

Dengue

M.Carles *relecture* A.Cabie, C.Gourjault, L.Epelboin

La dengue fait partie du groupe des fièvres hémorragiques virales, pathologies émergentes en lien avec les activités humaines et les modifications climatiques. L'appellation dengue hémorragique est abandonnée au profit de dengue sévère (OMS 2009). L'augmentation de fréquence des épidémies, la diffusion vers les zones géographiques antérieurement exemptes de la maladie et l'extension des régions compatibles avec la prolifération des vecteurs, font de la dengue une préoccupation de santé publique en Europe.

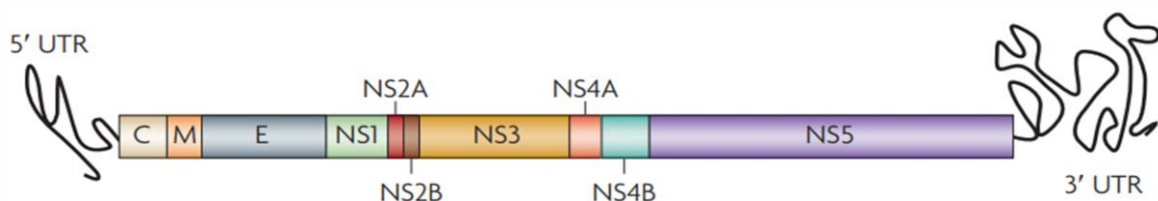
1. Pathogène et vecteur

1.1. Structure du génome

Le virus de la dengue (DENgue Virus DENV), récemment renommé par l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) *Orthoflavivirus denguei* appartient à la famille des *Flaviviridae* qui comprend les virus de l'encéphalite japonaise (Japanese Encephalitis virus JEV), virus du Nil de l'Ouest (West Nile virus WNV), fièvre jaune (Yellow fever virus YFV), Zika (ZIKV), encéphalite Saint Louis (Saint Louis Encephalitis virus SLEV) et encéphalites à tiques (tick-borne encephalitis virus TBEV).

Le virion comprend une particule sphérique de 40-50 nm de diamètre, avec une bicouche lipidique constituant l'enveloppe. C'est un virus ARN simple brin (figure 1)¹.

Figure 1 : Génome du virus de la dengue. Virus ARN monobrin. L'ORF (open reading frame) simple encode pour trois protéines structurales (capside (C), membrane (M) et enveloppe (E)) et sept protéines non structurales (NS = non-structural) (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5).



1.2. Structure antigénique et réponse immunitaire

Une particularité du virus de la dengue réside dans l'existence de quatre sérotypes DENV-1, DENV-2, DENV-3, et DENV-4, génétiquement proches mais antigéniquement distincts.

De ce fait, si l'infection primaire permet la constitution d'une immunité solide vis-à-vis du sérotype impliqué, l'absence d'immunité croisée permet le développement d'une dengue secondaire de sérotype différent. Ainsi la dengue est immunisante vis-à-vis du sérotype concerné mais ne prévient pas une récurrence de dengue avec un sérotype différent.

De plus, la dengue secondaire se traduit fréquemment (mais non systématiquement) par une forme clinique plus sévère. Ceci est dû à l'augmentation de la réplication virale liée au phénomène d'anticorps facilitants (antibody dependent enhancement ADE)² : à une concentration donnée, les anticorps hétérotypiques se lient mais ne neutralisent pas les virions de sérotype différent de la souche initiale. Ces complexes immuns viraux sont reconnus par les récepteurs Fcγ, FcγR qui reconnaissent la partie constante Fc d'isotypes spécifiques d'IgG, facilitant l'entrée et la réplication du virus dans les cellules immunitaires cibles. Cela déclenche une cascade immunitaire qui entraîne une forme sévère. En revanche, des concentrations d'anticorps plus élevées neutralisent efficacement les virions. Ce mécanisme a été montré *in vitro* puis vérifié chez l'humain (voir figure 2)².

En cas de dengue post-secondaire, c'est-à-dire les 3^{èmes} et 4^{èmes} épisodes, la réponse immunitaire plus efficace (taux d'anticorps plus élevé) induit des formes cliniques habituellement modérées.

