



HAL
open science

Évaluation des effets tératogènes et du taux de transmission materno-foetale de la dengue en cours de grossesse : étude rétrospective

Luna Lemoine

► **To cite this version:**

Luna Lemoine. Évaluation des effets tératogènes et du taux de transmission materno-foetale de la dengue en cours de grossesse : étude rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03218912

HAL Id: dumas-03218912

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03218912>

Submitted on 6 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2021

N° : 2021LARE012M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation des effets tératogènes et du taux de transmission
materno-fœtale de la dengue en cours de grossesse – étude
rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2021 à 17h00

à La Réunion

Par Luna Lemoine

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Assesseurs :

Madame le Professeur Silvia IACOBELLI

Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD

Madame le Docteur Coralie DUMONT

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Marine LAFONT

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
SOMMAIRE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....	3
TABLE DES ABREVIATIONS.....	4
GENERALITES SUR LA DENGUE.....	5
Epidémiologie.....	5
Virologie et modes de transmission.....	6
Diagnostic clinique.....	8
Diagnostic biologique.....	11
ARTICLE.....	13
RESUME.....	13
INTRODUCTION.....	14
MATERIELS ET METHODES.....	16
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	16
Définition des variables d'intérêt.....	16
Analyses statistiques.....	19
Déclaration éthique.....	19
RESULTATS.....	20
Caractéristiques de la population d'étude.....	21
Symptomatologie et classification de l'épisode de dengue.....	21
Résultats du suivi échographique.....	23
Résultats de la transmission materno-fœtale.....	26
DISCUSSION.....	28
CONCLUSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	33

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figure 1 : Occurrence mondiale de la dengue.....	6
Figure 2 : Evolution de la dengue maladie.....	8
Figure 3 : Signes d'alerte et critères de dengue sévère.....	10
Figure 4 : Marqueurs virologiques et sérologiques de l'infection par le virus de la dengue en fonction du stade de la maladie.....	12
Figure 5 : Flow chart de la population d'étude.....	20
Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude.....	21
Tableau 2 : Classification de l'épisode de dengue et symptomatologie.....	22
Tableau 3 : Résultats du suivi échographique des patientes ayant contracté la dengue pendant leur grossesse.....	25
Tableau 4 : Résultats de la transmission materno-foetale de la dengue chez les patientes ayant accouché au CHU de Saint Pierre – prélèvements au cordon.....	26
Tableau 5 : Résultats de la transmission materno-foetale de la dengue chez les patientes ayant accouché au CHU de Saint Pierre – anatomopathologie placentaire.....	27

TABLE DES ABREVIATIONS

ARN : acide ribonucléique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

DENV : virus de la dengue

DS : déviations standard

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

IgG : immunoglobulines G

IgM : immunoglobulines M

IMC : indice de masse corporelle

MFIU : mort fœtale in utero

MoM : multiple of the median

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PCR : polymerase chain reaction

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

SA : semaines d'aménorrhée

SNC : système nerveux central

σ : écart-type

GENERALITES SUR LA DENGUE

Le virus de la dengue est l'arbovirose la plus fréquente au niveau mondial.

Epidémiologie :

Elle représente un problème de santé publique majeur, car à l'heure actuelle, environ 50% de la population mondiale est exposée au risque d'infection par la dengue (1), principalement dans les zones tropicales et subtropicales. Sa propagation est rapide et sa morbidité, croissante. Selon une étude issue d'une modélisation, on estime à 390 millions le nombre d'infections par le virus de la dengue survenant chaque année dont environ 96 millions d'infections sont symptomatiques (2).

Son incidence a explosé. Le nombre de cas de dengue notifié à l'OMS a été multiplié par huit au cours de ces vingt dernières années, passant de 500 000 cas en 2000 à 4.2 millions de cas en 2019 (3). La grande majorité des cas est asymptomatique et donc sous-diagnostiquée. En outre, de nombreux cas sont de diagnostic difficile du fait des symptômes aspécifiques de même que de nombreuses autres arboviroses (chikungunya, zika,...) et des difficultés d'accès aux prélèvements biologiques et aux structures de soins dans certaines régions (4). Ceci explique que le nombre réel de cas est nettement sous-notifié.

Malgré des efforts importants réalisés en matière de lutte anti-vectorielle, la distribution d'Aedes enregistrée actuellement est la plus étendue avec une présence sur tous les continents, dans plus de 100 pays, y compris en Amérique du Nord et en Europe (1).

Des premiers cas de transmission locale en Europe ont été décrits en 2010 en France et en Croatie, alors que dans d'autres pays européens, des cas importés ont également été enregistrés (5). Ainsi la dengue représente actuellement la première étiologie de fièvre de retour de voyage d'Asie du Sud-Est, devant le paludisme (6).

Cependant, les régions les plus gravement touchées par ce fléau sont celles d'Asie et notamment Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, ainsi que celles d'Amérique (6).

Cette forte expansion serait liée à différents facteurs notamment au changement climatique, à l'urbanisation, à la croissance démographique, à la mondialisation et à l'augmentation de la mobilité humaine (1,6–9).

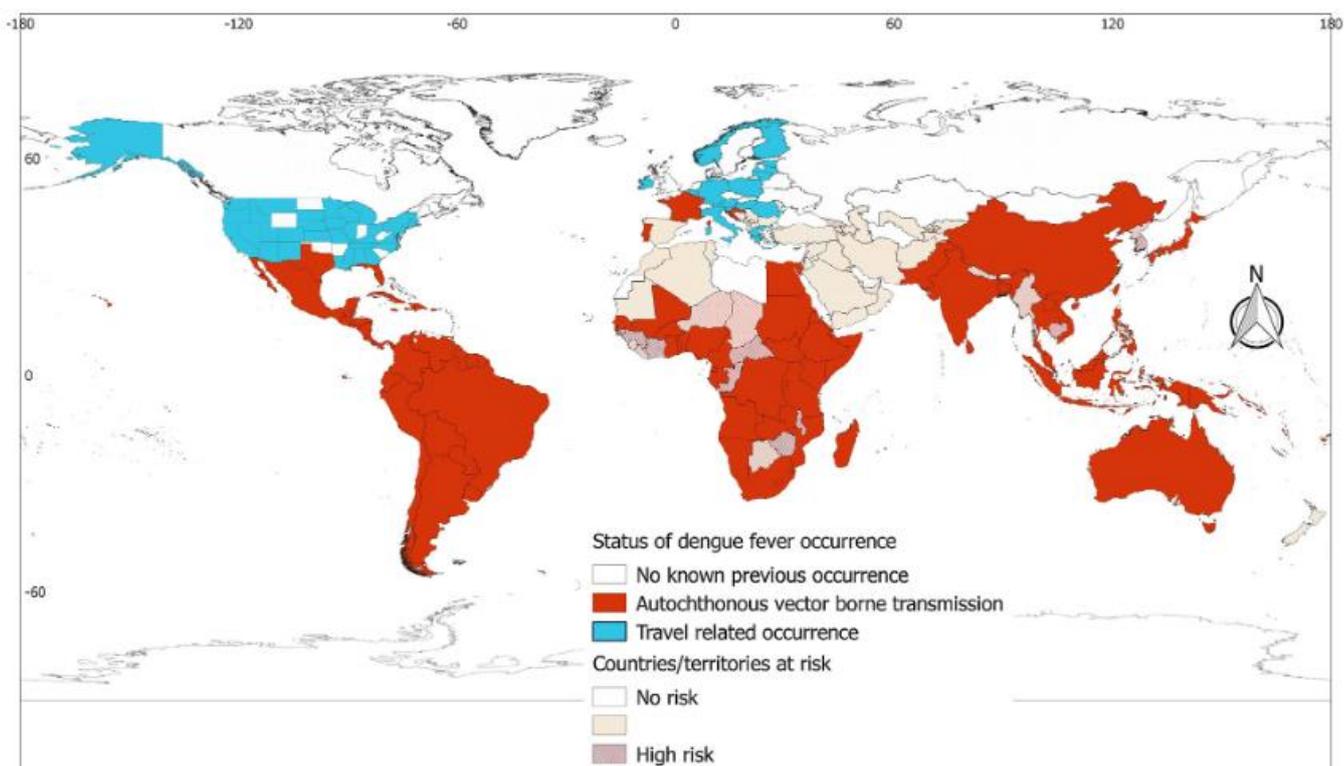


Figure 1 : Occurrence mondiale de la dengue (10)

Virologie et modes de transmission :

L'infection de la dengue est due à un virus de genre Flavivirus de la famille des Flaviviridae tout comme le Zika, la fièvre jaune et d'autres arboviroses. On distingue quatre sérotypes différents du virus DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4 (11). La guérison contre cette infection confère une immunité à vie contre le sérotype qui est à l'origine de l'infection. Elle permet également une immunité croisée temporaire et partielle (12,13) permettant d'être protégé transitoirement contre les autres sérotypes. Cependant, des infections ultérieures par d'autres sérotypes accroissent le risque de survenue d'une dengue secondaire sévère (14,15).

