

## Facteurs prédictifs du syndrome de choc lié à la dengue chez les enfants à l'hôpital des enfants malades n°1, Hô-Chi-Minh ville, Vietnam.

T. B. Pham (1, 2), T. H. Nguyen (3), T. Q. H. Vu (4), T. L. Nguyen (3) & D. Malvy (1)

(1) EA 3677 et Centre René-Labuschère (Médecine et hygiène tropicales), Université Victor-Segalen Bordeaux-II, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

Tél. : 05 57 57 15 31, fax : 05 56 24 46 82, e-mail : ifmtbinh@yahoo.com

(2) Service des maladies infectieuses, Hôpital populaire 115, Hô-Chi-Minh ville, Vietnam.

(3) Service de la fièvre dengue hémorragique, Hôpital des enfants malades n°1, Hô-Chi-Minh ville, Vietnam.

(4) Laboratoire des arbovirus, Institut Pasteur de Hô-Chi-Minh ville, Vietnam.

Manuscrit n° 2925. "Clinique". Reçu le 17 février 2006. Accepté le 22 mai 2006.

**Summary:** Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital n°1, Ho-Chi-Minh city, Vietnam.

The dengue shock syndrome (DSS) is primarily a complication of dengue haemorrhagic fever (DHF) among children in South East Asia. A case-control study was carried out at the children hospital n°1 (Ho-Chi-Minh city, Vietnam) in May-July 2005, to identify the predictive factors of the DSS among 1-15 year patients with DHF.

Forty consecutive admitted cases and forty controls were studied. The associated features of DSS were the 7-12 year age group and the re-infection by the dengue virus. The vaccination against the Japanese encephalitis B was not associated statistically significantly with the shock syndrome. The clinical predictors of DSS gathered an abdominal tenderness, an hepatomegaly, a lethargy, a cold extremity presentation. DSS associated laboratory features were a value of hematocrit  $\geq 50\%$  and a platelet cell count  $\leq 75,000/\text{mm}^3$ .

**Résumé:**

Le syndrome de choc lié à la dengue (SCD) est une complication sévère rencontrée chez l'enfant atteint de dengue hémorragique en Asie du Sud-Est. Une étude cas-témoin a été réalisée à l'hôpital des enfants malades n°1 (Hô-Chi-Minh ville, Vietnam) de mai à juillet 2005, pour identifier les facteurs associés à la survenue de SCD chez les patients âgés de 1 à 15 ans et atteints de dengue hémorragique.

Quarante cas et quarante témoins ont été inclus. Les facteurs associés au SCD étaient l'appartenance au groupe d'âge de 7 à 12 et la notion de réinfection par le virus de la dengue. La notion de vaccination contre l'encéphalite japonaise B n'était pas significativement associée au SCD. Les signes cliniques prédictifs du SCD regroupaient la présence d'une douleur abdominale, d'une hépatomégalie, d'un état léthargique, d'un refroidissement des extrémités. Les signes biologiques associés étaient une acmé du taux d'hématocrite  $\geq 50\%$  et une numération des plaquettes  $\leq 75\,000$  éléments/ $\text{mm}^3$ .

### Introduction

La dengue est en émergence en Asie du Sud-Est depuis la fin du deuxième conflit mondial, avec plusieurs centaines de milliers de cas hospitalisés et des milliers de décès par an (7). On distingue quatre sérotypes du virus de la dengue qui diffèrent sérologiquement et induisent une immunité spécifique à chaque sérotype. L'augmentation de la fréquence des formes sévères a profondément modifié les conséquences des épidémies de dengue. Sa principale complication, la fièvre dengue hémorragique (FDH) a un impact plus contributif en terme de morbidité et de létalité que les autres arboviroses humaines (2). Il s'agit d'une des premières causes d'hospitalisation et de mortalité chez les enfants en Asie du Sud-Est (2). Néanmoins, la gravité de la maladie est moins rarement liée aux hémorragies que plutôt aux conséquences de la fuite plasmatique qui caractérisent des formes sévères.

Le syndrome de choc lié à la dengue (SCD) est la forme la plus grave de FDH.