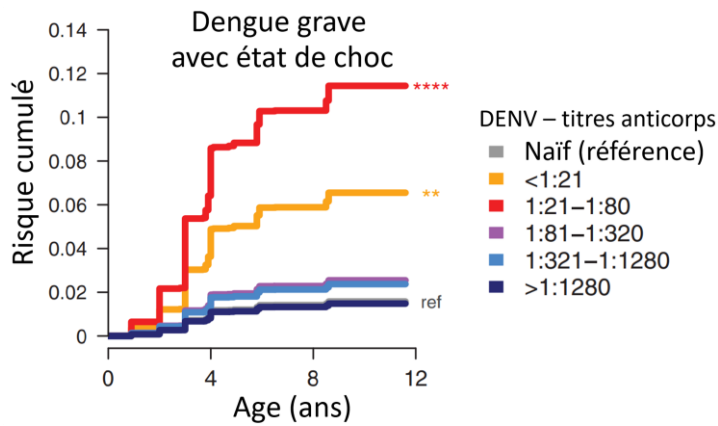


Figure 2 : risque de dengue sévère selon le taux d'anticorps préalable (d'après ²). Cohorte pédiatrique en zone endémique avec dosages préalables des anticorps AC-DENV et suivi des cas de dengue. Le risque de dengue avec état de choc est majoré pour les faibles taux d'AC-DENV, en comparaison des enfants naïfs (référence) ou ayant un taux élevé d'AC-DENV (>1 :80).

1.3. Vecteurs

La dengue est une infection à transmission vectorielle, il n'y a donc pas de risque de transmission interhumaine directe. Des cas de transmission materno-fœtale ou post-transfusionnelle ont été rapportés^{3,4}. Le tropisme cellulaire du virus (incomplètement connu, en particulier du fait de l'absence de modèle animal) est essentiellement dirigé vers les cellules du système immunitaire, les hépatocytes et les cellules endothéliales vasculaires⁵. De ce fait les formes sévères de la maladie associent une dysfonction endothéliale vasculaire et des troubles de la coagulation.

Le virus DENV est transmis à la fois dans les zones urbaines (cycle de transmission humaine) et dans les zones forestières (cycle de transmission sylvatique). Ces deux cycles de transmission sont différents d'un point de vue écologique et évolutif : la transmission humaine a comme principaux vecteurs les moustiques *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*), *Ae. albopictus* (appelé moustique tigre) et *Ae. polynesiensis*. En revanche, le cycle de transmission sylvatique se situe en Asie du Sud-Est et en Afrique de l'Ouest, où les principaux vecteurs sont *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer* et *Ae. taylori*⁶.

Alors qu'*Ae. aegypti* est le vecteur principal dans les Amériques, *Ae. albopictus* prédomine en Europe (et à la Réunion). Les caractéristiques particulières d'*Ae. albopictus* en terme de plasticité physiologique et écologique⁷ explique sa diffusion rapide en Europe, aidée par les évolutions climatiques.

NB : Le virus de la dengue est classé agent biologique de Classe 3 (article R. 4421-2 du Code du travail) c'est-à-dire pouvant entraîner une pathologie humaine grave et une propagation dans la collectivité, imposant lors de la mise en culture de disposer d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (Haut conseil de la santé publique. Stratégie de diagnostic biologique de la dengue. Paris : HCSP ; 2011).

Points essentiels :

- Arbovirus ARN dont 4 sérotypes sont identifiés DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4
- Absence d'immunité croisée entre les sérotypes, avec possibilité de dengue secondaire et post-secondaire
- Maladie vectorielle nécessitant un moustique de la famille *Aedes* : *Ae. albopictus* ou *Ae. aegypti*
- Pas de contamination interhumaine directe, contamination materno-fœtale ou post transfusionnelle possibles

2. Epidémiologie

L'épidémiologie de la dengue est modulée par divers paramètres :

- la physiopathologie de l'infection humaine : durée de la virémie (qui débute avant les symptômes et peut durer plus d'une semaine) et fréquence des formes asymptomatiques, ce qui facilite l'importation du pathogène et les épidémies autochtones hors zones endémiques

- les conditions environnementales nécessaires aux vecteurs (s'étendant hors des zones dites classiquement « tropicales », en lien avec les modifications climatiques)
- les activités humaines, en lien avec le commerce et le tourisme ou avec les migrations

2.1. A l'échelle mondiale.

La dengue touche l'ensemble des continents et près de la moitié de la population mondiale y est exposée. Plus de 50 millions de cas annuels sont répertoriés⁸. L'Amérique du sud déclare le plus de cas (Brésil et Pérou les plus touchés), l'Asie est le deuxième continent le plus concerné et l'Afrique est fortement touchée mais avec une sous-déclaration du nombre de cas ([dengue worldwide overview \(europa.eu\)](#) ECDC, 23/08/2023).

