

Grossesse et arbovirus transmis par des moustiques : conséquences pathologiques pour la mère et l'enfant. Une revue générale.

A. Tran & C. Chastel

(1) Laboratoire de virologie, CHU de Brest. E-mail : adissa.minoui-tran@chu-brest.fr

(2) 3 rue Rouget-de-l'Isle, 29200 Brest. E-mail : chastelc@aol.com

Manuscrit n° 3246. "Santé publique". Reçu le 17 mars 2008. Accepté le 1^{er} juillet 2008.

Summary: Mosquito-borne arboviruses and pregnancy : pathological consequences for the mother and infant. A general review.

Vertical transmission of arboviruses, mainly those transmitted by mosquitoes, was considered for a long time as an exceptional event in pregnant women. However, during the recent years, as a result of the global upsurge of these viral infections, several surveys and reports clearly demonstrated that the resulting pathologies were increasing in both severity and frequency in endemic countries where pregnant women are at risk. In order to better assess such new epidemiological trends, the authors performed a general review as exhaustive as possible of the pathological consequences of the infection during pregnancy caused by the four dengue viruses and Japanese encephalitis, West Nile and Chikungunya viruses. At the therapeutic and preventive levels we are quite unarmed in the face of such severe accidents as their pathogenesis remains presently unclear.

Résumé :

Chez la femme enceinte, la transmission verticale d'arbovirus, en particulier ceux qui sont transmis par des moustiques, était considérée jusqu'à présent comme un phénomène rare. Mais depuis quelques années, avec la recrudescence mondiale de ces infections virales, plusieurs enquêtes et rapports ont montré que les pathologies qui en résultent étaient nettement en extension, tant par leur gravité que par leur fréquence, dans plusieurs pays où des femmes enceintes vivent ou peuvent se rendre. En vue de mieux appréhender cette situation épidémiologique nouvelle, les auteurs présentent une revue générale aussi exhaustive que possible du problème. Sont impliqués essentiellement les quatre virus de la dengue, celui de l'encéphalite japonaise, le virus West Nile et le virus Chikungunya. On est plutôt mal armé, sur les plans thérapeutique et prophylactique, contre ces accidents dont la pathogénie nous échappe encore en grande partie.

Introduction

En 1941, l'ophtalmologiste australien N. McAlister GREGG a établi pour la première fois un lien entre une maladie virale, une rubéole contractée par la mère durant sa grossesse, et l'apparition d'une cataracte congénitale chez son enfant (38). Depuis, on s'est rendu compte que de nombreux virus pouvaient entraîner des manifestations pathologiques graves au cours de la grossesse avec des conséquences plus ou moins marquées chez le fœtus et le nouveau-né. Parmi les plus récemment identifiés de ces virus, on compte les virus du sida et le virus grippal A H5N1 (39). De plus, quelques arbovirus avaient été reconnus capables de provoquer des infections materno-fœtales : les flavivirus de la dengue, les alphavirus des encéphalites équine américaines, le nairovirus de la fièvre hémorragique Congo-Crimée et le coltivirus de la fièvre à tiques du Colorado (20). Le pouvoir tératogène du phlebovirus de la fièvre de la Vallée du Rift n'est plus actuellement reconnu. Quant à la fièvre jaune, une redoutable infection tropicale due à un flavivirus, sa gravité (20 à 50 % de létalité) fait qu'elle ne peut que menacer la vie de la femme enceinte et du fœtus, comme c'est le cas dans toutes les fièvres hémorragiques virales (20).

Mais, depuis peu, de nouvelles observations de transmission materno-fœtales d'arbovirus, en particulier de ceux qui sont transmis par des moustiques, ont été rapportées. Elles concernent la dengue, l'encéphalite japonaise, les infections à virus West Nile aux États-Unis et, surtout, les infections à virus Chikungunya sur l'île de la Réunion (22). Or, ce type de pathogénie ne peut que s'étendre par suite de la recrudescence mondiale des arboviroses transmises par des moustiques et le fait que de plus en plus de femmes enceintes sont exposés dans leur pays d'origine ou se déplacent vers les zones d'endémie (51). La gravité et la fréquence de certaines de ces atteintes nous ont conduits à y consacrer une revue générale.

Impact de certaines arboviroses transmises par des moustiques sur le déroulement de la grossesse et son issue

La dengue

C'est la première arbovirose au plan mondial, par le nombre de sujets exposés et de malades, ainsi que par son extension géographique (84).

**mosquito
arboviruses
vertical transmission
pregnancy
dengue viruses
Japanese encephalitis virus
West Nile virus
Chikungunya virus
pathological consequences**

**moustiques
arbovirus
transmission verticale
grossesse
virus de la dengue
virus de l'encéphalite japonaise
virus West Nile
virus Chikungunya
conséquences pathologiques**

Bien que l'on en ait longtemps douté (47, 54), les quatre flavivirus de la dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 et DEN 4) sont capables de perturber la grossesse et de menacer la vie de l'enfant à naître.

C'est d'abord de Polynésie française que les premières observations convaincantes ont été rapportées. Au cours de l'épidémie de 1971 (DEN 2), caractérisée par l'apparition d'assez nombreuses formes hémorragiques, des hémorragies utérines suivies d'avortement ont été observées (55, 70). Toutefois, c'est lors de l'épidémie de 1989-1990 que les premiers cas virologiquement confirmés de transmission materno-fœtale d'un virus de la dengue (DEN 3) ont été décrits (64). Ils concernaient la fin de la grossesse, l'infection étant quasi simultanée chez la mère et chez le nouveau-né. Les mères avaient présenté de la fièvre, soit au moment de l'accouchement, soit quelques jours avant celui-ci. Dans deux observations, les bébés étaient des prématurés, alors que dans les autres cas, ils sont nés à terme. Tous étaient fébriles, thrombopéniques, cyanosés; ils présentaient des marbrures cutanées et leurs extrémités étaient froides. Une hépatomégalie fut notée quatre fois et deux nouveau-nés présentèrent des phénomènes hémorragiques (purpura, hémorragie gastrique). Le virus DEN 3 fut isolé du sang de deux bébés, mais jamais du sang de leurs mères chez lesquelles la réalité de l'infection fut prouvée par la sérologie. Deux fois, il s'agissait d'infections primaires et deux fois d'infections secondaires. La mortalité fut nulle chez les bébés comme chez leurs mères (64).

