

Clinique

APPROCHE PATHOGÉNIQUE DE LA THROMBOPÉNIE DANS LA DENGUE ET DANS SES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

Par J. J. DE PINA (*), G. RAPHENON (*), M. MORILLON (*), L. FOURCADE (**),
G. MARTET (*) & J. E. TOUZE (**) (***)

Pathophysiology of thrombopaenia in haemorrhagic dengue fever.

Summary: *Dengue is a frequent viral infection in the intertropical countries. The frequency and the severe forms of this infection are a real problem of public health. The haemorrhagic forms of the disease are constantly associated with thrombocytopenia. Its pathophysiology is still unclear. Among the different hypothesis, immune mechanisms play the main role. The authors discussed here the responsibility of the binding of immune complexes and the role of cytokines.*

Résumé : *La dengue est une infection virale fréquente des régions intertropicales. La fréquence, l'existence de formes graves fait que, dans ces régions, l'affection se pose en terme de problème de santé publique. Les formes hémorragiques de la maladie sont fréquemment associées à une thrombopénie. La pathogénie de cette dernière n'est pas clairement définie. Parmi les nombreuses hypothèses, les phénomènes immunitaires semblent jouer un rôle prépondérant. Les auteurs discutent ici la responsabilité de la fixation de complexes immuns sur les plaquettes et du rôle des cytokines.*

INTRODUCTION

La dengue est une infection virale qui sévit dans toute la zone intertropicale. Sa tendance à l'épidémisation, encore observée récemment dans le Pacifique (5, 12) et surtout l'émergence de plus en plus fréquente de formes graves en font un problème préoccupant de santé publique.

On admet qu'elle a été responsable de 20 000 morts en 25 ans en Asie du Sud-Est, pour la plupart des enfants (3, 6, 19, 26).

L'expression clinique se répartit en deux tableaux d'inégal pronostic (3, 23, 26) : la dengue classique (DF = dengue fever) et les formes graves. Celles-ci se caractérisent par un syndrome de choc qui est soit isolé (DSS = dengue shock syndrome) soit associé à un syndrome hémorragique (DHF = dengue hemorrhagic fever) (23).

L'augmentation de la perméabilité vasculaire semble être le mécanisme central de ces complications (10).

La thrombopénie est observée aussi bien dans les formes classiques (DF) que dans les formes hémorragiques. Bien qu'elle ne soit qu'un des critères de

définition des DHF selon l'OMS, cette thrombopénie peut être considérée au moins comme un facteur aggravant.

Son importance n'est pas toujours corrélée à la gravité clinique (17, 20, 21, 25). Sa cinétique est connue : le nombre de plaquettes diminue à partir du 2^e ou du 3^e jour pour atteindre un minimum le 6^e jour de la maladie, avec un retour à la normale le 10^e jour (20, 21, 25). En revanche, la pathogénie de cette cytopénie est l'objet de nombreuses hypothèses.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'origine centrale

L'étude de myélogrammes réalisés chez des malades montre une atteinte de toutes les lignées (8, 9, 27). Il existe une hypoplasie des cellules hématopoïétiques et un arrêt de maturation. Ces phénomènes prédominent sur les lignées mégacaryocytaires et myéloïdes dès le 4^e jour. Il apparaît par la suite une infiltration lymphocytaire puis une érythroblastopénie vers le 12^e jour (1).

Cette atteinte, à la fois qualitative et quantitative pourrait s'expliquer par l'effet direct de la réplication virale d'une part, et par l'activation du système

(*) Service de Biologie Clinique,

(**) Service de Cardiologie,

Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, 13998 Marseille Armées.

(***) Manuscrit n° 1465. Accepté le 5 janvier 1995.

immunitaire d'autre part, dont semble témoigner l'infiltration lymphocytaire (1).

D'autres phénomènes ont été observés : altération transitoire de la thrombocytopoïèse (25) et même syndrome hémophagocytaire (35).

Mais les auteurs s'accordent (22, 27) pour constater que le mécanisme central ne semble pas prédominant. Les altérations médullaires ne peuvent pas rendre compte à elles seules de l'importance des thrombopénies périphériques observées. Enfin certaines études n'ont pas mis en évidence une atteinte médullaire systématique (25).

L'origine périphérique

Elle semble jouer un rôle capital comme l'indique l'étude des plaquettes marquées (20, 21). Il existe en effet une diminution de la demi-vie plasmatique et une séquestration splénique.