2.2. A l'échelle européenne.

Dans les pays tempérés, il faut distinguer la dengue selon qu'elle est autochtone (foyer endémique viral local) ou d'importation (cas index provenant d'une zone d'endémie).

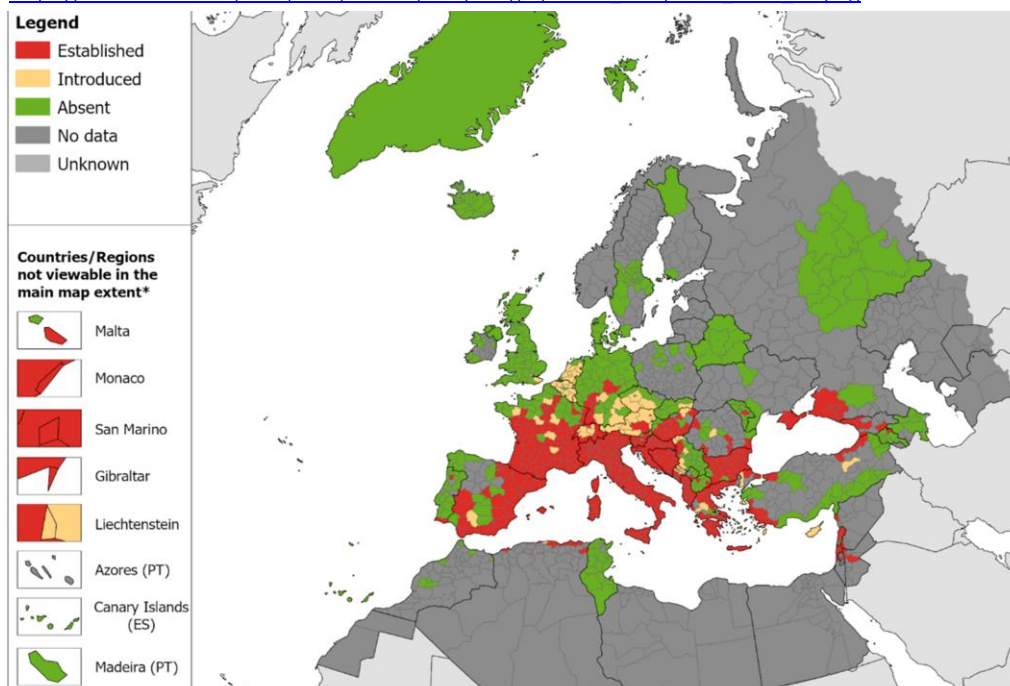
L'épidémiologie de la dengue en Europe correspond aux zones géographiques où prolifère *Ae. albopictus*. La présence d'*Ae. albopictus* est bien la condition requise pour de nouvelles émergences de la dengue. A titre d'exemple, la carte mise à jour d'août 2023 (figure 3) rapportant les zones où *Ae. albopictus* s'est établi et les régions d'introduction récente en Europe montre la présence du vecteur de la dengue dans la moitié sud de l'Europe en été (zones rouges et jaunes sur le graphique). Cette situation est propice à l'émergence de foyers de dengue autochtone.

2.3. En France

En France, la question de la dengue se pose dans les régions ultramarines où la dengue sévit sur un mode endémo-épidémique (Antilles françaises, Guyane, Réunion, Mayotte, Nouvelle-Calédonie, Polynésie française et autres îles françaises de l'Océan Pacifique) variables d'une année à l'autre⁹. Les poussées épidémiques des Antilles se traduisent par une augmentation des cas d'importations en France hexagonale : en 2023 Guadeloupe et Martinique ont été les principaux pourvoyeurs des 1015 cas de dengue d'importation rapportés par Santé Publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/>

Figure 3 : cartographie européenne de la diffusion d'*Aedes albopictus*, août 2023

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/images/Aedes_albopictus_2023_08.png



[chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2023.](#)

Les cas autochtones en France hexagonale sont favorisés par les évolutions climatiques. Ainsi, en 2022 plusieurs foyers de dengue autochtones ont été rapportés pour un total de 65 cas dont la majorité dans le sud-est de la France (Var et Alpes Maritimes). Si un tel niveau n'a jamais été atteint en France et peut être relié à un été particulièrement chaud et dans une région avec d'importants mouvements de population en rapport avec le tourisme et les migrations, cette poussée épidémique autochtone illustre le risque associé aux évolutions climatiques pour ce pathogène¹⁰.