Ultérieurement, la réalité des infections transplacentaires des virus de la dengue fut largement confirmée dans d'autres régions endémiques du monde : Thaïlande (14, 25, 26, 41, 44, 60, 61, 62, 76, 79, 86), Malaisie (27), Guyane française (17, 18), Guadeloupe (9) et Bangladesh (3), mais avec toutefois des nuances parfois importantes dans la gravité des pathologies observées.

En Thaïlande, sur 13 cas décrits récemment, 11 provenaient de la mégapole de Bangkok. Dans l'ensemble, les observations faites chez les mères et les enfants thaïs se rapprochaient beaucoup de celles faites à Tahiti (64), bien que l'on ait eu à déplorer un décès chez un enfant (76). Les douze autres bébés ont survécu. Les mères se trouvaient très près du terme lorsqu'elles ont été infectées. Chez elles, la dengue était sérologiquement de type secondaire.

Chez les nouveau-nés, la maladie est apparue entre la 16^e heure et le 6^e jour après la naissance, se traduisant par de la fièvre, une hépatomégalie et une thrombopénie, plus ou moins sévère, pouvant durer jusqu'à 12 jours (86). Ils présentaient aussi des pétéchies, un hémocrite élevé et, plus rarement, des transaminases hépatiques perturbées. Trois enfants avaient un épanchement pleural droit. Le virus infectant, lorsqu'il a pu être isolé ou caractérisé par RT-PCR, était cinq fois un virus DEN 2, deux fois un virus DEN 1 et une fois un virus DEN 4.

La Thaïlande est un pays d'hyperendémie où de plus en plus de jeunes adultes (âgés de 14 à 34 ans), dont des femmes enceintes (14, 25, 26, 41, 60, 62, 76), sont à risque d'être infectés.

En Malaisie, autre pays de forte endémie, deux cas de transmission materno-fœtale, confirmés par le laboratoire, ont été répertoriés au cours de l'épidémie de 1996 (27). Chez l'une des mères, la maladie a été particulièrement sévère, nécessitant des perfusions de plasma frais congelé et l'administration de culots plaquettaires. Son enfant a développé à la naissance, une insuffisance rénale sévère, de la détresse respiratoire, une CIVD, et il est mort d'une hémorragie cérébrale au 6^e jour de sa vie. L'autre mère a fait une infection plus discrète, mais a donné naissance à un enfant thrombopénique qui a survécu. Dans les deux cas, il s'agissait d'infections par le virus DEN 2.

En Guyane française, on a publié des séries plus importantes de femmes enceintes exposées à la dengue (virus DEN 1 et

DEN 2), à différents moments de leur grossesse (17, 18). À partir de 38 cas de dengue maternelle prouvés par la sérologie, les conséquences suivantes ont été mises en évidence :

- pour la mère, menaces d'accouchement prématuré dans 55 % des cas et risque hémorragique majeur, notamment lorsqu'une césarienne s'est montrée nécessaire;
- pour le fœtus, prématurité dans 22 % des cas, 5 morts *in utero*, 4 cas de souffrance fœtale aiguë pendant le travail et deux cas de transmission mère-enfant, ce risque étant maximal lorsque la mère accouche peu après ou pendant l'épisode fébrile (18).

En Guadeloupe, deux cas de transmission materno-fœtale survenus en fin de grossesse ont été récemment décrits (9). Les tableaux cliniques et biologiques chez les enfants contaminés étaient en tous points comparables à ceux observés à Tahiti ou en Asie du Sud-est, avec en particulier une thrombopénie. Les deux nouveau-nés ont récupéré sans séquelles.

Les cas individuels ou les séries rapportés d'autres pays d'endémie ont apporté des résultats quelque peu différents.

À Cuba (32), à la suite de la très grave épidémie de 1981, due au virus DEN 2, il n'y a eu aucune conséquence pathologique pour les enfants nés de 59 mères infectées. Des résultats identiques ont été rapportés de Taïwan (24) et du Brésil (33).

Par contre, en Inde, à la suite d'infections survenues durant le premier trimestre de la gestation, lors de l'épidémie de 1989 (74), une importante augmentation du nombre des malformations du tube neural a été signalée, tandis que lors de celle de 2005, un seul enfant sur 8 est décédé d'arthrogrypose, une malformation congénitale très fréquente dans les arboviroses animales. Par ailleurs, au Sri Lanka (84), chez 26 femmes suivies de 2000 à 2004, il y a eu un avortement à la suite d'une dengue hémorragique survenue lors du premier trimestre de la gestation. En Colombie, lors de l'épidémie de 1998 (66), sur 22 nouveau-nés dont les mères avaient été atteintes, on a dénombré 3 prématurés, 3 cas de malformations congénitales plus ou moins complexes et 4 enfants de petit poids.

La prise en charge médicale et thérapeutique des mères comme des enfants ne diffère pas de celle qui est recommandée dans les autres cas de dengue (9, 41, 62, 76, 86), en gardant toutefois à l'esprit le fait que la césarienne pratiquée en cas de souffrance fœtale peut se compliquer d'hémorragies sévères, lors de l'intervention ou dans les suites opératoires (14, 78). Il n'existe aucun vaccin opérationnel ou antiviral utile. De plus on ne dispose pas d'un modèle expérimental susceptible de nous éclairer sur les étapes du franchissement placentaire par ces virus.

En définitive, si la transmission materno-fœtale des virus de la dengue est maintenant bien établie lorsque l'infection survient au voisinage du terme, la réalité d'avortements du premier trimestre ou de malformations congénitales reste à étayer par de nouvelles observations. Le virus DEN 2 a été le plus souvent identifié dans les infections sévères des mères et des nouveau-nés.

