

d'interrompre une organisation rationnelle d'un dépistage mammographique standardisé dans la mesure où celui-ci semble avoir un effet significatif sur la mortalité spécifique par cancer du sein malgré les réserves que l'on peut faire sur cet indicateur. Les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé vont dans ce sens [10]. Il serait cependant très bénéfique, dans le cadre d'enquêtes parallèles, de se doter de stratégies de surveillance de l'impact de ces mesures de dépistage sur la santé des femmes concernées. ♦

Mammography: Is it useful ?

RÉFÉRENCES

1. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001 ; 358 : 1340-2.
2. Screening mammography: setting the record straight. *Lancet* 2002 ; 359 : 439-40 ; discussion : 440-2.
3. Horton R. Screening mammography—an overview revisited. *Lancet* 2001 ; 358 : 1284-5.
4. Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet* 2002 ; 359 : 404-5.
5. Black W, Haggstrom D, Welch H. All cause mortality in randomised trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 156-7.
6. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002 ; 359 : 909-19.
7. Chu K, Tarone R, Kessler L, et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 1571-9.
8. Brown D. UK death rates from breast cancer fall by a third. *Br Med J* 2000 ; 321 : 849-55.
9. Eisinger F, Guagliardo V, Julian-Reynier C, Moatti JP. Dépistage des cancers. In: Guilbert PBF, Gautier A, eds. *Baromètre Santé 2000*. Paris : CFES, 2001 : 329-55.
10. ANAES. Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen. Paris : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), 2002 : 17.

NOUVELLE

La dengue

Marie Flamand, Philippe Desprès

> La dengue - ou grippe des tropiques - représente à l'heure actuelle la principale arbovirose (transmission du virus après réplication virale dans un vecteur arthropode) des régions tropicales qui ceinturent le globe terrestre (Figure 1A) [1]. La dengue est une maladie humaine des zones urbaines dont l'agent étiologique est un flavivirus, transmis à son hôte par piqûre du moustique domestique *Aedes aegypti*. Les virus DEN se classent en quatre types sérologiquement distincts (1 à 4). Aucune corrélation n'a pu être établie entre une infection par un sérotype particulier du virus de la dengue et la sévérité de la maladie [2].

On dénombre plus de cent millions de cas de dengue par an, principalement en Asie, en Océanie, en Amérique du Sud et Centrale (Figure 1A). Parmi les personnes ayant contracté la maladie, plus de cinq cent mille développent les formes sévères de dengue hémorragique et plu-

sieurs milliers, en majorité des enfants, décéderont [3, 4]. La fréquence des épidémies et leur sévérité se sont accrues de façon tout à fait préoccupante depuis les années 1960 (Figure 1B). À cette période, moins de quinze mille cas de dengue hémorragique étaient recensés en moyenne par an et dans le monde [4]. L'émergence de la dengue hémorragique a probablement pour origine la conjonction de plusieurs facteurs socio-économiques et écologiques. L'accroissement de la population urbaine ainsi que les échanges commerciaux multilatéraux ont intensifié la transmission inter-humaine du virus en favorisant la prolifération et la diffusion du moustique vecteur vers de nouvelles aires géographiques. La lutte anti-vectorielle reste peu efficace contre les flaviviruses transmises par les moustiques car elle doit associer une destruction des

Unité postulante

des interactions moléculaires
flavivirus/hôtes,
Institut Pasteur,
25, rue du Docteur Roux,
75015 Paris, France.
mflamand@pasteur.fr
pdespres@pasteur.fr

gîtes larvaires et des adultes. Des essais d'éradication du vecteur à grande échelle ont été tentés dans les années 1970 en Amérique du Sud [3, 5], résultant en une baisse significative de l'incidence de la dengue

et de la fièvre jaune (due au virus de la fièvre jaune, autre membre du genre *Flavivirus*). L'effet produit n'a toutefois été que temporaire et la résurgence des populations de moustiques ayant échappé aux pesticides, ou l'émergence de moustiques résistants, ont rapidement conduit à une nouvelle colonisation des régions endémiques.