Ces données montrent que le risque de contracter la dengue augmente en France au fil des années et en lien avec les évolutions climatiques. Les épisodes prolongés de grande chaleur sont et seront des périodes de vigilance vis-à-vis de l'émergence de cas autochtones de dengue.

Points essentiels :

- La dengue touche tous les continents, en zone intertropicale majoritairement
- L'extension vers les zones dites tempérées s'accélère, en lien avec les changements climatiques
- La présence d'*Ae. albopictus* concerne aujourd'hui tout le sud de l'Europe continentale
- Les cas en France concernent les territoires ultramarins mais également la France hexagonale en été dans le sud en 2022 et 2023

3. Les formes cliniques

Plus de 50% des infections restent asymptomatiques. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent entre 4 et 7 jours après la piqûre infectante mais exceptionnellement jusqu'à 2 semaines après. Il s'agit d'un tableau clinique de syndrome pseudogrippal, c'est-à-dire sans signes respiratoires, pouvant associer diversement :

- Fièvre de début brutal
- Céphalées diffuses, et douleurs rétro orbitaires
- Nausées et/ou vomissements
- Arthralgies, lombalgies / myalgies
- Eruption maculopapuleuse transitoire (figure 4), qui peut se généraliser en phase de récupération (thorax, abdomen)



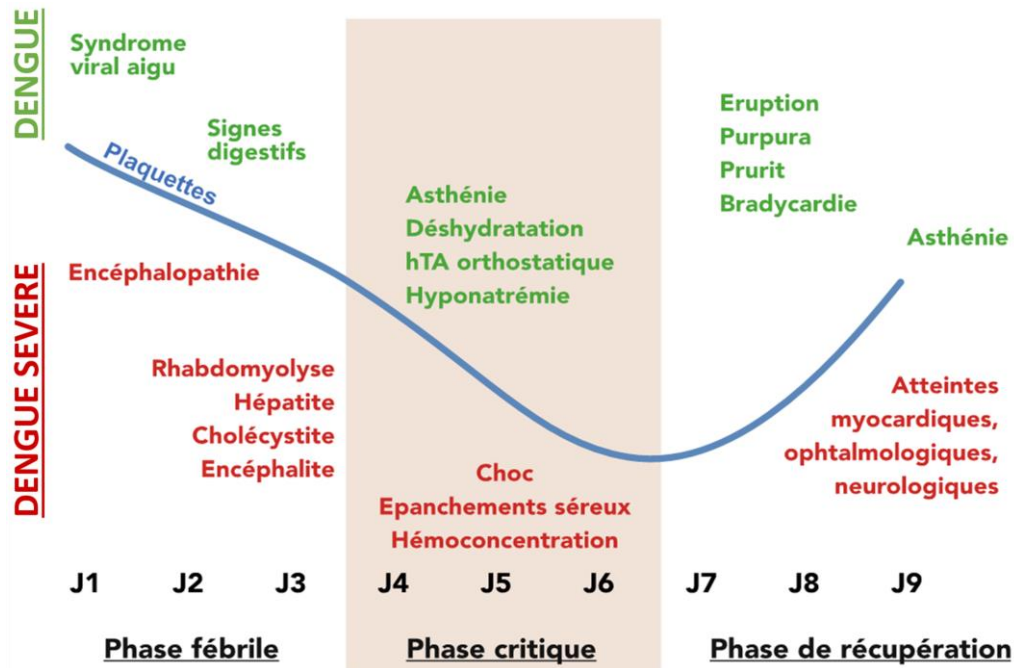
Figure 4 : rash maculopapuleux au cours d'une dengue non compliquée. Effacement à la vitropression. (Photo fournie par P.Del Giudice)

Plus rarement des hémorragies mineures peuvent être présentes (conjonctivales, gingivorragies au brossage des dents, purpura pétéchial des membres inférieurs...). Une asthénie intense accompagne souvent ces symptômes. La définition clinique de l'OMS est basée sur l'association d'une fièvre avec au moins deux symptômes associés (parmi ceux listés ci-dessus) et une leucopénie¹¹.

