

Mots-clés : Dengue 1, Dengue 2, Dengue 4, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, Histoire, Épidémiologie, Brésil.

Key-words: Dengue 1, Dengue 2, Dengue 4, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, History, Epidemiology, Brazil.

Palavras-chave: Dengue 1, Dengue 2, Dengue 4, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, Histórico, Epidemiologia, Brasil.

LA DENGUE ET SES VECTEURS AU BRÉSIL

Par N. DÉGALLIER (1), A. P. A. TRAVASSOS DA ROSA (2), P. F. C. VASCONCELOS (2),
L. T. MORAES FIGUEIREDO (3), J. F. S. TRAVASSOS DA ROSA (4), S. G. RODRIGUES (2)
& E. S. TRAVASSOS DA ROSA (2) (5)

Dengue fever and its vectors in Brazil

Summary: History of dengue in Brazil is covered from the first citations in the XIXth century to the great outbreaks of the last ten years. DEN-1 and DEN-4 viruses have been isolated for the first time in 1982 during an epidemic in Boa Vista, Roraima State. In 1986-1987, epidemics of dengue type 1 covered an extended area from Rio de Janeiro/São Paulo States to the North East States of Brazil. During 1990-1991, dengue type 2 epidemics have been notified in the South East (Rio de Janeiro/São Paulo) and in some States of the interior of the country (Mato Grosso do Sul, Tocantins). DEN-1 virus was also circulating the same year in São Paulo and Minas Gerais States. Recently (1994), an important outbreak has been studied in Ceará State, where DEN-2 and DEN-1 viruses have been isolated. In Rio de Janeiro and Ceara (1990 and 1994, respectively), it is probably the succession of infections by DEN-1 and DEN-2 viruses which has caused many DHF/DSS cases. The urban vector has always been the mosquito *Aedes aegypti*, from which 4, 7 and 16 strains of DEN-4, DEN-1 and DEN-2 have been isolated, respectively. In Brazil, transovarial transmission of dengue viruses by this species has not yet been shown to occur in nature.

Résumé : L'histoire de la dengue au Brésil est survolée depuis les premières relations d'épidémies au XIX^e siècle jusqu'aux grands épisodes de la dernière décennie. Les sérotypes DEN-1 and DEN-4 ont été isolés pour la première fois au Brésil en 1982, au cours d'une épidémie à Boa Vista, Roraima. En 1986, le virus DEN-1 fut le responsable d'épidémies à Rio de Janeiro et dans le Nordeste du Brésil. A partir de 1990, le virus DEN-2 était présent également dans l'intérieur du pays et en Amazonie. A Rio de Janeiro (1990-1991) et dans l'État du Ceara (1994) où les deux sérotypes DEN-1 et DEN-2 circulaient en même temps, plusieurs cas de DHF/DSS ont été signalés. Environ 500 000 cas de dengue ont été notifiés de 1982 à 1994. *Aedes aegypti* est le seul vecteur urbain à partir duquel 4 souches de DEN-4, 7 souches de DEN-1 et 16 souches de DEN-2 ont été isolées. La transmission transovarienne ne semble pas avoir lieu chez cette espèce au Brésil.

A dengue e seus vetores no Brasil

Resumo: A história da dengue no Brasil é descrita desde as primeiras referências a epidemias no século XIX, até os grandes surtos do último decênio. A presença dos sorotipos dengue 1 (DEN-1) e dengue 4 (DEN-4), foi comprovada virologicamente pela primeira vez no Brasil em 1982 em Boa Vista, Roraima. Em 1986, a presença do vírus DEN-1 foi evidenciada no curso de epidemias no Rio de Janeiro e no Nordeste. A partir dos anos 1990, o vírus DEN-2 também causou epidemias, inclusive em regiões no interior do país e na Amazônia. No Rio de Janeiro (1990-1991) e no Ceará (1994), onde o vírus DEN-2 circulou concomitantemente ao vírus DEN-1, vários casos de DHS/DSS foram notificados. Aproximadamente 500 000 casos de dengue foram notificados no período de 1982 a 1994. O vetor urbano sempre foi o mosquito *Aedes aegypti*, do qual 4 amostras de DEN-4, 7 amostras de DEN-1 e 16 amostras de DEN-2 foram isoladas. A transmissão transovariana em natureza não parece acontecer nesta espécie no Brasil.

