

**An Advisory Committee Statement (ACS)
Committee to Advise on Tropical Medicine
and Travel (CATMAT)*†**

STATEMENT ON DENGUE

Preamble

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to tropical infectious disease and health risks associated with international travel. PHAC acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and medical practices, and is disseminating this document for information purposes to both travellers and the medical community caring for travellers.

Persons administering or using drugs, vaccines, or other products should also be aware of the contents of the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use by the licensed manufacturer(s). Manufacturers have sought approval and provided evidence as to the safety and efficacy of their products only when used in accordance with the product monographs or other similarly approved standards or instructions for use.

Introduction

Dengue is caused by a group of four antigenically distinct flavivirus serotypes (DEN-1, 2, 3 and 4), which are transmitted by *Aedes* mosquitoes. It occurs through much of the tropics (e.g. the Caribbean, the Americas, Asia, the South Pacific and Africa) and is the most common arboviral disease worldwide. Approximately 50-100 million

†Members: Dr. P.J. Plourde (Chair); Dr. C. Beallor; Ms. A. Henteleff; Dr. S. Houston; Dr. S. Kuhn; Dr. A. McCarthy; Dr. K.L. McClean

Liaison Representatives: Dr. C. Greenaway; Mrs. A. Hanrahan; Dr. C. Hui; Dr. P. Teitelbaum; Dr. Anita Pozgay

Ex-Officio Representatives: Dr. M. Tepper; Dr. J. Given; Dr. R. Weinman; Dr. F. Hindieh; Dr. J.P. Legault; Dr. P. McDonald; Dr. N. Marano; Dr. P. Arguin; Dr. P. Charlebois; Dr. A. Duggan;

Member Emeritus: Dr. C.W.L. Jeanes.

†This statement was prepared by S. Schofield, PhD, an entomologist consultant for CATMAT. This statement was approved by CATMAT.

**Déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif de la médecine tropicale et
de la médecine des voyages (CCMTMV)*†**

DÉCLARATION SUR LA DENGUE

Préambule

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils courants et à jour de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur la pratique médicale et les connaissances scientifiques les plus récentes et les diffuse dans le but d'informer les voyageurs ainsi que les professionnels de la santé qui sont appelés à leur prodiguer des soins.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie du produit ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux qui figurent dans la monographie ou toute autre norme ou instruction approuvée pertinente établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute autre norme ou instruction approuvée semblable.

Introduction

La dengue est causée par un groupe de quatre sérotypes de flavivirus distincts sur le plan antigénique (DEN-1, 2, 3 et 4) qui sont transmis par les moustiques du genre *Aedes*. La maladie est présente à peu près partout en région tropicale (p.ex., dans les Caraïbes, les Amériques, en Asie, dans le Pacifique Sud et en Afrique). C'est la maladie arbovirale la plus commune dans le monde; on dénombre approximative-

†Membres : Dr. P.J. Plourde (président); Dr. C. Beallor; M^{me} A. Henteleff; Dr. S. Houston; Dr. S. Kuhn; Dr. A. McCarthy; Dr. K.L. McClean

Représentants de liaison : Dr. C. Greenaway; M^{me} A. Hanrahan; Dr. C. Hui; Dr. P. Teitelbaum; Dr. Anita Pozgay

Représentants d'office : Dr. M. Tepper; Dr. J. Given; Dr. R. Weinman; Dr. F. Hindieh; Dr. J.P. Legault; Dr. P. McDonald; Dr. N. Marano; Dr. P. Arguin; Dr. P. Charlebois; Dr. A. Duggan;

Membre émérite : Dr. C.W.L. Jeanes.

†La présente déclaration a été préparée par le S. Schofield, PhD, un entomologiste consultant pour le CCMTMV. Cette déclaration est approuvée par le CCMTMV.

cases occur annually, including up to 500,000 cases of dengue hemorrhagic fever (DHF) and 24,000 deaths⁽¹⁻⁶⁾.

Dengue is regularly diagnosed in travellers^(5,7-12) and may be expected to occur about as often or even more often than malaria in persons returning from South and Central America, the Caribbean and Asia^(11,12). A growing body of literature is available on the specific risk of dengue exposure among travellers: seroprevalence has ranged from a few percent to up to 45%⁽⁷⁻¹²⁾ among ill travellers returning from areas of endemicity; a sero-epidemiologic study of a unit of US soldiers deployed to Somalia suggested that 7.7% had been infected with dengue⁽¹³⁾; a small study of Israeli travellers returning from tropical areas indicated 3.8% had recently been exposed to dengue⁽¹⁾, and another suggested a dengue attack rate of 3.4/1,000 in persons visiting Southeast Asia⁽⁷⁾; and two retrospective studies of German expatriates and long-term travellers who stayed in areas of risk found dengue seroprevalence rates of 4.3% and 7.4%^(15,16). Interestingly, there is some evidence that dengue is no more prevalent among travellers visiting friends and relatives than among vacation travellers⁽¹⁷⁾, although severe disease might be^(18,19).

There is no specific treatment⁽⁵⁾ for or vaccine against dengue, though certain personal protective measures have been associated with reduced risk of disease and/or infection^(13,20-23).

Epidemiology

Dengue is a disease with a modern history. It is thought that extant lineages diverged as recently as 500-1,000 years ago and that the current genetic variability of human-adapted serotypes reflects very recent change, i.e. over the last several centuries⁽²⁴⁻²⁸⁾. Factors posited as contributing to the rapid emergence and spread of dengue include increased urbanization and adaptation of mosquito vectors to this environment, human population growth (especially in urban areas), globalization of transportation networks, and insufficient public health infrastructure, including vector control programs^(2,3,29).

Dengue is primarily a threat in urban and peri-urban areas where the virus is maintained in an endemic/epidemic cycle that involves human hosts and *Aedes* (principally *Ae. aegypti*) mosquitoes^(1,2,30,31). Dengue virus (DEV) also circulates in a sylvatic cycle in Africa and Asia. The zoonotic pattern of transmission is thought to represent the ancestral form, with human-adapted serotypes likely arising independently from the sylvatic cycles⁽²⁵⁾. Although humans may occasionally be infected through the sylvatic cycle, they are tangential hosts, and maintenance in the zoonotic cycle involves vertical transmission in *Aedes* mosquitoes and periodic amplification in non-human primates^(1,25,30,32).