Nous avons réalisé une enquête analytique cas-témoin en vue d'identifier des caractères de présentation clinique et des anomalies biologiques associés à la survenue d'un SCD chez les enfants atteints de dengue hémorragique lors de leur admission en milieu hospitalier, au sein du service de la fièvre dengue hémorragique à l'hôpital des enfants malades n°1 (Hô-Chi-Minh ville, Vietnam).

### Patients et méthodes

#### Patients

Dans la période de mai à juillet 2005, avec le consentement éclairé des parents ou des gardiens légaux des enfants concernés, quarante cas (enfants atteints de SCD/FDH) et quarante

**predictive factor  
dengue shock syndrome  
hospital  
Ho-Chi-Minh city  
Vietnam  
South East Asia**

**facteur prédictif  
syndrome de choc lié à la dengue  
hôpital  
Hô-Chi-Minh ville  
Vietnam  
Asie du Sud-Est**

sujets témoins (enfants atteints de FDH sans syndrome de choc) âgés de 1 à 15 ans ont été recrutés. Le diagnostic de dengue était défini devant l'association d'une fièvre et d'un test sérologique positif pour la présence d'IgM vis-à-vis du virus, au moins 7 jours après l'apparition de la fièvre. Les patients atteints de FDH étaient ensuite repérés en fonction des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), basés sur des critères cliniques présents à l'admission ou lors du suivi, autorisant dans un premier temps un diagnostic de niveau probable et une classification des patients en degré (13, 14, 16, 17). Les enfants classés atteints de FDH et atteints d'une autre maladie associée à une thrombopénie (purpura thrombopénique idiopathique, insuffisance médullaire), à une élévation du taux d'hématocrite (maladie de Vaquez, cardiopathie congénitale avec shunt droit-gauche), à une diminution du taux d'hématocrite (accès palustre, anémie hémolytique), à une diminution permanente du niveau de pression artérielle différentielle (péricardite constrictive chronique, épanchement péricardique chronique) ou à une hypertension artérielle secondaire (sténose des artères rénales) n'étaient pas éligibles. Cette étude a été approuvée par le comité scientifique et éthique de l'hôpital des enfants malades n°1 (Ho Chi Minh Ville, Vietnam).

### Échantillonnage

Les cas ont été sélectionnés de manière systématique. L'ensemble des patients considérés atteints de SCD/FDH étaient éligibles. Pour la sélection des témoins, l'ensemble des patients atteints de FDH sans choc et présents dans le service à ce moment étaient éligibles. Lors de l'inclusion d'un cas, un tirage au sort par allocation aléatoire était réalisé pour identifier un témoin. En cas d'absence de témoin hospitalisé dans le service, un sujet témoin hospitalisé de la manière la plus rapprochée dans le temps était inclus. En cas de négativité du test sérologique, un nouveau cas ou un nouveau témoin était identifié.

### Prélèvement sanguin et examen sérologique

Un échantillon sanguin (2 ml de sang total) était prélevé au terme du 7<sup>e</sup> jour après l'apparition de la fièvre. L'échantillon était placé à + 4 °C et adressé sans délai au laboratoire des arbovirus de l'Institut Pasteur de Ho Chi Minh ville. Ensuite, le sérum était séparé le plus rapidement possible et conservé à - 70 °C jusqu'à la mise en œuvre de l'examen. Le test sérologique Mac Elisa de la dengue a été réalisé selon le protocole du CDC (Centers for disease control) (13, 14). Une réinfection par le virus de la dengue était définie par une valeur du ratio d'IgM/IgG inférieure à 1,78 (10, 13, 14).

### Variables explicatives étudiées

Les variables explicatives associées à la survenue de SCD/FDH étaient l'âge (par tranche de 6 ans), le genre, la notion de vaccination contre l'encéphalite japonaise B, le statut nutritionnel, la notion de réinfection par le virus de la dengue. Les co-variables cliniques étudiées comprenaient des symptômes déclarés ou des signes physiques d'expression binaire (présent/absent).