La dengue se transmet majoritairement par la piqûre d'une femelle moustique infectée. Son principal vecteur est le moustique de l'espèce *Aedes Aegypti*, mais l'espèce *Aedes Albopictus* est également impliquée dans une moindre mesure.

L'activité des moustiques est diurne et leur présence est aussi bien urbaine que rurale.

Les moustiques peuvent être infectés par des sujets virémiques qu'ils soient asymptomatiques, pré-symptomatiques ou symptomatiques. Une fois porteuses du virus, les femelles peuvent transmettre le virus jusqu'à leur mort (16).

D'autres modes de transmission ont également été décrits. Le virus peut être transmis par voie sanguine (17). La transmission par voie sexuelle n'est pas encore certaine, contrairement au virus Zika (18). Néanmoins, une étude sud-coréenne a décrit un cas de transmission d'une femme de retour de voyage à un homme, suite à des rapports sexuels faisant fortement suspecter la voie sexuelle de cette contamination (19). En Italie, deux études ont démontré la présence d'une virémie, viriurie et d'ARN viral dans la salive, le sperme et les sécrétions vaginales chez des personnes récemment infectées au décours de voyages en zones à risque (20,21). Il semblerait que le risque de transmission du DENV par le lait maternel soit plausible bien qu'aucun cas n'ait été signalé. C'est ce qu'indique l'étude d'Arragain et al. qui a détecté la présence du virus dans le lait maternel de 75% des mères allaitantes infectées (22).

La transmission verticale materno-foetale lors d'infection par la dengue en cours de grossesse a déjà été décrite dans plusieurs études (23–27). La transmission a lieu principalement si l'infection survient dans le péri-partum, et plus précisément dans les 12 jours précédant l'accouchement. Son taux de transmission varie d'une étude à l'autre entre 1.6 et 15% (27–29). A l'heure actuelle, cette différence reste difficile à expliquer car trop peu d'études à ce sujet ont été réalisées, mais il semblerait qu'elle puisse être liée à une différence de virulence en fonction des sérotypes et des zones géographiques d'endémie.

Par ailleurs, une étude de Ribeiro et al. (30) a recensé 2 cas de morts fœtales in utero avec présence du virus retrouvé au niveau fœtal et/ou placentaire chez des patientes qui avaient contracté la dengue à distance du terme (à 28 et 34 semaines d'aménorrhée (SA)), quelques jours avant la constatation des morts fœtales.

Une transmission materno-placentaire sans atteinte fœtale a également été décrite dans l'étude de Ribeiro et al.. Dans son étude, 5 placentas avaient une immunohistochimie positive au virus de la dengue après que les patientes ont contracté la dengue pendant la grossesse, à distance de l'accouchement. L'anatomopathologie de ces placentas était marquée par des signes d'inflammation et d'hypoxie placentaire (30). Ces remaniements placentaires pourraient être liés à la production d'anticorps anti-plaquettes et anti-cellules endothéliales qui perdurent plusieurs mois dans l'organisme après l'épisode de dengue (31,32).

Enfin, il serait intéressant de vérifier l'hypothèse selon laquelle les anomalies placentaires engendrées par la dengue pourraient en partie être responsables de complications obstétricales comme la prématurité, les petits poids pour l'âge

gestationnel (PAG) et la mort fœtale in utero (MFIU). D'après les dernières données de la littérature, l'imputabilité de la dengue dans ces complications obstétricales reste à établir. En effet, les résultats des études à ce sujet sont discordants (33–35).

Diagnostic clinique :

La dengue se manifeste par un large éventail de symptômes allant des formes asymptomatiques (dans environ 75% des cas) aux formes pauci-symptomatiques, voire sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital (2).

La période d'incubation précédant les premiers symptômes de l'infection est en général de 4 à 10 jours. Par la suite, la dengue évoluera en 3 phases : la phase fébrile, la phase critique et la phase de convalescence.

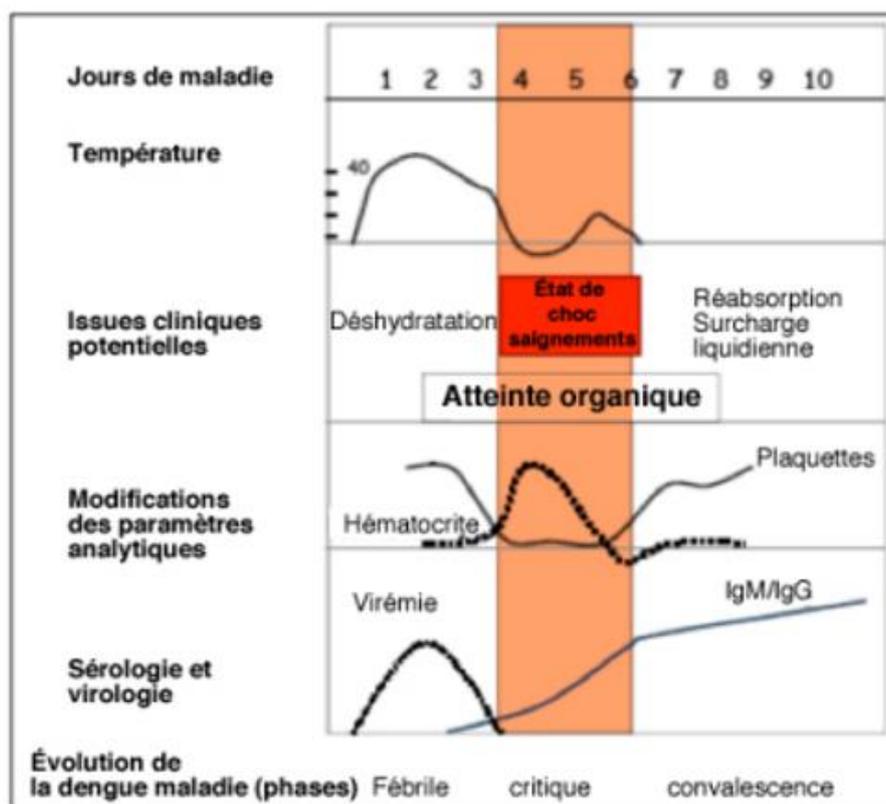


Figure 2 : Evolution de la dengue maladie (3)

Phase fébrile :

Elle dure de 3 à 7 jours. Ses principales manifestations cliniques sont l'apparition brutale d'une fièvre, des céphalées frontales, des douleurs rétro-orbitaires, des arthralgies, des myalgies, des vomissements, une diarrhée, une éruption

érythémateuse maculo-papuleuse diffuse avec ou sans prurit (36) ainsi qu'une asthénie (37). Ces symptômes ne sont pas tous présents de manière systématique. Parfois, des signes hémorragiques peuvent apparaître tels que des pétéchies, des gingivorragies, une épistaxis, des méno-métrorragies (38,39).

Les douleurs rétro-orbitaires sont très spécifiques de la dengue et permettent de différencier la dengue par rapport aux autres arboviroses dont les symptômes sont très similaires avec notamment la présence d'un syndrome pseudo-grippal.

Sur le plan biologique, au cours de cette phase, peuvent apparaître une thrombopénie (avec un nadir entre J5 et J8 après le début des symptômes), une cytolyse hépatique modérée ainsi qu'une leucopénie.

Phase critique :

Elle fait suite à la phase fébrile, survient entre le 3^{ème} et le 8^{ème} jour après les premiers symptômes. Elle représente une phase afebrile et peut évoluer soit vers une phase de convalescence, soit vers une phase critique avec les formes de dengue sévères. L'OMS a défini des signes d'alerte de la dengue afin de permettre d'identifier les patientes à risque de formes sévères et nécessitant une étroite surveillance. Il s'agit de l'apparition d'une douleur ou sensibilité à la palpation au niveau abdominal, de vomissements persistants, d'une accumulation liquidienne clinique (épanchement pleural, ascite minimes,...), d'un saignement au niveau des muqueuses, d'une léthargie, d'une hépatomégalie supérieure à 2 cm, d'une élévation de l'hématocrite mesurée en laboratoire intervenant en même temps qu'une diminution rapide de la numération plaquettaire (40).

En ce qui concerne l'hématocrite, elle marque la gravité de la fuite plasmatique et est un des premiers signes précurseurs de la phase critique (40).

Ces critères doivent alerter quant à l'évolution potentielle vers une forme de dengue sévère de type dengue hémorragique avec des saignements sévères ou un syndrome de choc dû à la dengue par fuite plasmatique sévère (37) (état de choc, accumulation liquidienne avec détresse respiratoire). Dans les formes sévères, on peut également noter une cytolys hépatique majeure avec élévation des transaminases à plus de 1000 UI/L, une détérioration de l'état de conscience par atteinte du SNC, voire une atteinte multiviscérale (cardiaque et d'autres organes) (3). L'évolution vers une forme sévère reste rare, car elle survient dans environ 1% des cas (41).



