

# La dengue et autres infections à flavivirus

V. Choumet <sup>(1)</sup> & Ph. Desprès <sup>(2)\*</sup>

(1) Unité des Interactions moléculaires flavivirus-hôtes, Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la référence et la recherche sur les arbovirus et les fièvres hémorragiques virales, Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) pour la fièvre de la vallée du Rift ; Institut Pasteur, 25 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris, France

(2) UMR Processus infectieux en milieu insulaire tropical (PIMIT), chef de l'équipe « Immunopathologie infectieuse en zone tropicale » (I2T), Plateforme technologique CYROI, Université de la Réunion, INSERM U1187, CNRS 9192 & IRD 249, 2 rue Maxime-Rivière, 97491 Sainte Clotilde, La Réunion, France

\*Auteur chargé de la correspondance. Courriel : philippe.despres@univ-reunion.fr ; philippe.despres974@gmail.com

## Résumé

Les flavivirus sont responsables de la fièvre jaune, de la fièvre Zika et de la dengue qui sont des maladies humaines majeures retrouvées dans les régions tropicales ceinturant le globe. Ce sont d'abord des zoonoses dont le cycle de transmission fait intervenir des primates comme réservoirs et les moustiques du genre *Aedes* comme vecteurs. La récente recrudescence des épidémies urbaines de fièvre jaune, de fièvre Zika et de dengue implique une transmission homme-homme via le moustique vecteur. Cet article est consacré essentiellement à la dengue qui est devenue l'arbovirose prééminente en termes de santé publique.

## Mots-clés

Arbovirus – Dengue – Diagnostic viral – Fièvre jaune – Fièvre Zika – Flavivirus – Transmission vectorielle – Vaccin.

## Introduction

Les flavivirus responsables de la fièvre jaune (virus FJ), la fièvre Zika (virus ZIK) et la dengue (virus DEN) sont des arbovirus zoonotiques de première importance en santé humaine (1). Leur répartition mondiale est illustrée par la Figure 1. Les trois flavivirus concernés sont transmis à l'homme principalement par les moustiques hématophages du genre *Aedes* (*Stegomyia*).

En Afrique et en Amérique du Sud, le cycle de transmission sylatique du virus FJ fait intervenir les primates comme réservoirs tandis que les épidémies urbaines de fièvre jaune impliquent le moustique anthropophile péri-urbain *Aedes aegypti* dans un cycle de transmission homme-moustique (2). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime au moins à 200 000 le nombre de cas de fièvre jaune par an et les manifestations hémorragiques de la maladie sont responsables de 30 000 décès, le taux de létalité pouvant atteindre les 50 %. Le vaccin anti-amaril 17D est disponible depuis la fin des années 1930 et une dose unique confère une immunité protectrice d'au moins dix ans avec un taux d'effets indésirables chez les vaccinés qui reste très faible (3, 4).

Le virus ZIK circule en Afrique et en Asie où un cycle de transmission enzootique paraît impliquer des primates avec les moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* comme vecteurs

(5). La capacité épidémique du virus ZIK a été récemment documentée y compris en zones urbaines lors des épisodes au Gabon en 2007 puis en Micronésie en 2007 et en Polynésie française en 2013 (5, 6, 7). La propagation récente de la fièvre Zika dans le Pacifique Sud amène à considérer cette maladie transmise par les moustiques comme une nouvelle arbovirose émergente qui doit être surveillée avec une attention particulière.

La dengue est devenue en quelques décennies l'arbovirose prééminente dans la plupart des régions tropicales qui ceinturent le globe (8, 9). Le virus DEN est détecté dans les zones forestières d'Afrique de l'Ouest et d'Asie, où ce sont des primates et les moustiques *Aedes* qui vont assurer un cycle sylatique de transmission. À présent, la dengue est une maladie hyper-endémique en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Amérique Centrale, dans la région Caraïbe et le Pacifique Sud, où l'on dénombre annuellement plus de 100 millions de cas symptomatiques pour un nombre estimé d'environ 400 millions d'individus infectés. La dengue sévère qui est la forme grave de la maladie touche 500 000 individus par an avec un taux de mortalité pouvant atteindre les 20 % (10, 11, 12). Les épidémies de dengue sont observées principalement dans les grandes métropoles des régions tropicales où *Ae. aegypti* est le vecteur de la maladie. Au regard du risque majeur qu'elle représente en santé humaine, la revue se concentrera sur la dengue comme l'arbovirose majeure de ce début du XXI<sup>e</sup> siècle.