Les flavivirus sont des virus enveloppés d'environ 50 nm de diamètre, constitués d'une nucléocapside formée par la protéine C associée à un ARN génomique de polarité positive de 11 000 bases (Figure 2) [1, 5, 6]. La nucléocapside est entourée d'une bicouche lipidique issue du réticulum endoplasmique dans laquelle sont ancrées la protéine de membrane M et la protéine d'enveloppe E. L'ARN génomique possède un seul cadre



de lecture ouvert codant pour l'ensemble des protéines virales, comprenant les trois protéines structurales et sept protéines non structurales. La protéine E, qui comprend une séquence requise lors de la fusion de la particule virale avec les membranes cellulaires, permet l'attachement du virus à la surface de la cellule cible. Ce processus pourrait être initialement assuré par une interaction avec les glycosaminoglycans de type héparane sulfate présents dans la membrane plasmique [2]. L'existence de récepteurs spécifiques de nature protéique a été suggérée par différentes études sans que leur identité n'ait été formellement établie. La structure des flavivirus a récemment été déterminée par reconstruction du virus de la dengue de type-2 à partir d'images de cryomicroscopie électronique [7]. L'intégration de données radiocristallographiques acquises pour la protéine E du virus de

l'encéphalite européenne transmise par les tiques a permis de proposer une organisation moléculaire des protéines structurales au sein de la particule virale, ce qui pourrait à terme faciliter le développement rationnel de molécules anti-virales.

L'infection par le virus de la dengue reste généralement inapparente. Dans le cas d'une infection symptomatique [8, 9], la maladie se traduit initialement par une fièvre non différenciée, dite fièvre dengue, une semaine environ après la piqûre du moustique infecté, délai qui représente la période d'incubation. La phase fébrile peut durer 3 ou 4 jours et se termine le plus souvent par une rémission des symptômes, bien que l'asthénie puisse se prolonger plusieurs jours ou semaines. L'état général du patient peut aussi brutalement s'aggraver avec l'apparition de signes hémorragiques. La fièvre hémorragique de dengue se caracté-

risé par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, qui va entraîner une fuite plasmatique responsable d'une hémococoncentration nette, et par un dérèglement de l'hémostase associant une thrombocytopénie et une coagulopathie. Des épanchements séreux dans les cavités pleurales et abdominales associés à des hémorragies internes peuvent aboutir à un choc hypovolémique (syndrome de choc associé à la dengue) et, éventuellement, au décès du malade moins d'une semaine après le début des fièvres. Des atteintes hépatiques et des complications neurologiques ont été observées dans les formes sévères de dengue. Selon les épidémies, le taux de létalité peut atteindre 2 à 5 % des

cas déclarés de fièvre hémorragique de dengue. Il n'existe pas de thérapie spécifique, et le traitement se limite à l'administration d'antalgiques et d'antipyrétiques et, dans le cas de formes hémorragiques, à une perfusion pour compenser la fuite plasmatique, associée à la correction des troubles hydro-électrolytiques et la relance de la diurèse [5].

La dengue demeure une maladie humaine fort mal comprise [2-4]. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les formes graves de la maladie seraient d'ordre immunopathologique [10-12]. Selon l'hypothèse de l'ADE (*antibody-dependent enhancement*), une réponse immunitaire antivirale inappropriée serait responsable de la forme hémorragique et du syndrome de choc. Au cours d'une réinfection par le virus de la dengue, la particule virale serait reconnue par les anticorps spécifiques développés lors d'une primo-infection, mais ne serait pas neutralisée. Au contraire, ces anticorps faciliteraient l'infection des macrophages en permettant l'internalisation des complexes virus-anticorps via les récepteurs de surface pour la région constante (Fc) des immunoglobulines. Les macrophages infectés pourraient alors sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme des interleukines (IL), IL-1, IL-6 et du TNF- α , capables d'activer à leur tour des lymphocytes T et des cellules endothéliales [11, 12]. La recherche d'une éventuelle corrélation entre le taux d'anticorps spécifiques, ou encore la production de cytokines pro-inflammatoires, et la sévérité de la maladie est jusqu'à présent restée infructueuse. Il est à noter que la surexpression de cytokines, observée chez les patients ayant développé une dengue hémorragique, reflète une réponse immune de type Th2, qui peut s'avérer délétère pour l'hôte si elle est exacerbée [12].