Figure 3 : Signes d'alerte et critères de dengue sévère (3)

Le risque de dengue sévère est augmenté en cas de dengue secondaire (14) ou en cas de dengue primaire (42) survenant chez les nourrissons porteurs d'anticorps contre la dengue, transmis par la mère pendant la grossesse, et dont le taux est abaissé en dessous du seuil protecteur (43).

Les anticorps spécifiques au DENV provenant de la mère jouent un double rôle chez les nourrissons au cours de la première année de vie. Ils confèrent une protection à la naissance puis diminuent à un niveau inférieur capable d'augmenter le risque d'infection sévère par le DENV à cause du phénomène des anticorps facilitants (4).

L'une des principales hypothèses expliquant le risque accru d'une forme sévère de la dengue en cas de dengue secondaire, appelée phénomène des anticorps facilitants, suggère que les anticorps non neutralisants, provoqués par une infection primaire, favorisent l'absorption du virus dans les cellules cibles (grâce aux Fc gamma receptor exprimés sur ces cellules cibles (44)) lors d'une exposition ultérieure à un sérotype DENV différent, conduisant à une charge virale accrue et à une maladie grave. Une première infection induit la production d'anticorps dirigés contre le sérotype en cause. Ces anticorps assurent une protection à vie contre ce sérotype particulier. Lors d'une

seconde infection causée par un sérotype DENV différent, ces anticorps sont incapables de neutraliser ce nouveau sérotype et facilitent au contraire sa multiplication dans les monocytes. Ceci déclenche une réaction inflammatoire intense avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et un risque accru d'hémorragie (13,41,44,45). Ce phénomène a également été rapporté pour les anticorps anti-dengue transmis par la mère à son enfant, ce qui explique qu'un nouveau-né à plus de risque de présenter une dengue sévère en cas d'infection par un second sérotype de la dengue après que le taux des anticorps maternels soit devenu faible (46).

Phase de convalescence :

Elle débute à partir du 6^{ème} jour après le début des symptômes et marque une amélioration clinique chez les patients avec la disparition progressive des symptômes par réabsorption progressive des liquides présents en extravasculaire.

L'éruption cutanée et le prurit peuvent n'apparaître qu'au cours de cette phase de la maladie.

Sur le plan biologique, on objective tout d'abord une disparition de la leucopénie puis une réascension du taux de plaquettes.

Diagnostic biologique :

Il existe différentes méthodes pour permettre un diagnostic de l'infection à DENV. Pour ce faire, on peut recourir soit à des tests virologiques qui permettront de détecter directement la présence du virus dans le sang, soit à des tests sérologiques qui détecteront les différents composants du système immunitaire produits en réaction à cette infection. L'un et/ou l'autre des tests sera choisi en fonction du délai entre le début des symptômes et les prélèvements biologiques.

La méthode virologique par RT-PCR est une méthode de transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase qui permet de détecter la présence du virus au cours de la période de virémie (soit entre J1 et J5 après le début des symptômes) (47). Il s'agit d'une méthode sensible qui permet également le génotypage du virus afin de permettre d'identifier le sérotype du DENV.

Le test NS1 permet également d'établir un diagnostic virologique rapide (en une vingtaine de minutes) par détection des antigènes NS1 (glycoprotéines sécrétées par le virus) (42) dans les cinq premiers jours suivant le début de l'infection (48).

Les méthodes sérologiques comme la technique ELISA peuvent confirmer la présence d'une infection récente ou ancienne grâce à la détection d'anticorps anti-dengue IgM et IgG.

Les IgM apparaissent en premier. Leur présence révèle une infection récente au virus. Ils sont détectables environ une semaine après les premiers signes. Leur titre est maximal 2 à 4 semaines après le début de la maladie puis se négative après environ 3 mois (15).

Les IgG apparaissent secondairement (vers le 10^{ème} jour suivant le début des symptômes) et persistent pendant plusieurs années. Leur positivité est révélatrice d'une infection ancienne.

Lors d'un épisode de dengue secondaire, l'évolution des marqueurs biologiques est différente du fait de la présence antérieure d'anticorps IgG spécifiques de la dengue. La virémie est alors plus courte et plus forte (durant 1 à 3 jours) ce qui laisse une courte fenêtre pour réaliser la PCR. Les IgM réapparaissent plus lentement et à des taux plus faibles. Les IgG quant à eux, s'élèvent plus rapidement et à des taux plus élevés (49). Le diagnostic repose donc sur l'interprétation de l'évolution des sérologies entre deux prélèvements à 2 semaines d'intervalle. Le diagnostic est établi lorsqu'il existe une séroconversion des IgM ou lors d'une augmentation par un facteur 4 des IgG (50).

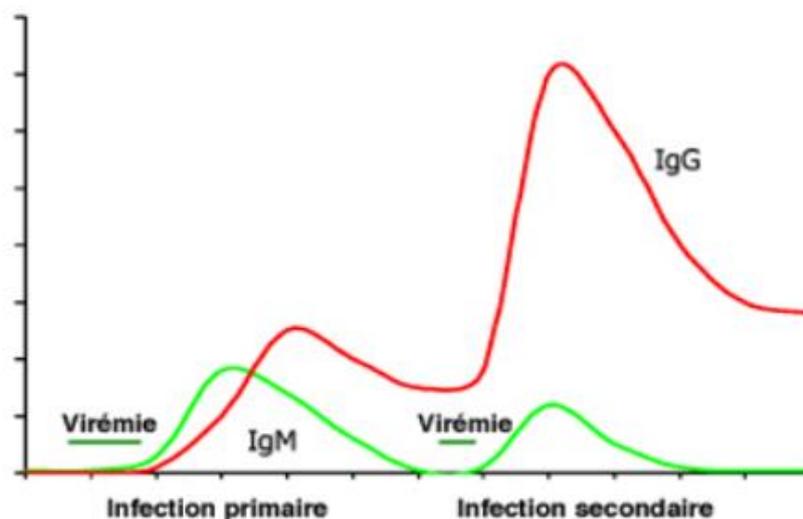


Figure 4 : Marqueurs virologiques et sérologiques de l'infection par le virus de la dengue en fonction du stade de la maladie (3)

ARTICLE

Résumé

La dengue est l'arbovirose la plus fréquente au monde. Malgré sa forte expansion récente, ses conséquences au cours de la grossesse sur le plan foetal sont encore mal évaluées.

L'objectif principal de notre étude était de décrire les effets tératogènes du virus de la dengue pendant la grossesse et secondairement de mesurer le taux de transmission materno-foetale de la dengue.

Nous avons mené une étude rétrospective à la maternité de niveau III du CHU de Saint Pierre, à la Réunion (France) entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 janvier 2021, en incluant les patientes enceintes qui ont présenté une dengue clinique, confirmée biologiquement. Elles ont bénéficié d'un suivi échographique spécialisé et de prélèvements au cordon ombilical à l'accouchement.

Dans notre cohorte de 215 patientes, 179 (83,3%) ont eu un suivi échographique et 186 (86,5%) ont accouché au CHU Saint-Pierre. Nous avons constaté 21.2% d'anomalies échographiques (38/179) dont 15.0% (27/179) pourraient être en lien avec une foetopathie infectieuse : 20 cas de PAG (11.1%) dont 9 RCIU (5.0%), 1 cas de calcification intra-hépatique (0.6%), 1 cas d'hépatomégalie (0.6%), 3 cas d'anomalies cérébrales (1.8%) et 1 cas d'hydramnios (0.6%) sans transmission verticale du virus pour ces cas. Le taux de transmission materno-foetale de la dengue dans notre étude est de 4.8%, sans cas de dengue néonatale.

Le virus de la dengue semble ne pas être tératogène, cependant le taux légèrement plus élevé de PAG/RCIU dans notre cohorte ainsi que le taux de transmission materno-foetale du virus de la dengue pendant la grossesse nécessite de réaliser de nouvelles études sur de plus larges effectifs.

Mots clés : dengue, grossesse, échographie, tératogène, transmission materno-foetale

INTRODUCTION

La dengue représente un problème de santé publique majeur car il s'agit de la plus fréquente des arboviroses au niveau mondial.

Avec environ 50% de la population mondiale exposée au risque (1), et 96 millions de cas de dengue symptomatique chaque année dans le monde (2), sa répartition ne cesse de s'étendre alors qu'elle ne touchait initialement que les pays des zones tropicales et subtropicales.