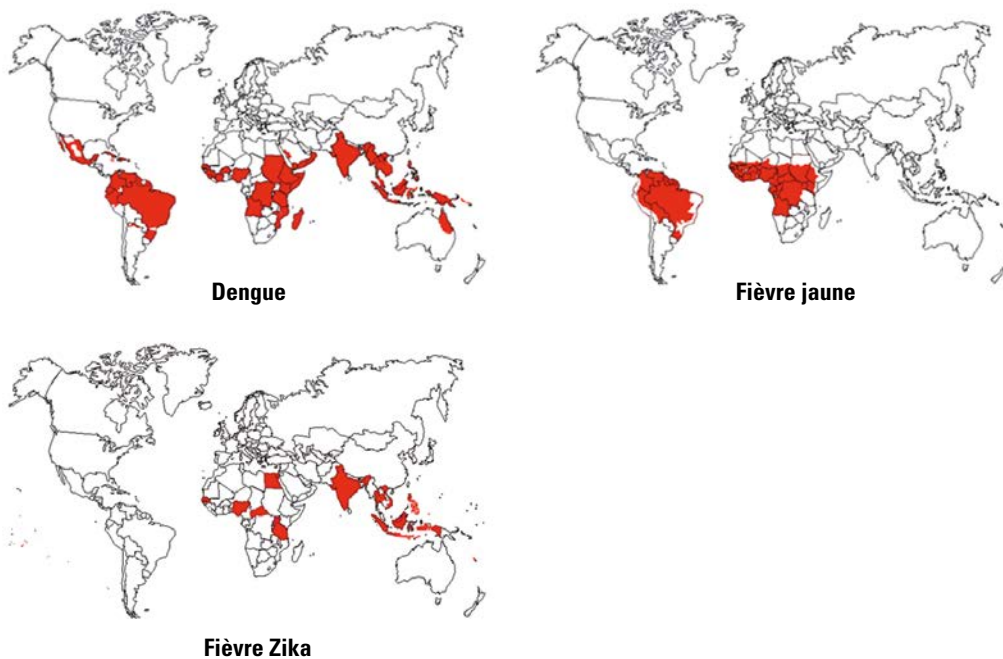


Fig. 1

### Répartition mondiale de la dengue, de la fièvre jaune et de la fièvre Zika

Les pays où le virus circule et/ou des cas humains ont été répertoriés sont indiqués en rouge

## La dengue

### La transmission vectorielle de la dengue

Le virus DEN est transmis à l'homme principalement par les moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* (1, 7, 8, 13). Habituellement, la contamination virale s'opère via la salive du moustique infecté lors d'une piqûre pendant la phase de sondage (Fig. 2) qui précède la phase de gorgement (Fig. 3). La transmission vectorielle s'explique par le comportement alimentaire de la femelle moustique qui est devenue hématophage afin d'assurer le cycle de reproduction. Après un laps de temps d'environ trois à sept jours, on observe chez l'individu infecté une montée brutale de température qui coïncide avec l'apparition d'une virémie qui va durer en moyenne quatre à six jours.