The main vector of endemic/epidemic dengue, *Aedes aegypti*, has a cosmopolitan distribution in the tropics

ment de 50 à 100 millions de cas annuellement, incluant jusqu'à 500 000 cas de fièvre dengue hémorragique (FDH) et 24 000 décès⁽¹⁻⁶⁾.

On diagnostique fréquemment la dengue chez les voyageurs^(5,7-12) et on peut s'attendre à la rencontrer aussi souvent ou même encore plus que le paludisme chez les personnes revenant d'Amérique du Sud, d'Amérique centrale, des Caraïbes ou d'Asie^(11,12). Il existe une abondante bibliographie en expansion sur le risque spécifique d'exposition à la dengue chez les voyageurs : on y constate une séroprévalence variant de quelques cas jusqu'à une proportion de 45 % des voyageurs malades revenant de zones d'endémicité⁽⁷⁻¹²⁾; une étude séro-épidémiologique réalisée au sein d'une unité de soldats américains déployés en Somalie indique que 7,7 % des soldats avaient été infectés par la dengue⁽¹³⁾; une petite étude sur des voyageurs israéliens revenant de régions tropicales indique que 3,8 % d'entre eux avaient récemment été exposés à la dengue⁽¹⁾, et une autre étude suggère un taux d'attaque de la dengue de l'ordre de 3,4/1 000 parmi des voyageurs revenant d'Asie du Sud-Est⁽⁷⁾; deux études rétrospectives chez des expatriés allemands et des voyageurs qui séjournent longtemps dans des zones à risque ont déterminé des taux de séroprévalence de 4,3 % et de 7,4 %^(15,16). Fait digne de remarque, il existe certaines preuves que la dengue n'est pas plus prévalente parmi les voyageurs qui visitent des amis et des parents que parmi les voyageurs en vacances⁽¹⁷⁾, bien qu'il puisse y avoir des différences en ce qui a trait à la forme grave de la maladie^(18,19).

Il n'existe pas de traitement spécifique⁽⁵⁾ de la dengue ni de vaccin, bien que l'on ait associé certaines mesures de protection individuelle à une diminution du risque de maladie ou d'infection^(13,20-23).

Épidémiologie

La dengue est une maladie dont l'histoire est récente. On croit que des lignées qui existent toujours ont divergé il y a de cela aussi peu que 500 à 1 000 ans et que la variabilité génétique actuelle des sérotypes adaptés à l'homme exprime des changements très récents, c.-à-d. qui se seraient produits au cours des quelques derniers siècles⁽²⁴⁻²⁸⁾. Parmi les facteurs que l'on affirme avoir contribué à l'émergence rapide et à la propagation de la dengue, notons l'urbanisation croissante et l'adaptation des moustiques vecteurs du virus à ce milieu, la croissance des populations humaines (surtout en zones urbaines), la mondialisation des réseaux de transport, les infrastructures insuffisantes en matière de santé publique, notamment les programmes de lutte contre le vecteur^(2,3,29).

La dengue est principalement une menace en milieu urbain et périurbain où le virus est maintenu au sein d'un cycle endémique ou épidémique impliquant des hôtes humains et des moustiques du genre *Aedes* (principalement *Aedes aegypti*)^(1,2,30,31). Le virus de la dengue circule également dans un cycle sylvatique en Afrique et en Asie. On croit que le patron zoonotique de transmission représente la forme ancestrale et que les sérotypes adaptés aux humains sont probablement apparus indépendamment des cycles sylvatiques⁽²⁵⁾. Bien que les humains puissent occasionnellement être infectés par le biais du cycle sylvatique, ce sont des hôtes tangentiels et le maintien du virus dans le cycle zoonotique implique une transmission verticale chez les moustiques *Aedes* et une amplification périodique chez des primates non humains^(1,25,30,32).

Le principal vecteur de la dengue endémique/épidémique, *Aedes aegypti*, a une distribution géographique cosmopolite en régions

and subtropics⁽³³⁾. The habits of this species are somewhat variable. Where dengue presents a substantial threat, *Ae. aegypti* tends to take most of its meals from humans; feeds frequently, often from multiple hosts; bites throughout the day, inside and outside, with activity often being highest in the morning and late afternoon; and larvae develop in relatively clean standing water found in the peri-domestic habitat, for example, in flower pots, tires, cisterns or other artificial containers.

The incubation period of DEV in humans is 3 to 14 days (typically 5 to 7 days), and infected humans may remain viremic for up to 12 days (typically 4 to 5 days), during which time they can infect susceptible female mosquitoes that feed upon them⁽³⁰⁾. Development of the virus in the mosquito, i.e. the extrinsic incubation period (EIP), depends on several factors, including viral genotype, size of the inoculum and temperature^(6,34). An EIP of 10 or more days is typical^(35,36).

When the appropriate conditions are in place, epidemic dengue activity can be explosive with infection rates sometimes exceeding 50% and multiple serotypes in circulation⁽²²⁾. Infection with a given serotype is thought to provide long-lasting immunity against the same serotype and may provide short-term (i.e. several months) heterotypic protection against other serotypes. However, beyond the short term, infection with one serotype might predispose towards more severe disease when subsequent infection is with a different serotype^(4-6,30).

Clinical

The spectrum of illness associated with DEV infection is highly variable, ranging from non-apparent infection through clinical presentations that comprise non-specific febrile illness, classic dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF), DHF with dengue shock syndrome (DSS), and other unusual syndromes, such as encephalopathy and fulminant liver failure^(30,37,38). For severe disease (DHF/DSS) the case fatality rate can be as high 15% but can be reduced to below 1% with appropriate medical intervention⁽³⁰⁾. Factors implicated as affecting disease severity include the strain and serotype of the infecting virus, previous infection with a different serotype, time interval between and sequentiality of serotypes causing primary and subsequent infections, age and host genotype^(2,37,39-42). However, regardless of risk factors that might be present, the likelihood that infection will lead to a given outcome varies inversely with the severity of disease, i.e. asymptomatic, non-specific febrile illness and classic DF are generally more likely outcomes than DHF and DSS^(29,43-47).