A la Réunion, le nombre de cas de dengue confirmé biologiquement recensé sur les périodes épidémiques de 2019 et 2020 était respectivement de 18 217 et de 16 141 (52) pour une population estimée à environ 860 000 habitants en 2020, soit 1.9% de la population contaminée par le virus. Ces pics épidémiques exposent la population réunionnaise à des formes de dengue secondaire liées à d'autres sérotypes qui peuvent s'avérer plus graves que les formes de dengue primaire à cause du phénomène des anticorps facilitants (4). Il s'agit d'une arbovirose assez récente pour cette île qui a déjà connu, quelques années auparavant une importante épidémie de chikungunya.

La dengue est plus souvent bénigne, allant des formes asymptomatiques (dans 75% des cas) aux formes pauci-symptomatiques, mais peut, dans environ 1% des cas (41), se manifester par une forme sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital (dengue hémorragique, choc) (12).

Dans la quasi-totalité des cas, l'infection est transmise par piqûre de moustique de l'espèce *Aedes aegyptii*, bien que d'autres moyens de transmission sont possibles : voie sanguine (4), sexuelle (11,20,21), transmission verticale materno-fœtale. Cette dernière a été rapportée dans de nombreuses études (23–27,53–62) pour des infections du péri-partum, proche du terme et son risque varie entre 1.6% à 15% (27–29). En revanche, il y a peu d'études concernant le risque de transmission materno-fœtale de la dengue au cours des deux premiers trimestres de la grossesse sous-entendant que ce risque est nul bien qu'il ait été objectivé des cas de transmission placentaire chez des patientes ayant eu la dengue quel que soit le terme de la grossesse (30,63).

Concernant les effets tératogènes, trop peu d'études ont évalué ce risque dans cette pathologie infectieuse pour pouvoir en déduire une conclusion définitive, mais des études décrivent des cas d'anomalies de fermeture du tube neural et de microcéphalie

(60,64) et nous savons désormais que d'autres Flavivirus comme le zika peuvent entraîner des malformations telles que la microcéphalie (65,66).

Toutefois, alors que la dengue a explosé ces dernières décennies et représente un véritable fléau à travers le monde entier, il n'existe que très peu d'études sur les conséquences maternelles et fœtales de la dengue pendant la grossesse. A notre connaissance, aucune étude prospective avec un suivi échographique bien mené concernant les effets malformatifs chez les patientes ayant contracté la dengue pendant la grossesse n'a été menée à ce jour.

L'objectif principal de notre étude était donc de décrire les effets tératogènes du virus de la dengue pendant la grossesse. L'objectif secondaire était de mesurer le taux de transmission materno-foetale de la dengue.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle monocentrique, à la maternité de niveau III du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Saint Pierre, à la Réunion (France) entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 janvier 2021 portant sur les conséquences fœtales échographiques de la dengue et le taux de transmission materno-fœtale de la dengue au cours de la grossesse.

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les patientes incluses étaient des femmes enceintes, ayant une dengue symptomatique ou pauci-symptomatique (apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes pendant la grossesse en cours : fièvre, asthénie, myalgies, arthralgies, céphalées, douleurs rétro-orbitaires, prurit, éruption cutanée, anorexie, diarrhée, vomissements, saignements des muqueuses) quel que soit le terme de la grossesse ou en post-partum (jusqu'à J7 après l'accouchement) et confirmée biologiquement. Une dengue était considérée comme confirmée biologiquement, si la PCR dengue était positive dans les cinq jours suivants l'apparition des symptômes ou si les IgM étaient positives à partir du cinquième jour après le début des symptômes.

Étaient exclues de l'étude, les patientes refusant de participer à l'étude ou les pertes de grossesse ayant eu lieu trop précocement pour que les patientes n'aient pu bénéficier de l'échographie diagnostique et des prélèvements au cordon ombilical soit inférieur à 15 SA.

Définition des variables d'intérêt :

Lors du suivi, nous avons recueilli certains critères maternels tels que les données anthropométriques (IMC), la parité, le terme et les symptômes présents lors de l'épisode de dengue maternelle, les signes d'alerte, les critères de gravité de la dengue maternelle.

Les épisodes de dengue étaient classés selon leur gravité (dengue, dengue avec signes d'alerte et dengue avec signes de gravité) et selon le terme au moment de l'apparition de l'infection.

Les signes d'alerte étaient définis par des douleurs abdominales intenses, des douleurs au niveau de l'hypochondre droit (tableau de pseudo-cholécystite),

l'apparition d'épanchements (ascite, pleurésie), des vomissements persistants (supérieur à 3 fois par jour), des saignements des muqueuses, des troubles de la conscience, une hépatomégalie, une élévation de l'hématocrite, des plaquettes < 100 000/mm³ (67) tandis qu'une dengue sévère était définie par l'apparition d'un état de choc, d'une hémorragie massive, d'une accumulation liquidienne avec détresse respiratoire, d'une cytolyse hépatique majeure avec élévation des transaminases à plus de 1000 UI/L, d'une détérioration de l'état de conscience par atteinte du SNC ou d'une atteinte multiviscérale (37).

Une dengue au 1^{er} trimestre était caractérisée par la survenue des symptômes entre 2 et 13 SA + 6 jours, une dengue au 2^e trimestre survenait entre 14 et 26 SA + 6 jours, une dengue au 3^e trimestre survenait entre 27 SA et J-12 avant l'accouchement et une dengue péri-partum survenait entre J-12 avant l'accouchement et le post-partum (J7). Concernant la dengue du péri-partum, nous avons choisi une durée de douze jours précédant l'accouchement car les données actuelles ont décrit un cas de transmission verticale de la dengue lors d'une infection maternelle survenant jusqu'à douze jours avant l'accouchement (25).

La dengue primaire était définie par un premier contact avec l'un des sérotypes de la dengue. Sur le plan biologique, l'apparition des IgM et l'absence des IgG dans les premiers jours suivant le début des symptômes en étaient la preuve.

La dengue secondaire était confirmée soit par un antécédent de dengue primaire, lui-même confirmé biologiquement, soit par la présence d'IgM et d'IgG avec augmentation des taux sur 2 prélèvements à 15 jours d'intervalle (49).

Les patientes infectées par la dengue avant 34 SA, bénéficiaient d'un suivi échographique spécialisé au centre de diagnostic anténatal au sein du CHU de Saint Pierre, au cours de leur grossesse.

Les échographies morphologiques du 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres étaient réalisées par des échographistes de référence, à partir de 4 à 6 semaines après le diagnostic de dengue maternelle à la recherche d'anomalies échographiques fœtales à type de signes de foetopathie infectieuse ou toutes autres anomalies. Le critère de jugement principal était défini par la présence d'un ou plusieurs des signes de foetopathie infectieuses suivants :

- Une ventriculomégalie (ventricule > 10 mm) (68),
- Une placentomégalie (épaisseur du placenta > 4 cm) (69),

- Une hépatomégalie (flèche hépatique supérieure à +2 DS sur les courbes de Vintzileos) (70),
- Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (estimation du poids fœtal estimé <10^{ème} percentile sur la courbe de poids fœtal du collège français d'échographie fœtale),
- Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (fœtus présentant une cassure de sa courbe de croissance (71),
- Une anomalie de la quantité de liquide amniotique : oligoamnios ou hydramnios (index de liquide amniotique < 50 mm ou > 250 mm) (72),
- Une anémie fœtale (mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne supérieure à 1,5 MoM) (73),
- Une atteinte cérébrale avec réalisation de coupes axiales, sagittales et coronales au niveau du cerveau

Pour répondre à notre objectif secondaire, si une anomalie fœtale au niveau échographique était objectivée, un prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse pouvait être proposé à la patiente si l'indication était retenue par le centre de diagnostic prénatal de la Réunion. La patiente pouvait par la suite choisir de le réaliser ou pas. Au cours de ce prélèvement, en plus de la recherche des autres étiologies (anomalies chromosomiques, autres fœtopathies infectieuses comme le CMV) une PCR dengue au niveau du liquide amniotique était alors réalisée.

Enfin, à l'accouchement, étaient réalisées une PCR et une sérologie dengue (IgG et IgM) au niveau du cordon ombilical et le placenta était analysé en anatomopathologie. Le critère de jugement secondaire était défini par les critères suivants : soit une PCR dengue positive au niveau du liquide amniotique, soit une PCR dengue ou des IgM positives au prélèvement de cordon ombilical à la naissance du nouveau-né.

Concernant les patientes dont le diagnostic de dengue était fait après 34 SA ou en post-partum immédiat, le suivi échographique n'était pas réalisé du fait du terme trop avancé des patientes pour effectuer un suivi échographique, toutefois les prélèvements PCR et sérologies dengue du nouveau-né étaient effectués, tout comme l'analyse du placenta en anatomopathologie.

Analyses statistiques :

Il s'agit d'une analyse rétrospective sur des données recueillies de manière prospective dans des dossiers médicaux. Les données ont été anonymisées et enregistrées sur un tableur.

Elles sont présentées sous forme de nombres et de proportions (%) pour les variables catégorielles et sous forme de moyenne et d'écart-type (σ) pour les variables continues.

