

Importance en Santé Publique

La **dengue** est une infection virale transmise par la piqûre de moustique du genre *Aedes*. Les symptômes peuvent aller d'un syndrome fébrile bénin à une forte fièvre incapacitante avec éruption, céphalées intenses, douleurs musculaires et articulaires. La dengue hémorragique (fièvre, douleurs abdominales, vomissements, hémorragie) est une complication potentiellement mortelle, principalement observée chez les enfants. Le traitement est symptomatique, il n'existe ni vaccin ni traitement antiviral spécifique pour cette pathologie.

La dengue sévit dans les régions tropicales et subtropicales du monde entier. Ces dernières années, l'incidence mondiale a fortement augmenté et l'extension géographique a progressé, particulièrement dans les zones urbaines et périurbaines de l'Amérique latine, de l'Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, faisant de cette maladie un sujet majeur de préoccupation pour la santé publique. Environ, la moitié de la population mondiale environ est exposée au risque. Depuis quelques années, des cas ont été déclarés en Europe, notamment à Madère et dans le Sud-Est de la France. Les mouvements de population, les échanges de marchandises, le réchauffement climatique favorisent la circulation du vecteur. En Belgique, aucun cas d'infection autochtone n'a été signalé jusqu'à présent. Bien que la dengue ne soit actuellement pas un danger en Belgique, la surveillance reste importante car suite à des voyages en zones endémique/épidémique, des cas de dengues importés sont possibles. Par ailleurs, tout cas confirmé de **dengue autochtone** (absence de notion de voyage) doit être déclaré dans les 24 heures.

Rôle du médecin traitant et/ou déclarant

1. Déclarer :

Tout cas confirmé de **dengue autochtone** (absence de notion de voyage) sera déclarée à la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ dans les 24 heures.

Il existe actuellement trois voies de déclaration possibles :

- Par téléphone: 071/33.77.77
- Par voie électronique, en cliquant directement [ici](#)
- Par email à l'adresse suivante : surveillance.sante@aviq.be

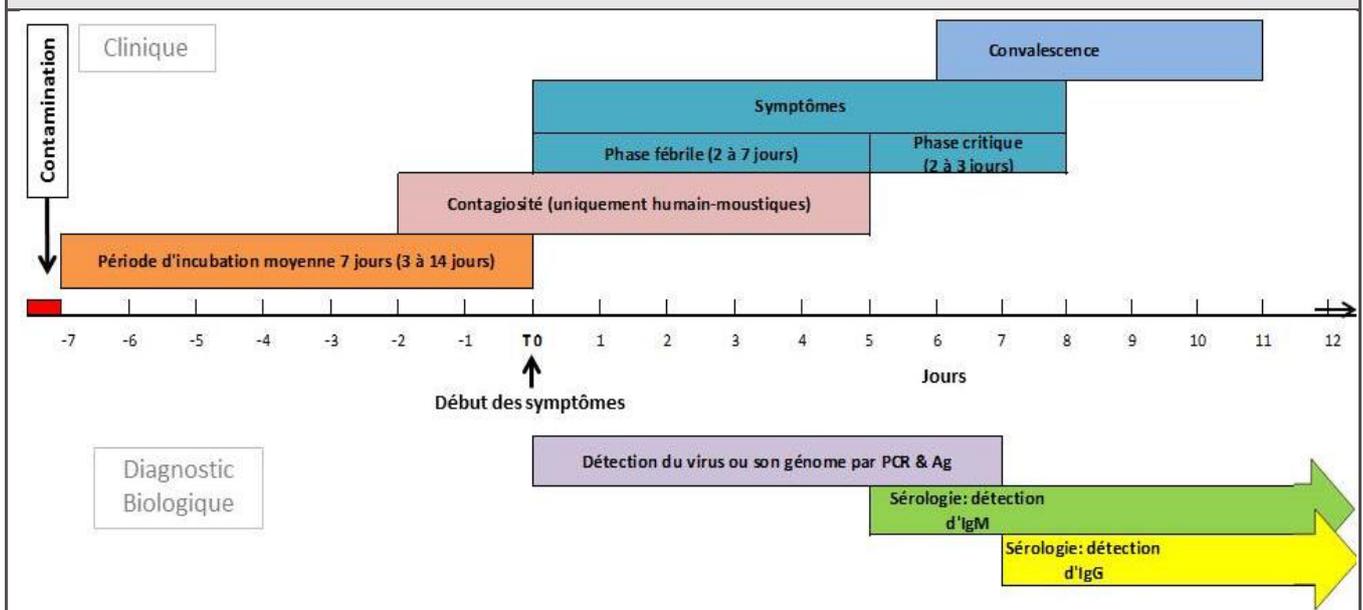
2. Evaluer avec l'inspecteur les mesures prises et à prendre pour le patient et son entourage

Mesures de contrôle prises par la cellule de surveillance des maladies infectieuses

La prévention et la maîtrise de la dengue reposent uniquement sur des mesures efficaces de lutte anti-vectorielle

- S'assurer qu'une enquête environnementale soit organisée pour rechercher le foyer de transmission.
- S'assurer que des mesures de lutte anti-vectorielle soient prises pour éradiquer le ou les foyer(s).
- En présence du vecteur, informer la population vivant à proximité des foyers sur les mesures de protection visant à éviter la transmission du virus par les piqûres de moustique.

Figure : Présentation classique de la maladie



Agent pathogène

Germe	Arbovirus appartenant à la famille des Flaviridae, genre <i>flavivirus</i> . Il compte quatre sérotypes différents : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4.
Réservoir	Cycle homme - moustique et cycle primate – moustique.
Vecteurs	Moustiques femelles du genre <i>Aedes</i> , et en particulier : - L' <i>Aedes aegypti</i> , le plus répandu, qui se nourrit la journée ; - L' <i>Aedes albopictus</i> (moustique tigre), également diurne, deuxième vecteur en importance, qui s'est propagé en Amérique du Nord et en Europe.
Résistance Physico-chimique	- Viabilité dans le sang et dans les exsudats séchés pendant plusieurs jours ; - Sensible à la chaleur et inactivé par un pH bas et par des désinfectants d'usage courant.

Clinique

Transmission	- Par piqûre de moustiques porteurs du virus. - Autres mais rares : materno-fœtale, transfusion de sang et greffe d'organes.
Incubation	De 3 à 14 jours, habituellement de 7 jours.
Période de contagiosité	- Pas de transmission directe de personne à personne ; - Les sujets infectés peuvent transmettre le virus aux moustiques, d'habitude durant les 3-5 jours suivant la piqûre, max. 7 jours.
Symptômes	- Forme asymptomatique : 50 à 90 % des cas. - Forme classique : apparition brutale de fièvre, céphalées, arthralgies et douleurs musculaires non constantes, vomissements, parfois toux sèche, bradycardie relative par rapport à la t° avec parfois un rash exanthématique. Rémission au 4 ^{ème} jour. - Forme sévère ou dengue hémorragique : se déclenche après la défervescence thermique, avec des hémorragies discrètes à massives, et, dans les cas graves, choc hypovolémique.
Complications	Les complications graves sont de type hémorragique et nécessitent une hospitalisation d'urgence car un traitement symptomatique adéquat fait chuter la létalité de 30-40% à moins de 1%.