Though previous exposure to dengue is a risk factor for DHF, it is not sufficient to predict it. Indeed, travellers with such history are still thought to be at relatively low risk of severe disease. Hence, there is no reason to routinely discourage travel to endemic areas for persons with a known history of dengue infection, nor is screening for previous exposure generally indicated. However, travellers

tropicales et subtropicales⁽³³⁾. Les habitudes de cette espèce sont quelque peu variables. Là où la dengue représente une menace importante, *Aedes aegypti* tend à prendre la plupart de ses repas sur des humains, il se nourrit fréquemment, souvent d'hôtes multiples, il pique durant toute la journée, à l'intérieur comme à l'extérieur, et son activité est souvent la plus intense en matinée et tard en après-midi. Les larves se développent dans de l'eau stagnante relativement propre présente à proximité des habitations humaines, par exemple, dans des pots de fleurs, des pneus, des citernes ou d'autres contenants artificiels.

La période d'incubation du virus de la dengue chez les humains est de 3 à 14 jours (habituellement de 5 à 7 jours) et les humains infectés peuvent demeurer virémiques jusqu'à 12 jours (habituellement de 4 à 5 jours) durant lesquels ils peuvent infecter les moustiques femelles sensibles qui se nourrissent de leur sang⁽³⁰⁾. Le développement du virus à l'intérieur du moustique, c.-à-d. la période d'incubation extrinsèque (PIE), dépend de plusieurs facteurs, dont le génotype viral, la taille de l'inoculum et la température^(6,34). Une PIE de 10 jours ou plus est commune^(35,36).

Lorsque les conditions adéquates sont présentes, l'activité endémique de la dengue peut devenir explosive, avec des taux d'infection dépassant parfois 50 % et de multiples sérotypes en circulation⁽²²⁾. On croit que l'infection par un sérotype donné fournit une immunité à long terme contre le même sérotype et peut fournir une protection hétérotypique à court terme (c.-à-d. plusieurs mois) contre d'autres sérotypes. Toutefois, à plus long terme, l'infection par un sérotype peut prédisposer la personne atteinte à la forme plus grave de la maladie si l'infection subséquente est causée par un sérotype différent^(4-6,30).

Caractéristiques cliniques

Le spectre de la maladie associée à l'infection au virus de la dengue est très variable, allant d'une infection non apparente à des manifestations cliniques incluant une maladie fébrile non spécifique, la fièvre dengue (FD) classique, la FD hémorragique (FDH), la FDH avec syndrome de choc (DSC) et d'autres syndromes inhabituels, comme l'encéphalopathie et l'insuffisance hépatique fulminante^(30,37,38). Pour la forme grave de la maladie (FDH, DSC), le taux de létalité peut être aussi élevé que 15 %, mais il peut être réduit à moins de 1 % avec une intervention médicale appropriée⁽³⁰⁾. Les facteurs ayant une incidence sur la gravité de la maladie incluent la souche et le sérotype du virus en cause, les infections antérieures par un sérotype différent, la période entre la première infection et celle qui suit ainsi que l'ordre dans lequel les stéréotypes causent ces deux infections, l'âge et le génotype de l'hôte^(2,37,39-42). Toutefois, peu importe les facteurs de risque présents, la probabilité que l'infection aboutisse à une issue particulière varie inversement avec la gravité de la maladie, c.-à-d. que la maladie fébrile non spécifique et la FD classique sont généralement des issues plus communes que la FDH et la DSC^(29,43-47).

Même si l'exposition antérieure au virus de la dengue est un facteur de risque pour la FDH, cela n'est pas suffisant pour la prédire. D'ailleurs, les voyageurs avec de tels antécédents sont encore perçus comme étant à faible risque de contracter la forme grave de la maladie. Par conséquent, il n'y a pas lieu de décourager systématiquement les voyages dans les régions endémiques pour ceux qui ont un antécédent connu d'infection de dengue et le dépistage d'une infection antérieure n'est

with a known history of infection should be informed of the risk posed by a previous infection and advised that appropriate precautions should be taken (see Prevention). In some circumstances, for example based on an individuals' risk tolerance and/or epidemic transmission conditions at the destination environment, deferral of travel might be warranted.

The classic approach to dengue disease classification has been to differentiate between DF and DHF. The first is a non-specific febrile illness with classical signs and symptoms, such as sudden onset of high fever, severe headache, incapacitating myalgias and arthralgias, nausea, vomiting and rash^(5,30) accompanied by occasional bleeding manifestations; the hallmark of DHF, on the other hand, is increased vascular permeability and consequent capillary leakage⁽⁴⁸⁾, which may ultimately progress to DSS. Case definitions for DF and DHF, as well as severity grades for DHF, have been developed by the World Health Organization (WHO)⁽⁴⁹⁾ and are summarized in the Figure 1⁽⁵⁰⁾. While the WHO case definitions represent the current standard, there is increasing recognition that dengue-associated conditions present as a complex of clinical symptoms, and divisions between the various case definitions are often blurred^(15,51-55).

Figure 1.* The range of dengue disease⁽⁵⁰⁾

The range of dengue disease

The case definitions of dengue fever (DF), dengue haemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS) are indicated as provided by the WHO. For a diagnosis of DHF Grade I, each of the four criteria listed in part **b** of the figure must be met. There is a contention from some clinicians that this requirement results in an under-reporting of severe dengue diseases as a patient with only two or three severe conditions would be classified as having DF. A generalized time course of the events associated with DF, DHF and DSS is indicated in part **d** of the figure. The incubation period before the development of signs of infection generally ranges from 4 to 7 days. Hypovolemic shock can develop during the late stage of disease and usually lasts 1 to 2 days.

a- Dengue fever (DF)

Febrile illness with 2 or more of the following; headache, retro-orbital pain, myalgia, arthralgia, rash, leukopenia, haemorrhagic manifestations and virus recovery, serological response or temporal occurrence with other cases.

b- Dengue haemorrhagic fever (DHF)

				Grade
Fever 2-7 days	Petechiae, bruising, or (+) tourniquet test	Increased vascular permeability	Thrombocytopenia	I
↓		↓		
Other haemorrhagic manifestations		Rising haematocrit Hypoproteinaemia Serious effusion	↓	II
↓		↓		
		Hypovolemia Weak pulse Hypotension	Coagulopathy	III
↓		↓		
Severe bleeding ↔		Profound shock ↔	Disseminated intravascular coagulopathy	IV

c- Dengue shock syndrome (DSS)

Rapid/weak pulse and narrow pulse pressure; or manifestations of hypotension, cold, clammy skin and restlessness.

habituellement pas conseillé. Cependant, les voyageurs ayant des antécédents connus d'infection devraient être informés du risque que pose l'infection précédente et conseillés quant aux précautions appropriées à prendre (voir la rubrique Prévention). Dans certains cas, par exemple, d'après la tolérance au risque du voyageur et les conditions de transmission épidémique dans le milieu où il se rend, un report du voyage peut être justifié.