Déclaration éthique :

Un consentement oral de non-opposition à l'utilisation des données a été recueilli auprès de chaque patiente inclus dans l'étude.

RESULTATS

Nous avons inclus 219 patientes enceintes qui ont présenté une dengue clinique, confirmée biologiquement entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 janvier 2021 au sein de la maternité du CHU de Saint Pierre (figure 5).

4 patientes ont été exclues de l'étude pour des pertes de grossesse : 3 patientes ont fait une fausse couche spontanée précoce et 1 a fait une fausse couche tardive à 15 SA et aucune n'a refusé d'y participer.

2.8% des patientes qui ont accouché au CHU de Saint Pierre entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 janvier 2021 ont présenté une dengue symptomatique pendant leur grossesse.

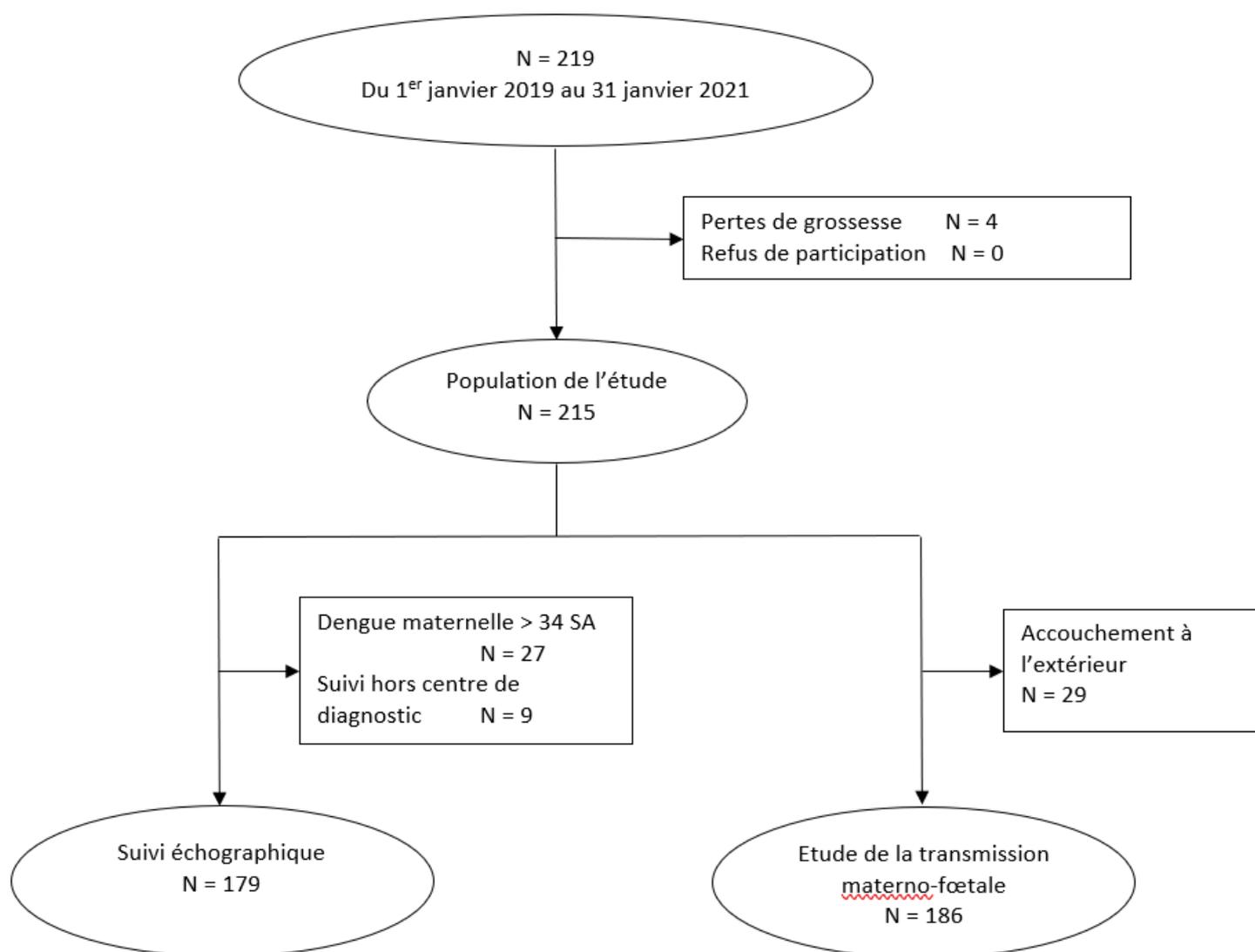


Figure 5: Flow chart de la population d'étude

Caractéristiques de la population d'étude :

Sur le plan des données globales, l'âge moyen des patientes était de 28,7 ans, l'IMC moyen était de 28.2 kg/m² avec 23% des patientes (50/215) ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² (comparable à la population réunionnaise (74)). La parité moyenne était de 1,2 (tableau 1).

Caractéristiques	Population de l'étude N = 215
Âge (en années) (moyenne \pm σ)	28.7 \pm 6.06
IMC (en kg/m ²) (moyenne \pm σ)	28.2 \pm 8.09
Gestité (moyenne \pm σ)	2.9 \pm 1.97
Parité (moyenne \pm σ)	1.2 \pm 1.45

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude

Symptomatologie et classification de l'épisode de dengue :

Concernant le terme de grossesse au cours duquel les patientes ont présenté les premiers symptômes, elles étaient 46 au 1^{er} trimestre, 77 au 2^e trimestre, 77 au 3^e trimestre et 15 en péri-partum, soit respectivement 21.4%, 35.8%, 35.8% et 7.0%.

D'un point de vue de la symptomatologie, le tableau était variable avec un syndrome pseudo-grippal comprenant majoritairement une asthénie dans 86.5% des cas (186/215), une fièvre pour 75.8% des patientes (163/215), ainsi que des céphalées dans 66.5% des cas (143/215) (tableau 2).

Parmi elles, 40 (18.6%) avaient un signe d'alerte dont la majorité de ces signes d'alerte était représentée par des saignements des muqueuses à type de gingivorragies et d'épistaxis au cours de la grossesse (29 cas sur les 40 (72.5%)).

Une seule de nos patientes (soit 0.5%) des patientes, a présenté une dengue sévère associant thrombopénie sévère à 20 G/L et cytolysé hépatique à 7 fois la normale. Cette patiente a été césarisée en urgence à 38 SA + 6 jours pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal, au 5^{ème} jour du début de ses symptômes de dengue maternelle, après transfusion plaquettaire. La césarienne s'est compliquée d'une

hémorragie du post-partum quantifiée à 1500 ml, résolutive après transfusion de concentrés plaquettaires et de plasma frais congelé et la pose d'un ballonnet de Bakri.

Population de l'étude	
N = 215 (%)	
Terme lors du 1^{er} jour des symptômes de la dengue	
Dengue au premier trimestre	46 (21.4)
Dengue au deuxième trimestre	77 (35.8)
Dengue au troisième trimestre	77 (35.8)
Dengue en péripartum	15 (7.0)
Symptômes	
Asthénie	186 (86.5)
Fièvre	163 (75.8)
Céphalées	143 (66.5)
Myalgies	131 (60.9)
Prurit	111 (51.6)
Arthralgies	105 (48.8)
Eruption cutanée	95 (44.2)
Douleurs rétro-orbitaires	72 (33.5)
Vomissements	61 (28.4)
Diarrhées	40 (18.6)
Classification de la dengue selon l'OMS	
Dengue sans signes d'alarme	174 (80.9)
Dengue avec signes d'alarme	40 (18.6)
Dengue sévère	1 (0.5)
Dengue primaire ou secondaire	
Dengue primaire	211 (98.1)
Dengue secondaire	4 (1.9)

Tableau 2 : Classification de l'épisode de dengue et symptomatologie

Sur le plan des complications obstétricales, dans notre recueil, nous avons recensé 3 accouchements prématurés (1.4%), 1 cas de rupture prématurée des membranes à 36 SA + 3 jours (0.5%), et aucun cas de mort fœtale in utero (MFIU).

Résultats du suivi échographique :

Dans notre cohorte de 215 patientes, nous avons réalisé un suivi échographique chez 179 patientes (83.3%) dans la mesure où elles ont contracté la dengue avant 34 SA.

Lors de ce suivi, nous avons mis en évidence 21.2% d'anomalies échographiques (38/179) dont 15.0% (27/179) pourraient être en lien avec une fœtopathie infectieuse : 20 cas de PAG (11.1%) dont 9 RCIU (5.0%), 1 cas de calcification intra hépatique (0.6%), 1 cas d'hépatomégalie (0.6%), 1 cas de pseudokystes périventriculaires droits (0.6%), 1 cas de kystes des plexus choroïdes chez l'un des jumeaux dans le cadre d'une grossesse gémellaire (0.6%), 1 cas de ventriculomégalie unilatérale mesurée à 15 mm (0.6%), 1 cas d'hématome de surrénale et 1 cas d'hydramnios isolé (0.6%) (tableau 3).