Il a été montré par ailleurs un dysfonctionnement plaquettaire traduction d'une activation accrue (18, 20, 21, 31). Ainsi : Mitrakul (20, 21) observe un défaut d'agrégation et de libération de l'adénosine diphosphate (ADP). Shrichaikul (31) retrouve une élévation plasmatique du facteur plaquettaire 4 et des bêta-thromboglobulines, stigmates d'une dégranulation accrue.

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

De nombreux cas de CIVD ont été décrits (3, 7, 13, 14, 30, 33) au cours des DSS/DHF.

L'étude du fibrinogène marqué a permis de mettre en évidence une hypofibrinogénie parallèle à la cinétique plaquettaire (13, 20, 30, 31).

Cette coagulopathie de consommation pourrait être la conséquence de la libération de thromboplastines, en particulier vasculaires et de l'activation du complément, phénomènes eux-mêmes en relation avec la libération de médiateurs de l'inflammation par les monocytes infectés.

L'activation plaquettaire que l'on observe pourrait alors être due aux produits de dégradation de la fibrine (14, 24).

Mais cette CIVD n'est pas la cause majeure (13, 20, 21, 31, 33) puisqu'il existe :

- une grande variabilité du taux des différents facteurs de la coagulation selon les malades et les stades cliniques,
- des tableaux hémorragiques sans CIVD.

Une interaction des plaquettes avec la réponse immune

L'existence d'un taux élevé de complexes immuns circulants (CIC) corrélée à la diminution du nombre de plaquettes, a été démontrée par certains auteurs (28). Des antigènes viraux ainsi que des anticorps anti-

virus ont été mis en évidence à la surface des plaquettes (4, 36), faisant évoquer une fixation des CIC sur le récepteur Fc plaquettaire.

Les études *in vitro* (8) ont confirmé ces données en objectivant une capacité d'adhésion des virus à la surface des plaquettes et une chute du nombre des plaquettes après incubation préalable, en présence d'antigène viral et d'anticorps antiviral. Ce phénomène n'est pas observé si l'incubation se fait avec l'un ou l'autre isolément.

Enfin il existe pour certains une consommation *in vivo* des différents facteurs du complément, corrélée à la gravité (23, 33). Lors du retour à la normale, on constate une remontée du taux du C3. Sur culture cellulaire, il a été observé une activation du C3 par l'antigène viral et les complexes antigènes-anticorps.

Il faut noter que l'activation du complément et en particulier de la fraction C3 est responsable de la production d'anaphylatoxines. Elles agissent directement sur la paroi vasculaire ou indirectement (libération d'histamine par les mastocytes) créant des lésions vasculaires (2, 3). Ces lésions sont d'autant plus importantes que les CIC peuvent aussi se fixer sur les parois (2, 3).

Une étude récente (29) montre qu'il y a activation de la voie principale du complément dans les cas de DF. Cette constatation va dans le sens de l'activation par les immun-complexes. Malheureusement, leur élévation, si elle suit celle des anticorps, n'est pas parallèle au degré de gravité et en particulier de l'apparition de phénomènes hémorragiques.

Le rôle des cytokines

Plusieurs études s'intéressent à leur cinétique et essaient de trouver parmi elles des marqueurs de gravité dans les DHF/DSS.

Beaucoup de médiateurs augmentent parallèlement à l'intensité de la réponse immune comme l'IL2 (15, 16) ou l'interféron alpha (15).

L'augmentation de l'IL6, par contre, semble suivre de plus près l'apparition du choc (12).

Mais il n'y a pas de corrélation entre l'augmentation de ces facteurs et la thrombopénie.

Par contre, une élévation du tumor necrosis factor alpha précède la survenue de la thrombopénie (12). Sa sécrétion qui peut être la conséquence de l'infection des monocytes macrophages, pourrait aboutir localement à une augmentation de la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire de l'IL8, des mastocytes et de l'histamine. La thrombopénie serait dans ce cas la conséquence de lésions vasculaires.

CONCLUSION

Les voies qui restent à explorer pour tenter d'expliquer cette thrombopénie sont nombreuses.

Il est difficile de la considérer comme une simple

conséquence des lésions vasculaires appartenant aux DHF/DSS, puisqu'on l'observe aussi dans les formes simples DF.

On peut évoquer :

- la fixation de complexes immuns circulants sur des récepteurs Fc plaquettaires entraînant l'activation des plaquettes et/ou leur phagocytose. Le taux élevé de CIC, parfois corrélé à l'importance de la thrombopénie, la mise en évidence d'antigène viral et d'anticorps antiviral à la surface des plaquettes, sont en faveur de cette hypothèse;

- la fixation d'anticorps qui pourrait être dirigée :
 - contre des antigènes viraux, éventuel reflet d'un contact antérieur avec un sérotype différent,
 - contre des antigènes plaquettaires. L'existence d'anticorps antiglycoprotéines plaquettaires (Gp IIa, Gp IIb, Gp Ib...) ou anticorps anticardiolipines reste néanmoins à démontrer. On retrouverait alors des phénomènes déjà décrits dans les thrombopénies qui accompagnent d'autres pathologies infectieuses et, singulièrement, le paludisme (34).

