

## DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

Par L. ROSEN (1) (2)

### La dengue hémorragique

**Résumé :** Les formes cliniques de dengue sont connues depuis plus de 200 ans. Toutefois, les premiers virus de la dengue ont été isolés dans les années quarante. A cette époque, la dengue était considérée comme une maladie fébrile bénigne, même si quelques rares formes hémorragiques, parfois létales, étaient connues. Après les années cinquante, les premières épidémies de dengue hémorragique (DH) sont apparues en Asie du Sud-Est, et cette maladie est devenue la première cause de morbidité et de mortalité pour les enfants de cette zone géographique. L'émergence de ces épidémies a été, dans un premier temps, expliquée par l'apparition de mutations dans des souches de virus devenues ainsi plus virulentes. Mais cette hypothèse n'a pas été retenue. Dans un deuxième temps, ces épidémies ont été expliquées par la théorie des « infections secondaires » ou « anticorps facilitants » qui augmenteraient fortement le risque hémorragique chez les enfants infectés une deuxième fois par un sérotype de dengue différent de la première infection. Cette théorie est encore largement soutenue. Cependant, des observations en Asie du Sud-Est, dans certaines îles du Pacifique et en Amérique s'opposent à cette théorie des « anticorps facilitants », notamment parce que certains cas hémorragiques graves et parfois mortels sont des infections primaires reconnues. La théorie en question a donc été modifiée plusieurs fois. D'autre part, des études récentes de biologie moléculaire sur les virus de la dengue, ont permis de reconnaître que certaines souches virales sont plus virulentes que d'autres. Enfin, l'hypothèse a été émise d'une sélection de souches de dengue plus virulentes par le vecteur importé *Ae. aegypti*, qui a remplacé le vecteur local *Ae. albopictus*, surtout depuis le développement de l'urbanisation et des transports modernes après la dernière guerre. Les comparaisons entre les épidémies sont rendues difficiles à cause de la controverse qui existe dans la définition des cas de DH. En effet, l'OMS distingue les cas de DH répondant à des critères définis des cas de dengue classique (DC) avec manifestations hémorragiques. Cette distinction n'a aucune base pathogénique ou de pronostic et rend la tâche des cliniciens encore plus difficile. La situation actuelle des pays touchés par les épidémies de DH incite à penser que cette maladie va continuer à poser de graves problèmes de santé pour encore un certain temps.

**Summary:** Dengue has been known for more than 200 years. The first dengue viruses were isolated about 50 years ago. Prior to the 1950's, dengue was considered a mild febrile disease, though rare hemorrhagic and fatal cases were known to occur. After that date, the first epidemics of dengue hemorrhagic fever (DHF) appeared in Southeast Asia, and DHF became the most important cause of childhood morbidity and mortality in the region. The emergence of DHF epidemics was first explained by mutations affecting dengue viruses, making them more virulent, but this hypothesis was not retained. Then, the « secondary infection » or « immune enhancement » theory was proposed to explain the increased virulence of dengue viruses when children had a secondary infection. This second hypothesis is still actually favoured. However, observations in Southeast Asia, some Pacific islands, and Americas do not agree with the « secondary infection » hypothesis, which consequently has been modified several times. Recent advances in molecular biology have led to the recognition that some viral strains are more virulent than others. Another hypothesis is the selection of more virulent dengue strains by the new vector *Ae. aegypti*, replacing the local vector *Ae. albopictus*, when urbanization and modern transportation increased in Southeast Asia after the last war.

Comparisons between epidemics are very difficult, because of the distinction between DHF cases according to WHO criteria and dengue fever (DF) cases with hemorrhages. This distinction has no pathogenic or prognostic grounds, and makes the task of clinicians more difficult. The actual situation in countries facing dengue epidemics makes clear that this disease will continue to be a public health problem for some time to come.