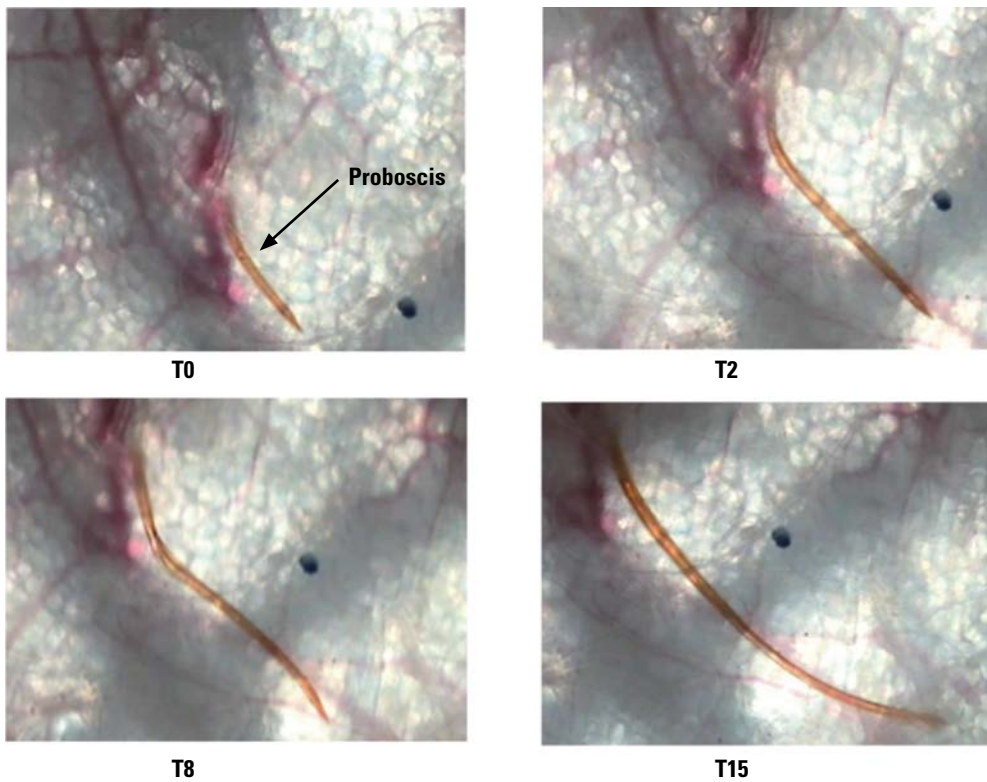
Lors de la phase aiguë de l'infection virale, une femelle *Aedes* est capable d'ingérer le virus DEN lors d'un repas sanguin chez l'hôte vertébré. Le virus diffuse progressivement dans l'ensemble des organes du moustique où il s'y réplique activement sans que cela interfère significativement sur la longévité de l'insecte. Les virus s'accumulent finalement dans les glandes salivaires qui vont probablement jouer un rôle déterminant dans l'efficacité de transmission du pathogène du vecteur vers son hôte (14). La femelle moustique *Aedes* infectée devient compétente pour une

transmission du virus DEN dans les sept à dix jours après le début de l'infestation. Sa capacité vectorielle est conservée tout au long de sa vie qui dure en moyenne un à deux mois avec des repas sanguins qui peuvent s'échelonner tous les deux à quatre jours comme dans le cas d'*Ae. albopictus*. Ainsi, le vecteur invertébré ayant acquis le virus DEN est potentiellement en mesure de transmettre l'agent infectieux chez moins d'une dizaine d'individus sur un rayon d'action d'environ 200 mètres. Une transmission verticale du virus DEN par les moustiques *Aedes* n'est pas exclue.

Les stratégies entomologiques classiques pour la prévention et le contrôle de la dengue nécessitent l'usage d'insecticides, de larvicides ou d'insectifuges contre les moustiques vecteurs de la maladie. Celles plus récentes impliquent le relargage d'insectes porteurs d'un gène létal dominant (ou méthode RIDL) ou de la bactérie intracellulaire *Wolbachia* (15). La présence de *Wolbachia* chez les arthropodes a été mise à profit avec succès dans la lutte vectorielle contre la dengue. En effet, cette bactérie est responsable d'une forme de stérilité conditionnelle qui affecte la population de moustiques *Aedes* rompant ainsi la chaîne de transmission du virus DEN dans les régions endémiques.