Diagnostic

Diagnostic biologique	- Jusqu'à 5 jours après le début des signes cliniques : RT-PCR/détection de l'antigène NS1 ; - Entre jour 5 et 7 : RT-PCR/détection de l'antigène NS1 et sérologie ; - Après jour 7 : sérologie uniquement (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.
------------------------------	---

Définition de cas de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) 1

Critères de diagnostic	<p>Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre d'apparition brutale avec au moins deux des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées ; - Douleur retro-orbitale ; - Myalgie ; - Arthralgie ; - Rash exanthémateux ; - Manifestation hémorragique. <p>Critères épidémiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résident dans une zone affectée par la dengue ; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ayant séjourné dans une zone affectée par la dengue dans les 21 jours précédant le début des symptômes. <p>Critères de laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 à 5 jours après début des symptômes : Détection du virus par RT-PCR/détection de l'antigène NS1 ; - Entre 5 et 7 jours : RT-PCR/détection de l'antigène NS1 et sérologie : IgM et IgG ; - 3 semaines après le début des symptômes : 2ème sérologie ; - Test de recherche de l'antigène NS1.
Cas possible	Tout sujet répondant aux critères cliniques.
Cas probable	Tout sujet répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique.
Cas confirmé	Tout sujet qui répond aux critères cliniques et de laboratoire.
Epidémiologie	
Groupe d'âge	<ul style="list-style-type: none"> - Forme classique : le plus souvent asymptomatique chez l'enfant ; risque de développer des symptômes augmentant avec l'âge. - Dengue hémorragique (forme sévère) : observée le plus souvent chez l'enfant et chez l'adulte > 50 ans.
Incidence	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence ayant progressé de manière spectaculaire dans le monde entier au cours des dernières décennies, avec plus de 3,9 milliards de personnes (environ 50% de la population mondiale) exposées au risque. - En Europe, quelques foyers épidémiques ont été observés dans certains pays du sud ces dernières années (Portugal en 2012 et France en 2010 et 2013) En Belgique, jusqu'à présent, aucun cas d'infection autochtone n'a encore été signalé.
Immunité	<ul style="list-style-type: none"> - Immunité naturelle : elle protège à vie contre le type de virus en cause, mais il n'y a pas d'immunité croisée entre les 4 sérotypes de dengue (DEN1 à DEN4). L'infection par l'un des sérotypes ne protège donc pas contre les trois autres sérotypes. - Immunité vaccinale : N/A.
Saisonnalité	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les pays endémiques : recrudescence faible ou sporadique durant la saison sèche et plus élevée durant la saison humide (liée à la période des pluies et à la prolifération des moustiques).
Géographie Sex-ratio	<ul style="list-style-type: none"> - Circulation des 4 sérotypes de dengue dans toutes les régions intertropicales avec une répartition variable ; - Transmission en progression surtout dans les zones urbaines et péri urbaines - <i>Introduction d'Ae. aegypti</i> au début du 20ème siècle en Europe (Brest - Biélorussie et Odessa - Ukraine) et récemment à Madère et autour de la mer Noire dans le sud de la Russie, l'Abkhazie et la Géorgie. - <i>Propagation d'Ae. albopictus</i> au cours des 30-40 dernières années en Amérique du Nord, centrale et du Sud, dans certaines régions d'Afrique, dans le nord de l'Australie et dans plusieurs pays d'Europe.

¹ European Centre for Diseases Prevention and Control:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:FR:PDF>

Populations à risque	
<u>Groupes à risques de développer la maladie</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'infection potentiel pour toute personne exposée aux moustiques dans une région où le virus de la dengue est présent ; - Les voyageurs séjournant en zone endémique ou épidémique de dengue, en particulier si le voyage a lieu pendant les périodes d'activité des vecteurs.
<u>Groupes à risque de développer des formes graves</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Les enfants de moins de 15 ans. - Les adultes de plus de 50 ans.
<u>Grossesse allaitement</u>	Risque de transmission verticale si l'infection survient à proximité du terme de la grossesse (au 3ème trimestre).
Prise en charge du patient	
<u>Traitement</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de traitement antiviral spécifique ; - Traitement uniquement symptomatique (paracétamol, hydratation adéquate, pas d'AINS vu risque hémorragique) ; - Forme sévère : hospitalisation d'urgence.
<u>Mesures d'Hygiène</u>	N/A.
<u>Isolement</u>	Pas de transmission interhumaine : l'éviction et/ou l'isolement ne sont pas pertinents.
Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)	
<u>Prophylaxie</u>	Aucun traitement prophylactique actuellement disponible sur le marché.
<u>Mesures d'Hygiène</u>	N/A.
<u>Isolement</u>	N/A.
<u>Collectivité à risque</u>	N/A.
Prévention pré-exposition	
<u>Mesures préventives générales</u>	Mesures à prendre lors de l'identification d'un cas autochtone devant être analysées à la lumière de la situation épidémiologique en tenant compte du contexte global incluant la santé humaine, animale et l'existence de vecteurs compétents. Une enquête épidémiologique sera menée afin de confirmer la source possible. Une évaluation du risque sera organisée.
<u>Vaccination</u>	En 2016, le premier vaccin contre la dengue, Dengvaxia® de Sanofi Pasteur, a été enregistré dans plusieurs pays en vue d'une utilisation chez des personnes âgées de 9 à 45 ans vivant dans des zones d'endémie. L'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin uniquement dans les zones géographiques (nationales ou infranationales) où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité due à cette maladie.

1. Agent pathogène

- Germe :

La dengue est une maladie infectieuse due à un arbovirus. Les arbovirus « arthropod borne virus » sont des virus à ARN transmis par des arthropodes hématophages (moustiques, phlébotomes et tiques notamment). Ils appartiennent à 3 principales familles, les *Flaviviridae*, les *Togaviridae* et les *Bunyaviridae*.

Le virus de la dengue (DENV) appartient à la famille des Flaviviridae, genre flavivirus. Il compte quatre sérotypes différents : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4. En dépit de leur forte proximité génétique et antigénique, les quatre DENV constituent réellement des entités infectieuses indépendantes. En effet, l'infection par l'un des sérotypes induit différents types d'anticorps parmi lesquels certains sont à l'origine de réactions croisées avec les autres sérotypes. En revanche, les anticorps neutralisants ne sont efficaces que contre le sérotype homologue. L'infection par un sérotype induit donc une immunité contre ce sérotype mais pas contre les autres. Un individu vivant en zone endémo-épidémique peut donc en théorie contracter quatre fois la dengue.

- Réservoir :

Les principaux réservoirs sont les moustiques (comme vecteurs, *Aedes spp.*), l'humain et certains primates. Les virus sont maintenus dans un cycle humain-moustique-humain (chez les moustiques : transmission transovarienne et concentrations extrêmement élevées de particules infectieuses dans les glandes salivaires) dans les centres urbains tropicaux. Des cycles singe-moustique sont fréquemment observés dans les forêts de l'Ouest de l'Afrique et dans le Sud-Est de l'Asie.

- Vecteurs :

Le principal vecteur pour la transmission des virus de la dengue sont les moustiques femelles du genre *Aedes*, et en particulier l'*Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*) (Figure 1a). De manière significative, les moustiques du genre *Aedes* sont surtout actifs pendant la journée, posant des difficultés dans le cadre du contrôle vectoriel.

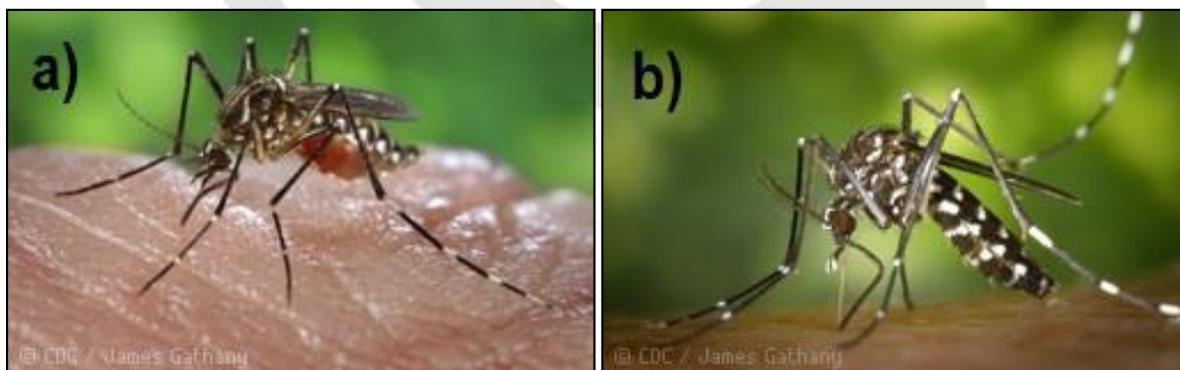


Photo 1 : a) *Aedes aegypti*; b) *Aedes albopictus* (Source: CDC²)

Une autre espèce d'*Aedes*, plutôt considérée comme un vecteur secondaire, *Aedes albopictus* ou moustique tigre, peut également jouer un rôle dans la transmission des épidémies de dengue (Figure 1b). Enfin, d'autres espèces d'*Aedes* ont été trouvées porteuses de souches sylvatiques³ des DENV

² http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/CHIKV_VectorControl.pdf

³ Souches présentes en forêt vierge et impliquées dans le cycle selvatique de la dengue. Elles sont différentes des souches urbaines.

comme *Aedes niveaus* en Asie et *Aedes furcifer* en Afrique, mais ces espèces piquent plutôt les singes et ne sont pas responsables d'épidémies humaines.