INTRODUCTION

Bien que la dengue fût sans doute déjà présente dans les Caraïbes dès le XVIII^e siècle (63), elle n'est

signalée au Brésil qu'à partir du siècle suivant, notamment dans diverses villes du nord-est et du sud-est du Brésil (40, 68, 69). PEDRO (62) est cependant le premier auteur à décrire en détail et sans ambiguïté la maladie, au cours d'une épidémie à Rio de Janeiro et Niterói.

Des études sérologiques ont également confirmé ces données cliniques. CAUSEY & THEILER (10) ont observé que 9,8 et 2,2 % des habitants de petits villages amazoniens possédaient des anticorps neutralisant respectivement la DEN-1 et la DEN-2, suggérant une circulation ancienne de ces virus dans cette région. BRUNO-LOBO *et al.* (8), ne recherchant que les anticorps

(1) Laboratoire d'épidémiologie des maladies à vecteurs, ORSTOM Centre de Montpellier BP 5045, 34032 Montpellier Cedex 1, France.

(2) Laboratoire des arbovirus, Institut Evandro Chagas-FNS, CP 1128, 66090-000, Belém Para Brésil (Centre O.M.S. de référence pour les arbovirus depuis 1982).

(3) Unité de recherches en virologie, Faculté de Médecine de Ribeirão Preto, Université de São Paulo, Campus de l'USP, 14049-900 Ribeirão Preto SP Brésil.

(4) Directeur, Institut Evandro Chagas-FNS, CP 1128, 66090-000 Belém Para Brésil.

(5) Atelier, Institut Pasteur de Guyane, 23-24 mai 1995 Session 3.

hémagglutinants (pouvant donner lieu à des réactions croisées au sein des *Flavivirus*), ont mis en évidence ces anticorps dans 19 % des sérums testés à Jacarepaguá, ville proche de Rio de Janeiro : 33 % des sérums étaient aussi positifs pour la fièvre jaune.

Avant qu'existe un vaccin efficace contre la fièvre jaune, le seul moyen de lutte contre les épidémies urbaines était le contrôle des populations de son vecteur *Aedes aegypti*, également vecteur de la dengue. Une conséquence de cette action a été le contrôle des épidémies de dengue pendant la première moitié du XX^e siècle. Les principaux acteurs des campagnes d'éradication d'*Ae. aegypti* ont été Emilio RIBAS en 1903, Oswaldo CRUZ en 1904 et la Fondation Rockefeller à partir de 1920 (22, 23). Après la généralisation de la vaccination anti-amarile et jusqu'en 1967, *Ae. aegypti* était considéré absent du Brésil (21, 24). Par la suite, sa réintroduction et son expansion sur presque tout le territoire n'a pu être contenue. Il était présent à Salvador (Bahia) en 1976 et à Rio de Janeiro dès 1977 (41).

Comme l'intensification des échanges internationaux et la présence de la dengue dans de nombreux pays voisins pouvaient le laisser prévoir, cette affection n'a pas tardé à être de nouveau reconnue au Brésil.

Nous donnerons un aperçu des principaux faits épidémiologiques, virologiques et entomologiques relatifs aux épidémies récentes de dengue avant de présenter un tableau des recherches réalisées actuellement pour enrayer l'expansion de cette endémie.

LES FAITS MARQUANTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DENGUE AU BRÉSIL

Épidémie de Boa Vista, Roraima, région amazonienne : 1982

Durant cette épidémie (fig. 1), 9 souches de DEN-1 et 6 souches de DEN-4 ont été isolées à partir de malades ou du vecteur *Ae. aegypti* (88).

Une enquête sérologique a mis en évidence 14 conversions sérologiques et a permis d'estimer un nombre total de cas égal à 11 000 (60).