D'autres anomalies sont fréquemment présentes : lymphopénie, neutropénie, cytolyse modérée, allongement du TCA¹². Une élévation de la CRP supérieure à 50 mg/l doit faire évoquer un autre diagnostic ou une co-infection.

La résolution clinique se fait en une dizaine de jours au plus, mais l'asthénie post infectieuse peut persister plusieurs semaines. La mortalité brute toutes formes confondues est inférieure à 1/1000. L'évolution clinique de la dengue peut se synthétiser en 3 phases (fébrile, critique et récupération) selon qu'il s'agisse de formes modérées ou formes sévères (figure 5).

Figure 5 : les 3 phases cliniques de la dengue



Les situations à risque de dengue sévère sont la grossesse (en particulier au troisième trimestre), les âges extrêmes (âge < 2 ans, grand âge), les pathologies chroniques comme le diabète, l'obésité, l'insuffisance cardiaque, l'asthme, les hépatopathies chroniques et les syndromes drépanocytaires majeurs : SS, SC ou S Béta-thalassémie (entachés d'une surmortalité significative).

L'évolution vers les complications mettant en jeu le pronostic vital est appelée dengue sévère¹¹. Elle survient dans moins de 5% des formes symptomatiques, vers le 3-4^{ème} jours d'évolution. La dengue sévère correspond le plus fréquemment à un syndrome de fuite plasmatique qui peut évoluer vers l'état de choc (« *dengue shock syndrome* »). Des formes sévères principalement hémorragiques ou à composante principale neurologique ou hépatique, sans syndrome de fuite capillaire sont possibles. Le plus souvent le syndrome de fuite plasmatique débute par des signes d'alerte (définis en 2009 par l'OMS) : douleurs abdominales persistantes et d'intensité croissante, vomissements persistants, épanchements séreux, hémorragies muqueuses ne cédant pas spontanément, agitation ou somnolence, hépatomégalie, baisse rapide des plaquettes associée à une élévation de l'hématocrite. La prise en charge en réanimation n'empêche pas une lourde mortalité pouvant aller jusqu'à plus de 40%¹³.

Points essentiels :

- Plus de 50% des infections par DENV sont asymptomatiques
- La forme commune est un syndrome pseudogrippal (absence de signes respiratoires) avec fièvre élevée, douleurs multiples, asthénie intense, nausées/vomissements et un rash
- La thrombopénie est un signe biologique d'appel devant faire évoquer le diagnostic devant un tableau clinique et des éléments contextuels évocateurs
- Les signes d'alerte d'une évolution vers la dengue sévère (<5%) sont : douleurs abdominales, vomissements, altération de la vigilance et saignements des muqueuses



4. Le diagnostic microbiologique : moyens et aspects pratiques

4.1. Test antigénique

La technique de détection directe du virus par recherche de l'antigène NS1 (AgNS1) permet un test rapide d'orientation diagnostique (TROD). L'intérêt du test direct (AgNS1) est d'être positif précocement pendant la phase virémique, mais souffre d'un défaut de sensibilité et ne permet pas d'identifier le sérotype.

4.2. Sérologie

Les tests indirects de détection des anticorps produits lors de l'infection virale (sérologie) : tests immuno-enzymatiques, tels que la capture d'IgM (ELISA) à la phase précoce, et les tests indirects IgG. La recherche d'anticorps est sujette au risque de faux négatifs à la phase très précoce (3-5 jours de délai d'apparition des anticorps) et au risque de faux positifs par réaction croisée ou infection antérieure. Les tests sérologiques en zone d'endémie sont donc de moindre intérêt diagnostique dans la mesure où une partie de la population est positive (infection ancienne diagnostiquée ou non).

La vaccination fièvre jaune induit une sérologie dengue faussement positive, par réactivité croisée entre flavivirus¹⁴. Un test de confirmation par neutralisation anticorps peut être envisagé si besoin, afin d'identifier le virus impliqué, test réalisé par le CNR.