While dengue has been recognized as a clinical entity for more than 200 years, the first of the four different viruses now known to cause the disease was not isolated until about 50 years ago. Until the early 1950's, dengue was generally considered a relatively mild disease though it was recognized from the first description of the disease that hemorrhagic manifestations did sometimes occur. Fatalities, usually, but not always, associated with hemorrhagic phenomena, were also recognized but were considered so rare that many

human volunteer experiments were undertaken both before and after the first dengue viruses were isolated. In Asia, dengue was commonly considered as a disease of expatriate adults and was not ordinarily recognized in indigenous populations. The latter were presumed to have been infected in childhood when clinical manifestations of dengue infections are generally less severe and characteristic. Beginning in the early 1950's however, several epidemics of an hemorrhagic fever among native children were observed in Southeast Asia, beginning in the Philippines. Though at first thought to be a new disease, it was soon recognized that these epidemics were caused by dengue viruses.

(1) Les Giraults, 89170 Saint-Fargeau (France).

(2) Atelier, Institut Pasteur de Guyane, 23-24 mai 1995 Session 1.

Initially, it was thought that previously unknown types of dengue viruses were responsible and, in fact, dengue types 3 and 4 were isolated for the first time during the Philippines epidemics. It eventually became clear, however, that the « new » disease was not caused exclusively by previously unknown dengue viruses and that any of the four dengue viruses could cause dengue with hemorrhagic manifestations as well as classical dengue. Since the appearance of the first epidemics in Southeast Asia in the 1950's dengue infection has become one of the most important causes of childhood morbidity and mortality in the region. In an attempt to explain the appearance of the high prevalence of severe and fatal dengue, a number of different hypothesis were proposed. One such hypothesis was that more virulent forms of dengue virus had somehow appeared. This hypothesis did not gain widespread favor, however, because it became clear that severe and fatal dengue could be caused by each of the dengue serotypes. It seemed unlikely that mutations leading to increased virulence would occur in different dengue serotypes contemporaneously. Since the new epidemics occurred in localities where a multitude of dengue serotypes were circulating concurrently, many children experienced second, third, or perhaps, even four dengue infections within a relatively short period of time. In view of the observation that most severe infections were secondary in nature, a hypothesis was proposed that, somehow, second, third, or fourth dengue infections were in some way more lethal than primary infections. In the absence of a better explanation, this hypothesis became widely accepted and was known as the « secondary infection » or « immune enhancement » hypothesis. It was recognized from the beginning that severe and fatal dengue infections in children less than one year of age were almost always primary, though it was stated originally that those in older children were invariably the result of a secondary infection.

For a few years, the relatively severe forms of dengue among children appeared to be limited to Southeast Asia. Eventually, however, such disease began to appear on South Pacific islands and the Americas, but at a lower prevalence than in Southeast Asia. With the appearance of severe dengue in these new localities, observations were made that were not compatible with the original secondary infection hypothesis. For example, when severe and fatal disease was eventually seen in connection with unequivocal primary dengue infections in older children, both in Southeast Asia and elsewhere, the hypothesis was modified to state that secondary infections increased the risk of severe infections but were not necessary for them to occur. Then, with the spread and increased prevalence of dengue infections throughout the world, investigators began to observe large numbers of secondary dengue infections that did not appear to be associated with more severe disease. This led to further modification of the hypothesis to the effect that increased severity of disease

occurred only with certain sequences of infection, for example, dengue type 1 followed by dengue type 2, within a certain critical, but unspecified period of time. Finally, recent advances in molecular biology have led to observations which may reconcile, to some extent, the two hypothesis mentioned. It is now possible to « fingerprint » dengue viruses and establish topotypes within a given serotype. Investigators using this methodology have been able to trace the geographic dissemination of viral strains and their relationship to the occurrence of the severe forms of dengue. Examples of the application of such methodology are the recognition of a Southeast Asian strain of dengue type 2 in association with outbreaks of severe dengue in Venezuela, French Guiana and possibly Cuba, and the association of a Southeast Asian strain of dengue type 3 with an outbreak of severe dengue in Tahiti. Consequently, the proponents of the secondary infection hypothesis have now added a further « codicil » to their hypothesis to the effect that immune enhancement occurs only with certain dengue strains of a given serotype. In other words, some strains are more virulent than others. Thus, it is now generally agreed that intrinsic properties of dengue virus strains themselves are important in determining the severity of the disease they cause. There is still, however, considerable difference of opinion with respect to the pathogenesis of the severe forms of dengue, specifically in regard to the site or sites of viral replication and the question of whether or not a prior dengue infection does not indeed increase the risk of severe disease on the occasion of a subsequent heterologous dengue infection. I, personally, do not believe that there is convincing evidence for such immune enhancement, but that is a subject beyond the scope of this discussion.