L'approche traditionnelle de classification de la dengue a été de différencier entre la FD et la FDH. La première est une maladie fébrile non spécifique avec des signes et symptômes classiques, comme une manifestation soudaine de forte fièvre, une céphalée intense, des douleurs musculaires et articulaires invalidantes, des nausées, des vomissements et des éruptions cutanées^(5,30) et parfois des manifestations sanglantes. Quant à la FDH, elle est caractérisée par une perméabilité vasculaire accrue et des fuites capillaires conséquentes⁽⁴⁸⁾ qui peuvent à la limite engendrer un syndrome de choc. Les définitions de cas pour la FD et la FDH, ainsi que les catégories de gravité de la FDH, ont été conçues par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁽⁴⁹⁾ et sont résumées dans la figure 1⁽⁵⁰⁾. Bien que les définitions de cas de l'OMS représentent la norme en vigueur, on reconnaît de plus en plus que les conditions associées à la dengue se manifestent comme un complexe de symptômes cliniques et les divisions entre les différentes définitions de cas ne sont pas toujours nettes^(15, 51-55).

Figure 1.* Distribution de la dengue⁽⁵⁰⁾

Distribution de la dengue

Les définitions de cas selon l'OMS sont données pour la fièvre dengue (FD), la fièvre dengue hémorragique (FDH) et la dengue avec syndrome de choc (DSC). Pour un diagnostic de FDH de grade I, le patient doit répondre à chacun des quatre critères énumérés dans la section **b** de la figure. Certains cliniciens allèguent que cette exigence donne lieu à une déclaration partielle des cas de la forme grave de dengue, car on déclarerait les patients qui ne répondent qu'à deux ou trois des critères comme ayant uniquement une FD. La section **d** de la figure illustre la chronologie des événements associés à la FD, la FDH et la DSC. La période d'incubation avant la manifestation des signes d'infection varie habituellement de 4 à 7 jours. Le choc hypovolémique peut se manifester durant le stade tardif de la maladie et dure habituellement de 1 à 2 jours.

a- Fièvre dengue (FD)

Maladie fébrile avec un ou deux des symptômes suivants : céphalée, douleur rétrobulbaire, douleurs musculaires, douleurs articulaires, éruption cutanée, leucopénie, manifestation hémorragique; récupération de virus, réponse sérologique ou occurrence d'autre cas de dengue dans la même période.

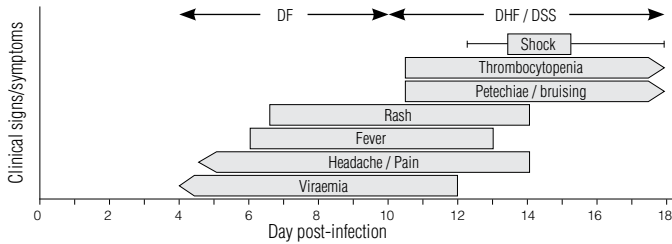
b- Fièvre dengue hémorragique (FDH)

				Grade
Fièvre 2 à 7 jours	Pétéchies, ecchymoses ou (+) épreuve du lacet	Perméabilité vasculaire accrue	Thrombocytopenie	I
↓		↓		
Autres manifestations hémorragiques		Hématocrite accru Hypoprotéinémie Épanchement séreux	↓	II
↓		↓		
		Hypovolémie Pouls faible Hypotension	Coagulopathie	III
↓		↓		
Grave hémorragie ↔		Choc profond ↔	Coagulopathie artérielle disséminée	IV

c- Dengue avec syndrome de choc (DSC)

Pouls rapide/faible et pincement de la tension artérielle différentielle, ou manifestations d'hypotension, froideur, peau moite et froide, agitation.

d- Time course of clinical signs and symptoms



* Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Review Microbiology, Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP et al. *Prospects for a dengue virus vaccine*. 2007; 5:518-28

Physicians should consider dengue in the differential diagnosis of all patients who have fever and a history of travel to a risk area within 2 weeks of onset of symptoms⁽⁵⁶⁾. When desired, confirmation of the dengue diagnosis through serologic, molecular or other testing procedures such as antigen detection is possible. It is important in this regard that the diagnostic procedure employed should take account of the stage of disease, specifically that detection of antibodies might not be possible during the febrile period (especially the early stages), whereas detection of viral RNA, virion or dengue proteins may be difficult during defervescence⁽⁵⁵⁾. In addition to poor sensitivity during the febrile period, interpretation of serologic results can be complicated by cross-reactivity with other flaviviruses or related vaccines and/or previous exposure to dengue^(37,55-59). Ideally, serologic testing should include examination of acute- and convalescent-phase serum samples collected 0-5 days and 6-30 days from fever onset, respectively^(5,15,56).

There is no specific therapy for dengue^(5,60), although the WHO has set out guidelines for management of the severe disease, i.e. DHF and DSS⁽⁴⁹⁾. Critical in this regard is early and effective plasma replacement, though debate exists as to the specific approach to be used for severe disease^(5,30,49,55,60), e.g. use of colloid or crystalloid solutions in patients with worsening shock.

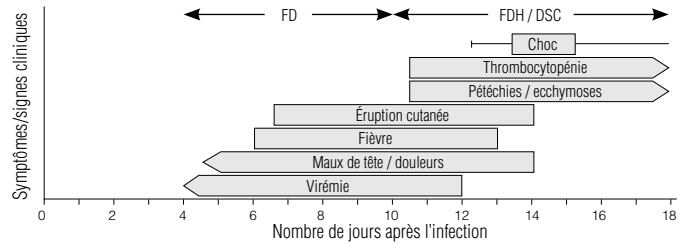
Vaccines

Substantial effort has been devoted to the development of dengue vaccines, and progress has been made in recent years^(50,61). However, considerable research and development remains to be done, and licensure of a vaccine is not imminent^(50,61,62).