Le moustique joue à la fois le rôle de vecteur et de réservoir car il n'est pas affecté par le virus et reste infecté toute la vie. Il peut également transmettre le virus à la génération suivante par voie transovarienne. Les œufs résistent plusieurs mois dans le milieu extérieur et peuvent survivre à une longue période de dessiccation (jusqu'à un an). S'ils sont infectés, leur éclosion peut être le point de départ d'une nouvelle circulation du virus.

L'*Ae. aegypti* est maintenant présent dans les zones intertropicales de tous les continents et il reste capable de recoloniser des zones d'où il avait été éradiqué, comme en Europe méditerranéenne. Son importance dans la transmission des DENV est liée à son efficacité vectorielle et à son écologie domestique. Il a une bonne adaptation à la vie urbaine (il se reproduit dans l'environnement humain, en particulier dans des gîtes d'eaux domestiques), il a développé une forte affinité pour le sang humain et il a une forte sensibilité/affinité aux quatre sérotypes du virus de la dengue.

Le rôle de l'espèce *Ae. albopictus* dans la transmission des DENV mérite une réflexion particulière dans la mesure où cette espèce est actuellement en expansion géographique. En effet, cette espèce devient préoccupante car elle a été reconnue vecteur unique dans les épidémies de dengue qui ont touché Madagascar, l'île de La Réunion et Hawaï. Cette espèce est capable de coloniser des pays tempérés car ses œufs peuvent entrer en diapause⁴ si les conditions climatiques sont défavorables. L'*Ae. albopictus* peut également, en laboratoire, transmettre plusieurs pathogènes comme les DENV et le virus du chikungunya. Enfin, des études expérimentales sur une souche diapausante³ ont montré une transmission verticale de la dengue de la génération infectée à la suivante dans certaines conditions. Ces résultats indiquent donc que les œufs diapausants d'*Ae. albopictus* peuvent maintenir un DENV pendant au moins une génération. La présence d'*Ae. albopictus* représente donc un risque non négligeable d'installation d'un cycle de transmission de la dengue, en raison de son anthropophilie.

- **Résistance physico-chimique :**

Concernant la survie du virus à l'extérieur de l'hôte, à température ambiante, le virus conserve sa viabilité dans le sang et les exsudats séchés pendant plusieurs jours.

Le virus de la dengue est sensible à la chaleur et un pH bas l'inactive. Il est sensible aux désinfectants d'usage courant tels que l'éthanol à 70%, l'hypochlorite de sodium à 1% et le glutaraldéhyde à 2%.

- **Pathogénèse :**

En l'absence de modèle animal performant, la physiopathologie de la dengue n'est pas encore bien comprise. Les principales cellules cibles des virus de la dengue (DENV) sont les monocytes circulants et les macrophages tissulaires. Après la piqûre d'un *Aedes* infecté par un DENV, les premières cibles virales sont les cellules dendritiques dermiques. De nouveaux virions sont produits localement et la migration de ces cellules vers les ganglions lymphatiques va permettre la présentation du DENV au lymphocyte T, et l'atteinte de nouvelles cellules cibles (monocytes et macrophages). L'issue de cette infection (asymptomatique ou non, sévère ou non) est sous la dépendance d'interactions complexes entre des facteurs viraux, les caractéristiques génétiques de l'hôte, et le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des DENV (immunité préexistante à un ou plusieurs sérotypes de DENV).

⁴ Une diapause consiste en l'arrêt temporaire de l'activité ou du développement chez les insectes en hiver ou à la saison sèche ou en cas de carence alimentaire.

2. Clinique

- Transmission :

La principale voie de transmission est celle par piqûre de moustiques porteurs du virus, principalement de l'espèce *Aedes aegypti*. La majorité des piqûres surviennent 2 heures après le lever du soleil et plusieurs heures avant le coucher du soleil.

Toutefois, d'autres rares modalités de transmission ont été identifiées :

- Transmission materno-fœtale : passage transplacentaire lorsque l'infection survient au voisinage du terme de la grossesse, se traduisant par une infection congénitale. Ce moyen de transmission est relativement rare;
- Transfusion de sang;
- Greffe d'organes : 2 cas rapportés, une greffe rénale et une greffe de moelle osseuse.

- Incubation :

La période d'incubation s'étend de 3 à 14 jours, mais elle est habituellement de 7 jours.

- Période de contagiosité :

Le virus de la dengue ne se transmet pas directement de personne à personne. Le virus est présent dans le sang d'une personne infectée 2 à 3 jours avant le début de la période fébrile et jusqu'à la fin de celle-ci (d'habitude 3-5 jours, maximum 7 jours).

Lors d'une piqûre, le moustique s'infecte en prélevant le virus dans le sang d'une personne infectée. Le virus se multiplie ensuite dans le moustique. Celui-ci devient infectieux 8 à 12 jours (phase extrinsèque) après avoir piqué une personne contaminée et le demeure pour tout le reste de sa vie. A l'issue de la phase extrinsèque, ce moustique pourra, à l'occasion d'une autre piqûre, transmettre le virus à une nouvelle personne.

Une personne infectée est « contaminante pour les moustiques » lors de la phase virémique de l'infection. Celle-ci commence environ 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques et dure jusqu'à 7 jours après. Pendant cette période, il faut éviter qu'une personne malade ne se fasse piquer et qu'elle ne transmette ainsi le virus à d'autres moustiques, afin d'empêcher que le cycle de transmission virale ne soit entretenu dans l'entourage des malades.

- Symptômes :

Selon l'OMS : « La maladie de la dengue est une seule entité avec différentes présentations cliniques et souvent avec une évolution clinique et un résultat imprévisible ».

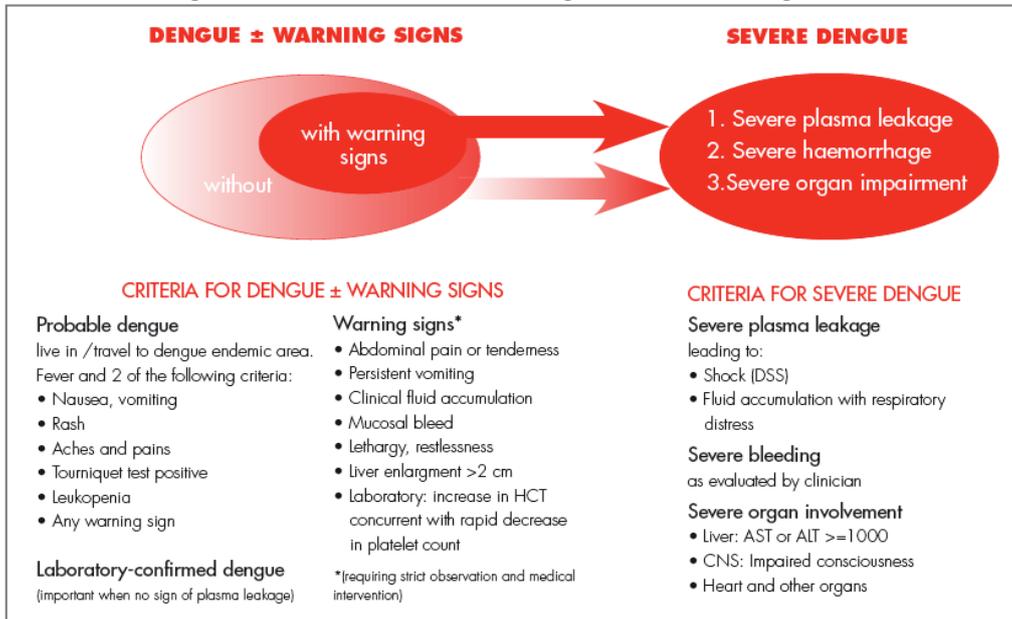
La dengue comprend une grande variété de formes cliniques avec une évolution souvent imprévisible. Si la plupart des sujets infectés guérissent spontanément, certains étant même complètement asymptomatiques (au moins 50 % des cas), une petite proportion (1%) va évoluer vers une forme grave, caractérisée par une fuite plasmatique avec ou sans hémorragie.