### L'épidémiologie de la dengue

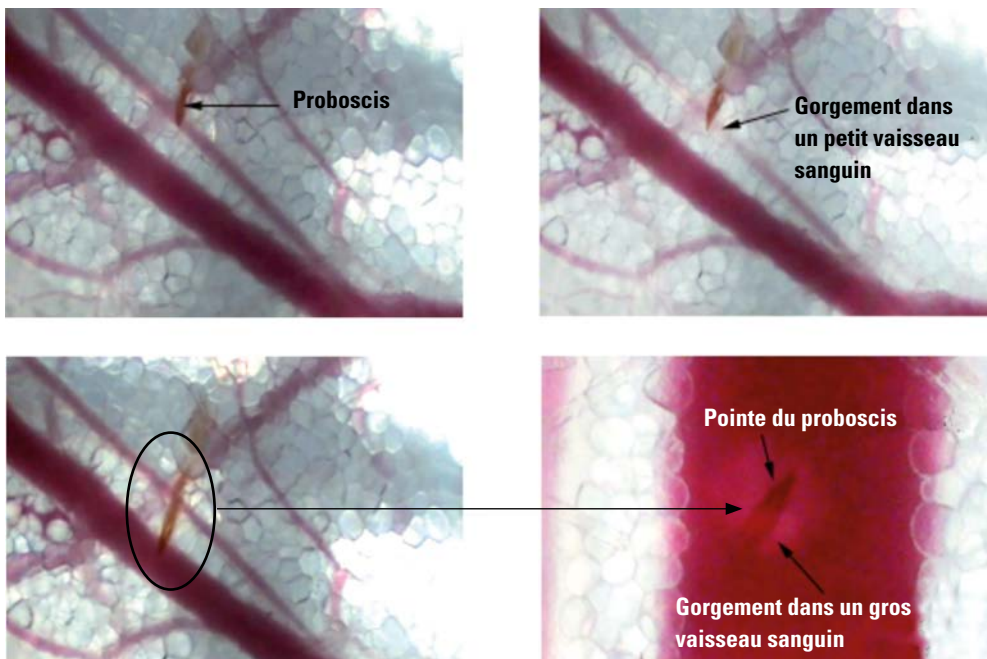
Les souches virales circulantes se répartissent en géotypes distincts qui sont classés parmi les sérotypes DEN-1 à



**Fig. 2**

**Phase de sondage du repas sanguin du moustique *Aedes aegypti***

Le proboscis de la moustique femelle pénètre à travers le derme de l'hôte vertébré où il progresse pour atteindre un vaisseau sanguin (le temps est indiqué en seconde). La salivation a lieu au cours du processus de sondage



**Fig. 3**

**Phase de gorgement du moustique *Aedes aegypti***

Le proboscis de la moustique femelle s'introduit perpendiculairement dans le vaisseau sanguin. Le vecteur est capable de se gorger sur des vaisseaux de calibre différent au cours d'un même repas sanguin

DEN-4 et leur co-circulation est établie dans la plupart des zones hyper-endémiques (1, 8, 9). Aujourd'hui, la dengue est un exemple remarquable d'arbovirose qui ne nécessite plus un cycle zoonotique faisant intervenir les primates comme réservoirs ou hôtes amplificateurs pour le maintien d'une transmission épidémique chez l'homme.

L'expansion géographique de la dengue que l'on observe depuis trente ans est d'abord la conséquence de l'abandon ou de l'échec des campagnes d'éradication du moustique vecteur *Ae. aegypti*. La progression fulgurante de la maladie avec une augmentation croissante du nombre de cas de dengue sévère s'explique d'une part par la circulation active des différents sérotypes de dengue et de souches virales pathogènes pour l'homme en relation avec l'intensification des échanges économiques à travers le monde, qui s'accompagnent de flux permanents de populations et, d'autre part, par la propagation d'*Ae. aegypti* mais aussi la capacité avérée d'*Ae. albopictus* à transmettre le virus DEN. L'accroissement rapide des populations urbaines en Amérique Latine et en Asie du Sud-Est favorise grandement le cycle de transmission inter-humaine via *Ae. aegypti*, augmentant le risque d'épidémies qui sont souvent de grande ampleur. Les modifications climatiques observées sur les différents continents doivent être aussi propices à la propagation du vecteur de la maladie. Le risque de transmission de la dengue est devenue maintenant une réalité dans les régions tempérées, y compris en Europe où se propage inexorablement le moustique *Ae. albopictus* depuis sa récente introduction.