4.3. Reverse Transcriptase PCR (RT-PCR)¹⁵

C'est la technique de référence pour le diagnostic par amplification du génome viral. Cette technique est sensible et spécifique (identification des différents sérotypes), positive à la phase précoce (virémie) et dont la principale limite est sa disponibilité selon les laboratoires. Le développement de dispositifs tout-en-un qui font simultanément extraction et purification des acides nucléiques, amplification PCR, le tout pour des échantillons de faible concentration virale, fait de la RT-PCR la méthode diagnostique de référence. De plus, la disponibilité de panels PCR (PCR multiplex) permet en période épidémique une approche « syndromique » qui vise à rechercher les diagnostics différentiels sur un seul prélèvement. Dans les pays à ressources limitées, la RT-PCR (et encore plus les panels PCR) reste une technique onéreuse et requérant des compétences souvent indisponibles. Des techniques alternatives appelées technologies d'amplification isothermes constituent une voie de développement pour les pays à ressources limitées pour un diagnostic rapide, performant et de coût réduit : programme REASSURED (Real-time connectivity, Ease specimen collection, Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid, Equipment-free, Delivered)¹⁶.

4.4. Culture virale

Elle est effectuée dans les laboratoires de sécurité biologique de niveau 3, est réalisée dans le cadre de projets de recherche et ne constitue pas un outil du diagnostic usuel. La culture de souches virales est nécessaire pour les tests de neutralisation.

4.5. Approche pragmatique du diagnostic

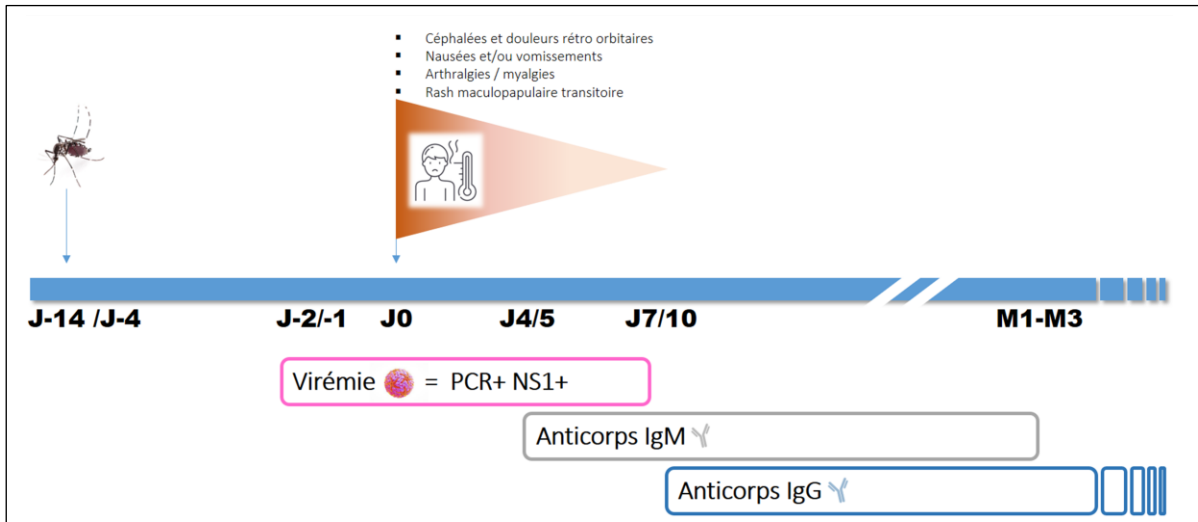
Les recommandations de la Haute Autorité de Santé ([Texte court dengue VD \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-infectieuses/dengue)) précisent que la suspicion de dengue se pose dans deux situations :

- symptomatologie évocatrice chez un patient revenant d'une zone touchée par la dengue
- symptomatologie évocatrice chez un patient se trouvant dans une des zones d'activité du vecteur pendant la période d'activité du vecteur

La stratégie diagnostique doit prendre en compte la date de début des symptômes (figure 6) :

- à la phase clinique précoce jusqu'au 5^{ème} jour des symptômes par la réalisation d'une PCR
- entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour des symptômes, PCR et sérologie pour recherche d'IgM
- au-delà de la première semaine, la sérologie seule est indiquée

Figure 6 : cinétique de la virémie et de la réponse anticorps au cours de la dengue non compliquée



Place de l'AgNS1 :

- De moindre sensibilité que la PCR, il est utilisé comme argument diagnostique en situation épidémique jusqu'au 5^{ème} jour des symptômes. S'il est négatif, l'élimination du diagnostic nécessite la réalisation d'une PCR et d'une sérologie.
- Pour le diagnostic de cas sporadiques, PCR et sérologie sont privilégiées, si la détection de l'AgNS1 est réalisée et revient positive, une confirmation par PCR et/ou sérologie est nécessaire.