L'encéphalite japonaise

Chez la femme enceinte, les cas de transmission materno-fœtale du virus de l'encéphalite japonaise (JE) sont rares. Cette infection à flavivirus a pourtant une très large répartition géographique en Asie et entraîne de graves manifestations neurologiques, même si celles-ci ne surviennent que chez un sujet infecté sur 25 à 1 000 (23). Les cas de transmission mère-enfant ont été décrits pour la première fois en Inde, lors de deux épidémies ayant touché l'État de l'Uttar Pradesh, l'une en 1978 (23) et l'autre en 1980 (50).

Lors de la première de ces épidémies, responsable d'environ 1 100 décès, cinq femmes enceintes furent hospitalisées avec le diagnostic d'encéphalite japonaise, confirmé par les examens

virologiques et/ou sérologiques. Dans deux cas où les femmes étaient à la 20^e et à la 22^e semaine de leur grossesse, elles ont avorté; pour une de ces femmes le virus JE a été isolé du placenta, d'une part, et du cerveau et du foie du fœtus, d'autre part. Ces deux patientes ont guéri sans séquelle. Dans trois autres cas, où la grossesse était plus avancée (28^e semaine, 30^e semaine et à terme), ces femmes ont donné naissance à des enfants apparemment sains, bien que l'une des mères ait présenté une hémiplégié (23).

Au cours de la deuxième épidémie, quatre femmes enceintes se trouvant au premier trimestre de leur grossesse furent atteintes par le virus JE. Deux de ces patientes (8^e et 10^e semaine de gestation) avortèrent, tandis que les deux autres (28^e et 30^e semaines de gestation) donnèrent naissance à des enfants apparemment normaux. Le virus JE a été isolé du placenta de l'un des cas avec avortement, mais toutes ces femmes guérirent sans séquelle (50).

De ces observations, il ressort que le virus JE peut infecter le placenta et le fœtus, provoquant des avortements. Toutefois, ceux-ci sont clairement liés à des infections survenant pendant le premier trimestre de la grossesse (23, 50). Ces infections placentaires et fœtales existent aussi chez l'animal et ont été reproduites au laboratoire.

Chez le porc, bien qu'il soit établi depuis longtemps que l'infection par le virus JE est essentiellement inapparente (72), il n'en est pas de même en cas de gestation. En effet, lors d'épidémies ayant frappé le Japon en 1947 et 1948, des truies gestantes, bien qu'ayant bien supporté leur infection, ont produit de nombreux mort-nés plus ou moins momifiés, et des porcelets anormaux atteints d'encéphalomalacie et d'hydrocéphalie (15). En période inter-épidémique également, entre 1948-1985, des poussées épizootiques d'avortements et de morts à la naissance ont été signalées dans des populations de truies de la région d'Hokkaido, et le virus JE a été isolé des tissus fœtaux (78). Cette pathologie a été reproduite expérimentalement chez des truies gestantes qui ont donné naissance à des mort-nés momifiés et à des porcelets hydrocéphaliques (75).

Chez la souris gestante l'inoculation intra-péritonéale du virus JE provoque un plus grand nombre de décès chez les fœtus et les nouveau-nés (66 %), lorsque l'infection a lieu durant la première semaine de gestation que lors de la troisième (13,8 %). Le virus JE a pu être réisolé des tissus du fœtus (49).

Plusieurs types de vaccins à usage humain ou vétérinaire, inactivés ou atténués, ont été proposés pour lutter contre l'encéphalite japonaise, dans plusieurs pays d'Asie.

Les infections par le virus West Nile

Avant que le virus West Nile (WN), un flavivirus très largement répandu en Afrique, en Europe et en Asie, ne franchisse l'Atlantique et ne s'installe solidement aux États-Unis, à partir de 1999 (30), aucun cas de transmission materno-fœtale de ce virus n'était connu chez la femme.

La première observation fut décrite, en 2002, à New York (4, 28). Il s'agissait d'une femme âgée de 20 ans, à la 27^e semaine de sa grossesse, hospitalisée pour une méningo-encéphalite. La responsabilité du virus WN fut prouvée par la mise en évidence d'IgM spécifiques dans le sang et le LCR. Vers la 38^e semaine de gestation, elle mit au monde un enfant vivant, apparemment normal, mais chez lequel on décéla des lésions chorio-rétiniennes bilatérales et de graves lésions de l'encéphale. La présence, chez le bébé, d'IgM/WN dans le sang et le LCR prouvait l'existence d'une infection congénitale. Par ailleurs, la RT-PCR était positive au niveau du placenta.

Le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) fit cependant remarquer que si l'infection transplacentaire n'était pas discutable, rien ne prouvait que les lésions congénita-

les observées chez l'enfant relevaient du virus West Nile. Il recommandait toutefois aux femmes d'éviter les risques d'infection par ce virus, en particulier en se protégeant des piqûres de moustiques (28)

Deux autres cas de méningo-encéphalite due au virus West Nile furent observés, peu après, en Louisiane (13) et dans l'Illinois (19), atteignant des femmes enceintes qui se trouvaient respectivement, à la 11^e et à la 16^e de gestation. Elles donnèrent naissance à des enfants vivants, dont un prématuré, qui ne présentaient pas d'atteinte neurologique décelable, mais ne firent pas l'objet d'une étude virologique.

Comme le virus West Nile continuait son extension géographique en Amérique du Nord, le CDC a mis en place une surveillance spécifique, au niveau local et fédéral, des femmes enceintes infectées par ce virus; trois nouveaux cas furent rapportés en 2003. Finalement, environ 70 cas ont été répertoriés au début de 2004 et font l'objet d'un suivi médical (29).

Bien que le virus West Nile apparaisse moins dangereux que le virus JE pour la femme enceinte et le fœtus, cette surveillance épidémiologique est tout à fait justifiée. En effet, lorsque le virus WN a été inoculé par voie intraveineuse à des brebis gestantes, il a provoqué des avortements, des mort-nés et la naissance d'agneaux mourant rapidement avec des malformations de l'encéphale: porocéphalie et hydrocéphalie (7). De même, chez la souris gestante, l'injection sous-cutanée d'une souche américaine du virus WN est suivie de l'infection du placenta et du fœtus, laquelle peut être prévenue par l'injection d'immunoglobulines anti-virus WN (43).