Prevention

Because there is no specific therapy for dengue, prevention of exposure to potentially infected mosquitoes is critical. There are experimental data to indicate an association between use of treated bed nets and window screening and a reduced risk of infection with dengue⁽¹⁹⁻²³⁾. Further, many entomological studies demonstrate that topical repellents, especially N,N diethyl-methyltoluamide (DEET)⁽⁶³⁻⁶⁷⁾, prevent the bites of dengue vectors and hence are reason-

d- Chronologie des symptômes et signes cliniques



* Reproduit avec la permission de Macmillan Publishers Ltd: Nature Review Microbiology, Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP et al. *Prospects for a dengue virus vaccine*. 2007; 5:518-28

Les médecins devraient considérer la dengue dans le cadre d'un diagnostic différentiel de tous les patients qui ont une fièvre et ont voyagé dans une zone à risque dans les deux semaines précédant le début des symptômes⁽⁵⁶⁾. S'ils le souhaitent, ils peuvent obtenir une confirmation du diagnostic de dengue par des épreuves sérologiques, moléculaires ou autres, comme la détection d'antigènes. À cet égard, il est important que la procédure diagnostique employée tienne compte du stade de la maladie, puisque la détection des anticorps peut ne pas être possible durant la période fébrile (surtout aux premiers stades), tandis que la détection de l'ARN viral, du virion ou des protéines de la dengue peut être difficile durant la défervescence⁽⁵⁵⁾. En plus de la faible sensibilité durant la période fébrile, il peut y avoir des difficultés à interpréter les résultats sérologiques à cause de la réactivité croisée avec d'autres flavivirus ou vaccins connexes et/ou une exposition antérieure à la dengue^(37,55-59). Idéalement, les épreuves sérologiques devraient inclure l'examen d'échantillons sériques recueillis durant les phases aiguë et de convalescence, soit respectivement de 0 à 5 jours et de 6 à 30 jours après l'apparition de la fièvre^(5,15,56).

Il n'existe pas de traitement propre à la dengue^(5,60), bien que l'OMS ait établi des directives pour la prise en charge de la forme grave de la maladie, soit la FDH et la DSC⁽⁴⁹⁾. Ce qui est essentiel en matière de traitement, c'est de procéder à un remplacement plasmatique rapide et efficace, bien que l'on discute encore de l'approche particulière à adopter dans le cas de la forme grave de la maladie^(5,30,49,55,60), par exemple en ayant recours à des solutions de colloïdes ou de cristalloïdes chez les patients qui présentent un syndrome de choc qui s'aggrave.

Vaccins

Des efforts substantiels ont été faits pour développer des vaccins contre la dengue, et des progrès importants ont été réalisés au cours des dernières années^(50,61). Cependant, il reste encore beaucoup de recherche et de développement à faire et l'homologation d'un vaccin n'est pas imminente^(50,61,62).

Prévention

Puisqu'il n'y a pas de traitement propre à la dengue, la prévention contre l'exposition aux moustiques potentiellement infectés est essentielle. Des données expérimentales indiquent une association entre l'usage de moustiquaires imprégnées d'insecticide pour les lits et des moustiquaires pour les fenêtres et la diminution du risque d'infection par la dengue⁽¹⁹⁻²³⁾. En outre, de nombreuses études entomologiques démontrent que les insectifuges topiques, surtout le N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET)⁽⁶³⁻⁶⁷⁾, préviennent les piqûres

ably expected to reduce the risk of dengue. Therefore, for all travellers to areas of dengue risk, personal protective measures are recommended (evidence basis AII). This includes use of topical repellents that contain DEET, insecticide-treated clothing and insecticide-treated bed nets. For further information on personal protective measures, see the *CATMAT Statement on Personal Protective Measures to Prevent Arthropod Bites*⁽⁶⁸⁾.

Dengue and Canadian travellers

There are no current data that specifically address risk of exposure to dengue for Canadian travellers, though it is likely similar to levels experienced by travellers more generally. As regards case reports, from 1974 to 1996 the Zoonotic Diseases Division within Health Canada (now part of the Public Health Agency of Canada) recognized 158 confirmed and 373 suspected cases of flavivirus infection, primarily dengue, in travellers. More recently, the number of dengue infections recognized by the National Microbiology Laboratory in Canadian travellers has ranged from 50-100 infections annually (H Artsob. Unpublished data). This estimate data does not include results from Ontario, as these samples are tested by the Ontario Public Health Laboratory.

When assessing dengue it must be remembered that risk is not static but, rather, varies spatially and temporally. Where possible, advice should be based on the most up-to-date risk information available. Credible organizations that provide information that might be of use include:

1. The Public Health Agency of Canada:
http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/pub_e.html
2. The United States Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/>
The World Health Organization:
<http://www.who.int/topics/dengue/en/>
3. The Pan American Health Organization (for dengue in the Americas): <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/Dengue.htm>
4. The Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED): <http://www.promedmail.org/>
5. The World Health Organization:
<http://www.who.int/topics/dengue/en/>

des vecteurs de la dengue et devraient donc réduire raisonnablement le risque de dengue. Par conséquent, on recommande des mesures de protection individuelle pour tous les voyageurs se rendant dans des zones à risque de dengue (médecine fondée sur les preuves – AII), soit utiliser des insectifuges topiques contenant du DEET, porter des vêtements imprégnés d'insecticide et dormir sous des moustiquaires de lit imprégnées d'un insecticide. Pour de plus amples détails sur les mesures de protection individuelle, voir la *Déclaration du CCMTMV relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes*⁽⁶⁸⁾.

La dengue et les voyageurs canadiens

Il n'existe pas de données récentes portant spécifiquement sur le risque d'infection par la dengue chez les voyageurs canadiens, mais c'est probablement semblable à ce qu'on retrouve chez les autres voyageurs en général. En ce qui concerne les cas signalés, de 1974 à 1996, la Division des infections d'origine zoonotique de Santé Canada (faisant maintenant partie de l'Agence de la santé publique du Canada) a reconnu l'existence chez des voyageurs de 158 cas confirmés et 373 cas présumés d'infection par un flavivirus, principalement la dengue. Plus récemment, le nombre de cas d'infection de dengue reconnus par le Laboratoire national de microbiologie variait de 50 à 100 infections par année (H. Artsob – données non publiées). Ces données estimées n'incluent pas les résultats provenant de l'Ontario, car ces échantillons sont analysés par les laboratoires de santé publique de l'Ontario.