Épidémie de Rio de Janeiro-Niterói/São Paulo/Alagoas/Ceará/Pernambuco/Bahia, régions sud-est et nord-est : 1986-1988

Cette épidémie fût remarquable par son ampleur (fig. 1). Si l'on regroupe les données obtenues par les divers instituts ayant réalisé des études sur le terrain (17, 35, 45, 59, 75, 80, 86, 92), on peut estimer le nombre de cas à 3 000 000. Les isollements du virus DEN-1 à partir de malades, les conversions sérologiques et les sérologies positives (MAC-ELISA) ont été très nombreux. Par contre, en ce qui concerne les vecteurs, seulement 6 souches de DEN-1 ont été isolées de femelles d'*Ae. aegypti*. Enfin, les tentatives



Fig. 1. — La dengue au Brésil durant la période 1982-1988 : isolement des virus DEN-1 et DEN-4 et absence de formes hémorragiques

d'isolement à partir de moustiques provenant de stades pré-imaginaux ont été négatives (1 277 ind.) bien que la transmission transovarienne soit un fait établi dans d'autres pays (15, 16).

Les études cliniques réalisées au cours de ces épidémies n'ont révélé que des formes non hémorragiques (44).

Isolement du virus DEN-2 chez un cas allochtone : 1989

C'est à partir d'un cas fébrile provenant d'Angola que le virus DEN-2 a été isolé pour la première fois au Brésil, prouvant ainsi la possibilité de son introduction grâce aux liaisons intercontinentales (89) (fig. 2).



Fig. 2. — La dengue au Brésil durant la période 1989-1993 : isolement des virus DEN-1 et DEN-2 et apparition de formes hémorragiques.

Épidémie de Campa Grande, Mato Grosso du sud puis Mato Grosso et Goiás région centre-ouest : 1990-1994

Une épidémie causée par le virus DEN-1 dans l'intérieur du pays quatre ans après son endémisation dans les régions côtières (fig. 2), a montré la capacité de ce virus à s'étendre partout où *Ae. aegypti* était présent (48, 49). Cette épidémie s'est progressivement déplacée du Mato Grosso du sud (nombre max. de cas en 1991) vers le Goiás (nombre max. de cas en mars 1994) et le Mato Grosso (nombre max. de cas en mai 1994) (49).

Épidémie de Rio de Janeiro/Niterói : fin 1989-1993

Cette épidémie, causée cette fois par le virus DEN-2 (55), était caractérisée par l'apparition de cas de dengue hémorragique dans la proportion d'environ 2 % avec quelques cas fatals (12, 95) (fig. 2). LAMPE *et al.* (37) et NOGUEIRA *et al.* (57) ont supposé que l'infection par DEN-2 de personnes auparavant touchées par l'épidémie de DEN-1 fut l'un des facteurs à l'origine de ces cas de DHF/DSS. En fait, il a été démontré que les deux sérotypes circulaient ensemble dans cette région (56, 82).

Épidémie de Ribeirão Preto, São Paulo et Minas Gerais : novembre 1990-mars 1991, puis 1993

DEN-1 était le virus responsable de cette épidémie (fig. 2), ne causant que des cas de dengue classique (18, 67). L'épidémie s'est ensuite étendue vers le sud du Minas Gerais (77) où une forte épidémie s'est développée en 1993.

En 1993, le virus DEN-1 a été isolé une fois à partir de larves d'*Ae. albopictus* récoltées à Campos Altos (Minas Gerais) (76). La réalité de cet isolement est cependant questionnable pour les raisons suivantes : (a) la circulation de la dengue dans cette région à cette époque n'a pu être confirmée par les laboratoires de référence (OMS) ayant étudié des sérums humains et (b) les densités larvaires d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* ont été extrêmement faibles à Campos Altos durant la saison favorable. D'après des données fournies par la mairie de Campos Altos et la FNS du Minas Gerais, des prospections, réalisées dans 1 101 habitations entre les semaines épidémiologiques 1 et 24, ont fourni les résultats suivants : *Ae. aegypti* : 0,03 % ; *Ae. albopictus* : 3,8 % et autres espèces de culicidés : 96,1 % (total : 3 622 ind.). *Ae. albopictus* n'en reste pas moins un excellent vecteur potentiel (transmissions horizontale et verticale) comme l'ont montré plusieurs travaux expérimentaux (7, 46, 52, 65, 74, 78).