On est dépourvu d'un antiviral adéquat pour traiter ces infections et les candidats vaccins n'en sont encore qu'au stade de la recherche/développement.

Infections par le virus Chikungunya

Avant que le virus Chikungunya (CHIK) n'émerge brutalement dans le sud de l'océan Indien, en 2005-2007, sous forme d'épidémies extensives, en particulier à la Réunion et à Mayotte (21, 59), on ne connaissait pas de cas de transmission de la mère à l'enfant de ce virus. En fait, cet alphavirus avait plutôt la réputation d'être un pathogène mineur, encore qu'il fût capable de provoquer des encéphalites mortelles chez l'enfant (16) et des polyarthrites très invalidantes pouvant persister pendant des mois voire des années (11).

L'épidémie de la Réunion a touché l'ensemble de l'île, à l'exception des hauteurs, et infecté le tiers de ses 780 000 habitants. Elle a surtout provoqué des formes cliniques graves, pour la plupart non décrites précédemment, et elle pourrait également avoir entraîné indirectement 261 décès chez des sujets très âgés ou présentant des pathologies associées graves (12, 31, 34, 42, 58, 63).

À la Réunion, les observations les plus convaincantes d'une transmission verticale du virus CHIK ont été rapportées du sud de l'île, par des praticiens du groupe hospitalier Sud-Réunion, à Saint-Pierre (36, 46, 68). À partir d'une cohorte rétrospective de femmes enceintes infectées entre le 1^{er} juin 2005 et le 28 février 2006 (période incluant le pic de l'épidémie), les faits suivants ont été établis :

- dans un contingent comprenant 26 femmes dont la grossesse s'est terminée avant la 22^e semaine d'aménorrhée, l'infection par le virus CHIK a été virologiquement confirmée chez 9 d'entre elles. Parmi ces 9 femmes, 3 ont fait une fausse couche tardive imputable à l'infection virale. Le génome viral a été mis en évidence par RT-PCR dans le liquide amniotique pour 3 fœtus, dans le placenta pour 2 fœtus et dans le cerveau de 2 fœtus, alors que le virus avait disparu du sang des mères. Ces fœtus étaient macérés mais ne présentaient aucune malformation (46)

- dans un autre contingent pour lequel la grossesse s'est terminée après la 22^e semaine d'aménorrhée, 151 femmes infectées par le virus ont donné naissance à 152 enfants vivants; 33 de ces femmes étaient fébriles et virémiques au moment de l'accouchement. Le taux de césariennes pour souffrance fœtale fut anormalement élevé chez ces femmes (39,4 %). Parmi les 33 nouveau-nés correspondants, 16 présentèrent un tableau clinique franc d'infection par le virus CHIK : début entre le 3^e et le 7^e jour après la naissance, fièvre inconstante, prostration douloureuse, impossibilité de téter, éruption morbilliforme et œdème des extrémités (79, 80). L'infection des nouveau-nés a été confirmée par la mise en évidence des IgM spécifiques et/ou par la RT-PCR. Des complications ont été observées chez ces nouveau-nés : convulsions, thrombopénie sévère et CIVD (80, 81). Chez les femmes enceintes, l'infection par le virus CHIK n'a pas présenté de gravité particulière. Les observations ultérieurement publiées ont, en gros, confirmé ces constatations, insistant toutefois sur la gravité des complications neurologiques, hémorragiques et cutanées (lésions bulleuses étendues) chez les nouveau-nés infectés (35, 65). La césarienne pratiquée au cours du travail n'a eu aucun effet protecteur sur la transmission mère-enfant du virus CHIK (35). Des Îles Maurice et Rodrigues, également touchées par l'épidémie en 2006, on n'a pas d'informations indiquant d'éventuelles conséquences sur les grossesses (8).

Les espoirs thérapeutiques placés dans la chloroquine se sont avérés décevants (12) et le candidat vaccin vivant atténué dérivé de celui de l'armée américaine (CHIK-15 561) reste, actuellement, du domaine de la requalification et du développement (5).

Pour expliquer les changements majeurs survenus récemment dans le pouvoir pathogène du virus CHIK, le rapprochant de celui des alphavirus des encéphalites équine américaines, on pouvait légitimement suspecter l'intervention de mutations chez un virus infectant une population immunologiquement vierge (21).

Les études moléculaires réalisées sur les souches isolées de l'océan Indien, en 2005-2006, ont montré qu'elles présentaient plusieurs substitutions au niveau des protéines structurales et non structurales. L'une d'elles, intéressant la glycoprotéine E1 (E1-A 226 V) pourrait être associée à une adaptation récente du virus CHIK à son vecteur local, *Aedes albopictus*, augmentant ses capacités vectorielles (40, 73, 83). Toutefois, aucune signature moléculaire n'a pu être rattachée aux formes graves de la maladie (40).

On est à la recherche d'un bon modèle expérimental pour étudier la pathogénie des infections à virus CHIK et, notamment, le problème de sa transmission verticale dans notre espèce.

La première possibilité serait de faire appel à la souris gestante en s'inspirant des modèles développés avec d'autres alphavirus appartenant au même groupe que le virus CHIK, c'est-à-dire Semliki Forest (SF), Ross River (RR) et Getah (1, 45, 53). Chez la femme enceinte, le virus RR est d'ailleurs fortement suspecté de pouvoir être transmis par voie placentaire (2).

Les primates non humains, comme le rhésus (*Macaca mulatta*) ou le cynomolgus (*M. fascicularis*) pourraient constituer d'intéressants modèles expérimentaux alternatifs (6, 69).

Incertitudes pathogéniques

Il n'est pas évident de comprendre pourquoi certains arbovirus transmis par des moustiques et appartenant aux genres flavivirus et alphavirus, sont capables de franchir la barrière placentaire chez un petit nombre de femmes enceintes. En effet, cette éventualité reste un phénomène rare, même s'il tend à être de plus en plus fréquemment observé (51).

Sur le plan de la santé publique que représentent les quelques dizaines de cas de dengue materno-fœtale répertoriés entre 1971 et 2006, alors que plus de 2,5 milliards de personnes sont exposées dans le monde et que de 250 000 à 500 000 cas de dengue sont hospitalisés chaque année dans le monde (57)?