La classification précédente de la dengue (fièvre indifférenciée, la dengue (DF) et la dengue hémorragique (DHF)) n'étant pas adaptée aux situations cliniques, l'OMS a proposé en 2008 une nouvelle classification basée sur les niveaux de gravité (figure 2), où l'on distingue :

- Forme **asymptomatique** : infection sans aucun symptôme (50 à 90% des cas)
- Forme **symptomatique** « classique » (avec ou sans signe d'alarme) : apparition d'une forte fièvre souvent accompagnée de frissons, de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et, de façon inconstante, d'une éruption cutanée vers le 5ème jour des symptômes.

- Forme **sévère** : après 2 à 7 jours et le retour à la normale de la température (défervescence thermique), l'infection peut évoluer dans de rares cas (1% des cas symptomatiques) vers une dengue grave. Cette forme est caractérisée par une fuite plasmatique sévère, des hémorragies sévères, une atteinte organique grave (foie, système nerveux central, cœur ou autre).

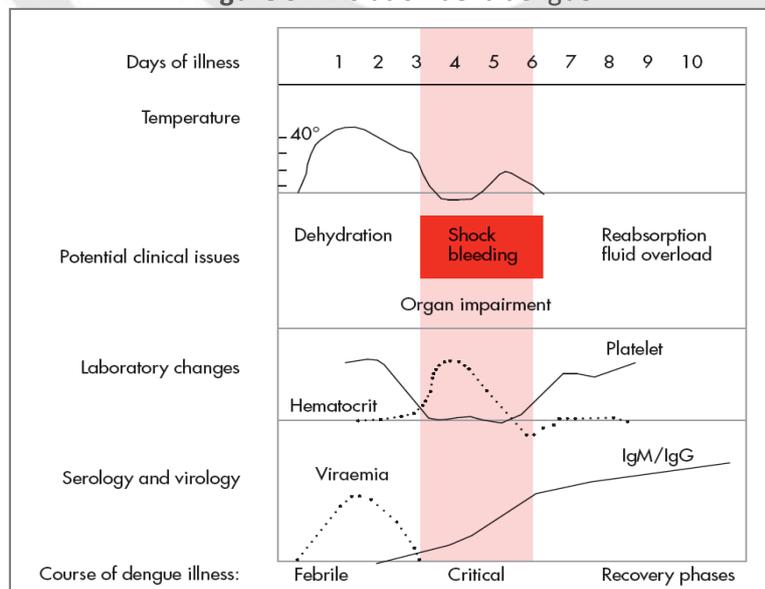
Figure 2 : Classification de la dengue et niveaux de gravité



Source: WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition, 2009.

La dengue est une maladie systémique et dynamique. Ses manifestations cliniques peuvent donc être très variées. Après l'incubation, la maladie débute brutalement et évolue en 3 phases : fébrile, critique et de convalescence (figure 3).

Figure 3 : Evolution de la dengue



Source: WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition, 2009.

La phase fébrile dure 2 à 7 jours et associe une fièvre élevée, un syndrome algique diffus, un exanthème et une asthénie. De l'anorexie, des nausées et vomissements sont fréquents. Un signe du lacet⁵, positif en cette phase fébrile augmente la probabilité diagnostique. En période épidémique, la survenue d'un érythème et/ou de pétéchies après 3 ou 4 jours de fièvre confirme le diagnostic (Figure 4).

Figure 4 : Survenue d'érythème et de pétéchies (Source : <http://viraldiseasesd.wikispaces.com/Dengue+Fever>)



La recherche de signes d'alarme est importante :

- douleurs abdominales ou sensibilité à l'examen ;
- vomissements persistants ;
- saignements muqueux ;
- signes d'épanchements liquidiens ;
- léthargie ou agitation ;
- hépatomégalie ;
- à la biologie, augmentation de l'hématocrite ou baisse rapide des plaquettes.

La **phase critique** survient vers le 3ème – 7ème jour de la maladie, au moment où la température baisse. Deux à 4% des patients développent un syndrome de fuite plasmatique de gravité variable, qui se traduit par une élévation de l'hématocrite. Il dure 2 à 3 jours. Il aboutit rarement à un état de choc hypovolémique. Des manifestations hémorragiques peuvent compliquer cette situation.

Au cours des épidémies, le risque est d'attribuer toute fièvre à la dengue et de méconnaître d'autres infections nécessitant un traitement spécifique urgent : paludisme, pyélonéphrite, méningite, pneumonie, péritonite, leptospirose, salmonellose (Tableau 1). A l'inverse, devant les premiers cas, le risque est de ne pas évoquer le diagnostic.

⁵ Le signe du lacet s'obtient par le gonflement du tensiomètre pendant cinq minutes entre la pression diastolique et systolique. Il est positif lorsque apparaissent plus de 20 pétéchies sur une surface de 6,25 cm². Dans les zones où circule le virus, ce simple test est un des signes importants pour le diagnostic de dengue selon l'Organisation mondiale de la santé

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de la dengue (d'après l'OMS, 2009)

Phase fébrile	Phase critique
<ul style="list-style-type: none"> - Paludisme non compliqué - Primo-infection VIH - Virose aiguë exanthématique (rougeole, rubéole) - Autre arbovirose (Chikungunya, ...) - Grippe 	<ul style="list-style-type: none"> - Paludisme grave - Gastro-entérite aiguë - Leptospirose - Salmonellose - Rickettsiose - Méningo-encéphalite (dont infections invasives à méningocoque) - Sepsis bactérien - Abdomen aigu (appendicite, cholécystite, perforation...) - Maladie de Kawasaki

Alors que la plupart des patients se rétablissent après une autolimitation de la forme classique ou non sévère, une petite proportion va développer la forme grave de la maladie. Une bonne prise en charge de la forme classique (réhydratation par voie intraveineuse) peut réduire le taux de létalité à moins de 1% pour les cas sévères. Le passage à la forme sévère est difficile à prédire, il est donc d'autant plus important de mettre en place à temps le traitement approprié, car cela peut empêcher le développement de conditions cliniques plus graves.

- **Complications :**

Les complications regroupent la forme grave de la dengue, communément appelée la dengue hémorragique. C'est un choc hypovolémique nécessitant une hospitalisation d'urgence.

Des formes graves associées à tous les sérotypes ont été rapportées avec des incidences supérieures des sérotypes 1, 2 et 3 par rapport au sérotype 4. Cette apparente virulence supérieure des 3 premiers sérotypes est à rapporter à leur incidence globale plus élevée par rapport au sérotype 4. Les mécanismes favorisant les formes graves sont multiples, encore mal identifiés et font certainement intervenir des facteurs liés à l'hôte (âge, terrain fragilisé, ...) et au virus. Le risque de forme grave serait d'autant plus important que la charge virale du patient serait élevée. Des anticorps produits au cours d'infections antérieures à ceux du virus de la dengue et peut être par d'autres *Flavivirus*, pourraient jouer un rôle facilitant et participer à l'aggravation de la maladie. Enfin, en cas de réinfection, l'enchaînement des sérotypes (théorie séquentielle⁶) aurait un impact sur le pronostic de la maladie, la combinaison dengue 1 suivie d'une infection par le sérotype 2 étant la plus à risque de déboucher sur une forme grave.