## Dengue et dengue sévère

Une grande majorité des infections par le virus DEN reste inapparente et l'incidence de ce phénomène sur l'épidémiologie de la maladie y compris par rapport à l'efficacité de la propagation du pathogène par son vecteur reste une question d'actualité (16). Dans les cas symptomatiques d'une infection par le virus DEN, on observe un large spectre de symptômes (10, 11, 12). La forme la plus habituelle de la maladie est la fièvre dengue, qui s'apparente le plus souvent à un état fébrile aux signes peu évocateurs. Des douleurs rétro-orbitaires et abdominales, des myalgies et un rash maculopapuleux avec pétéchies sont des manifestations cliniques fréquemment observées suite à une infection par le virus DEN. Dans la grande majorité des cas, les signes d'infection et les symptômes associés s'estompent sans autres complications marquantes. Dans les pays endémiques, la fièvre dengue peut se confondre avec d'autres syndromes fébriles tels que le chikungunya, la rougeole, la fièvre typhoïde ou la leptospirose (17). Un faible pourcentage d'individus symptomatiques pour une infection par le virus DEN développe les formes sévères de la maladie. Les jeunes enfants demeurent les sujets plus exposés aux formes graves de la dengue avec un taux de létalité qui peut avoisiner 5 %. La fièvre hémorragique de la

dengue et le syndrome de choc de la dengue représentent les formes les plus graves de l'infection virale. La perméabilité vasculaire accrue est à l'origine d'une hémocoagulation sévère avec des épanchements pleuraux et péritonéaux qui signent la sévérité de la maladie et le risque d'un choc hypovolémique mortel dans les 24 heures. L'OMS a proposé récemment d'adopter une nouvelle classification qui détermine la sévérité de la dengue : elle se limite à définir les manifestations cliniques en dengue et dengue sévère, plus des signes d'alerte (18, 19). Les mécanismes à l'origine de la dengue sévère restent mal compris et sont certainement dépendants d'une part de facteurs intrinsèques du vecteur et de l'hôte et d'autre part, de déterminants de virulence de la souche virale infectante (20). Chez l'homme, l'infection par le virus DEN induit une immunité adaptative sur le long terme qui sera protectrice seulement vis-à-vis du sérotype infectant. En conséquence, un individu est susceptible d'être infecté par les virus DEN-1 à DEN-4 et ceci tout au long de sa vie. Les données épidémiologiques tendent à suggérer que le risque de développer une dengue sévère est accru lors d'une infection secondaire par un sérotype du virus DEN qui est différent de celui responsable de l'infection primaire (10, 11, 12). Les facteurs prédictifs de la dengue sévère restent à être identifiés. Si le nombre de cas de dengue sévère est en augmentation constante en Amérique du Sud et Centrale et en Asie du Sud-Est, le continent africain reste quasiment indemne des formes graves de la maladie pour des raisons qui restent encore inexplicables en dépit d'une circulation active du virus. Des facteurs génétiques de sensibilité au virus DEN pourraient contribuer à la gravité de la maladie parmi les populations des régions endémiques pour la maladie.

## Le diagnostic de la dengue

Les analyses réalisées au laboratoire sont primordiales pour le diagnostic de la dengue, dont les signes cliniques varient sensiblement au sein de la population infectée (21, 22, 23, 24). Le sérum, le sang total, ou le plasma sont souvent utilisés pour la confirmation d'une infection par le virus DEN. Pendant la phase aiguë de la maladie, la virémie est recherchée au moyen d'une amplification en chaîne par polymérase couplée à une transcription inverse (RT-PCR) en temps réel, qui utilise des amorces *pan*-dengue et/ou spécifiques de l'ARN génomique des virus DEN-1 à DEN-4. L'isolement viral à partir d'un sérum positif est possible sur des lignées cellulaires en culture d'origine mammifère (généralement les cellules Vero ou BHK-21) ou d'invertébrés (généralement les cellules C6/36) et l'amplification positive du virus DEN confirme l'infection virale chez un patient. Une alternative récente au diagnostic moléculaire est la recherche de la protéine virale NS1 qui circule en quantité conséquente dans la voie sanguine pendant la phase aiguë de la maladie. L'usage de trousse de diagnostic précoce et rapide de la dengue basées sur le dosage de l'antigénémie NS1 par épreuve