What are the possible reasons for the emergence of severe and fatal dengue in Southeast Asia and for its spread to other geographic areas ? It is now clear that the presently recognized forms of severe dengue, including the shock syndrome, occurred in the past, but with a much lower frequency than at present. It is also evident that the present higher prevalence of such disease emerged first in Southeast Asia and then began to spread to other geographic areas. The increase in pathogenicity is certainly not a mutation in a single dengue strain since, as already noted, all dengue serotypes appear to be involved, to a lesser or greater extent. What does seem clear is that the total number of dengue infections increased enormously in Southeast Asia after World War II as a result of the movement of troops during the war and the rapid chaotic urbanization of populations thereafter. At the time of the first outbreaks of hemorrhagic fever in the early 1950's all four dengue serotypes were already present in Southeast Asia. The origin of each dengue serotype is not known nor is it known whether or not all four serotypes were present in Asia prior to World War II. With the circulation of several serotypes within a given area, there would be, of course, many secondary dengue

infections. Secondary dengue infections are generally characterized by lower average viremias than primary infections with the same strain. Is it possible that this might lead to the selective transmission and selection of those strains which were capable of producing higher viremias and, perhaps coincidentally, more severe disease? Also, it is known that *Aedes aegypti* is a relatively poor biologic vector of dengue viruses, though it obviously is the most important source of infection in urban areas. One of the hypotheses advanced early in the course of investigation of the Southeast Asian epidemics was that dengue strains had become more virulent in Asia once they ceased to be transmitted by the relatively efficient *Aedes albopictus* and began to be transmitted by the introduced *Ae. aegypti*. At the time, this hypothesis did not gain much favor because it was well known that dengue in the Americas, where severe disease had not yet become prevalent, was transmitted exclusively by *Ae. aegypti*. Is it not possible that this latter hypothesis was correct but failed to take into account the far greater number of transmission cycles in Southeast Asia as compared to the Americas?

While there is no question that severe and fatal forms of dengue have become more prevalent in recent years than in the past, both in Southeast Asia and elsewhere, it is difficult to make quantitative comparisons between different geographic areas because of problems in defining severe dengue. Some may have noted that I have not used the expression « dengue hemorrhagic fever » thus far in my discussion. This is because of the controversy surrounding the meaning of the term. The more severe forms of dengue are characterized by hemorrhage, hypovolemic shock, or both. While it might seem logical to label a dengue infection with hemorrhage as dengue hemorrhagic fever, strange as it may seem, the World Health Organization (WHO) in

the latest edition of guidelines on the subject distinguishes between « dengue hemorrhagic fever » on the one hand and « dengue with hemorrhagic manifestations » on the other! According to the WHO, a patient with a positive tourniquet test, thrombocytopenia, and hemoconcentration, but no hemorrhage, would be considered to have « dengue hemorrhagic fever » whereas a patient with severe, or even fatal, hemorrhage and thrombocytopenia, but not hemoconcentration would be considered to have only « dengue with hemorrhagic manifestations ». Since thrombocytopenia is a common manifestation in all types of dengue infection and since children with fever, vomiting, or diarrhea from any cause can also have hemoconcentration, it is not hard to understand why most clinicians have difficulty in distinguishing between the two putative entities. I am not aware of any data, published or unpublished, which justify the distinction made by the WHO guidelines on either pathogenic or prognostic grounds. How the WHO came to issue the guidelines in question is an interesting story, but once again beyond the scope of this discussion. What has happened in practice is that most authorities report any dengue infections with hemorrhage as « dengue hemorrhagic fever ». In theory at least, a more accurate comparison between different geographic areas could be made by comparing the prevalence of dengue shock syndrome or dengue mortality, though the latter is subject to great variation depending on the skill and experience of the treating physicians.