Lors de l'évaluation de la dengue, il faut se rappeler que le risque n'est pas statique, mais qu'il varie plutôt selon l'endroit et le temps. Dans la mesure du possible, il faut baser les conseils sur l'information la plus à jour concernant les risques de dengue. Voici les organismes crédibles qui fournissent des renseignements pouvant s'avérer utiles :

1. Agence de la santé publique du Canada
<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/pub-fra.php>
2. Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis :
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/>
Organisation mondiale de la santé :
<http://www.who.int/topics/dengue/fr/>
3. Organisation panaméricaine de la santé (pour la dengue dans les Amériques) : <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/Dengue.htm>
4. Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED) :
<http://www.promedmail.org/>
5. Organisation mondiale de la Santé :
<http://www.who.int/topics/dengue/fr/index.html>

Table 1: Strength and quality of evidence summary sheet*

<i>Categories for the strength of each recommendation</i>	
CATEGORY	DEFINITION
A	Good evidence to support a recommendation for use.
B	Moderate evidence to support a recommendation for use.
C	Poor evidence to support a recommendation for or against use.
D	Moderate evidence to support a recommendation against use.
E	Good evidence to support a recommendation against use.

<i>Categories for the strength of each recommendation</i>	
GRADE	DEFINITION
I	Evidence from at least one properly randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre, from multiple time series, or from dramatic results in uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions or respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

* From: Macpherson DW. Evidence-based medicine. CDR 1994;20:145-47. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/94pdf/cdr2017.pdf>

<i>Recommendation</i>	<i>EBM rating</i>
Personal protective measures should be used to reduce exposure to the bites of dengue vectors.	A II
There is no reason to routinely discourage travel to endemic areas for persons with a known history of dengue infection, nor is screening for previous exposure generally indicated.	B III

Tableau 1 : Fermeté et qualité des preuves – tableau récapitulatif*

<i>Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation</i>	
CATÉGORIE	DÉFINITION
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.
C	Preuves insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation.
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.
<i>Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations</i>	
CLASSE	DÉFINITION
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif à répartition aléatoire et adéquatement conçu.
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans répartition aléatoire, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou de résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.

III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.
-----	--

*Source : Macpherson DW. *Une approche de la médecine fondée sur les preuves*. RMTC 1994;20:145-47.

Recommandation	Catégorie selon la médecine fondée sur les preuves (MFP)
Utiliser des mesures de protection individuelle pour réduire l'exposition aux piqûres des vecteurs de la dengue	A II
Il n'y a pas lieu de décourager systématiquement les voyages dans les régions endémiques pour ceux qui ont un antécédent connu d'infection de dengue et le dépistage d'une infection antérieure n'est habituellement pas conseillé.	B III

Recommendations

Table 1 presents evidence-based medicine categories for the strength and quality of the evidence for each of the recommendations that follow.

References

1. Monath TP. *Dengue: the risk to developed and developing countries*. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:2395-400.
2. Gubler DJ. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Sem Pediatr Infect Dis 1997;8:3-9.
3. Gubler DJ. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-96.
4. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ et al. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. Lancet 1998;352:971-77.
5. Wilder-Smith A, Schwartz E. *Dengue in travellers*. N Engl J Med 2005;353:924-32.
6. Halstead S. *Dengue virus-mosquito interactions*. Annu Rev Entomol 2008;53:1-15.
7. Schwartz E, Moskovitz A, Postaman I et al. *Epidemiology of dengue fever in travellers to Thailand*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:784-86.
8. Jelinek T. *Dengue fever in international travellers*. Clin Infect Dis 2000;31:144-47.
9. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G et al. *Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop*. Clin Infect Dis 2002;35:1047-52.
10. Wichmann O, Lauschke A, Frank C et al. *Dengue antibody prevalence in German travellers*. Emerg Infect Dis 2005;11:762-65.
11. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE et al. *Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travellers*. N Engl J Med 2006;354:119-30.
12. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W et al. *Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics*. Arch Intern Med 2006;166:1642-48.

Recommandations

Le Tableau 1 présente des catégories portant sur la fermeté et la qualité des preuves pour chacune des recommandations suivantes.

References

1. Monath TP. *Dengue: the risk to developed and developing countries*. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:2395-400.
2. Gubler DJ. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Sem Pediatr Infect Dis 1997;8:3-9.
3. Gubler DJ. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-96.
4. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ et al. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. Lancet 1998;352:971-77.
5. Wilder-Smith A, Schwartz E. *Dengue in travellers*. N Engl J Med 2005;353:924-32.
6. Halstead S. *Dengue virus-mosquito interactions*. Annu Rev Entomol 2008;53:1-15.
7. Schwartz E, Moskovitz A, Postaman I et al. *Epidemiology of dengue fever in travellers to Thailand*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:784-86.
8. Jelinek T. *Dengue fever in international travellers*. Clin Infect Dis 2000;31:144-47.
9. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G et al. *Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop*. Clin Infect Dis 2002;35:1047-52.
10. Wichmann O, Lauschke A, Frank C et al. *Dengue antibody prevalence in German travellers*. Emerg Infect Dis 2005;11:762-65.
11. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE et al. *Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travellers*. N Engl J Med 2006;354:119-30.
12. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W et al. *Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics*. Arch Intern Med 2006;166:1642-48.