Points essentiels :

- Le diagnostic virologique à la phase aiguë repose sur la RT-PCR
- La sérologie IgM permettent le diagnostic à partir du 5^{ème} jour d'évolution sauf en cas de dengue secondaire, au cours de laquelle ils se positivement plus tôt

de J0 à J5 : PCR seule

de J5 à J7 inclus : PCR et sérologie

après J7 : sérologie seule

En zone/période épidémique : Ag NS1, de J0 à J5. Si négatif → PCR et/ou sérologie

Hors zone/période épidémique : Pas Ag NS1. Si fait positif → PCR et/ou sérologie

5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est strictement symptomatique, il n'existe à ce jour aucun antiviral ayant démontré son efficacité¹⁷. Le traitement de l'épisode aigu non compliqué est antipyrétique et antalgique en évitant les molécules pouvant augmenter le risque hémorragique : acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens et prenant en compte le risque d'aggravation de l'atteinte hépatique (cytolyse) par une prise excessive de paracétamol (seuil empirique de 4g/24h).

Il faut insister sur les mesures de prévention de la transmission chez le patient en phase virémique par l'utilisation de moustiquaires et de répulsifs.

La dengue sévère procède des thérapeutiques symptomatiques de réanimation au premier plan desquelles la correction de l'hypovolémie par l'apport de cristaalloïdes sur des objectifs de stabilisation hémodynamique. Le suivi de l'hématocrite et marqueurs de spoliation sanguine et des marqueurs usuels d'hypoperfusion d'organe, tels que le lactate veineux ou artériel ou encore le temps de recoloration cutané distal^{18,19}, sont les premiers temps de la mise en œuvre des mesures de réanimation²⁰.



6. Prévention et lutte antivectorielle

6.1. Vaccination

Il existe à ce jour deux vaccins vivants atténués tétravalents (Dengvaxia®, SANOFI et Qdenga®, TAKEDA), validés au niveau européen. L'efficacité clinique de la vaccination chez l'enfant jusqu'à 16 ans montre des résultats variables selon le statut sérologique dengue au moment de la vaccination²¹ :

- Séropositif : efficace (environ 70-75%) pour la prévention des dengues virologiquement confirmées tous âges confondus et prévention des hospitalisations et formes sévères.
- Séronégatif : peu ou non efficace pour la prévention des dengues virologiquement confirmées tous âges confondus et augmentation potentielle des hospitalisations et formes sévères

Les recommandations françaises actuelles positionnent le vaccin pour la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 uniquement chez les sujets âgés de 6 à 45 ans avec antécédent de dengue et vivant dans des zones d'endémie (Avis HAS 07/12/2021 - <https://www.has-sante.fr/>). **Il n'y a pas d'indication pour le voyageur.**

Concernant le vaccin Qdenga®, un avis de l'HAS pour la commercialisation en France est attendu pour juin 2024. Le vaccin a l'AMM en Belgique, avec une indication à partir de l'âge de 4 ans.

6.2. Prévention individuelle vis-à-vis du vecteur

Le moustique tigre a une activité essentiellement diurne. Les mesures de protection en période estivale comprennent les éléments suivants :

- Limiter les zones cutanées découvertes
- Utiliser des moustiquaires, imprégnées de répulsif, pour les périodes de sommeil diurne
- Poser des écrans anti-insectes sur les fenêtres
- Utiliser des répulsifs contre les moustiques (contenant du DEET, de l'icaridine ou de l'IR3535), serpentins fumigènes, diffuseurs

NB : éviter les vêtements imprégnés de répulsifs en raison du risque potentiel de toxicité

6.3. Lutte anti vectorielle

Ceci comprend deux aspects : réduction de la concentration vectorielle et prévention par la destruction des gîtes larvaires, particulièrement à proximité des habitations.

Les actions dans le périmètre d'habitation visent à éviter les zones de stagnation d'eau : capsule, coupelle ou équivalent, et à nettoyer les déchets des plantes et les déchets non dégradables.