Cette thrombopénie interviendrait alors dans les DSS/DHF comme un facteur aggravant l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Ce dernier mécanisme semble bien être au centre des formes graves et de physiopathologie complexe. Si l'on a déjà évoqué le rôle des cytokines, il semble aussi qu'il doive intervenir : le rôle de certains topotypes de virus (10, 32), la qualité de la réponse anticorps à ces infections (10) et peut-être aussi des variables liées au vecteur (11).

BIBLIOGRAPHIE

1. BIERMAN (H. R.) & NELSON (E. R.). — Hemato-depressive virus diseases of Thailand. *Ann. Intern. Med.*, 1965, **62**, 867-884.
2. BOKISCH (V. A.), TOPP (F. H., Jr) & RUSSEL (P. K.). — Pathogenic role of complement in dengue haemorrhagic shock syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1973, **289**, 996-1000.
3. BOURÉE (P.) & SANDET (P.). — La dengue. Maladies infectieuses et parasitaires. EMC, Éditions techniques, 1992, **2**, 27-31.
4. BOONPUCKNAVIG (S.), VUTTIVIRO (O.), BUNNAG (C.), BHAMARAPRAVATI (N.) & NIMMANITYA (S.). — Demonstration of dengue antibody complexes on the surface of platelets from patients with dengue haemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1979, **28**, 881-884.
5. CHUNGUE (E.), BURUO (C.), BOUTIN (J. P.), PHILIPPON (G.), LAUDON (F.), Plichart (R.), BARBAZAN (P.), CARDINES (R.) & ROUX (J.). — Dengue 1 epidemic in French Polynesia, 1988-1989: surveillance and clinical epidemiological, virological and serological findings in 1,752 documented clinical cases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **86**, 193-197.
6. DEUBEL (V.), CHIPPAUX (A.) & RODHAIN (F.). — La dengue : quelques points d'actualité et perspectives. *Ann. Institut Pasteur, Actualités*, 1991, **4**, 313-315.
7. DOURY (J. C.), TEYSSIER (J.), DOURY (F.), GENTILE (B.) & FORCAIN (M.). — Dengue à forme hémorragique : mise en évidence d'un syndrome de coagulopathie de consommation. *Méd. Trop.*, 1980, **40**, 127-142.
8. FUNAHARA (Y.), OGAWA (K.), FUJITA (N.) & OKUNO (Y.). — Three possible triggers to induce thrombocytopenia in dengue virus infection. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health*, 1987, **18**, 351-355.
9. HALSTEAD (S. B.). — Dengue hematologic aspects. *Sem. Hematol.*, 1982, **19**, 116-131.
10. HALSTEAD (S. B.). — The XXth Century dengue pandemic: need for surveillance and research. *Rapp. Trimestr. Statist. Sanit. Mond.*, 1992, **45**, 292-298.
11. HAYES (E. B.). — Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, **11**, 311-317.
12. HOBER (D.), POLI (L.), ROBLIN (B.), GESTAS (P.), CHUNGUE (E.), GRANIC (G.), IMBERT (P.), PECARERE (J. L.), VERGEZ-PASCAL (R.), WATTRE (P.) & MANIEZ-MONTREUIL (M.). — Serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukine-6 (IL-6) and interleukine-1 bêta (IL-1 bêta) in dengue-infected patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, **48**, 324-331.
13. ISARANGKURA (P.), PONGPANICH (B.), PINTADIT (P.), PHANICHYAKARN (P.) & VALYASEVI (A.). — Hemostatic derangement in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health*, 1987, **18**, 331-339.
14. KOWALSKI E. — Fibrinogen derivatives and their biological activities. *Sem. Hematol.*, 1986, **5**, 45-59.
15. KURANE (I.), INNIS (B. L.), NIMMANITYA (S.), NISALAK (A.), MEAGER (A.) & ENNIS (F. A.). — High levels of interferon alpha in the sera of children with dengue virus infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, **48**, 222-229.
16. KURANE (I.), INNIS (B. L.), NIMMANITYA (S.), NISALAK (A.), MEAGER (A.), JANUS (J.) & ENNIS (F. A.). — Activation of T lymphocytes in dengue virus infections. High level of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD4, soluble CD8, interleukin 2 and interferon gamma in sera of children with dengue. *J. Clin. Invest.*, 1991, **88**, 1473-1480.
17. KURANE (I.), KONTNY (U.), JANUS (J.) & ENNIS (F. A.). — Dengue 2 virus infection of human mononuclear cell lines and establishment of persistent infections. *Arch. Virol.*, 1990, **110**, 91-101.
18. KURANE (I.), MEAGER (A.) & ENNIS (F. A.). — Dengue virus specific human T cell clones. Serotype cross reactive proliferation, interferon gamma production and cytotoxic activity. *J. Exper. Med.*, 1989, **170**, 763-775.
19. MARTET (G.), COUE (J. C.) & LECAMUS (J. L.). — Épidémiologie et prophylaxie des fièvres hémorragiques virales. *Méd. Trop.*, 1990, **50**, 331-338.
20. MITRAKUL (C.). — Bleeding problem in dengue haemorrhagic fever: platelets and coagulation changes. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health*, 1987, **18**, 407-412.
21. MITRAKUL (C.), POSHY-CHINDA (M.), FUTRAKUL (P.), SANGKA WIBHAN & AHANDRIK (S.). — Hemostatic and kinetic platelets studies in dengue haemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1977, **26**, 975-984.
22. NAKAO (S.), LAI (C. J.) & YOUNG (N. S.). — Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood*, 1989, **74**, 1235-1240.
23. OMS. — *Fièvres hémorragiques virales*. Sér. Rapports techniques n° 721, Genève, 1985, 142 p.
24. PARETI (F. I.), CAPITANO (A.), MANNUCCI (L.), PONTICELLI (C.) & MANNUCCI (P. M.). — Acquired dysfunction due to circulation of « exhausted » platelets. *Am. J. Med.*, 1980, **69**, 235-240.
25. PUTINTSEVA (E.), VEGA (G.) & FERNANDEZ (L.). — Alterations in thrombopoiesis in patients with thrombocytopenia produced by dengue haemorrhagic fever now. *Rev. Franç. Hematol.*, 1986, **28**, 269-273.
26. RODHAIN (F.). — La dengue, une maladie tropicale méconnue. *Concours médical*, 1992, **114**, 2080-2082.