Sur le plan pathogénique, on retiendra que :

- une virémie précède toujours, chez la femme enceinte, comme chez l'animal d'expérience, l'infection du placenta, puis celle du fœtus ou de l'enfant à naître; à cet égard, les virémies brèves, mais très élevées, jusqu'à 1 010 copies/ml, rencontrées dans les infections CHIK de la Réunion constituent probablement un facteur déterminant;
- par ailleurs, on peut se poser la question de savoir si le tropisme accru des souches américaines du virus WN pour le placenta et le fœtus peut s'expliquer par la mutation virale intéressant la NS3-hélicase rendue responsable de l'augmentation de la virémie chez la corneille d'Amérique, *Corvus brachyrhynchos* (10), une des principales victimes aviaires de ce virus aux USA;
- l'âge de la grossesse au moment de l'infection arbovirale est certainement un facteur critique. Lors du premier trimestre de la grossesse, le risque d'avortement n'est pas négligeable dans l'encéphalite japonaise, et très vraisemblablement dans la dengue et les infections par le virus CHIK; à la fin du dernier trimestre, par contre, c'est le risque d'infection périnatale des nouveau-nés qui domine, qu'il s'agisse des virus de la dengue ou du virus CHIK (13);
- malgré sa très grande gravité, il n'existe pas à notre connaissance d'observations récentes impliquant le virus de la fièvre jaune dans des infections materno-fœtales. Il faut remonter à l'épidémie historique du Yukatan (1648) pour trouver des observations, d'ailleurs imprécises, d'infection chez la femme enceinte par ce flavivirus (H.R. CARTER, 1931).

Prévention

La femme enceinte doit éviter les piqûres de moustiques et, éventuellement, être vaccinée lorsqu'il existe un vaccin adéquat et dont l'administration ne soit pas contre-indiquée au cours de la grossesse. Elle peut, bien sûr, bénéficier des mesures de lutte anti-vectorielle établies à l'échelle communautaire, mais surtout, se protéger elle-même des moustiques. Pour cela, elle doit utiliser une moustiquaire, éventuellement imprégnée de perméthrine ou de deltaméthrine, tout en sachant que cette mesure n'est pas totalement efficace contre les *Aedes* vecteurs de la dengue et du virus CHIK, ces moustiques piquant volontiers de jour et à l'extérieur (vérandas, jardins, lieux publics). Elle doit porter des vêtements légers, mais longs, et éviter de séjourner à l'extérieur pendant les périodes d'activité maximales des moustiques, c'est-à-dire au lever du jour et à la tombée de la nuit ou en soirée. Elle pourra utiliser un répulsif appliqué sur la peau, là où celle-ci reste découverte (mains, chevilles, cou).

Mais les choses se compliquent lorsqu'il s'agit de choisir un répulsif compatible avec la grossesse. Le N, N-diethyl-M-toluamide ou DEET reste le produit de référence, mais il est interdit chez la femme enceinte, du moins en France (37). En effet, une observation d'effet tératogène du DEET a été rapportée : il s'agissait d'un enfant de 4 ans, retardé mental et présentant une dysmorphie cranio-faciale, dont la mère avait utilisé une lotion répulsive contenant 25 % de DEET, durant toute la durée de sa grossesse, en même temps qu'elle recevait une chimio-prophylaxie par la chloroquine (71). Ce cas, rapporté en 1992, est resté unique et une étude menée en double-aveugle en Thaïlande, chez 897 femmes enceintes n'a décelé aucun effet toxique chez le fœtus ou chez des enfants nés de

mères ayant utilisé un répulsif à base de DEET (52). Toutefois, cette enquête n'a porté que sur des femmes se trouvant au 2^e et au 3^e trimestre de leur grossesse et on ne sait rien d'une éventuelle embryotoxicité du DEET au cours du premier trimestre de la gestation (52). Chez l'animal d'expérience, le transfert du DEET au fœtus est bien documenté (71).

L'épidémie de la Réunion a donné l'occasion de faire le point sur les répulsifs disponibles et de rappeler qu'aucun de ces produits n'est efficace à 100 %, car une piqûre sur cinq se ferait à travers les vêtements (37). Le DEET était déconseillé chez l'enfant avant 12 ans et chez la femme enceinte quel que soit le moment de la gestation. Étaient conseillés, pour l'enfant de plus de 3 ans et chez la femme enceinte : le citriodol, le KBR, 20 à 30 % et l'IR 3535, 20 à 35 % (37). Il était déconseillé d'utiliser des produits associant un protecteur solaire et un répulsif ; l'usage de bracelets imprégnés et de dispositifs à ultra-sons fut considéré comme inefficace (37).

Quant à notre arsenal de vaccins contre les arbovirus transmis par des moustiques, il est plutôt limité : le vaccin vivant 17 D contre la fièvre jaune et le vaccin inactivé contre l'encéphalite japonaise.

Chez la femme enceinte, le vaccin 17 D et son variant thermo-résistant 17 DD sont, en principe, à éviter au cours du premier trimestre, puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant, parfois à l'origine d'avortements (56, 82), et au cours du 3^e trimestre à cause d'un risque (exceptionnel) de décollement placentaire. De toute façon, l'indication d'une vaccination 17 D chez la femme enceinte doit être soigneusement évaluée : si le risque de contracter la fièvre jaune est supérieur au risque tératogène théorique, il est licite de vacciner (56). En fait, une étude réalisée au Brésil, en 2000, chez des femmes ayant été vaccinées par inadvertance (17 DD), alors qu'elles ignoraient qu'elles étaient en début de grossesse, n'a montré aucun risque accru de malformations congénitales, de décès à la naissance ou de prématurité (77). Ces résultats rejoignent ceux d'une enquête réalisée à Lyon, de 1980 à 1995, concluant qu'il n'existe pas d'argument en faveur d'un risque tératogène accru du fait d'une vaccination anti-amarile réalisée pendant le premier trimestre de gestation (67).