Parmi les 27 anomalies échographiques pouvant être en lien avec une fœtopathie infectieuse, il n'a pas été retenu par le CPDPN d'indication d'amniocentèse pour 16 cas (8.9%). En effet, il n'y avait pas d'indication à la réalisation d'amniocentèse dans 11 cas de PAG entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile, dans le cas de l'hépatomégalie à + 2 DS diagnostiquée à 25 SA soit cinq semaines après que la mère a contracté la dengue mais spontanément régressive au cours de la grossesse et dans le cas de suspicion d'hématome de la surrénale diagnostiqué à 29 SA dont la mère avait contracté la dengue à 9 SA. Dans 3 autres cas, l'indication n'a pas été retenue car le terme de la découverte échographique de l'anomalie était trop avancé. Il s'agissait du cas de calcification intra-hépatique isolée, du cas de pseudokystes périventriculaires droits et d'un cas de RCIU inférieur au 3^{ème} percentile, qui ont respectivement été diagnostiqués à 39 SA chez un fœtus dont la mère avait contracté la dengue à 28 SA, à 36 SA chez un fœtus dont la mère avait contracté la dengue à 33 SA et à 36 SA chez un fœtus dont la mère avait contracté la dengue à 26 SA.

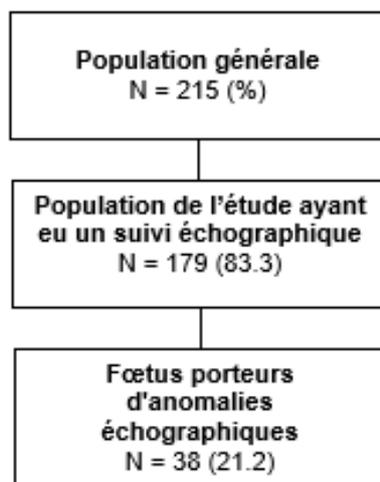
En revanche, une indication d'amniocentèse a été proposée aux patientes pour 11 cas parmi les 27 anomalies échographiques (6.1%) : 8 cas de RCIU inférieur au 3^{ème} percentile, le cas de la grossesse gémellaire avec kystes des plexus choroïdes chez l'un des jumeaux à 28 SA et un RCIU sévère associé à des anomalies des Doppler fœtaux chez l'autre jumeau, le cas de l'hydramnios isolé diagnostiqué à 25 SA chez un fœtus dont la mère a contracté la dengue à 21 SA et le cas de ventriculomégalie unilatérale de 15 mm diagnostiquée à 33 SA chez un fœtus dont la mère a contracté la dengue à 21 SA. Sur les 11 indications d'amniocentèses, 4 amniocentèses ont été

effectuées (le cas de la grossesse gémellaire avec RCIU sévère chez un jumeau et kystes des plexus choroïdes chez l'autre jumeau, le cas d'hydramnios isolé, un cas de RCIU sévère isolé, le cas de ventriculomégalie unilatérale). Les 4 prélèvements sont revenus négatifs pour la PCR dengue au niveau du liquide amniotique. Dans les 8 autres cas, les patientes n'ont pas souhaité réaliser d'amniocentèse.

Dans notre cohorte, nous avons également observé 8 anomalies échographiques (soit 4.5%) qui ne sont à priori pas imputables au virus de la dengue d'un point de vue physiopathologique car ces anomalies n'ont jamais été rapportées dans la littérature pour d'autres pathogènes ayant un pouvoir tératogène (CMV, toxoplasmose,...). Ces anomalies étaient : 1 anévrisme de la veine ombilicale de 11mm (0.6%), 1 pyélectasie droite de 10 mm (0.6%), 1 pyélectasie de 14mm associée à une atrophie rénale controlatérale (0.6%), 1 déséquilibre des cavités cardiaques droite et gauche (0.6%), 1 latéralisation gauche de la veine cave supérieure (0.6%), 1 canal artériel tortueux (0.6%), 1 sinus coronaire dilaté avec une veine cave supérieure gauche (0.6%), 1 fente labio-maxillaire unilatérale (0.6%). La seule indication retenue d'amniocentèse pour ces malformations était celle de la pyélectasie unilatérale avec atrophie rénale controlatérale. La PCR dengue était négative dans le liquide amniotique.

Par ailleurs, 3 anomalies échographiques (1.7%) (1 cas de pieds bots bilatéraux, 1 cas d'image placentaire hyperéchogène associée à une artère ombilicale unique suivi pour séroconversion toxoplasmose, 1 cas de RCIU sévère associé à des kystes des plexus choroïdes) observées lors du suivi échographique étaient déjà constatées avant que les patientes ne contractent la dengue, elles ne peuvent donc pas être rattachées au virus de la dengue. Une amniocentèse a été proposée à la patiente dans chacun des cas, elle n'a été réalisée que dans le cas du RCIU sévère associé à des kystes des plexus choroïdes et la PCR dengue au niveau du liquide amniotique était négative.

Enfin, s'ajoute une autre indication d'amniocentèse dans notre cohorte : un cas de risque combiné du premier trimestre évalué à 1/27, sans anomalie échographique par ailleurs. Comme toutes les PCR dengue dans le liquide amniotique analysées au sein de notre étude, elle est revenue négative.



Anomalies pouvant être en lien avec une foetopathie infectieuse N = 27 (15.0)	Anomalies avec indication d'amniocentèse N = 11 (6.1)	- 8 RCIU sévères* - 1 RCIU + kystes des plexus choroïdes (grossesse <u>gémellaire</u>)* - 1 hydramnios* - 1 <u>ventriculomégalie</u> *
	Anomalies sans indication d'amniocentèse N = 16 (8.9)	- 11 PAG - 1 calcifications intra-hépatiques isolées - 1 <u>pseudokystes</u> périventriculaires - 1 RCIU sévère - 1 hépatomégalie - 1 hématome de la surrénale
Anomalies sans lien avec une foetopathie infectieuse N = 8 (4.5)	Anomalies avec indication d'amniocentèse N = 1 (0.6)	- 1 pyélectasie unilatérale + atrophie rénale controlatérale*
	Anomalies sans indication d'amniocentèse N = 7 (3.9)	- 1 fente <u>labio-maxillaire</u> unilatérale - 1 pyélectasie droite - 1 canal artériel tortueux - 1 sinus coronaire dilaté avec veine cave supérieure gauche - 1 déséquilibre des cavités cardiaques - 1 latéralisation gauche de la veine cave supérieure - 1 anévrisme de la veine ombilicale
Anomalies diagnostiquées avant la contraction de la dengue N = 3 (1.7)	Anomalies avec indication d'amniocentèse N = 2 (1.1)	- 1 artère ombilicale unique + image placentaire hyperéchogène - 1 RCIU sévère + kystes des plexus choroïdes*
	Anomalies sans indication d'amniocentèse N = 1 (0.6)	- 1 pieds bots

* Patientes ayant bénéficié d'une amniocentèse avec analyse de la PCR dengue

Tableau 3 : Résultats du suivi échographique des patientes ayant contracté la dengue pendant leur grossesse

Résultats de la transmission materno-fœtale :

Sur les 215 patientes de notre cohorte, 29 patientes ont accouché hors du CHU. L'étude de la transmission materno-foetale a donc été réalisée sur 186 patientes (86.5%) (tableau 4).

Parmi les 186 ayant accouché au CHU, 145 ont bénéficié d'un prélèvement au cordon, soit 78.0% des patientes et 147 placentas ont été envoyés en anatomopathologie soit dans 79.0 % des cas. Dans les autres cas, un problème technique ou un oubli sont responsables du manque de données.

En ce qui concerne la transmission materno-foetale, nous avons retrouvé dans notre population d'étude un taux de transmission de 4.8%. En effet, les IgM sont revenues positifs au niveau du cordon ombilical pour 7 nouveau-nés sur 145. Ils sont par la suite tous restés asymptomatiques. Dans 2 cas sur 7, la mère avait contracté la dengue en péri-partum à 7 et 12 jours avant l'accouchement. Dans la plupart des autres cas, la mère avait contracté la dengue au 3^e trimestre de grossesse respectivement à 31, 38, 47 et 52 jours avant l'accouchement, mais pour un nouveau-né avec IgM positives, la mère avait eu la dengue très à distance de l'accouchement à 15 SA. Par ailleurs, toutes les PCR dengue réalisées au cordon ombilical sont revenues négatives.

Tous les nouveau-nés porteurs d'une anomalie échographique potentiellement en lien avec une foetopathie infectieuse avaient des IgM négatives au cordon ombilical.