13. Sharp TW, Wallace MR, Hayes CG et al. *Dengue fever in U.S. troops during Operation Restore Hope, Somalia, 1992-1993*. Am J Trop Med Hyg 1995;53:89-94.
 14. Potasman I, Srugo I, Schwartz E. *Dengue seroconversion among Israeli travellers to tropical countries*. Emerg Infect Dis 1999;6:824-27.
 15. Janisch T, Preiser W, Berger A et al. *Emerging viral pathogens in long-term expatriates (II): dengue virus*. Trop Med Int Health 1997;10:934-40.
 16. Eisenhut M, Schwartz TF, Hegenscheid B. *Seroprevalence of dengue, chikungunya and Sindbis virus infections in German aid workers*. Infection 1999;27:82-5.
 17. Leder K, Tong S, Weld L et al. *Illness in travellers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network*. Clin Infect Dis 2006;43:1185-93.
 18. Wichmann O, Muhlberger N, Jelinek T. *Dengue – the underestimated risk in travelers*. Dengue Bulletin 2003;27:126-37.
 19. Wichmann O, Gascon J, Schunk M et al. *Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators*. J Infect Dis 2007;195:1089-96.
 20. Ko Y, Chen M, Yeh S. *The predisposing and protective factors against dengue virus transmission by mosquito vector*. Am J Epidemiol 1992;136:214-20.
 21. Igarashi A. *Impact of dengue virus infection and its control*. Immunol Med Microbiol 1997;18:291-300.
 22. McBride WJH, Mullner H, Mullner R et al. *Determinants of dengue 2 infection among residents of Charters Towers, Queensland, Australia*. Am J Epidemiol 1998;148:1111-16.
 23. Peragallo MS, Nicoletti L, Lista F et al. *Probable dengue virus infection among Italian troops, East Timor, 1999-2000*. Emerg Infect Dis 2003;8:876-80.
 24. Dunham EJ, Holmes EC. *Inferring the timescale of dengue virus evolution under realistic models of DNA substitution*. J Mol Evol 2007;64:656-61.
 25. Holmes EC, Twiddy SS. *The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus*. Infect Genet Evol 2003;3:19-28.
 26. Twiddy SS, Holmes S, Rambaut A. *Inferring the rate and time-scale of dengue virus evolution*. Mol Biol Evol 2003;20:122-29.
 27. Twiddy SS, Pybus O, Holmes EC. *Comparative population dynamics of mosquito-borne flaviviruses*. Infect Genet Evol 2003;3:87-95.
 28. Vasilakis N, Holmes EC, Fokam EB et al. *Evolutionary processes among sylvatic dengue type 2 viruses*. J Virol 2007;81:9591-95.
 29. Guzman MG, Kouri G. *Dengue: an update*. Lancet Infect Dis 2002; 2:33-42.
 30. Gibbons RV, Vaughn DW. *Dengue: an escalating problem*. BMJ 2002;324:1563-66.
13. Sharp TW, Wallace MR, Hayes CG et al. *Dengue fever in U.S. troops during Operation Restore Hope, Somalia, 1992-1993*. Am J Trop Med Hyg 1995;53:89-94.
 14. Potasman I, Srugo I, Schwartz E. *Dengue seroconversion among Israeli travellers to tropical countries*. Emerg Infect Dis 1999;6:824-27.
 15. Janisch T, Preiser W, Berger A et al. *Emerging viral pathogens in long-term expatriates (II): dengue virus*. Trop Med Int Health 1997;10:934-40.
 16. Eisenhut M, Schwartz TF, Hegenscheid B. *Seroprevalence of dengue, chikungunya and Sindbis virus infections in German aid workers*. Infection 1999;27:82-5.
 17. Leder K, Tong S, Weld L et al. *Illness in travellers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network*. Clin Infect Dis 2006;43:1185-93.
 18. Wichmann O, Muhlberger N, Jelinek T. *Dengue – the underestimated risk in travelers*. Dengue Bulletin 2003;27:126-37.
 19. Wichmann O, Gascon J, Schunk M et al. *Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators*. J Infect Dis 2007;195:1089-96.
 20. Ko Y, Chen M, Yeh S. *The predisposing and protective factors against dengue virus transmission by mosquito vector*. Am J Epidemiol 1992;136:214-20.
 21. Igarashi A. *Impact of dengue virus infection and its control*. Immunol Med Microbiol 1997;18:291-300.
 22. McBride WJH, Mullner H, Mullner R et al. *Determinants of dengue 2 infection among residents of Charters Towers, Queensland, Australia*. Am J Epidemiol 1998;148:1111-16.
 23. Peragallo MS, Nicoletti L, Lista F et al. *Probable dengue virus infection among Italian troops, East Timor, 1999-2000*. Emerg Infect Dis 2003;8:876-80.
 24. Dunham EJ, Holmes EC. *Inferring the timescale of dengue virus evolution under realistic models of DNA substitution*. J Mol Evol 2007;64:656-61.
 25. Holmes EC, Twiddy SS. *The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus*. Infect Genet Evol 2003;3:19-28.
 26. Twiddy SS, Holmes S, Rambaut A. *Inferring the rate and time-scale of dengue virus evolution*. Mol Biol Evol 2003;20:122-29.
 27. Twiddy SS, Pybus O, Holmes EC. *Comparative population dynamics of mosquito-borne flaviviruses*. Infect Genet Evol 2003;3:87-95.
 28. Vasilakis N, Holmes EC, Fokam EB et al. *Evolutionary processes among sylvatic dengue type 2 viruses*. J Virol 2007;81:9591-95.
 29. Guzman MG, Kouri G. *Dengue: an update*. Lancet Infect Dis 2002; 2:33-42.
 30. Gibbons RV, Vaughn DW. *Dengue: an escalating problem*. BMJ 2002;324:1563-66.