On n'a pas d'informations concernant les risques éventuels du vaccin inactivé contre l'encéphalite japonaise, chez la femme enceinte (OMS, 1994). Ce vaccin est surtout préconisé chez l'enfant âgé de plus d'un an en zone d'endémicité (Vietnam, Chine, Japon). Il peut aussi être administré à des voyageurs si la durée du séjour excède un mois et s'il s'agit de zones rurales. Pour la femme enceinte, si le risque d'infection par le virus JE, pour elle-même et le fœtus, est très élevé (épidémies, expositions répétées aux piqûres de moustiques, en zone rurale ou suburbaine), il serait préférable de la vacciner (51).

Conclusions

Même si la transmission verticale de certains arbovirus transmis par des moustiques est une éventualité plutôt rare chez la femme enceinte, les conséquences peuvent en être suffisamment graves pour ne pas négliger un phénomène dont l'importance risque d'augmenter à l'avenir. Nous sommes très mal armés face à ces accidents, sur le plan thérapeutique et prophylactique, et notre ignorance de leur pathogénie incite à réaliser de nouvelles enquêtes épidémiologiques et à mettre au point des modèles expérimentaux performants.

Références bibliographiques

1. AASKOV JG, DAVIES CEA, TUCKER M & DALGLISH D – Effect on mice of infection during pregnancy with three Australian arboviruses. *Am J Trop Med Hyg*, 1981, **30**, 198-203.
2. AASKOV JG, NAIR K, LAWRENCE GW, DALGLISH DA & TUCKER M – Evidence of transplacental transmission of Ross River virus in humans. *Med J Aust*, 1981, **2**, 20-21.
3. AHMED S – Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, **34**, 800-803.
4. ALPERT SG, FERGERSON J & NOËL LP – Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Amer J Ophthalmol*, 2003, **136**, 733-735.
5. AUTRAN B et le groupe de travail "Chikungunya" – Développement d'un vaccin vivant atténué contre l'infection par le virus Chikungunya avec étude pilote évaluant en double aveugle contre placebo l'immunogénicité et la tolérance chez des volontaires sains. *Bull Soc Path Exot*, 2007, **100**, 327.
6. BARBOSA LH, LONDONWT, HAMILTON R & BUCKLER C – Interferon response in the fetal Rhesus monkey after viral infection. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1974, **146**, 398-400.
7. BARNARD BJH & VOGES SF – Flaviviruses in South Africa: pathogenicity for sheep. *Onderstepoort J Vet Res*, 1986, **53**, 235-238.
8. BEESON S, FUNKHOUSER E, KOTEA N, SPIELMAN A & ROBICH R – Chikungunya fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis*, 2008, **14**, 337-338.
9. BOUSSEMART T, BABE P, SIBILLE G, NEYRET C & BERCHEL C – Case report. Perinatal transmission of dengue: two new cases. *J Perinatal*, 2001, **21**, 255-257.
10. BRAULT AC, HUANG CYH, LANGEVIN SA, KINNEY RM, BOWEN RA, RAMEY WN et al. – A single positively selected West Nile viral mutation confers increased virogenesis in American crows. *Nature Genetics*, 2007, **39**, 1162-1166.
11. BRIGHTON SW, PROZESKI OW & DE LA HARPE AL – Chikungunya virus infection. *S A Med J*, 1983, **63**, 313-315.
12. BRÜCKER G, DELLAGI K & GAUZÈRE BA – Avant-propos. Chikungunya et autres arboviroses en milieu tropical. Saint-Gilles, la Réunion, 3 et 4 décembre 2007. *Bull Soc Path Exot*, 2007, **100**, 315-316.
13. BRUNO J, RABITO FJ & DILDY GA – West Nile virus meningoencephalitis. *J La State Med Soc*, 2004, **156**, 204-205.
14. BUNYAVESCHEVIN S, TANAWATTANACHAROEN S, TAECHAKRAICHANA N, THISYAKORN U, TANNIRANDORN Y & LIMPAPHAYOM K – Dengue hemorrhagic fever during pregnancy: antepartum, intrapartum management. *J Obstet Gynecol Res*, 1997, **23**, 445-448.
15. BURNS KF – Congenital Japanese encephalitis infection of swine. *Proc Soc exp Biol Med*, 1950, **75**, 621-626.
16. CAREY DE, MYERS RM, de RANITZ CM & JADHAV M – The 1964 Chikungunya epidemic at Vellore, South India, including observations on concurrent dengue. *Tr Roy Soc Trop Med Hyg*, 1969, **63**, 424-445.
17. CARLES G, PEIFFER H & TALARMIN A – Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis*, 1999, **28**, 637-640.
18. CARLES G, TALARMIN A, PENEAU C & BERTSCH M – Dengue et grossesse. Étude de 38 cas en Guyane française. *J Gynecol Obstet Biol Report*, 2000, **29**, 758-762.
19. CHAPA JB, AHN JT, DiGIOVANI LM & ISMAIL MA – West Nile virus encephalitis during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2003, **102**, 229-231.
20. CHASTEL C – Arbovirus, arénavirus et virus voisins. In DENIS F (Ed), *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. John Libbey Eurotext, Paris 1999, pp. 365-394.
21. CHASTEL C – Le virus Chikungunya : son extension récente dans le sud de l'Océan Indien et à l'île de la Réunion. *Bull Acad Natle Méd*, 2005, **189**, 1827-1835.
22. CHASTEL C – L'épidémie de Chikungunya à la Réunion (2005-2007) : qu'avons-nous vraiment appris? *La lettre de l'Infectiologue*, 2007, **22**, 178-181.
23. CHATURVEDI UC, MATHUR A, CHANDRA A, DAS SK, TANDON HO & SINGH UK – Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis*, 1980, **141**, 712-715.
24. CHONG KY & LIN KC – A preliminary report of the fetal effects of dengue infection in pregnancy. *Gaoxiang Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 1989, **5**, 31-34 (en chinois; summary).
25. CHOTIGEAT U, KALAYANAROO JS & NISALAK A – Vertical transmission of dengue infection in Thai infants. *J Med Assoc Thai*, 2003, **86**, S 628-S 632.