En outre, dans 10 cas (6.9%), ni les IgG, ni les IgM n'ont été transmis au nouveau-né.

Prélèvements au cordon ombilical	
N = 145 (%)	
PCR +	0 (0)
IgG +	135 (93.1)
Dont IgM +	7 (4.8)
Dont IgM -	128 (88.3)
IgG -	10 (6.9)
Dont IgM +	0 (0)
Dont IgM -	10 (6.9)

Tableau 4 : Résultats de la transmission materno-foetale de la dengue chez les patientes ayant accouché au CHU de Saint Pierre – prélèvements au cordon

L'anatomopathologie placentaire a mis en évidence différentes anomalies du placenta (tableau 5) et notamment 28 cas (19.0%) d'anomalies à type de chorioamniotite, 57

(38.8%) de placentas présentant des altérations dégénératives, 37 placentas (25.2%) avec des foyers de nécrose ischémique et/ou infarctus. 15 placentas, soit 10.2% d'entre eux avaient une composante mixte à l'anatomopathologie associant chorioamniotite et foyers d'infarctus. Peu d'entre eux étaient d'aspect histologique normal (6.8%).

Anatomopathologie placentaire N = 147 (%)	
Chorio-amniotite isolée	28 (19.0)
Altérations dégénératives	57 (38.8)
Aspect hypoxique avec zones de nécrose ischémique	37 (25.2)
Aspect hypoxique et chorio-amniotite	15 (10.2)
Placenta sans anomalies histologiques notables	10 (6.8)

Tableau 5 : Résultats de la transmission materno-fœtale de la dengue chez les patientes ayant accouché au CHU de Saint Pierre – anatomopathologie placentaire

DISCUSSION

Dans notre étude sur 179 patientes ayant contracté une dengue symptomatique avec confirmation biologique avant 34 SA, 34 anomalies fœtales (21.2%) ont été diagnostiquées lors du suivi échographique après l'infection sans que nous ne puissions établir de lien de causalité entre ces anomalies échographiques et la dengue. Effectivement, les IgM et PCR dengue au cordon ombilical pour ces cas sont revenus négatifs, ce qui suggère que ces enfants n'ont pas souffert d'une infection congénitale par le virus de la dengue. Aucune des anomalies échographiques observées n'était sévère.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude dans laquelle étaient réalisées des échographies spécialisées pour décrire les effets tératogènes du virus de la dengue.

Des études réalisées à ce sujet ont mis en évidence une probable augmentation du risque de certaines malformations. L'étude épidémiologique de Sharma et al., menée en Inde, signalait une augmentation de l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural pendant une période épidémique de dengue en comparaison à une période non épidémique (64). L'étude rétrospective de Carles et al., a, quant à elle, retrouvé un cas de microcéphalie sans preuve de l'étiologie virale (60). Enfin, en 1954, Rowan et al. relatait un cas d'hydrocéphalie et 2 cas de cardiopathies (75). Néanmoins, nous ne pouvons établir un lien de causalité certain entre ces malformations fœtales et le virus de la dengue car aucune de ces études n'a rapporté de preuve directe notamment un prélèvement positif que ce soit au niveau du liquide amniotique ou sanguin.

Par ailleurs, d'autres études s'avèrent rassurantes et n'ont pas démontré de risque de malformations chez des nouveau-nés de mère atteintes de dengue en cours de grossesse (27,76–79). Cependant l'évaluation des malformations était uniquement clinique à la naissance et les patientes n'ont pas bénéficié d'un suivi échographique anténatal.

Etant donné que très peu d'études existent à ce sujet, il convient de rester prudent sur le potentiel tératogène du virus de la dengue, comme nous le rappelle la découverte tardive du pouvoir malformatif du virus zika qui appartient également à la famille des Flavivirus. En effet, la preuve que le virus zika est responsable de malformations congénitales comme la microcéphalie (65,66) n'a été démontrée qu'en 2015, alors qu'auparavant il n'était pas considéré comme étant tératogène. Parmi nos patientes, 46 ont fait la dengue au 1^{er} trimestre, ce qui représente environ un cinquième de notre population d'étude. La seule anomalie constatée chez ces patientes est l'hématome

de la surrénale. Il serait intéressant d'avoir une cohorte de patientes plus large car nous savons que la plupart des virus tératogènes comme le zika, le cytomégalovirus ou d'autres, peuvent être responsables d'infections congénitales rares mais graves quand ils sont contractés en début de grossesse (66,80). Les résultats de notre étude sont donc plutôt rassurants en faveur de l'innocuité du virus de la dengue sur le fœtus, néanmoins notre cohorte de 179 patientes, même si elle représente la cohorte la plus importante à notre connaissance à ce sujet, n'est peut-être pas assez large pour nous permettre d'identifier des cas d'infections congénitales au virus de la dengue. Il est donc nécessaire de poursuivre les investigations pour pouvoir déterminer si le virus de la dengue a un pouvoir tératogène.

La principale anomalie échographique constatée dans notre étude était la présence de 11.1% de PAG, soit légèrement plus que dans la population générale, dans laquelle les PAG représentent 10% des cas, par définition. Ce constat est en accord avec certaines études qui mettent en évidence une augmentation du risque de PAG, comme l'étude de cohorte rétrospective de Friedman et al., qui retrouvait une augmentation significative du risque de PAG (OR= 2.23 (1.01 ; 4.90)) chez 86 patientes atteintes de dengue au cours de la grossesse (81). Cependant, cette étude présente une limite en termes de définitions car tous les nouveau-nés, pesant moins de 2500g à la naissance étaient considérés comme PAG, quel que soit le terme d'accouchement. L'étude d'Adam et al. retrouve également un taux important de PAG (24.3%) et une mortalité périnatale de 8.9% chez les patientes enceintes ayant contracté la dengue au cours de la grossesse (78), ce qui semble être confirmé par la méta-analyse de Paixao et al. en 2016 chez les patientes enceintes ayant une dengue symptomatique (35). Ces résultats sont en contradiction avec la méta-analyse de Xiong et al., et d'autres études qui n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du nombre de PAG dans ce groupe de patientes (33,77,82–84).

En ce qui concerne les cas de MFIU, les résultats des deux principales méta-analyses sont également contradictoires. En effet, la dernière méta-analyse, réalisée en 2017 par Xiong et al. ne retrouvait pas d'augmentation du risque de MFIU, tout comme l'étude de Basurko et al. (33,83) alors que la méta-analyse de Paixao et al., portant sur moins d'études et l'étude rétrospective de Carles et al. ont mis en évidence une augmentation significative du risque de MFIU, respectivement avec un risque relatif de 6,7 (95% CI 2,1 ; 21,3) et un taux de mortalité de 131.5‰ contre 18‰ ($p < 0.001$)

(35,60). Dans notre étude, nous n'avons pas recensé de cas de mort fœtale in utero suite à l'infection par la dengue.

Cette augmentation du risque de complications obstétricales suggère deux hypothèses : soit que le virus de la dengue pourrait avoir un effet indirect par les changements hémodynamiques qu'il provoque lors de l'épisode aigu de la dengue maternelle affectant le placenta en entraînant des hypoxies , soit que le virus de la dengue pourrait avoir un effet direct sur le placenta et/ou le fœtus (85).

Ces 2 hypothèses sont soutenues par les résultats de Ribeiro et al. (63) et les nôtres qui montrent des anomalies anatomopathologiques sur les placentas des patientes infectées par la dengue. Dans notre étude, 93.2% des placentas analysés présentaient des lésions histologiques. Sur 35.4% d'entre eux, les anatomopathologistes retrouvaient des aspects hypoxiques avec des foyers de nécrose ischémique pouvant être liés au retentissement indirect du virus de la dengue, soit par modifications hémodynamiques survenant lors de l'épisode aigu de dengue, soit à distance, par la production d'anticorps anti-plaquettes et anti-cellules endothéliales qui dure plusieurs mois après l'épisode aigu de dengue et qui pourrait expliquer les conséquences placentaires à long terme (31). 29.2% des placentas examinés présentaient des signes de chorioamniotite, qui n'ont à notre connaissance, jamais été décrit pour le virus de la dengue. Cette lésion pourrait s'expliquer par un effet direct du virus de la dengue par atteinte placentaire. Il aurait été intéressant de pouvoir réaliser des immunomarquages ou une PCR placentaire pour tenter d'identifier le DENV sur ces placentas. Pour conforter cette hypothèse, dans une étude publiée en 2017, Ribeiro et al. retrouvait, sur 24 placentas analysés, 22 placentas positifs en immunohistochimie pour le virus de la dengue et présentant des signes d'hypoxie et d'inflammation, pour des infections maternelles par la dengue ayant eu lieu jusqu'à 58 jours avant l'accouchement (63). Parmi ces patientes, 2 ont présenté des MFIU à 28 et 34 SA après avoir contracté la dengue en péri-partum. Pour ces 2 fœtus, le virus de la dengue était retrouvé au niveau placentaire. Pour l'un d'eux, le virus était également retrouvé sur le prélèvement fœtal.