27. ROSENFELD (S. J.) & YOUNG (N. S.). — Viruses and bone marrow failure. *Blood review*, 1991, **5**, 71-77.
28. RUHANGIRACHYORN (W.), BOONPUCKNAVIS (S.) & NIMMANITYA (S.). — Circulating immune complexes in serum from patients with dengue haemorrhagic fever. *Clin. Exp. Immunol.*, 1979, **36**, 46.
29. SHAO (M. F.), CHANG (F. Y.) & HOU (S. C.). — Complement pathway activity in serum from patients with classical dengue fever. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **86**, 672-675.
30. SHRICHAIKUL (T.), NIMMANITYA (S.), ATCHARARIT (N.), SIRIASAWAKUL (T.) & SUNGPEUK (P.). — Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue haemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1977, **26**, 525-532.
31. SHRICHAIKUL (T.), NIMMANITYA (S.), SRIPAISARN (T.), KAMOLSKPA (M.) & PULGATE (C.). — Platelet function during the acute phase of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health*, 1989, **20**, 19-25.
32. STREATFIELD (R.), BIELBY (G.) & SINCLAIR (D.). — A primary dengue 2 epidemic with spontaneous haemorrhagic manifestations. *Lancet*, 1993, **342**, 560-561.
33. SUVATTE V., PONGPIPAT D., TUCHINDA (S.) *et al.* — Studies on serum complement C3 and fibrin degradation products in thai haemorrhagic fever. *J. Med. Assoc. Thailand.*, 1973, **56**, 24-32.
34. TOUZE (J. E.), MERCIER (P.), ROGIER (C.), HOVETTE (P.), SCHMOOR (P.), DABANIAN (C.), CAMPIADGI (S.) & LAROCHE (R.). — Activité anticorps antiplaquettaire dans la thrombopénie palustre. *Path. Biol.*, 1990, **38**, 678-681.
35. WONG (K. F.), CHAN (J. K. C.), JAN (J. C. W.), LIM (W. W. L.) & WONG (W. K.). — Letter to the editor: dengue virus infection associated hemophagocytic syndrome. *Amer. J. Hematol.*, 1991, **38**, 339-340.
36. YANG (P.). — Measurement of platelet function and detection of specific immune complexes on platelet surfaces in epidemic hemorrhagic fever. *Shanghai Med. J.*, 1984, **7**, 275-278.