D'un point de vue diagnostique, l'infection par le virus de la dengue peut être confirmée par différentes méthodes [1, 3, 5]. La détection du virus se fait par

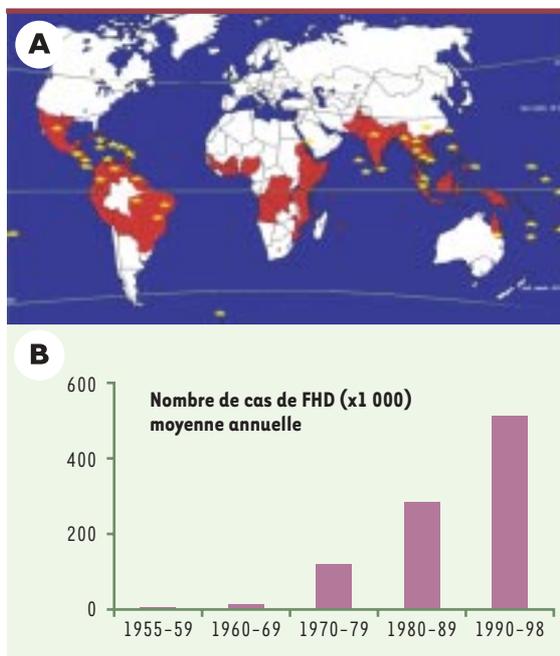


Figure 1. La dengue : données épidémiologiques. **A.** Les zones d'endémie (en rouge) correspondent aux régions tropicales et subtropicales du globe terrestre, où le moustique vecteur se reproduit. Les foyers épidémiques associant des cas de fièvre hémorragique de dengue (FHD) sont représentés par des étoiles jaunes. **B.** Augmentation récente et aiguë du nombre de cas de fièvre hémorragique de dengue (FHD) dans le monde (données extraites d'un rapport de l'OMS, 2000).

amplification génique de l'ARN viral présent dans le sang des patients. Cette technique, rapide et sensible, est actuellement la seule qui permette d'établir un diagnostic pendant la phase clinique. Toutefois, son prix de revient est élevé et elle se révèle le plus souvent inadaptée aux études de terrain. Il est également possible de mettre en évidence la séroconversion des patients par la recherche des anticorps spécifiques produits au cours de l'infection, mais ces derniers apparaissent au plus tôt 4 ou 5 jours après le début des fièvres. La recherche par immunocapture de la présence d'antigènes viraux autres que la particule virale, comme la glycoprotéine non structurale NS1 circulant dans le sang des patients pendant la phase clinique, pourrait s'avérer une alternative avantageuse aux différentes techniques généralement usitées [13].

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'immunoprophylaxie contre la dengue [1]. Envisager une vaccination contre une infection par le virus de la dengue supposerait que l'on puisse induire une réponse immune appropriée sans déclencher de phénomène d'ADE qui pourrait prédisposer le sujet vacciné à développer les formes sévères de la maladie en cas d'infection par le virus sauvage. Une approche complexe mais prometteuse consiste à vacciner les individus contre les quatre sérotypes viraux simultanément, en utilisant une combinaison de plusieurs souches virales atténuées. Différentes études cliniques sont en cours chez l'homme pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de telles préparations [4, 5]. L'émergence de la dengue hémorragique dans les régions tropicales, l'impossibilité de pronostiquer l'évolution de la maladie chez un patient infecté par l'un des quatre sérotypes du virus de la dengue et l'absence de prophylaxie antivirale sont autant d'incitations à développer des outils performants pour lutter contre cette arbovirose tropicale, qui représente dorénavant un problème majeur de santé publique. ♦