Des données de laboratoire mesurées à l'admission ont été également étudiées : elles comprenaient la numération de la formule sanguine et des examens biologiques sanguins. L'hématocrite était également présenté avec des valeurs dichotomisées à partir de valeurs seuils définies par les distributions issues des normes de laboratoire ajustées sur l'âge.

### Évaluation de l'état nutritionnel

Les indicateurs anthropométriques (rapport entre le poids (P) et la taille (T) chez l'enfant de moins de 2 ans et index de masse corporelle (IMC =  $P/T^2$ ) par rapport à l'âge et au sexe chez l'enfant de plus de 2 ans) ont été mesurés puis analysés par le logiciel Epi Info 2002. En cas de valeur d'un indicateur située en dessous du 10<sup>e</sup> percentile des valeurs de normalité, les enfants étaient considérés comme atteints de malnutrition aiguë.

### Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Epi Info 2002. Pour déterminer et mesurer l'impact des facteurs associés et prédictifs de SCD/FDH, les tests de  $\chi^2$  ou de Fisher exact ont été utilisés pour analyser les co-variables binaires et le test du t de Student pour analyser les variables continues après éventuelle transformation en cas de distribution non normale. Une analyse multivariée par régression logistique pas à pas logarithmique a été réalisée pour hiérarchiser et modéliser les paramètres significatifs en analyse univariée.

### Résultats

Quatre-vingt-seize patients définis atteints de FDH selon les critères de diagnostic probable (degré I : 12, degré II : 37, degré III : 41, degré IV : 6) ont été sélectionnés. Parmi eux, 80 patients ont été confirmés atteints de fièvre dengue aiguë par un résultat positif au test sérologique Mac Elisa IgM vis-à-vis du virus de la dengue. Parmi ces 80 enfants, nous avons pu sélectionner 40 cas atteints de SCD/FDH (degré III : 35 et degré IV : 5) et 40 témoins atteints de FDH sans SCD (degré I : 7 et degré II : 33). Au cours de notre étude, il n'y a pas eu de survenue de décès chez les patients atteints de FDH.

### Description des caractères du syndrome de choc lié à la dengue

Dans notre série, le SCD/FDH est apparu à partir du quatrième jusqu'au septième jour après l'apparition de la fièvre. Ce syndrome a été rencontré le plus fréquemment au quatrième et cinquième jour (70 %). À compter du cinquième jour, plus l'enfant était atteint d'une fièvre sans survenue de choc pendant un temps élevé, moins il était à risque de survenue de choc ( $r = -0,94$ ).

En outre, la défervescence thermique était signe précurseur de stade critique chez les enfants atteints de FDH. En effet, 65 % (26/40) des enfants ont eu une défervescence thermique avant l'apparition du choc. En outre, 50 % des enfants atteints de choc ont été diagnostiqués au cours des deux jours suivant la défervescence. Néanmoins, le choc a pu survenir au cinquième jour avant et au quatrième jour après la défervescence, respectivement chez deux patients de notre série.

### Analyse univariée

Dans notre série, davantage de patients âgés de 7 à 12 ans ont été diagnostiqués avec un SCD/FDH (OR : 2,5 ; IC<sub>95</sub> % : 1,02-6,2 ;  $p = 0,04$ ). De plus, un enfant ayant une réinfection par le virus de la dengue avait un risque trois fois supérieur de survenue de choc (OR : 2,8 ; IC 95 % : 1,1-6,9 ;  $p = 0,025$ ). Néanmoins, les autres variables individuelles (genre, vaccination contre l'encéphalite japonaise B et état nutritionnel) n'avaient pas de contribution statistique significative entre les deux groupes de patients ( $p > 0,05$ ) (tableau I).