26. CHOTIGEAT U, KHAOLUANG S, KANJANAPATANAKUL V & NISALAK A – Vertical transmission of dengue virus. *J Infect Dis Antimicrob Agents*, 2000, **17**, 33-34.
27. CHYE JK, LIM CT, KWEE B, NG KB, LIM JMH, GEORGE R & LAM SK – Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis*, 1997, **25**, 1374-1377.
28. CDC – Intrauterine West Nile virus infection, New York, 2002. *MMWR*, 2002, **51**, 1135-1136.
29. CDC – Interim guidelines for the evolution of infants born to mothers infected with West Nile virus during pregnancy. *MMWR*, 2004, **53**, 154-157.
30. DEUBEL V, GUBLER DJ, LAYTON M & MALKINSON M – West Nile virus: a newly emergent epidemic disease. *Emerg Infect Dis*, 2001, **7**, 536.
31. ENSERINK M – Chikungunya: no longer a third world disease. *Science*, 2007, **318**, 1860-1861.
32. FERNANDEZ R, RODRIGUEZ T, BORBONET F, VASQUEZ S, GUZMAN M & KOURI G – Estudio de la relación dengue-embarazo en un grupo de madres cubanas. *Rev Cubana Med Trop*, 1994, **46**, 76-78.
33. FIGUEIREDO LTM, CARLUCCI RI & DUARTE G – Estudio prospectivo com lactentes cujas mães tiveram dengue durante a gravidez. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1994, **36**, 417-421.
34. FLAHAUT A – Chikungunya à la Réunion : pas si bénin ! *Cours Médical*, 2006, **128**, 982-984.
35. GÉRARDIN P, BARAU G, MICHAULT A, BINTNER M, RANDRINAIVO H *et al.* – Transmission materno-fœtale du virus Chikungunya compliquée d'encéphalopathies sévères et de fièvre hémorragique chez le nouveau-né. *Bull Soc Pathol Exot*, 2007, **100**, 332.
36. GÉRARDIN P, BOUMAHNI B, DUVANT C, LENGLET Y, CARBONNIER M *et al.* – Épidémiologie et clinique des formes néonatales de Chikungunya dans le sud de la Réunion. *Bull Soc Pathol Exot*, 2006, **99**, 139.
37. GIRARD P – Chikungunya et réplisifs. *La lettre Infectiol*, 2006, **21**, 142-143.
38. GREGG NM – Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust*, 1941, **3**, 35-46.
39. GU J, XIE Z, GAO Z, LIU J, KORTEVEG C *et al.* – H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet*, 2007, **370**, 1137-1144.
40. ITEMAN I, LAVENIR R, MURRI S, DIANCOURT L, GUIGON G *et al.* – Phylogénie et évolution des génomes du virus Chikungunya provenant de l'océan Indien et de l'Afrique Centrale. *Bull Soc Pathol Exot*, 2007, **100**, 327-328.
41. JANJINDAMAI W & PRUEKPRASET P – Perinatal dengue infection : a case report and review of literature. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health*, 2003, **34**, 793-796.
42. JOSSERAN L, PAQUET C, ZEHGNOUN A, CAILLÈRE N, LE TERTRE A *et al.* – Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis*, 2006, **12**, 1994-1995.
43. JULANDER JG, WINGER QA, OLSEN AL, DAY CW, SIDWELL RW & MORREY JD – Treatment of West Nile virus-infected mice with reactive immunoglobulin reduces fetal titers and increases dam survival. *Antiviral Res*, 2005, **65**, 79-85.
44. KERDPANICH A, WATANAVEERADEJ V, SAMAKOSES R, CHUMNANVANAKIJ S, CHULYAMITPORN T *et al.* – Case report. Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001, **32**, 488-493.
45. KUMANOMIDO T, WADA R, KANEMARU T, KAMADA M, AKIYAMA Y & MATUMOTO M – Transplacental infection in mice inoculated with Getah virus. *Vet Microbiol*, 1988, **16**, 129-136.
46. LENGLET Y, BARAU G, ROBILLARD PY, RANDRINAIVO H, MICHAULT A *et al.* – Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2006, **35**, 378-383.
47. MACRIDIS NG – L'épidémie de dengue à Athènes. Rapport soumis au Ministère de l'Hygiène de Grèce. *Rev Hyg Méd Prév*, 1929, **51**, 241-267.
48. MALHOTRA N, CHANANA C & KUMAR S – Dengue infection in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*, 2006, **94**, 131-132.
49. MATHUR A, ARORA KL & CHATURVEDI UC – Congenital infection of mice with Japanese encephalitis virus. *Infect Immun*, 1981, **34**, 26-29.
50. MATHUR A, TANDON HO, MATHUR KR, SARKARI NBS, SINGH UK & CHATURVEDI UC – Japanese encephalitis virus infection during pregnancy. *Ind J Med Res*, 1985, **81**, 9-12.
51. MCGOVERN LM, BOYCE TG & FISCHER PR – Congenital infections associated with international travel during pregnancy. *J Travel Med*, 2007, **14**, 117-128.
52. MCGREADY R, HAMILTON KA, SIMPSON JA, CHO T, LUXEMBURGER C *et al.* – Safety of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **65**, 285-289.
53. MILNER AR & MARSHALL ID – Pathogenesis of *in utero* infections with abortogenic and non-abortogenic alphaviruses in mice. *J Virol*, 1984, **50**, 66-72.
54. MIROVSKÝ J, HOLUB J & NGUYEN BA CAN – Influence de la dengue sur la grossesse et le fœtus. *Gyn Obst*, 1965, **64**, 673-676.
55. MOREAU JP, ROSEN L, SAUGRAIN J & LAGRAULET J – An epidemic of dengue on Tahiti associated with hemorrhagic manifestations. *Am J Trop Med Hyg*, 1973, **22**, 237-241.
56. NISHIOKA SA, NUNES-ARAÚJO FRF, PIRES WP, SILVA FA & COSTA HL – Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Intern Health*, 1998, **3**, 29-33.
57. Org Mond Santé – Central database for global epidemiological surveillance of dengue fever and dengue hemorrhagic fever (www.who.int/denguenet/).
58. PAGANIN F, BORGHERINI G, STAIKOWSKY F, ARVIN-BEROD C & POUBEAU P – Chikungunya à l'île de la Réunion: chronique d'une épidémie annoncée. *Presse Med*, 2006, **35**, 641-646.
59. PAQUET C, QUATRESOUS I, SOLET JL, SISSOKO D, RENAULT P *et al.* – Épidémiologie de l'infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion : point de la situation au 8 janvier 2006. *BEH*, 2006, N° hors série, 2-3.
60. PEDACHAI W, SILA'ON J, NIMMANNITYA S & NISALAK A – Neonatal dengue infection : report of dengue fever in a 1-day-old infant. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2004, **35**, 403-407.
61. PERRET C, CHANTAVANICH P, PENGSAK K, LIMITTIKUL K, HUTAJARDOEN P, BUNN JEG & BRABIN BJ – Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. *J of Infection*, 2005, **51**, 287-293.
62. PHUPONG V – Dengue fever in pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2001, **1**, 7-9.
63. PIALLOUX G, GAÛZÈRE BA, JAURÉGUIBERRY S & STROBEL M – Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*, 2007, **7**, 319-327.
64. POLI L, CHUNGUE E, SOULIGNAC O, GESTAS P, KUO P & PAPOUIN-RAUZY M – Dengue materno-fœtale; à propos de 5 cas observés pendant l'épidémie de Tahiti (1989). *Bull Soc Pathol Exot*, 1991, **84**, 513-521.
65. RAMFUL D, CARBONNIER M, GHAZOUANI J, NOORMAHOMED T & BEULIER G – Transmission périnatale du virus Chikungunya : à propos de 47 cas à l'île de la Réunion. *Bull Soc Pathol Exot*, 2007, **100**, 158.
66. RESTREPO BN, ISAZA DM, SALAZAR CL, RAMIREZ JL, UPEGUI GE, OSPINA M & RAMIREZ R – Dengue en el embarazo : efectos en el feto y el recién nacido. *Biomedica*, 2003, **23**, 416-423.
67. ROBERT E, VIAL T, SCHAEFER C, ARNON J & REUVERS M – Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine*, 1999, **17**, 283-285.
68. ROBILLARD PY, BOUMAHNI B, GERARDIN P, MICHAULT A, FOURMAINTRAUX A *et al.* – Transmission verticale materno-fœtale du virus Chikungunya. *Presse Med*, 2006, **35**, 785-788.
69. ROQUES P, JOUBERT C, MALLERET B, DELACHE B, BROCHARD P, CALVO J *et al.* – Physiopathologie de l'infection par Chikungunya : infection expérimentale du macaque par la souche CHIK OPY 1 isolée d'un patient réunionnais. *Bull Soc Path Exot*, 2007, **100**, 334.
70. SAUGRAIN J, MOREAU JP & ROSEN L – L'épidémie de dengue de Tahiti en 1971. Évolution de la tendance hémorragique et comparaisons avec les épidémies précédentes. *Bull Soc Path Exot*, 1973, **66**, 381-385.
71. SCHAEFER C & PETERS PW – Intrauterine diethyltoluamide exposure and fetal outcome. *Reprod Toxicol*, 1992, **6**, 175-176.
72. SCHERER W F, MOYER JT, IZUMI T, GRESSER I & McCOWN J – Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 1959, **8**, 698-706.
73. SCHUFFENECKER I, ITEMAN I, MICHAULT A, MURRI S, FRANGEUL L *et al.* – Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLOS Medicine*, 2006, **3**, 1058-1070.
74. SHARMA JB & GUATI N – Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. *Int J Gynecol Obstet*, 1992, **39**, 291-295.