La létalité des formes sévères (hémorragique et avec état de choc), estimée à environ 0,5%, peut atteindre 30% à 40% en l'absence d'une prise en charge thérapeutique adéquate.

3. **Diagnostic**

- **Diagnostic biologique :**

En cas de suspicion clinique, le diagnostic peut être confirmé par des analyses biologiques qui peuvent être directes (détection du virus, de son génome ou d'antigènes viraux) au stade précoce de la maladie, ou indirectes (détection d'anticorps) privilégiées à partir du 5ème jour de la maladie. Il est donc **primordial d'identifier avec précision la date du début des signes afin de guider les examens.**

⁶ La théorie séquentielle dit que des anticorps non neutralisants ou facilitants (qui ont été produits suite à une première infection) favoriseraient in vitro la pénétration du virus et sa répllication dans les monocytes lors d'une deuxième infection avec un autre sérotype. Ces anticorps facilitants proviendraient d'immunisations précédentes contre les autres sérotypes de dengue.

Le diagnostic direct ou diagnostic précoce de la dengue :

- **Détection du virus ou de son génome :** À partir de sérums obtenus entre le 1er et le 7ème jour de maladie, la détection du virus peut être effectuée par isolement sur lignées continues de cellules de moustiques. Cependant, du fait de la classification des DENV comme agents biologiques de classe 3, **il est impératif lors de la mise en culture de disposer d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (LSB 3)**. Cette technique est donc réservée aux centres nationaux de référence ou aux laboratoires de recherche ou hospitaliers équipés d'une telle infrastructure. De plus, cette méthode, bien que toujours considérée comme la technique de référence par l'OMS, ne permet de poser un diagnostic que dans un délai de trois à dix jours et n'est donc pas adaptée aux réponses en situation d'urgence.

Les méthodes moléculaires basées sur la RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) ont contribué à améliorer le diagnostic de la dengue en phase symptomatique et ouvert la voie à la caractérisation des types de DENV, primordiale dans un but de surveillance épidémiologique plus qu'à des fins diagnostiques.

- **Détection antigénique, la protéine NS1 :** De récentes études sur la protéine non structurale 1 (NS1), spécifique de la dengue, ont mis en évidence de fortes concentrations sériques variant de 0,04 à 2 µg/ml entre le jour zéro et le jour 7 dans le sérum des patients infectés, et jusqu'au 9ème jour de la maladie dans certains cas. Bien que son rôle dans la pathogenèse de la maladie ne soit pas encore élucidé, la détection de cette protéine NS1 ouvre une nouvelle voie dans le diagnostic précoce de la dengue. Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est basé sur la détection de l'antigène NS1 par immunocapture. Ce test permet la mise en évidence de l'antigène NS1 dans le sérum des patients dès l'apparition des premiers signes cliniques et offre par la même un diagnostic précoce d'infection par DENV avec une sensibilité comprise entre 37 (dans les pays endémique et en incluant des infections secondaires⁷) et 93% en fonction des études. Des tests rapides de type immunochromatographique sous forme de bandelette rapide ou cassette ont récemment été commercialisés, rendant encore plus accessibles le diagnostic précoce de la dengue. Leurs performances restent néanmoins inférieures à celles des tests immunoenzymatiques. Au total, ces tests, s'ils ont une bonne spécificité, présentent une sensibilité très variable en fonction du sérotype du virus de la dengue responsable de l'infection (sensibilité souvent moins bonne pour le sérotype DENV-4). Ces tests présentent aussi une sensibilité moindre pour les patients développant une dengue secondaire (lorsqu'un sujet est réinfecté par un autre sérotype après une primo-infection). Ainsi, les IgG spécifiques dirigés contre le virus et exprimés très précocement lors d'une dengue secondaire pourraient se complexer aux protéines NS1 virales solubles, empêchant ainsi la détection du NS1 lors de la réalisation du test DENV. Dans le contexte de la Belgique, ce test a déjà été utilisé pendant plusieurs années et présente une bonne performance. Toutefois, l'utilisation de ce test dans les régions endémiques où une grande majorité des patients, en dehors des nourrissons, ne sont pas naïfs vis-à-vis d'une infection par le virus de la dengue peut être discutée.

Le diagnostic indirect ou diagnostic sérologique :

Le diagnostic sérologique de la dengue repose sur la détection d'IgM et d'IgG spécifiques en fonction de leur cinétique d'apparition au cours du temps.

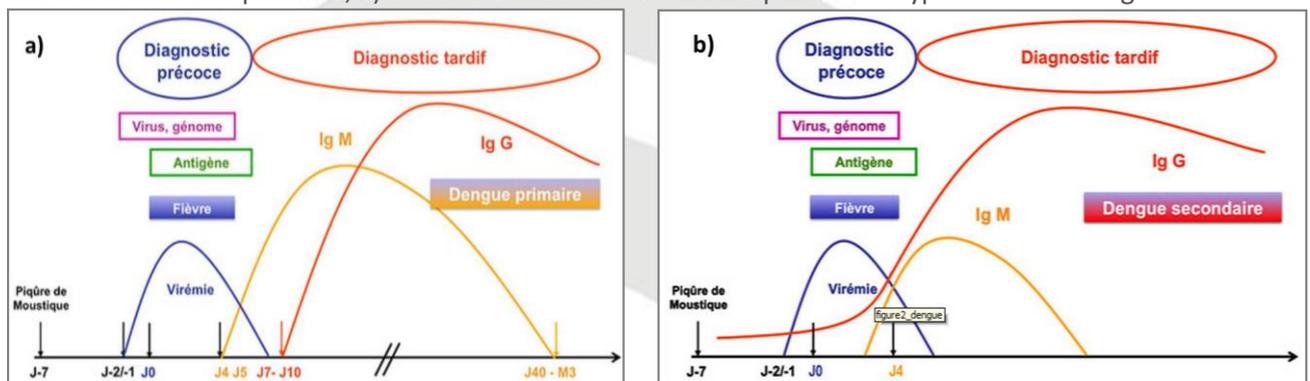
- **Cinétiques des anticorps dirigés contre DENV :** Au cours d'une infection primaire⁸, les IgM apparaissent au bout de cinq à six jours et les IgG de sept à dix jours après les premiers signes cliniques et atteignent leur maximum en deux à trois semaines. Les IgM atteignent leur pic de sécrétion deux semaines après le début de la maladie. Dans certains cas, elles peuvent persister jusqu'à six mois après

⁷ Infections secondaires : antécédents de dengue

⁸ Infection primaire : Lorsqu'un individu est infecté par un virus de la dengue pour la première fois

le premier épisode infectieux (Figure 5a). Lors d'une infection secondaire caractérisée par un contact avec un virus hétérologue, les IgG apparaissent plus précocement et leur taux croît progressivement durant environ deux semaines. Les IgM sont détectés à des taux plus faibles et dans certains cas peuvent être fugaces voire même absents. D'une manière générale, le titre global en anticorps augmente très rapidement dès la phase aiguë de l'infection et ces anticorps présentent une réactivité croisée significative vis-à-vis d'autres antigènes de Flavivirus. D'un point de vue technique, l'observation d'une ascension du titre des IgG est rarement effectuée faute d'un second prélèvement effectué pendant la période de convalescence (Figure 5b).

Figure 5 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par DENV : a) Cas d'une infection primaire; b) Cas d'une infection secondaire par un sérotype viral hétérologue



Source : InVS: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Points-sur-les-connaissances>

Comment confirmer une dengue en cas de suspicion clinique :

La démarche diagnostique (sur un échantillon de sang) recommandée est la suivante:

- Jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : RT-PCR/détection d'antigène NS1 ;
- Entre J5 et J7 : RT-PCR/détection d'antigène NS1 et sérologie ;
- Après J7 : sérologie uniquement (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.