En analyse univariée des symptômes, des signes cliniques et des anomalies biologiques, les facteurs prédictifs de SCD/FDH regroupaient la notion de douleur abdominale (OR : 4; IC<sub>95</sub> % : 1,3-12,8; p = 0,01), une hépatomégalie de plus 1 cm (OR : 15; IC<sub>95</sub> % : 4-57; p < 0,0001), un état léthargique (OR : 7,6; IC<sub>95</sub> % : 2,6-22,4; p < 0,0001), un refroidissement des extrémités (OR : 2,8; IC<sub>95</sub> % : 1,1-6,9; p = 0,02), une acmé de taux d'hématocrite  $\geq$  50 % (OR : 7; IC<sub>95</sub> % : 2,3-21,5; p = 0,0003) et un taux de plaquettes  $\leq$  75 000 éléments par mm<sup>3</sup> (OR : 8,2; IC<sub>95</sub> % : 2,2-31,3; p = 0,0006). Les autres symptômes et signes cliniques n'avaient pas de valeur prédictive du choc (tableau II).

Tableau I.

## Répartition des variables individuelles en fonction du diagnostic de syndrome de choc lié à la dengue.

Frequency of individual variables, according to DSS diagnosis

variables	cas (n = 40)	témoins (n = 40)	OR** (IC <sub>95</sub> %)**	p
âge, moyenne (étendue), ans	8,5 (2-14)	8,5 (1-15)	-	NS§
groupe d'âge de 7-12 ans	24	15	2,5 (1,02-6,2)	0,04
genre masculin	21	22	0,9 (0,4-2,2)	NS
vaccination contre l'EJ B*	24	19	2 (0,8-5,1)	0,1
statut nutritionnel adéquat	24	31	0,4 (0,2-1,2)	NS
réinfection par le virus de la dengue	26	16	2,8 (1,1-6,9)	0,025

\* EJ B, encéphalite japonaise B.

\*\* OR, odds ratio

\*\*\* IC, intervalle de confiance

§ NS, comparaison statistique non significative

Tableau II.

## Répartition des symptômes, signes cliniques et valeurs biologiques associées à la survenue du SCD.

Frequency of symptoms described, physical signs at presentation and haematology values and results of univariate analysis for association between covariates and DSS

variables	cas (n = 40)	témoins (n = 40)	OR** (IC <sub>95</sub> %)**	p
nausées	22	25	0,8 (0,3-1,9)	NS§
vomissements	35	34	1,2 (0,3-4,4)	NS
diarrhée	7	9	0,7 (0,2-2,2)	NS
constipation	17	16	1,2 (0,5-2,8)	NS
trouble de conscience	4	4	1 (0,2-4,3)	NS
convulsion	1	2	0,5 (0,04-5,6)	NS
épistaxis	4	6	0,6 (0,2-2,4)	NS
gingivorragie	7	3	2,6 (0,6-10,9)	NS
hémorragie digestive	6	5	1,2 (0,3-4,4)	NS
hémoptysie	1	1	1 (0,06-16,6)	NS
état léthargique	34	17	7,6 (2,6-22,4)	< 0,0001
refroidissement des extrémités	24	14	2,8 (1,1-6,9)	0,02
douleur abdominale	35	24	4 (1,3-12,8)	0,01
hépatomégalie §	37	15	(4-57)	< 0,0001
acmé du taux d'Ht§§, moyenne (%)	49,5	45,5	-	0,0001
acmé du taux d'Ht $\geq$ 50 %	20	5	7 (2,3-21,5)	0,0003
taux de plaquettes, moyenne (éléments/mm <sup>3</sup> )	44975	67113	-	< 0,0001
taux de plaquettes $\leq$ 75 000/mm <sup>3</sup>	37	24	8,2 (2,2-31,3)	0,0006

\* Effectif, sauf pour acmé d'hématocrite, numération des plaquettes sanguines.

\*\* OR, odds ratio

\*\*\* IC, intervalle de confiance

§ NS, comparaison statistique non significative

§§ Ht, hématocrite

§ Débord hépatique supérieur à 1 cm

Tableau III.

## Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue du SCD.