Les actions au niveau d'un territoire comprennent :

- Élimination des déchets par les services municipaux
- Entretien des caniveaux, des zones humides, etc...
- Pulvérisation/épandages : *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti)
- Pulvérisation d'insecticides « imagocides » : pyréthrinoïdes

Les actions de démoustication sont menées en France par l'EID (Entente Interdépartementale pour la démoustication) : EID Méditerranée, EID Atlantique et EID Rhône-Alpes. Elles ont pour missions de lutter contre la prolifération des espèces de moustiques nuisibles et de gérer les espaces naturels humides. En lien avec les ARS et les préfetures, l'EID intervient pour effectuer des campagnes de pulvérisation et épandages à l'échelle de zones urbaines ou rurales et de prévention (gestion des eaux stagnantes).

Points essentiels :

- Le traitement est purement symptomatique (aspirine et AINS à proscrire)
- La prévention des piqûres de moustiques est nécessaire pour la protection individuelle
- La vaccination est limitée aux personnes de 6 ans à 45 ans vivant en zones d'endémies et ayant eu une infection préalable (séropositifs)
- Toute situation permettant la stagnation d'eau doit être évitée (prévention individuelle)
- L'EID, organisme gouvernemental, agit en coordination avec les ARS pour traiter les zones de prolifération vectorielle

Références

1. Guzman, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 8, S7-16 (2010).
2. Katzelnick, L. C. et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* 358, 929–932 (2017).
3. Giménez-Richarte, Á. et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 16, e0010843 (2022).
4. Mazarin, N., Rosenthal, J.-M. & Devenge, J. [Mother-infant dengue transmission during the 2009-2010 dengue epidemic: report of four cases]. *Arch Pediatr* 21, 745–749 (2014).
5. Martina, B. E. E., Koraka, P. & Osterhaus, A. D. M. E. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev* 22, 564–581 (2009).
6. Chen, R. & Vasilakis, N. Dengue--quo tu et quo vadis? *Viruses* 3, 1562–1608 (2011).
7. Paupy, C., Delatte, H., Bagny, L., Corbel, V. & Fontenille, D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect* 11, 1177–1185 (2009).
8. Franklinos, L. H. V., Jones, K. E., Redding, D. W. & Abubakar, I. The effect of global change on mosquito-borne disease. *Lancet Infect Dis* 19, e302–e312 (2019).
9. Vincent, M. et al. From dengue outbreaks to endemicity: Reunion Island, France, 2018 to 2021. *Euro Surveill* 28, 2200769 (2023).
10. Cochet, A. et al. Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. *Euro Surveill* 27, 2200818 (2022).
11. Srikiatkachorn, A. et al. Dengue--how best to classify it. *Clin Infect Dis* 53, 563–567 (2011).
12. Epelboin, L. et al. Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 7, e2420 (2013).
13. Hsieh, C.-C. et al. A Cohort Study of Adult Patients with Severe Dengue in Taiwanese Intensive Care Units: The Elderly and APTT Prolongation Matter for Prognosis. *PLoS Negl Trop Dis* 11, e0005270 (2017).
14. Chan, K. R. et al. Serological cross-reactivity among common flaviviruses. *Front Cell Infect Microbiol* 12, 975398 (2022).
15. Varghese, J., De Silva, I. & Millar, D. S. Latest Advances in Arbovirus Diagnostics. *Microorganisms* 11, 1159 (2023).
16. Land, K. J., Boeras, D. I., Chen, X.-S., Ramsay, A. R. & Peeling, R. W. REASSURED diagnostics to inform disease control strategies, strengthen health systems and improve patient outcomes. *Nat Microbiol* 4, 46–54 (2019).
17. Low, J. G. H., Ooi, E. E. & Vasudevan, S. G. Current Status of Dengue Therapeutics Research and Development. *J Infect Dis* 215, S96–S102 (2017).
18. Thanachartwet, V. et al. Serum Procalcitonin and Peripheral Venous Lactate for Predicting Dengue Shock and/or Organ Failure: A Prospective Observational Study. *PLoS Negl Trop Dis* 10, e0004961 (2016).
19. Evans, L. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021).
20. Amin, P. et al. Dengue fever: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care* 43, 346–351 (2018).
21. Sridhar, S. et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med* 379, 327–340 (2018).