Épidémie de Araguaina, Tocantins, région amazonienne : 1991

Le virus DEN-2, isolé 22 fois à partir de patients montrant une dengue classique, provenait probablement de l'épidémie de Rio de Janeiro (fig. 2). Une enquête sérologique a permis d'estimer à 85 250 le nombre de sujets infectés (93). Cette région n'avait pas été touchée auparavant par une épidémie de DEN-1. Le risque d'apparition de formes hémorragiques est donc fortement aggravé par la possibilité de circulation d'un sérotype distinct.

Épidémie de Fortaleza, Cascavel et Caucaia, Ceará, région nord-est (Piauí, Alagoas, Bahia) : 1994

Au cours de cette épidémie (fig. 3), 11 souches de DEN-2 et 1 souche de DEN-1 ont été isolées de patients et 16 souches de DEN-2 ont été isolées d'*Ae. aegypti*. L'enquête sérologique a permis d'estimer un nombre de cas compris entre 650 000 et 800 000. Il est également à souligner qu'ici comme à Rio de Janeiro en 1990, les virus DEN-1 et DEN-2 étaient présents ensemble et que des cas de DHF/DSS ont été signalés (26 dont 14 fatals) (81, 92).

Par ailleurs, VASCONCELOS *et al.* (92) et NUNES-ARAÚJO *et al.* (58) ont signalé quelques atteintes du système nerveux central (syndrome de Guillain-Barré) dont CHIMELLI *et al.* (11) avaient déjà montré l'existence lors d'épidémies précédentes.

Situation épidémiologique durant le premier semestre de 1995

En 1995, la plupart des États où la dengue sévissait en 1994 sont encore positifs (fig. 3). Le virus DEN-1 est présent dans les États du Mato Grosso du sud, du Piauí et du Ceará. Des cas sont notifiés pour la première fois dans le Maranhão. Quelques cas ont révélé



Fig. 3. — La dengue au Brésil durant la période 1994-1995 : isolement des virus DEN-1 et DEN-2 et extension des formes hémorragiques.

la présence du virus DEN-1 dans le sud du Pará, à Rondon do Pará. En ce qui concerne le virus DEN-2, sont touchés (du nord au sud) les États du Ceara, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia, Espírito Santo et Rio de Janeiro.

DISCUSSION

Les virus

Si l'on ne tient pas compte des témoignages anciens pour lesquels il n'est pas possible de savoir quel(s) sérotype(s) était(en)t en cause, l'installation de la dengue au Brésil semble avoir suivi une dynamique assez simple.

Les souches de DEN-1 seraient génotypiquement proches de celles présentes dans les Caraïbes (71) et les souches de DEN-2 seraient affines de la variété présente en Jamaïque (13, 31). Par contre, la souche allochtone, isolée en 1989 par TRAVASSOS DA ROSA *et al.* (89), appartenait au génotype « Burkina Faso » (R. RICO-HESSE, Yale University, com. pers.). Les virus DEN-1 et DEN-4 isolés près de la frontière brésilovénézuélienne provenaient sans doute du pays voisin. Le virus DEN-4, présent dans l'hémisphère occidental seulement depuis 1981, venait probablement des Caraïbes (90, 94).

A partir de ses points d'entrée, situés sur la côte atlantique de la moitié sud du pays, la dengue s'est dispersée dans deux directions dès 1986 : vers le nord le long de la côte et vers l'intérieur, probablement par les axes routiers reliant Rio de Janeiro à São Paulo puis les États du centre.