Results of chosen features data alone multivariate model using logistic regression analysis

variables	OR*	(IC <sub>95</sub> %)**	p
groupe d'âge de 7 à 12 ans	2,9	(0,7-11,7)	NS§
état léthargique	15,8	(2,5-99)	0,003
refroidissement des extrémités	0,9	(0,2-4,5)	NS
douleur abdominale	2,2	(0,4-12)	NS
hépatomégalie	7,5	(1,3-43)	0,02
acmé du taux d'Ht $\geq$ 50 %	13,5	(2,1-85)	0,005
taux de plaquettes $\geq$ 75 000/mm <sup>3</sup>	2,4	(0,4-14)	NS
réinfection par le virus de la dengue	1,7	(0,4-6,6)	NS

\* OR, odds ratio

\*\* IC, intervalle de confiance

§ NS, comparaison statistique non significative

## Analyse multivariée

Dans le modèle final de régression logistique, les signes cliniques et biologiques associés de manière indépendante au SCD/FDH comprenaient un état léthargique (OR : 15,8; IC<sub>95</sub> % : 2,5-99; p = 0,003), une hépatomégalie (OR : 7,5; IC<sub>95</sub> % : 1,3-43; p = 0,02) et une acmé du taux d'hématocrite  $\geq$  50 % (OR : 13,5; IC<sub>95</sub> % : 2,1-85; p = 0,005) (tableau III).

## Discussion

## Âge

L'âge est un facteur de risque de fièvre dengue hémorragique sévère et de décès. En effet, la plupart des cas de syndrome de choc liés à la dengue sont observés chez les enfants âgés de moins de 10 ans (6). En termes de mécanisme, la perméabilité capillaire semble influencée par l'âge et le sexe (3). Chez l'enfant, la perméabilité capillaire est davantage dépendante de la production de cytokines que chez l'adulte, sans que l'on en connaisse le support (6). Elle est plus marquée dans les groupes d'âge les plus bas (3). Du point de vue épidémiologique, au cours de l'épidémie d'infection secondaire par le virus dengue 2 documentée à Cuba en 1981, le groupe d'âge vulnérable pour le syndrome de choc lié à la dengue était celui de 4 à 12 ans (12). Au sud du Vietnam, dans la province de Dong Nai, au cours de deux années de surveillance (entre mai 1996 et mai 1998), l'âge moyen des enfants atteints de syndrome de choc lié à la dengue était plus bas que celui des enfants atteints de dengue hémorragique sans choc (18). Dans notre série, le groupe d'âge de 7 à 12 ans a été significativement associé à la survenue de syndrome de choc lié à la dengue, même si nos résultats étaient limités par le faible nombre de patients inclus et soumis aux aléas de fluctuation d'échantillonnage.

## Activation immunitaire

Deux hypothèses sur la pathogenèse du SCD s'opposent ou se complètent, à savoir celle des « anticorps facilitants » (en rapport avec une exposition antérieure à un autre sérotype) et la théorie de différences de virulence entre les souches de virus.

D'autres *Flavivirus*, tels que le virus de l'encéphalite japonaise, et le virus Chikungunya coexistent avec le virus de la dengue en Asie du Sud-est et en Asie Orientale. De plus, au Vietnam, dans les années récentes, la vaccination contre l'encéphalite japonaise B est de plus en plus pratiquée. En effet, 54 % (43/80) des enfants dans notre série ont été vaccinés par le vaccin contre l'encéphalite japonaise B. D'après la théorie de l'immunisation séquentielle de SB Halstead, la stimulation antigénique supplémentaire par des antigènes *Flavivirus* aurait pu entraîner une production accrue d'anticorps facilitants (4, 8). Il en résulte les conditions suffisantes à l'installation d'un choc hypovolémique chez les enfants, de mécanisme immunopathologique partiellement élucidé. Cependant, nos observations ont suggéré que la notion de vaccination contre l'encéphalite japonaise B n'était pas un facteur associé au choc hypovolémique. Dans notre série, l'infection secondaire par le virus dengue était associée à un risque trois fois plus élevé de syndrome de choc associé à la dengue chez les enfants âgés de 1 à 15 ans.