75. SHIMIZU T, KAWAKAMI Y, FUKUHARA S & MATUMOTO M – Experimental stillbirth in pregnant swine infected with Japanese encephalitis virus. *Japan J Exp Med*, 1954, **24**, 363-375.
76. SIRANAVIN S, NUNTNARUMIT P, SUPAPANNACHART S, BOONKASIDECHA S, TECHASAENSIRI C & YOKSARN S – Vertical dengue infection. Case reports and review. *Pediat Infect Dis J*, 2004, **23**, 1042-1047.
77. SUZANO CES, AMARAL E, SATO HK & PAPAORDANOU PM – The effects of yellow fever immunization (17 DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*, 2006, **24**, 1421-1426.
78. TAKASHIMA I, WATANABE T, OUCHI N & HASHIMOTO N – Ecological studies of Japanese encephalitis virus in Hokkaido: interepidemic outbreaks of swine abortion and evidence for the virus to overwinter locally. *Am J Trop Med Hyg*, 1988, **38**, 420-427.
79. THAITHUMYANON P, THISYAKORN U, DEEROJNAWONG J & INNIS BL – Dengue infection complicated by severe haemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis*, 1994, **18**, 248-249.
80. TOURET Y, RANDRIANAIVO H, MICHAULT A, SCHUFFENECKER I, KAUFFMANN E *et al.* – Infection maternelle par le virus Chikungunya et mort foetale in utero. *Bull Soc Pathol Exot*, 2006, **99**, 140-141.
81. TOURET Y, RANDRIANAIVO H, MICHAULT A, SCHUFFENECKER I, KAUFFMANN E *et al.* – Transmission materno-foetale précoce du virus Chikungunya. *Presse Med*, 2006, **35**, 1656-1658.
82. TSAI TF, PAUL R, LYNNBERG MC & LETSON GW – Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis*, 1993, **168**, 1520-1523.
83. VAZEILLE M, MOUTAILLIER S, COUDRIER D, ROUSSEAU C, KHUN H, HUERRE M *et al.* – Two Chikungunya isolates from the outbreak of la Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLOS one*, 2007, **11**, e1168.
84. WADUGE R, MALAVIGE GN, PRADEEPAN M, WIJEYARATNE CN, FERNANDO S & SENEVIRATNE SL *et al.* – Dengue infection during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol*, 2006, **37**, 27-33.
85. WICKERHAM LJ, KURTZMAN CP & HERMAN AI – Fetal response to viral infection: interferon production in sheep. *Science*, 1970, **167**, 1139-1141.
86. WITAYATHAWORNWONG P – Parturient and perinatal dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, **34**, 797-799.