Bien que le déterminisme de l'apparition de formes hémorragiques ne soit pas clair, les données existantes sont compatibles avec l'hypothèse d'une infection successive par les sérotypes 1 et 2 (32), notamment à Rio de Janeiro et dans le Ceará.

Les vecteurs

De très nombreuses études ont été faites sur les gîtes larvaires préférentiels et les rythmes saisonniers d'abondance des stades pré-imaginaux des deux *Aedes* vecteurs potentiels de dengue.

L'inoculation des moustiques vecteurs potentiels en vue d'isoler les virus de la dengue a été peu pratiquée. Il s'ensuit que nous ne connaissons pas ou peu les paramètres entomologiques au cours des épidémies citées.

Jusqu'à présent, seul *Ae. aegypti* a été incriminé avec certitude dans la transmission des divers sérotypes de dengue au Brésil mais sa susceptibilité à l'égard des diverses souches a été peu étudiée (84). L'existence de la transmission transovarienne des virus *in natura* reste hypothétique. La présence de cette espèce dans des régions où la fièvre jaune est endémique (Amazonie et zone d'émergence péri-amazonienne) et où la couver-

ture vaccinale de la population humaine n'est pas parfaite renouvelle le risque d'épidémies urbaines de cette affection (61).

Ae. albopictus, bien que présent et en constante expansion dans les zones péri-urbaines depuis 1986 (20, 26, 27, 79), n'a encore été incriminé dans aucune épidémie. Il n'en est pas moins un excellent vecteur expérimental de la dengue et de la fièvre jaune (46). Sa distribution couvrait à l'origine une partie des États de Rio de Janeiro (Itaguaí), Minas Gerais (Viçosa), São Paulo (Vale do Paraíba) et Espírito Santo (Vila Velha). Actuellement, il se rencontre aussi dans toute la moitié orientale de l'État de São Paulo, en concurrence ou non avec *Ae. aegypti* (64).

Un vaccin contre la dengue n'étant pas encore disponible (6, 19, 39), le seul moyen de lutte contre cette maladie est le contrôle des populations de vecteurs (47). La méthode de lutte chimique est la seule qui, jusqu'à présent, a permis d'enrayer les épidémies ou de maintenir les populations de vecteurs au-dessous d'un seuil critique (28). Quelques projets voient cependant le jour, faisant intervenir soit l'éducation, soit l'emploi de copépodes comme agents de lutte biologique (9, 29).

Enfin, un aspect mérite d'être étudié : la possibilité de transmission de la dengue par des vecteurs sauvages primatophiles, comme c'est le cas en Afrique occidentale (34, 72, 87) ou par des vecteurs péri-domestiques comme l'ont supposé GUBLER *et al.* (30) à Porto Rico. Plusieurs espèces de singes néotropicaux pourraient servir d'hôtes sauvages pour les virus DEN-1 et DEN-2 (73).

L'homme

Dans le Nouveau monde où il n'existe pas de cycle selvatique de la dengue, l'homme est entièrement responsable de la dissémination et du maintien de cette endémie, de par ses déplacements et comportements qui favorisent directement la dispersion et la multiplication d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* (70). Les enquêtes sérologiques conduites en diverses régions du Brésil (Ribeirão Preto ; Fortaleza, etc.) ont montré que les populations de bas niveau de vie étaient les plus touchées (17). La lutte contre la dengue au Brésil ne peut donc donner des résultats satisfaisants sans une coordination étroite entre les services de diagnostic, de contrôle des vecteurs et d'éducation, aux niveaux politiques fédéral, étatique et municipal (5, 33).

Du fait de la localisation de nombreuses villes infestées par *Ae. aegypti* et/ou *Ae. albopictus* au sein de la zone d'endémicité ou d'émergence de la fièvre jaune selvatique, il devient particulièrement urgent d'assurer une couverture vaccinale optimale aux populations à risque lorsque le contrôle des vecteurs s'avère difficile ou défaillant.

La prévention des cas de DHF/DSS, tant qu'il n'existe pas de vaccin, consisterait à cartographier avec précision, à la suite d'enquêtes sérologiques, le taux de