En Belgique, tous ces tests diagnostiques sont réalisés au [Centre National de Référence](#) pour la dengue.

4. Définition de cas de l'ECDC

Critère de diagnostic :

Critères cliniques :

- Fièvre d'apparition brutale avec au-moins deux des symptômes suivants :
 - Céphalée ;
 - Douleur retro-orbitale ;
 - Myalgie ;
 - Arthralgie ;
 - Rash éxanthémateux ;
 - Manifestation hémorragique.

Critères épidémiologique :

- Résident dans une zone affectée par la dengue ;
- ou
- Ayant séjourné dans une zone affectée par la dengue dans les 21 jours précédant le début des symptômes.

Critères de laboratoire :

- 1 à 5 jours après début des symptômes : Détection du virus par RT-PCR/détection de l'antigène NS1.
- Entre 5 et 7 jours : RT-PCR/détection de l'antigène NS1 et sérologie : IgM et IgG.
- 3 semaines après le début des symptômes : 2ème sérologie.

Test de recherche de l'antigène NS1.

- **Cas possible :**

Tout sujet répondant aux critères cliniques.

- **Cas probable :**

Tout sujet répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique.

- **Cas confirmé :**

Tout sujet répondant aux critères cliniques et de laboratoire.

5. ***Epidémiologie***

- **Groupe d'âge :**

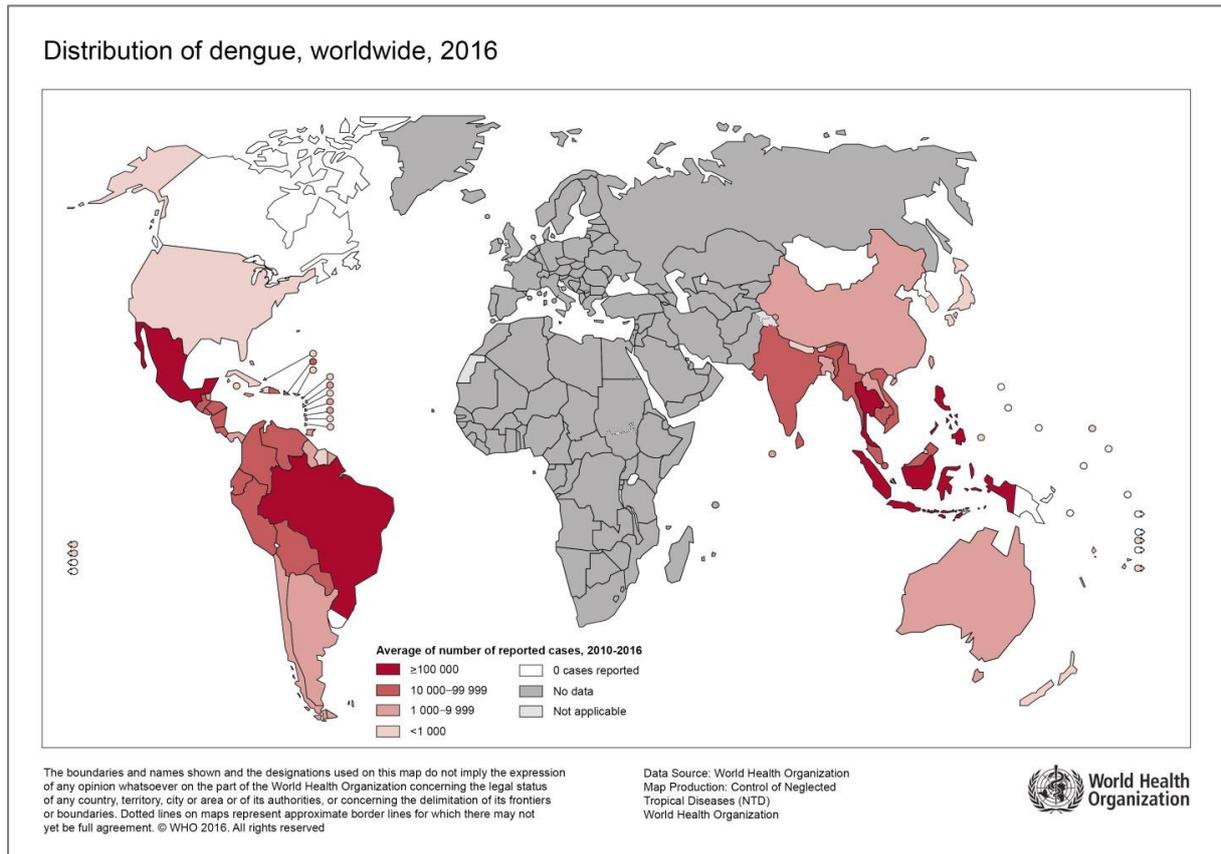
L'âge peut conditionner l'expression clinique de la dengue. L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, le risque d'avoir des symptômes augmentant avec l'âge. La situation est différente pour une dengue secondaire. Actuellement, la dengue hémorragique est observée le plus souvent chez l'enfant dans le Sud-Est asiatique et chez l'adulte en Amérique. Une étude menée à Cuba a montré que la dengue hémorragique est plus sévère en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes de plus de 50 ans. Cette étude confirme la plus grande sensibilité des enfants au syndrome de fuite plasmatique.

- **Incidence :**

L'incidence de la dengue a progressé de manière spectaculaire dans le monde entier au cours des dernières décennies. Plus de 3,9 milliards de personnes, soit environ la moitié de la population mondiale, sont désormais exposées au risque. Selon les estimations actuelles de l'OMS, il pourrait y avoir chaque année de 390 millions de cas infectés dans le monde.

Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévère. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays en Afrique, dans les Amériques, en Méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, ces 2 dernières régions étant les plus touchées (Figure 6). Le nombre de cas en Amérique, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental a dépassé 1,2 million en 2008 et 3,2 millions en 2015 (sur la base des données officielles transmises par les États membres à l'OMS). En 2015, la région des Amériques a signalé à elle seule 2,35 million de cas, dont 10 200 cas de dengue sévère qui ont provoqué 1181 décès.

Figure 6 : Distribution de le dengue dans le monde, 2016 (Source : OMS⁹)

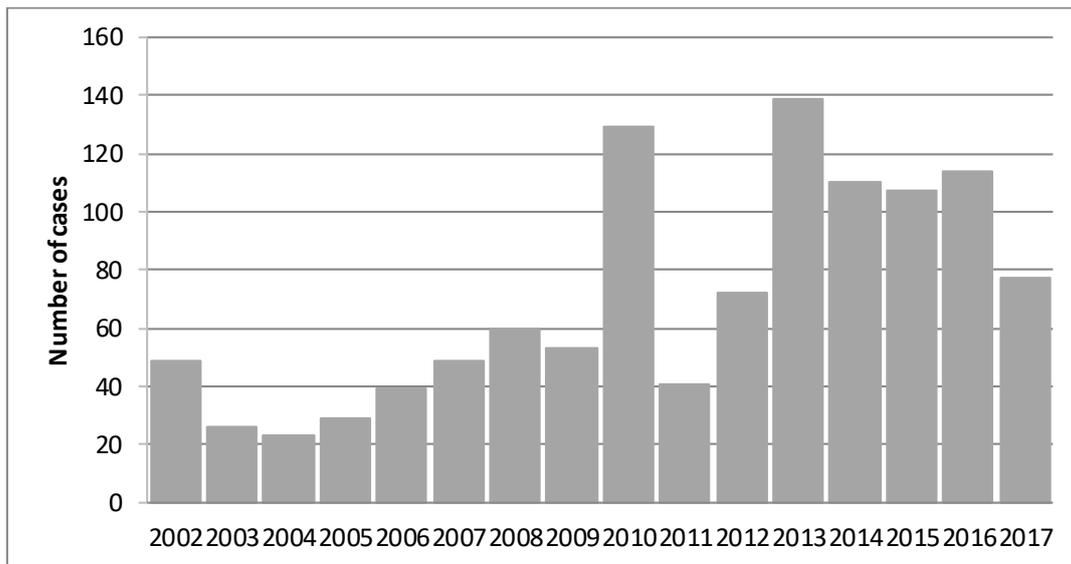


En plus de l'augmentation du nombre de cas à mesure que la maladie se propage vers de nouvelles zones, des flambées épidémiques explosives surviennent désormais. Le risque de flambées de dengue existe maintenant en Europe. En effet, quelques foyers épidémiques de dengue ont été observés dans certains pays du sud de l'Europe ces dernières années. La transmission locale de la maladie a été signalée pour la première fois en France et en Croatie en 2010. Ensuite, au Portugal (à Madère) en 2012, à nouveau en France en 2013 et En France (6 cas) et en Espagne (4 cas) en 2018, mettant en évidence la vulnérabilité du continent, où le vecteur (*Ae. albopictus*) est déjà implanté dans plusieurs pays.