En Thaïlande, la réinfection par la dengue-2 survenue après une primo-infection par un sérotype dengue-1, dengue-3 ou dengue-4 était également associée à l'installation du choc chez les enfants (19, 21). En outre, à Cuba, la réinfection par le

sérotype dengue-2 a également provoqué un tableau clinique plus sévère que lors de la primo-infection. En effet, dans le contexte de Cuba, après la pandémie de dengue-1 en 1977, la pandémie de dengue-2 en 1981 a entraîné 344 203 cas de dengue hémorragique, dont 10 312 cas de syndrome de choc et 158 décès (6, 16). Donc, les données issues de notre série au Vietnam sont concordantes avec ces résultats. Il y avait une association robuste entre le syndrome de choc lié à la dengue et la réinfection chez les enfants âgés de plus de 1 an.

Néanmoins, dans notre série, un syndrome de choc lié à la dengue a pu survenir non seulement chez les enfants atteints de réinfection, mais aussi chez des enfants atteints de primo-infection. En effet, 35 % des enfants atteints du syndrome de choc ont eu une dengue de primo-infection. La physiopathologie de cette situation clinique est controversée. Dans ce contexte, en 1974 et en Thaïlande, chez 114 enfants atteints de dengue hémorragique et pris en charge en milieu hospitalier, 40 % des patients étaient atteints de syndrome de choc, dont 7 enfants âgés de 4 à 12 ans à la suite d'une primo-infection. Dans cette série, les patients atteints de choc à la suite de primo-infection par la dengue avaient une concentration sérique anormalement basse du complément C<sub>3</sub> (20). Ainsi, le syndrome de choc associé à la dengue pourrait survenir chez des enfants atteints de primo-infection par le virus de la dengue, avec une situation physiopathologique de consommation du complément. En outre, du point de vue de l'immunologie, l'élévation de TNF- $\alpha$ , de l'interleukine-6 (IL-6) et de l'interleukine-8 (IL-8) était significativement associée au SCD/FDH (9, 11). La concentration de l'IL-6 et de l'IL-8 avait une corrélation positive avec l'extravasation plasmatique (9, 11). De plus, chez les enfants atteints du syndrome de choc, la concentration sérique la plus haute de TNF- $\alpha$  et de IL-6 a été trouvée à partir du 3<sup>e</sup> jour jusqu'au 5<sup>e</sup> jour, puis a diminué à partir du 6<sup>e</sup> jour après l'apparition de la fièvre (9). Dans notre série, le SCD/FDH est apparu le plus fréquemment au cours du quatrième et du cinquième jour après l'apparition de la fièvre. En outre, le rôle de facteurs d'activation des cellules endothéliales (sVCAM-1) à l'origine de l'extravasation plasmatique et du choc hypovolémique a été largement suspecté. En effet, en Polynésie française, il y avait une association significative entre la concentration sanguine de sVCAM-1 et la fièvre dengue hémorragique, dans laquelle une extravasation plasmatique est déjà présente (15).

### Signes cliniques prédictifs de choc

Dans notre étude, la présence d'une douleur abdominale, d'une hépatomégalie, d'un état léthargique, de refroidissement des extrémités, de valeurs du taux d'hématocrite dépassant 50 % et d'une numération des plaquettes sanguines inférieure au seuil de 75 000 éléments/mm<sup>3</sup> a été significativement associée au choc. Dans la province de Dong Nai, un taux d'hématocrite  $\geq$  50 % a été également associé à la survenue d'un choc (18). Ces résultats confirment la recommandation de l'OMS dans la prise en charge de la fièvre dengue hémorragique (16, 17). Les enfants exprimant ces symptômes, ces signes physiques ou ces données biologiques sont à risque d'évolution vers un état de choc, en particulier en cas de retard d'une prise en charge adéquate. Par-delà l'indication de l'hospitalisation, il convient de réaliser une surveillance stricte, comprenant la pose d'une voie veineuse. La procédure édictée par l'OMS est adaptée à une prise en charge efficace, raisonnée et éprouvée (16, 17).