immuno-enzymatique (ELISA) de capture ou bandelettes sur du sang total est recommandé par l'OMS. Les tests sérologiques basés sur la détection d'une séroconversion (apparition d'IgM [immunoglobulines M] et d'IgG) sont utilisés couramment pour le diagnostic de la dengue, la méthode de référence standard restant les tests d'inhibition de l'hémagglutination et de séroneutralisation. Les tests sérologiques par la méthode ELISA, par bandelettes ou cassettes, qui permettent de mettre en évidence l'apparition d'IgM et d'IgG, sont utilisés en routine pour le diagnostic de la dengue et nombre d'entre eux sont commercialisés. La capture d'IgM par la technique Mac-ELISA est une méthode privilégiée pour le diagnostic d'une infection récente par le virus DEN. Elle est pratiquée sur du sérum, du sang capillaire déposé sur papier buvard ou sur de la salive. Une montée significative du taux d'IgG sur une paire de sérums distants d'une à deux semaines conforte le diagnostic d'une infection récente par le virus DEN. Cependant l'antigénicité croisée entre le virus DEN et les autres flavivirus, dont le virus ZIK, est un facteur limitant pour la spécificité des tests sérologiques commercialisés, y compris ceux ciblant les IgM dirigées contre le virus DEN. Le développement de nouveaux outils de diagnostic de la dengue qui soient plus sensibles et plus spécifiques, reste donc un axe prioritaire dans le cadre de la prévention de la maladie.

### Les vaccins contre la dengue en voie de développement

L'OMS a lancé l'objectif de réduire par moitié le taux de mortalité due à la dengue en 2020. Il n'existe toujours pas de traitements efficaces ou de vaccins commercialisés contre la maladie. Plusieurs candidats vaccins sont en phase

de développement ou d'étude préclinique (25). Le plus abouti actuellement est le vaccin tétravalent recombinant CYD-TDV qui sera à usage surtout pédiatrique. Il s'agit de produire quatre virus chimères FJ-DEN dans lesquels le génome du vaccin FJ 17D a été recombiné par génie génétique pour permettre l'exposition à la surface de la particule virale des antigènes majeurs des virus DEN-1 à DEN-4. Les études en phase clinique montrent que le vaccin candidat CYD-TDV s'avère assez efficace à protéger de la dengue après l'administration de trois doses espacées de six mois.

## Remarques de conclusion

Les flavivirus d'importance médicale et plus particulièrement la dengue sont des arboviroses prééminentes en santé humaine. La prévention et le contrôle de la fièvre jaune, la dengue et à présent la fièvre Zika obligent à développer des stratégies de lutte qui soient efficaces contre les moustiques vecteurs tout en intensifiant les programmes de recherche pour améliorer leur diagnostic en laboratoire. La mise au point d'un vaccin pédiatrique contre la dengue qui protège des formes graves de la maladie reste un enjeu prioritaire en termes de santé publique.

## El dengue y otras infecciones por flavivirus

V. Choumet & Ph. Desprès

### Resumen

Los flavivirus son responsables de la fiebre amarilla, la fiebre Zika y el dengue, importantes enfermedades humanas presentes en los cinturones tropicales del planeta. Se trata ante todo de zoonosis en cuyo ciclo de transmisión intervienen primates como reservorio y mosquitos del género *Aedes* como vector. La reciente recrudescencia de las epidemias urbanas de fiebre amarilla, fiebre Zika y dengue es indicativa de una transmisión de persona a persona por la vía del mosquito vector. Los autores se centran principalmente en el dengue, que a día de hoy es la arbovirosis más importante desde el punto de vista de la salud pública.

### Palabras clave

Arbovirus – Dengue – Diagnóstico viral – Fiebre amarilla – Fiebre Zika – Flavivirus – Transmisión por vectores – Vacuna.