En **Belgique**, en 2017, 77 cas de dengue ont été diagnostiqués. Le nombre de cas de dengue diagnostiqués varie d'année en année en fonction de la situation épidémiologique de la dengue dans les pays endémiques et le choix des destinations de vacances. Bien qu'en 2017 on observe une diminution des cas de dengue en Belgique par rapport aux années précédentes, comme mentionné précédemment, la tendance globale de cas de dengue en Europe et dans le monde est à la hausse.

⁹ <https://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>

Figure 7 : Nombre de cas rapportés de dengue par année, Belgique, 2002-2017 (Source : [Centre National de Référence pour la dengue et Sciensano](#))



- Immunité :

Deux types d'anticorps sont produits lors de la primo-infection : des anticorps dits homologues, qui assurent une protection contre le sérotype en cause, et des anticorps dits hétérologues, qui pourraient être à l'origine des formes graves lors d'une réinfection par un autre sérotype.

Immunité naturelle : Il y a une immunité naturelle qui protège à vie contre le type de virus en cause, mais il n'y a pas d'immunité croisée entre les 4 sérotypes de dengue (DEN1 à DEN4). L'infection par l'un des sérotypes ne protège donc pas contre les trois autres sérotypes.

Immunité vaccinale : Il n'y a pas de vaccin disponible à ce jour.

Des facteurs immunogénétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue de la fièvre dengue hémorragique. Plusieurs études, dont une menée à Haïti, montrent un risque moins important d'évolution vers une fièvre dengue hémorragique chez les patients ayant des origines africaines.

- Saisonnalité :

Globalement, la notification des cas de dengue montre une variation cyclique de la maladie, avec des années épidémiques élevées et des années non épidémiques. La dengue se présente souvent sous la forme de grandes épidémies. Il y a cependant une saisonnalité de la dengue, avec des flambées qui se produisent à différentes périodes de l'année. Cette saisonnalité est déterminée par les caractéristiques de l'hôte, le vecteur et l'agent pathogène.

Concernant le vecteur, la maladie de la dengue peut se propager durant toute la saison d'activités du moustique (*Aedes*). Dans les pays où la dengue est endémique, les recrudescences sont souvent faibles ou sporadiques durant la saison sèche et plus élevées durant la saison humide liée à la période des pluies.

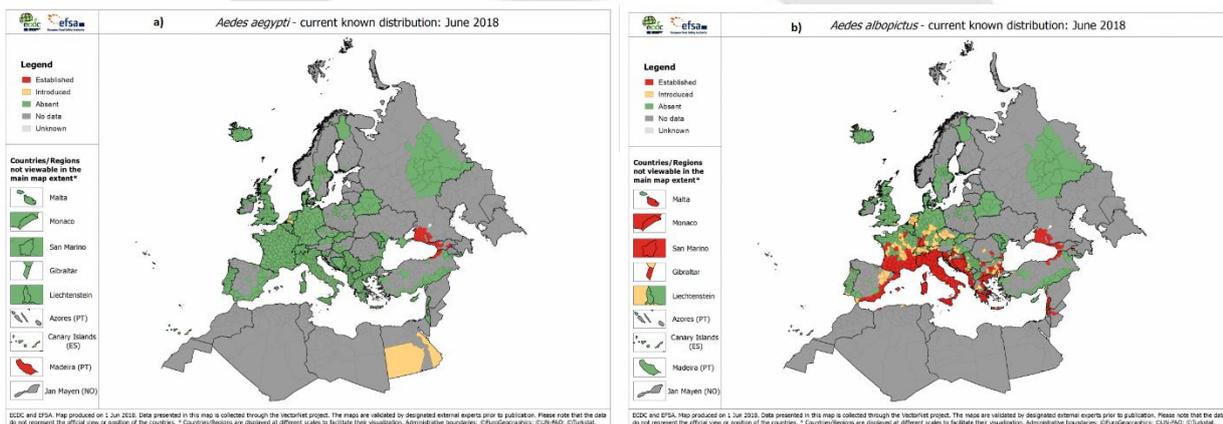
- Géographie et sexe ratio :

Les quatre sérotypes de dengue circulent dans toutes les régions intertropicales. Leur répartition est cependant variable, les quatre sérotypes n'ayant pas forcément été identifiés dans tous les pays. La fréquence de circulation est également hétérogène. En Asie et dans la région Antilles-Guyane, les sérotypes 1, 2 et 3 sont les plus fréquemment rencontrés. En Afrique, les sérotypes 1 et 2 sont

majoritaires par rapport au sérotype 4 et au sérotype 3, ce dernier n'ayant été identifié en Afrique continentale qu'à partir de 2008.

Concernant la distribution géographique du vecteur (*Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*), *Ae. aegypti* a été introduit en Europe au début du 20^{ème} siècle, au nord jusqu'à Brest (Biélorussie) et Odessa (Ukraine) et a récemment été réintroduit à Madère et autour de la mer Noire dans le sud de la Russie, l'Abkhazie et la Géorgie (Figure 7a). *Ae. albopictus* s'est répandu au cours des 30-40 dernières années en Amérique du Nord, Centrale et du Sud, dans certaines régions d'Afrique, dans le nord de l'Australie et dans plusieurs pays d'Europe. Depuis sa première apparition en Albanie en 1979 et en Italie en 1990, il a été signalé/détecté dans plus de 15 pays européens (Figure 7b). Il est répertorié comme l'une des cent espèces les plus envahissantes de moustiques du monde.

Figure 7 : a) Distribution d'*Ae. aegypti* en Europe, juin 2018 ; b) Distribution d'*Ae. albopictus* en Europe, juin 2018 (source : ECDC - VBORNET¹⁰)



La circulation des DENV à l'échelle d'une région géographique semble plutôt liée à la circulation d'êtres humains infectés voyageant avec ou sans signes cliniques. Néanmoins, l'introduction du virus reste possible par des moustiques adultes infectés lorsque les voyages ne dépassent pas quelques jours, ou par des œufs infectés (par transmission verticale), le risque pouvant alors persister (parfois plusieurs mois) jusqu'à l'éclosion des œufs. Les autres réservoirs de DENV ont plus probablement un rôle local. Enfin, les voyages aériens d'humains infectés sur de très longues distances sont très certainement à l'origine de la circulation mondiale des souches de dengue actuellement observée. Par ailleurs, *Aedes albopictus*, vecteur secondaire de la dengue en Asie, s'est propagé en Amérique du Nord et en Europe, en grande partie à cause du commerce international de pneus usagés qui constituent des gîtes larvaires (Figure 8).

6. Population à risque

- Groupes à risque de développer la maladie :

Toute personne exposée aux moustiques dans une région où le virus de la dengue est présent court un risque potentiel d'infection.

Les voyageurs séjournant en zone endémique ou épidémique de dengue, en particulier si le voyage a lieu pendant les périodes d'activité des vecteurs.

- Groupes à risque de développer des formes graves :

La forme hémorragique de la dengue est plus sévère en termes de morbidité et de mortalité chez l'enfant dans le Sud-Est Asiatique et chez l'adulte de plus de 50 ans en Amérique.