## Conclusion

Il est recommandé de surveiller strictement les patients atteints de dengue en cas d'objectivation d'indicateurs tels qu'un âge de 7 à 12 ans, une réinfection par le virus de la dengue, une présence de douleur abdominale, une hépatomégalie, un état léthargique, un refroidissement des extrémités, une valeur du taux d'hématocrite supérieure à 50 %, une numération de plaquettes inférieure à 75 000 éléments/mm<sup>3</sup>. La mesure d'hématocrite reste un examen de laboratoire de base, pouvant de plus être pratiquée facilement en très peu de temps et dont la généralisation devrait être désormais appliquée au sein des services accueillant les patients atteints de fièvre dengue hémorragique, y compris dans les centres de santé de district ou de quartier où cet examen reste parfois non prescrit ou de résultat retardé, afin d'améliorer la qualité de la surveillance et de la prise en charge de ces patients.

## Références bibliographiques

- BRAVO JR, GUZMAN MG & KOURI GP – Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987, **81**, 816-820.
- DUANE JG – Dengue and Dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*, 1998, **11**, 480-496.
- GAMBLE J, BETHELL D, DAY NP, LOC PP, PHU NH *et al.* – Age-related changes in micro-vascular permeability: A significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clin Sci (London)*, 2000, **98**, 211-216.
- HALSTEAD SB – Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*, 1988, **239**, 476-481.
- HALSTEAD SB – Pathophysiology and pathogenesis of DHF. Monograph on Dengue/DHF. WHO, Regional publication, SEARO 1993, **22**, 80-103.
- HALSTEAD SB – Epidemiology of dengue and DHF. *Cab International Colorado*, 1997, 23-44.
- HALSTEAD SB – Dengue. In: Donald Armstrong (eds), *Infectious disease*, 2000, 6.34.31-6.34.34.
- HALSTEAD SB, HEINZ FX, BARRETT AD & ROEHRIG JT – Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. *Vaccine*, 2005, **23**, 849-856.
- HOBER D, POLI L, ROBLIN B, GESTAS P, CHUNGUE E *et al.* – Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in dengue-infected patients. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **48**, 324-331.
- INNIS BL, NISALAK A, NIMMANNITYA S, KUSALERDCHARIYA S, CHONGSWASDI V *et al.* – An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where Dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg*, 1989, **40**, 418-427.
- JUFFRIE M, VAN DER MEER GM, HACK CE, HAASNOOT K, SUTARYO *et al.* – Inflammatory Mediators in Dengue Virus Infection in Children: Interleukin-8 and Its Relationship to Neutrophil Degranulation. *Infect Immun*, 2000, **68**, 702-707.
- KOURI GP, GUZMAN MG & BRAVO JR – DHF/DSS: Lessons from Cuban epidemic. *Bull Organ Mond Santé*, 1989, **67**, 375-380.
- KUNO G, GOMEZ I & GUBLER DJ – Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg*, 1987, **36**, 153-159.
- KUNO G, GOMEZ I & GUBLER DJ – An ELISA procedure for the diagnosis of Dengue infections. *J Virol Methods*, 1991, **33**, 101-113.

15. MURGUE B, CASSAR O & DEPARIS X – Plasma concentrations of sVCAM-1 and severity of dengue infections. *J Med Virol*, 2001, **65**, 97-104.
16. ORG MOND SANTÉ – *Dengue Hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2<sup>nd</sup> edition*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 1997. 92p.
17. ORG MOND SANTÉ – *Guidelines for treatment of dengue Fever/dengue hemorrhagic fever in small hospitals*. New Delhi: World Health Organisation Regional office for South-East Asia, 1999. 33p.
18. PHUONG CXT, NHAN NT, KNEEN R, THUY PTT, THIEN CV *et al.* – Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the WHO classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg*, 2004, **70**, 172-179.
19. SANGKAWIBHA N, ROJANASUPHOT S, AHANDRIK S, VIRIYA-PONGSE S, JATANASEN S *et al.* – Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*, 1984, **120**, 653-669.
20. SCOTT RM, NIMMANNITYA S, BANCROFT WH & MANSUWAN P – Shock syndrome in primary dengue infection. *Am J Trop Med Hyg*, 1976, **25**, 866-874.
21. THEIN S, AUNG MM, SHWE TN, AYE M, ZAW A *et al.* – Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **56**, 566-572.