## Références

- Weaver S.C. & Reisen W.K. (2010). – Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.*, **85** (2), 328–345. doi : 10.1016/j.antiviral.2009.10.008.
- Quaresma J.A., Pagliari C., Medeiros D.B., Duarte M.I. & Vasconcelos P.F. (2013). – Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev. Med. Virol.*, **23** (5), 305–318. doi : 10.1002/rmv.1752.
- Cottin P., Niedrig M. & Domingo C. (2013). – Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev. Vaccines*, **12** (11), 1351–1368.
- Tangy F. & Desprès P. (2014). – Yellow fever vaccine attenuation revealed: loss of diversity. *J. Infect. Dis.*, **209** (3), 318–320. doi : 10.1093/infdis/jit551.
- Hayes E.B. (2009). – Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, **15** (9), 1347–1350.
- Musso D., Nilles E.J. & Cao-Lormeau V.M. (2014). – Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin. Microbiol. Infect.*, **20** (10), O595–O596. doi : 10.1111/1469-0691.12707.
- Kyle J.L. & Harris E. (2008). – Global spread and persistence of dengue. *Annu. Rev. Microbiol.*, **62**, 71–92. doi : 10.1146/annurev.micro.62.081307.163005.
- Thomas S.J., Strickman D. & Vaughn D.W. (2003). – Dengue epidemiology: virus, epidemiology, ecology, and emergence. *Adv. Virus Res.*, **61**, 235–289.
- Weaver S.C. & Vasilakis N. (2009). – Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infect. Genet. Evol.*, **9** (4), 523–540. doi : 10.1016/j.meegid.2009.02.003.
- Green S. & Rothman A. (2006). – Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **19** (5), 429–436.
- Gubler D.J. (1998). – Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev.*, **11** (3), 480–496.
- Whitehorn J. & Simmons C.P. (2011). – The pathogenesis of dengue. *Vaccine*, **29** (42), 7221–7218. doi : 10.1016/j.vaccine.2011.07.022.
- Carrington L.B. & Simmons C.P. (2014). – Human to mosquito transmission of dengue viruses. *Front. Immunol.*, **5**, 290. doi : 10.3389/fimmu.2014.00290.
- Briant L., Desprès P., Choumet V. & Missé D. (2014). – Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses. *Virology*, **464–465**, 26–32. doi : 10.1016/j.virol.2014.06.023.
- Slatko B., Luck A.N., Dobson S.L. & Foster J.M. (2014). – *Wolbachia* endosymbionts and human disease control. *Molec. Biochem. Parasitol.*, **195** (2), 88–95.
- Grange L., Simon-Loriere E., Sakuntabhai A., Gresh L., Paul R. & Harris E. (2014). – Epidemiological risk factors associated with high global frequency for inapparent dengue virus infections. *Front. Immunol.*, **5**, 280. doi : 10.3389/fimmu.2014.00280.
- Potts J.A. & Rothman A.L. (2008). – Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop. Med. Int. Hlth*, **13** (11), 1328–1340. doi : 10.1111/j.1365-3156.2008.02151.x.
- Horstick O., Jaenisch T., Martinez E., Kroeger A., See L.L.C., Farrar J. & Ranzinger S.R. (2014). – Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **91** (3), 621–634. doi : 10.4269/ajtmh.13-0676.
- Programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales (TDR) / Organisation mondiale de la santé (OMS) (2009). – Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. TRD/OMS, Genève.
- Herrero L.J., Zakhary A., Gahan M.E., Nelson M.A., Herring B.L., Hapel A.J., Keller P.A., Obeysekera M., Chen W., Sheng K.C., Taylor A., Wolf S., Bettadpura J., Broor S., Dar L. & Mahalingam S. (2013). – Dengue virus therapeutic interventions strategies based on viral, vector and host factors involved in disease pathogenesis. *Pharmacol. Therapeut.*, **137** (2), 266–282. doi : 10.1016/j.pharmthera.2012.10.007.
- Chanama S., Anantapreecha S., A-nuegoonpipat A., Sa-gnasang A., Kurane I. & Sawanpanyalert P. (2004). – Analysis of specific IgM responses in secondary infections: levels and positive rates in comparison with primary infections. *J. Clin. Virol.*, **31** (3), 185–189.
- Guzman M.G. & Kouri G. (2004). – Dengue diagnosis advances and challenges. *Int. J. Infect. Dis.*, **8** (2), 69–80.
- Kong Y.Y., Thay C.H. & Tin T.C. (2006). – Rapid detection, serotyping and quantification of dengue viruses by Taqman real-time one-step RT-PCR. *J. Virol. Meth.*, **138** (1-2), 123–130.
- Kuno G., Gómez I. & Gubler D.J. (1991). – An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J. Virol. Meth.*, **33** (1-2), 101–113.
- Yauch L.E. & Shresta S. (2014). – Dengue virus vaccine development. *Adv. Virus Res.*, **88**, 315–372. doi : 10.1016/B978-0-12-800098-4.00007-6.