¹⁰ http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/emerging_and_vector_borne_diseases/Pages/VBORNET_maps.aspx

- **Grossesse et allaitement :**

Chez la femme enceinte infectée, il y a un risque de transmission verticale notamment si l'infection survient à proximité du terme (au 3e trimestre) de la grossesse. Des cas de prématurité et de mort fœtale ont été rapportés, mais le lien avec une dengue maternelle reste cependant incertain.

7. Prise en charge du patient

- **Traitement :**

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique contre la maladie de la dengue. Le traitement est donc uniquement symptomatique (antalgiques, antipyrétiques, hydratation adéquate). Sa prise en charge est simple, efficace et peu coûteuse si les interventions sont correctes et effectuées au bon moment. La clé du succès thérapeutique repose sur une reconnaissance précoce et une compréhension des problèmes cliniques au cours des différentes phases de la maladie, conduisant à une approche rationnelle de la prise en charge.

Pour la dengue sévère, une prise en charge adaptée peut abaisser le taux de mortalité de >20% à <1%. Il est essentiel de maintenir les volumes liquidiens du patient. En cas de survenue de signes hémorragiques francs, d'une obnubilation ou de symptômes de choc, une hospitalisation urgente s'impose, si possible en unité de soins intensifs pour un remplissage volémique.

- **Mesures d'hygiène :**

N/A.

- **Isolement – éviction :**

N/A.

Etant donné que la transmission interhumaine n'existe pas, l'éviction et/ou l'isolement des patients infectés par la dengue ne sont pas pertinents.

8. Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

- **Prophylaxie :**

Aucun traitement prophylactique n'est actuellement disponible sur le marché.

- **Mesures d'hygiène :**

N/A.

- **Isolement – éviction :**

N/A.

- **Collectivité à risque :**

N/A.

9. Prévention pré-exposition

- Mesures préventives générales :

Etant donné qu'aucun traitement prophylactique n'est actuellement disponible sur le marché, le seul moyen de réduire le nombre d'infections chez l'homme, dans les régions où le virus de la dengue est présent, consiste à lutter contre les vecteurs (le contrôle des vecteurs et la réduction des piqûres de moustiques).

Pour prévenir les infections chez les voyageurs en zones endémique et/ou épidémique, les recommandations sont axées sur la réduction des piqûres de moustiques.

Bien qu'il soit impossible d'empêcher tout contact avec le vecteur, il est cependant possible d'appliquer certaines mesures de prévention afin de limiter ce contact. Pour ce faire, l'application de mesures de prévention individuelles est indispensable. La protection personnelle contre les piqûres de moustiques repose principalement sur :

- La diminution des activités à l'extérieures aux moments de la journée où les moustiques sont les plus actifs (le plus souvent au crépuscule ainsi que la nuit);
- Le port de vêtements adéquats, à savoir des vêtements de couleur claire limitant au maximum l'exposition de surface cutanée (chemises à manches longues et pantalons) et dont le maillage est suffisamment serré pour empêcher les moustiques de piquer au travers;
- L'application de répulsifs : ceux-ci sont composés d'une substance active qui éloigne les insectes sans les tuer. Ils sont appliqués sur toutes les parties du corps non couvertes, en évitant les muqueuses et les yeux. Il est fortement recommandé d'utiliser comme répulsifs cutanés ceux dont les substances actives font actuellement l'objet d'une évaluation d'efficacité et d'innocuité dans le cadre de la directive européenne biocide 98/8/CE. Les substances actives en cours d'évaluation et susceptibles d'être contenues dans des produits répulsifs cutanés sont: le NN-diethyl-m-toluamide (DEET), le R3535 ou EBAAP, la picaridine ou l'icaridine, le PMDRBO (cis et trans para-menthane 3,8-diol Rich botanical Oil). Leur durée de protection varie de 4 à 8 heures selon la nature et la concentration de la substance active ainsi que des conditions d'utilisation (sudation, température et humidité ambiantes, usage concomitant d'une crème solaire, ...). L'application doit être renouvelée après une baignade et l'utilisation de crèmes solaires (anti-UV) diminue l'efficacité de protection des répulsifs et réciproquement. Un répulsif ne devrait être appliqué sur la peau qu'au minimum 30 minutes après une crème de protection solaire.

- Vaccination :

Fin 2015 et début 2016, le premier vaccin contre la dengue, Dengvaxia® (CYDTDV), mis au point par la firme Sanofi Pasteur, a été enregistré dans plusieurs pays en vue d'une utilisation chez des personnes âgées de 9 à 45 ans vivant dans des zones d'endémie. L'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin uniquement dans les zones géographiques (nationales ou infranationales) où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité due à cette maladie. Actuellement, les méthodes les plus efficaces pour prévenir ou combattre la transmission du virus de la dengue ainsi que d'autres maladies transmises par les moustiques, restent la lutte contre le vecteur et la protection personnelle contre les piqûres de moustiques.

Personnes de contact

Centre National de référence pour les arbovirus

Institut de Médecine Tropicale (IMT)

Laboratoire Central de Biologie Clinique

Responsable du CNR et personne de contact : Dr Marjan Van Esbroeck

Web CNR : https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab/west_nile_virus_arbovirussen/default.aspx

Tél. : 03/247.64.45

Fax : 03/247.64.40

Sciensano

Service épidémiologie des maladies infectieuses

Personne responsable : Javiera Rebolledo

E-mail : javiera.rebolledogonzalez@sciensano.be

Tél. : 02/642.57.35

Références

1. Heymann DL, editor. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed. Washington: American Public Health Association; 2008
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practices of infectious disease. 7th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010
3. 2012/506/EU : décision de la Commission du 8 août 2012 concernant les définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles. Journal officiel de l'Union européenne ; 2012 sep 27 ; (262) :57p. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:FR:PDF>
4. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals - Dengue. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/dengue_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/Factsheet_health_professionals.aspx
5. Rogers DJ, Hay S. The climatic suitability for dengue transmission in continental Europe. Stockholm; Jul 2012. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/ter-climatic-suitability-dengue.pdf>
6. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dengue virus Fact sheet (mise à jour : septembre 2013). Disponible sur : <http://www.who.int/topics/dengue/fr/>
7. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2012 ; 87 (8) : 65–72. Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2012/wer8708.pdf>
8. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2013 ; 88 (20) : 201-16. Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2013/wer8820.pdf>
9. Organisation mondiale de la Santé (OMS). International Travel and Health Interactive map. Consultée le 21/01/2014. Disponible sur : <http://apps.who.int/ithmap/>
10. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Dengue Guidelines for diagnosis, Treatment, prevention and control. New edition 2009. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf
11. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020. 2012. Disponible sur : <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>
12. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Dossier thématique. Maladies à transmission vectorielle – Dengue. Mis à jour le 25/11/2013. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue>
13. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Virus de la dengue. Mis à jour en septembre 2010. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCDengue?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCDengue?OpenDocument)
14. Commission spécialisée Maladies transmissibles. Stratégie de diagnostic biologique de la dengue, rapport du groupe de travail. Haut Conseil de la Santé Publique. Janvier 2011. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcsp20110121_dengue.pdf
15. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue; Mis à jour le 31/12/13. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/dengue/>
16. Institut de Médecine Tropicale. Illustrated lecture notes on Tropical Medicine: Arboviruses - Dengue. Disponible sur : <http://itg.content-e.eu/Generated/pubx/173/arboviruses/dengue.htm>
17. Agence de la Santé Publique du Canada. Conseils santé aux voyageurs. La dengue : situation mondiale. Mis à jour le 03/01/2014. Disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-fra.php?id=44>

18. Agence de la Santé Publique du Canada. Santé et sécurité en voyage. Dengue. Mis à jour le 18/12/2013. Disponible sur: <http://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/maladies/dengue>
19. Murray N, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical epidemiology* 2013; 5(1): 299-309.
20. World Health Organization (WHO). Questions-réponses sur les vaccins contre la dengue. Disponible sur : http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/fr/
21. World Health Organization (WHO). Dengue et dengue sévère (aide-mémoire N°117). Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/>

