en augmentation fassent de la dengue un problème de santé international croissant pour l'avenir. Les décès globaux par DHF se rangent déjà avec la fièvre jaune en dépassant les décès combinés de toutes autres fièvres hémorragiques virales, y compris Ebola, Marburg, Lassa, Coréen, et le Criméen-Congo. Sans thérapie spécifique ou options entièrement efficaces de contrôle des vecteurs, le développement des vaccins protecteurs contre la dengue pour chacun des 4 sérotypes demeure une priorité majeure, mais est compliqué par les défis techniques, le manque de modèles animaux, par la nécessité d'augmenter l'immunité protectrice contre les antigènes des 4 virus différents administrés simultanément, et par les soucis de tolérance concernant la possibilité de renforcement immunitaire induit par le vaccin contribuant à une pathogénie intensifiée.

Liens financiers: Aucun déclaré.

Autres contributions : Gregory K. Folkers, MS, MPH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, nous a aidé par des discussions précieuses. Il n'a pas reçu de compensation financière.

REFERENCES

1. Effler PV, Pang L, Kitsutani P, et al. Dengue fever, Hawaii, 2001-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):742-749.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue hemorrhagic fever—U.S.-Mexico border, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(31):785-789.
3. Rigau-Pérez JG, Laufer MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1241-1246.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Travel-associated dengue—United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(25):700-702.
5. Morens DM, Sather GE, Gubler DJ, Rammohan M, Woodall JP. Dengue shock syndrome in an American traveler. *Am J Trop Med Hyg*. 1987;36(2):424-426.
6. Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empiric model. *Lancet*. 2002;360(9336):830-834.
7. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7(1):76-85.
8. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology*. 1997;230(2):244-251.
9. Pan American Health Organization Web site. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF) in the Americas, by country: figures for 2007 (to week noted by each country). <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2007.pdf>. Accessed December 20, 2007.
10. World Health Organization. Dengue and dengue haemorrhagic fever. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Accessed December 20, 2007.
11. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18(3):392-397.
12. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2002;10(2):100-103.
13. Tabachnick WJ. Evolutionary genetics of arthropod-borne diseases: the yellow fever mosquito. *Am Entomologist*. 1991;37:14-24.
14. Morens DM, Rigau-Pérez JG, López-Correa RH, et al. Dengue in Puerto Rico, 1977: public health response to characterize and control an epidemic of multiple serotypes. *Am J Trop Med Hyg*. 1986;35(1):197-211.
15. World Health Organization. *Prevention and Control of Dengue Haemorrhagic Fever, Comprehensive Guidelines*. New Delhi, India: SEARO; 1999. WHO Regional Publications 29.
16. Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(7):518-528.
17. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370(9599):1644-1652.
18. Morens DM. Antibody-dependent enhancement of infection and the pathogenesis of viral disease. *Clin Infect Dis*. 1994;19(3):500-512.
19. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand, I: the 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984;120(5):653-659.
20. Halstead SB, Scanlon JE, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964, IV: epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg*. 1969;18(6):997-1021.
21. Halstead SB, Marchette NJ, O'Rourke E. Immunologically enhanced dengue virus infection of mononuclear phagocytes: a mechanism which may regulate disease severity. *Asian J Infect Dis*. 1978;2(1):85-93.
22. Morens DM, Marchette NJ, Chu MC, Halstead SB. Growth of dengue type 2 virus isolates in human peripheral blood leukocytes correlates with severe and mild dengue disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45(5):644-651.
23. Bock G, Good J, eds. *New Treatment Strategies for Dengue and Other Flaviviral Diseases*. Chichester, England: John Wiley; 2006.
24. Franz AW, Sanchez-Vargas I, Adelman ZN, et al. Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(11):4198-4203.