Break-bone fever

RÉFÉRENCES

- Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 2002 ; 10 : 100-3.
- McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect* 2000 ; 2 : 1041-50.
- Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *The Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 33-42.
- Clarke, T. Break-bone fever. *Nature* 2002 ; 416 : 672-74.
- Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Orndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998 ; 352 : 971-7.
- Flamand M, Desprès P. Flaviviridae (I). In : Hureaux JF, Nicolas JC, Dupin A, eds. *Les Flavivirus. Virologie médicale*. Paris : Éditions ESTEM 2002 (sous presse).
- Kuhn RJ, Zhang W, Rossman MG, et al. Structure of dengue virus : implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell* 2002 ; 108 : 717-25.
- Deubel V, Flamand M, Marianneau P, Desprès P. Les flavivirus responsables de fièvres hémorragiques. *Ann Institut Pasteur/Actualités* 1997 ; 8 : 285-95.
- Kurane I, Takasaki T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever : challenges of controlling an enemy still at large. *Rev Med Virol* 2001 ; 11 : 301-11.
- Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001 ; 8 : 377-88.
- Rothman AL, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virology* 1999 ; 257 : 1-6.
- Chaturvedi UC, Agarwal R, Elbishbishi EA, Mustafa AS. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever : implications for pathogenesis. *FEMS Immun Med Microbiol* 2000 ; 28 : 183-8.
- Alcon S, Talarmin A, Debryne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 376-81.

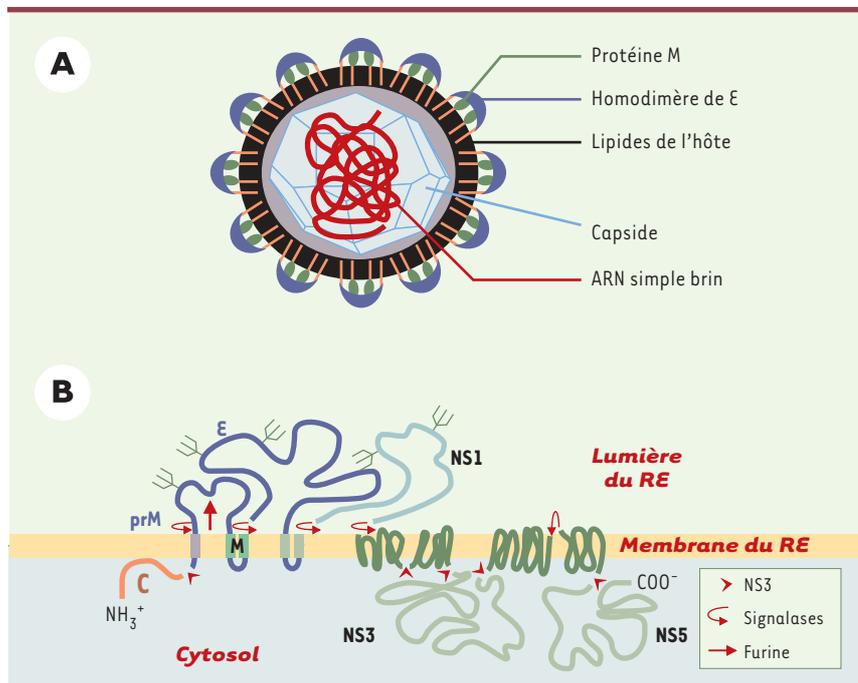


Figure 2. Carte d'identité du virus de la dengue. A. Structure du virus de la dengue, de la famille Flaviviridae, genre Flavivirus. Il en existe quatre sérotypes : DEN-1,2,3,4. B. Le génome viral, un ARN monocaténaire de polarité positive - 11 000 bases environ - comprend un seul cadre de lecture ouvert codant pour trois protéines structurales, C, prM/M, E, et sept protéines non structurales : NS1, NS2a/b, NS3, NS4a/b, NS5. La réplication est cytoplasmique et l'assemblage du virion se fait au sein du réticulum endoplasmique (RE) (assemblage schématisé par les flèches et les têtes de flèche rouges).