Whatever the explanation for the emergence of severe and fatal forms of dengue in Southeast Asia, it is now clear that the continued urbanization of tropical areas associated with poor environmental sanitation and air travel will ensure that dengue will continue to be a public health problem for some time to come.

## DISCUSSION

Paul REITER. — C'est avec beaucoup de plaisir que j'ai écouté votre présentation, car moi aussi j'essaye de lutter contre cette « mythologie » qu'il y a dans la littérature. Mais il y a aussi d'autres choses qui m'inquiètent, par exemple, pourquoi dans les épidémies qui sont bien étudiées, comme en Indonésie, il ne paraît pas y avoir de différence entre les virémies des cas hémorragiques et celles des cas bénins.

Léon ROSEN. — C'est vrai, il n'y a pas de relations bien établies entre les virémies et les formes cliniques. Cependant, si on compare, par exemple, l'épidémie de dengue-2 qui a sévi à Tahiti en 1971 avec des formes hémorragiques, des virémies élevées et une immunité moyenne assez forte, et l'épidémie provoquée par le même toptype de dengue-2 qui a sévi quelques temps plus tard à Tonga avec une virémie moyenne assez basse et peu de cas apparents, on peut imaginer qu'il y a une corrélation, en général, entre virémie moyenne et épidémie moyenne avec des formes cliniques moyennes. Il est assez difficile d'expliquer pourquoi il y a

des formes graves dans une île et pas dans l'autre, puisque c'est le même toptype qui est responsable des deux épidémies.

Question : Y-a-t-il des épidémies de dengue hémorragique transmises par d'autres vecteurs qu'*Ae. aegypti*, notamment en Asie ou dans le Pacifique ?

Léon ROSEN. — Cela dépend de ce que l'on appelle épidémie. Avec les autres vecteurs, il y a des cas hémorragiques, sans doute, mais il est très difficile de dire s'il s'agit ou non d'une épidémie. La définition d'une épidémie, c'est le changement dans le nombre de cas qui dépend aussi des populations. Comme je vous l'ai expliqué, dès les premières épidémies de dengue en Asie du Sud-Est, l'hypothèse d'un changement de vecteur était émise pour expliquer l'augmentation de la virulence des souches de dengue, *Ae. albopictus* étant remplacé par *Ae. aegypti*. Personne n'a vraiment soutenu cette hypothèse, mais de plus en plus, je crois que c'est

important. En effet, *Ae. aegypti* est assez récent en Asie du Sud-Est, il y est arrivé aux environs de 1900, mais le développement des transports après la seconde guerre mondiale a beaucoup contribué à l'expansion d'*Ae. aegypti*.

Paul REITER. — Vous nous avez dit que dans la seconde moitié des épidémies, il y a davantage de cas graves. Du point de vue de la sélection des virus pendant une épidémie, il est logique que les souches les plus virulentes soient sélectionnées. Mais dans la littérature sur l'épidémie de dengue en Grèce, en 1928, il ne semble pas y avoir eu aggravation des cas durant la seconde moitié de l'épidémie. Au contraire, les cas sérieux ont été reportés pendant toute l'épidémie, depuis le début.

Léon ROSEN. — J'ai beaucoup étudié cette épidémie, de nombreuses expériences ont été faites et peut-être 50 articles ont été publiés. En Grèce, l'épidémie a commencé en 1927 avec très peu de cas gravissimes, puis l'épidémie s'est calmée pendant l'hiver et lorsqu'elle a repris en 1928, il y avait beaucoup plus de cas graves. Plusieurs auteurs ont noté qu'en 1927, c'était des cas de dengue classique, alors qu'en 1928, il y avait des cas hémorragiques.