31. Gubler DJ. *Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century*. Trends Microbiol 2002;10:100-03.
 32. Moncayo AC, Fernandez Z, Ortiz O et al. *Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes*. Emerg Infect Dis 2004;10:1790-96.
 33. Black WC, Bennett KE, Gorrochotegui-Escalante N et al. *Flavivirus susceptibility in Aedes aegypti*. Arch Med Res 2002;33:379-88.
 34. Anderson JR, Rico-Hesse R. *Aedes aegypti* vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. Am J Trop Med Hyg 2006;75:886-92.
 35. Focks DA, Daniels E, Haile DG et al. *A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results*. Am J Trop Med Hyg 1995;53:489-506.
 36. McBride JH, Bielefeldt-Ohmann H. *Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology*. Microbes Infect 2000;2:1041-50.
 37. Guzman MG, Kouri G. *Dengue diagnosis, advances and challenges*. Int J Infect Dis 2004;8:69-80.
 38. Gulati S, Maheshwari A. *Atypical manifestations of dengue*. Trop Med Int Health 2007;12:1087-95.
 39. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG et al. *Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue transmission*. Am J Trop Med Hyg 2001;65:180-83.
 40. Guzman MG, Kouri G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges*. J Clin Virol 2003;27:1-13.
 41. Gonzalez D, Castro OE, Kouri G et al. *Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, dengue 3 epidemic 2001-2002*. Int J Infect Dis 2005;9:280-85.
 42. de la C Sierra B, Kouri G, Guzman MG. *Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever*. Arch Virol 2007;152:533-42.
 43. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S et al. *Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak*. Am J Epidemiol 1984;20:653-69.
 44. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE et al. *A prospective study on dengue infections in Bangkok*. Am J Trop Med Hyg 1988;38:172-80.
 45. Guzman MG, Kouri G, Valdes L et al. *Epidemiologic studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997*. Am J Epidemiol 2000;152:793-99.
 46. Guzman MG, Kouri G, Valdes L et al. *Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks*. Rev Panam Salud Publica 2002;11:223-7.
31. Gubler DJ. *Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century*. Trends Microbiol 2002;10:100-03.
 32. Moncayo AC, Fernandez Z, Ortiz O et al. *Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes*. Emerg Infect Dis 2004;10:1790-96.
 33. Black WC, Bennett KE, Gorrochotegui-Escalante N et al. *Flavivirus susceptibility in Aedes aegypti*. Arch Med Res 2002;33:379-88.
 34. Anderson JR, Rico-Hesse R. *Aedes aegypti* vectorial capacity is determined by the infecting genotype of dengue virus. Am J Trop Med Hyg 2006;75:886-92.
 35. Focks DA, Daniels E, Haile DG et al. *A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results*. Am J Trop Med Hyg 1995;53:489-506.
 36. McBride JH, Bielefeldt-Ohmann H. *Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology*. Microbes Infect 2000;2:1041-50.
 37. Guzman MG, Kouri G. *Dengue diagnosis, advances and challenges*. Int J Infect Dis 2004;8:69-80.
 38. Gulati S, Maheshwari A. *Atypical manifestations of dengue*. Trop Med Int Health 2007;12:1087-95.
 39. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG et al. *Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue transmission*. Am J Trop Med Hyg 2001;65:180-83.
 40. Guzman MG, Kouri G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges*. J Clin Virol 2003;27:1-13.
 41. Gonzalez D, Castro OE, Kouri G et al. *Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, dengue 3 epidemic 2001-2002*. Int J Infect Dis 2005;9:280-85.
 42. de la C Sierra B, Kouri G, Guzman MG. *Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever*. Arch Virol 2007;152:533-42.
 43. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S et al. *Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak*. Am J Epidemiol 1984;20:653-69.
 44. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE et al. *A prospective study on dengue infections in Bangkok*. Am J Trop Med Hyg 1988;38:172-80.
 45. Guzman MG, Kouri G, Valdes L et al. *Epidemiologic studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997*. Am J Epidemiol 2000;152:793-99.
 46. Guzman MG, Kouri G, Valdes L et al. *Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks*. Rev Panam Salud Publica 2002;11:223-7.

47. Guzman MG, Alvarez M., Rodriguez-Roche R et al. *Neutralizing antibodies after infection with dengue 1 virus*. Emerg Infect Dis 2007;13:282-86.
48. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. *Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue hemorrhagic fever*. Trop Med Int Health 2006;11:1238-55.
49. World Health Organization. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed.* Geneva: WHO, 1997.
50. Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP et al. *Prospects for a dengue virus vaccine*. Nat Rev Microbiol 2007;5:518-28.
51. Rigau-Perez JG. *Severe dengue: the need for new case definitions*. Lancet Infect Dis 2006;6:297-302.
52. Schwartz E, Mendelson E, Sidi Y. *Dengue fever among travellers*. Am J Med 1996;101:516-20.
53. Teichmann D, Gobels K, Niedrig M et al. *Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory and diagnostic aspects*. Acta Tropica 2004;90:87-95.
54. Wilder-Smith A, Tambyah PA. *Severe dengue virus infection in travelers*. J Infect Dis 2007;15;195:1081-3.
55. Halstead SB. *Dengue*. Lancet 2007;370:1644-52.
56. Centers for Disease Control and Prevention. *Health Information for International Travel*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007. Available at: <http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-DengueFever.aspx> (accessed 3 October, 2007).
57. Teles FRR, Prazeres DMF, Lima-Filho JL. *Trends in dengue diagnosis*. Rev Med Virol 2005;15:287-302.
58. Wichmann O, Stark K, Shu P et al. *Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers*. BMC Infect Dis 2006;6:120.
59. de Souza VA, Tateno AF, Oliveira RR et al. *Sensitivity and specificity of three ELISA-based assays for discriminating primary from secondary acute dengue virus infection*. J Clin Virol 2007;39:230-3.
60. Mairuhu AT, Wagenaar J, Brandjes DP et al. *Dengue: an arthropod-borne disease of global importance*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:425-33.
61. Edelman R. *Dengue vaccines approach the finish line*. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl 1):S56-60.
62. Deen JL. *The challenge of dengue vaccine development and introduction*. Trop Med Int Health 2004;9:1-3.
63. Rutledge LC, Wirtz RA, Buescher MD et al. *Mathematical models of the effectiveness and persistence of mosquito repellents*. J Am Mosq Control Assoc 1985;1:56-62.
64. Barnard DR. *Mediation of deet repellency in mosquitoes (*Diptera: Culicidae*) by species, age, and parity*. J Med Entomol 1998;35:340-3.

65. Xue RD, Barnard DR, Ali A. *Laboratory and field evaluation of insect repellents as larvicides against the mosquitoes Aedes albopictus and Anopheles albimanus*. Med Vet Entomol 2001;15:374-80.
66. Fradin MS, Day JF. *Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites*. N Engl J Med 2002;347:13-8.
67. Badolo A, Ilboudo-Sanogo E, Ouedraogo AP et al. *Evaluation of the sensitivity of Aedes aegypti and Anopheles gambiae complex mosquitoes to two insect repellents: DEET and KBR 3023*. Trop Med Int Health 2004;9:330-4.
68. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. *Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites*. CCDR 2005;31(ACS-4):1-18. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dcc3104.pdf>.
69. Artsob H, Julien M, Dick D, & Currie K (1997). *Dengue virus infections in Canadian travellers*. Can J Infect Dis 8: 180-181.

65. Xue RD, Barnard DR, Ali A. *Laboratory and field evaluation of insect repellents as larvicides against the mosquitoes Aedes albopictus and Anopheles albimanus*. Med Vet Entomol 2001;15:374-80.
66. Fradin MS, Day JF. *Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites*. N Engl J Med 2002;347:13-8.
67. Badolo A, Ilboudo-Sanogo E, Ouedraogo AP et al. *Evaluation of the sensitivity of Aedes aegypti and Anopheles gambiae complex mosquitoes to two insect repellents: DEET and KBR 3023*. Trop Med Int Health 2004;9:330-4.
68. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. *Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites*. CCDR 2005;31(ACS-4):1-18. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dcc3104.pdf>.
69. Artsob H, Julien M, Dick D, & Currie K (1997). *Dengue virus infections in Canadian travellers*. Can J Infect Dis 8: 180-181.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>.

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

(En direct) ISSN 1481-8531

©Minister of Health 2008

©Ministre de la Santé 2008