Paul REITER. — Mais est-il possible qu'en 1927, un autre virus ait sévi en Grèce ?

Léon ROSEN. — En effet, on a dit que l'épidémie de 1927 était causée par le virus de la dengue-1, et celle de 1928 par le virus de la dengue-2. C'est faux, nous avons démontré que c'était le même type de dengue (dengue-1) au cours des deux années. Il y a effectivement eu une épidémie de dengue-2 en Grèce, mais plus tard, dans les années trente.

*Question* : Que pensez-vous des thèses qui ont parlé de l'intervention des facteurs raciaux sur la gravité des formes cliniques et des épidémies ?

Léon ROSEN. — Pour toutes les maladies infectieuses, il y a un rôle des facteurs génétiques dans la gravité de l'infection, et c'est bien possible que les gens qui viennent d'Afrique soient plus résistants. On sait qu'il existe des populations de souris résistantes à certains *Flavivirus*, alors pourquoi pas chez l'homme.

Nicolas DÉGALLIER. — Pour continuer sur ces explications, je voudrais vous signaler qu'à l'Institut Evandro CHAGAS à Belém, on a remarqué que certaines souches de dengue-4 s'isolent très bien sur le souriceau nouveau-né, et les mêmes

souriceaux sont très peu réceptifs à la dengue-1 et à la dengue-2. Le même animal est donc très sensible à des souches de dengue-4 et pratiquement résistant pour des souches de dengue-1 et des souches de dengue-2.

Pierre FAURAN. — Je voudrais apporter à l'appui de ce que disait le Dr ROSEN sur l'émergence des formes hémorragiques dans la deuxième partie d'une épidémie, ce que nous avons constaté en Nouvelle-Calédonie. Durant l'épidémie de dengue-2 en 1971-1972, on a vu apparaître des formes hémorragiques et signalé des morts. A la suite de cela, un laboratoire d'arbovirologie et d'entomologie a été créé à Nouméa. En 1975, nous avons vu apparaître le type 1, on a eu la chance de pouvoir détecter les premiers cas autochtones et de mettre en œuvre la lutte antivectorielle assez rapidement, et il n'y a pas eu de formes hémorragiques. La population humaine était la même et le vecteur aussi. Par contre, en 1976, à la suite d'une décision malheureuse de l'Assemblée territoriale qui a coupé net le budget de la lutte antivectorielle, l'épidémie de dengue a commencé à flamber un peu, et il y a eu deux ou trois cas hémorragiques. Quand on s'est rendu compte du danger, on a mis en œuvre la lutte antivectorielle et cela n'est pas allé plus loin. A deux reprises, on a donc pu éviter l'augmentation du nombre de cas hémorragiques durant la seconde moitié de l'épidémie, en arrêtant l'épidémie grâce aux mesures de lutte antivectorielle. D'autre part, je voudrais signaler une forme de dengue rare, mais qui se voit de temps en temps, c'est la forme nerveuse, qui se traduit par une encéphalite, souvent fatale. Je connais un cas en Nouvelle-Calédonie, mais il y en a davantage en Indonésie.

Léon ROSEN. — Ce ne sont pas de vrais encéphalites. Il y a des affections nerveuses, les gens en sont morts, mais il n'y a pas de réaction cellulaire dans le cerveau. On ne sait pas pourquoi les gens en sont morts. Mais on ne peut pas appeler cela encéphalites, parce qu'il n'y a pas d'inflammation cellulaire dans le cerveau.

François RODHAIN. — Au laboratoire des arbovirus à Paris, nous avons reçu plusieurs souches de cas neurologiques provenant de Tahiti. Avec les moyens qui étaient les nôtres, à cette époque, on n'a pas pu mettre en évidence de différence entre ces souches-là et les mêmes souches de l'épidémie qui donnaient des formes classiques et hémorragiques.