Au cours de notre étude, nous avons constaté la présence d'IgG au cordon ombilical dans 135 cas soit pour 93.1% des prélèvements, ce qui est en accord avec les nombreuses études réalisées à ce sujet qui estiment le taux de passage transplacentaire des IgG entre 90% et 99.3% (22,86,87). Il semblerait que le transfert

transplacentaire des IgG augmente en fonction du terme de la grossesse pour atteindre son maximum au cours des dernières semaines de grossesse.

La présence d'IgM au cordon dans 4.8% des cas, est conforme aux autres études qui évaluent le taux de transmission materno-foetale entre 1.6 et 15% (27–29,60). Cette présence d'IgM au cordon peut être expliquée par plusieurs phénomènes : soit elle est liée au résultat d'une infection congénitale au virus de la dengue, soit il s'agit d'une réaction croisée liée à une infection par un autre Flavivirus (60), soit les IgM ont été transmises par la mère par voie transplacentaire. Le passage transplacentaire des IgM qui est une immunoglobuline pentamère, est un phénomène qui existe et qui est décrit dans la littérature, toutefois ce phénomène est très rare (86). De plus, l'hypothèse d'une réaction croisée nous paraît peu probable à la Réunion car à notre connaissance, aucun cas d'autres Flavivirus comme le zika ou la fièvre jaune n'a été rapporté à la Réunion ces dernières années. Nous pouvons donc confirmer que le taux de transmission materno-foetale du virus de la dengue dans notre étude est proche de 4,8%. Par ailleurs, toutes les PCR dengue au cordon ombilical sont revenues négatives dans notre cohorte et tous les nouveau-nés dont les IgM étaient positives sont restés asymptomatiques. Ces résultats avaient déjà été rapportés par Tan et al. et Fernandez et al. (28,29) qui ont retrouvé respectivement un taux de transmission materno-foetale de 1,6% et 6,8% et aucun des nouveau-nés avec IgM positives n'avaient déclaré de dengue néonatale.

Néanmoins nous savons que la transmission verticale avec risque de dengue néonatale existe car il a été décrit de nombreux cas dans la littérature. Ceux-ci rapportent des cas allant des formes de dengue néonatale pauci-symptomatiques (associant fièvre, thrombopénie, hépato-splénomégalie,...) pouvant survenir jusqu'au 11^{ème} jour du post-partum aux formes de dengue néonatale sévères (25,30,60,82,83,87) pouvant aller jusqu'au décès néonatal (23,24,26,55,88). Ces cas sont tous survenus lorsque les mères ont contracté la dengue en péri-partum et leur gravité est indépendante de la gravité du tableau clinique maternel (29).

Enfin, cette étude présente des limites car il aurait été intéressant de pouvoir réaliser une étude prospective comparative afin d'évaluer les risques tératogènes et de transmission materno-foetale de la dengue. Cependant, elle nous semble tout de même intéressante dans la mesure où il s'agit de la première étude utilisant des données échographiques pour décrire les effets de la dengue et qu'elle a été réalisée sur des effectifs assez importants.

CONCLUSION

A ce jour, dans notre étude nous ne rapportons pas de cas pouvant faire affirmer que la dengue est un virus tératogène. Cependant, il aurait été intéressant d'avoir un recueil plus large, notamment pour les patientes au premier trimestre, afin de pouvoir confirmer cette hypothèse. Les anomalies placentaires constatées peuvent faire évoquer le lien infectieux direct ou hypoxique indirect pouvant expliquer la proportion légèrement plus importante de PAG et RCIU dans nos données.

Par ailleurs, notre étude confirme qu'il existe une transmission materno-foetale du virus de la dengue en péri-partum même si aucun de nos cas n'a présenté de dengue néonatale.

Devant ce problème de santé publique mondiale que représente la dengue, d'autres études portant sur les conséquences fœtales et néonatales possibles et leurs mécanismes seraient nécessaires afin de ne pas méconnaître les conséquences de cette infection en pleine expansion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 30 juin 2015;4:e08347.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25 avr 2013;496(7446):504-7.
3. OMS | Guide pour la prise en charge clinique de la dengue [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/denguecontrol/resources/dengue-management/fr/>
4. Charlier C, Beaudoin M-C, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *The Lancet Child & Adolescent Health*. oct 2017;1(2):134-46.
5. Pem-Novosel I, Krajcar D, Klobucar A. Autochthonous dengue fever in Croatia, August–September 2010. *Euro ...* [Internet]. [cité 27 juill 2020]; Disponible sur: https://www.academia.edu/16313979/Autochthonous_dengue_fever_in_Croatia_August_September_2010
6. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, et al. Seasonality, Annual Trends, and Characteristics of Dengue among Ill Returned Travelers, 1997–2006. *Emerg Infect Dis*. juill 2008;14(7):1081-8.
7. Quam MB, Khan K, Sears J, Hu W, Rocklöv J, Wilder-Smith A. Estimating Air Travel–Associated Importations of Dengue Virus Into Italy. *J Travel Med*. 1 mai 2015;22(3):186-93.
8. Lopez LF, Amaku M, Coutinho FAB, Quam M, Burattini MN, Struchiner CJ, et al. Modeling Importations and Exportations of Infectious Diseases via Travelers. *Bull Math Biol*. févr 2016;78(2):185-209.
9. Liu-Helmersson J, Quam M, Wilder-Smith A, Stenlund H, Ebi K, Massad E, et al. Climate Change and *Aedes* Vectors: 21st Century Projections for Dengue Transmission in Europe. *EBioMedicine*. 2 avr 2016;7:267-77.
10. Leta S, Beyene TJ, De Clercq EM, Amenu K, Kraemer MUG, Revie CW. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 févr 2018;67:25-35.
11. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649-88.
12. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.
13. Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DAT, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A Shorter Time Interval Between First and Second Dengue Infections Is Associated With Protection From Clinical Illness in a School-based Cohort in Thailand. *J Infect Dis*. 1 févr 2014;209(3):360-8.
14. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg*. mars 2006;74(3):449-56.

15. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis.* janv 2000;181(1):2-9.
16. Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 nov 2015;112(47):14688-93.
17. Wilder-Smith A, Chen LH, Massad E, Wilson ME. Threat of Dengue to Blood Safety in Dengue-Endemic Countries. *Emerg Infect Dis.* janv 2009;15(1):8-11.
18. Wilder-Smith A, Chang CR, Leong WY. Zika in travellers 1947-2017 : a systematic review. *Journal of Travel Medicine [Internet].* 2018 [cité 9 déc 2020];25. Disponible sur: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-150620>
19. Lee C, Lee H. Probable female to male sexual transmission of dengue virus infection. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(2):150-2.
20. Lalle E, Colavita F, Iannetta M, Gebremeskel Teklè S, Carletti F, Scorzolini L, et al. Prolonged detection of dengue virus RNA in the semen of a man returning from Thailand to Italy, January 2018. *Euro Surveill [Internet].* 3 mai 2018 [cité 30 juill 2020];23(18). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053624/>
21. Iannetta M, Lalle E, Musso M, Carletti F, Scorzolini L, D'Abramo A, et al. Persistent detection of dengue virus RNA in vaginal secretion of a woman returning from Sri Lanka to Italy, April 2017. *Euro Surveill [Internet].* 24 août 2017 [cité 1 août 2020];22(34). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753441/>
22. Arragain L, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Sigur N, Grangeon J-P, Huguon E, et al. Vertical Transmission of Dengue Virus in the Peripartum Period and Viral Kinetics in Newborns and Breast Milk: New Data. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 24 nov 2017;6(4):324-31.
23. Ranjan R, Kumar K, Nagar N. Congenital dengue infection: Are we missing the diagnosis? *Pediatric Infectious Disease.* 1 oct 2016;8(4):120-3.
24. Chye JK, Lim CT, Ng KB, Lim JM, George R, Lam SK. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis.* déc 1997;25(6):1374-7.
25. Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprapa N, Chokephaibulkit K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis J.* juin 2008;27(6):500-4.
26. Ekanayake CD, Padumadasa S, Premaratna R, Rajendrajith S, Samaranayake. Transplacental transfer of dengue. *Ceylon Med J.* déc 2014;
27. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2009;147(1):29-32.
28. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* mai 2008;111(5):1111-7.
29. Fernández R, Rodríguez T, Borbonet F, Vázquez S, Guzmán MG, Kouri G. [Study of the relationship dengue-pregnancy in a group of cuban-mothers]. *Rev Cubana Med Trop.* 1994;46(2):76-8.
30. Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Coelho J, Muniz AG, Nogueira RMR. Perinatal Transmission of Dengue: A Report of 7 Cases. *The Journal of Pediatrics.* 1 nov 2013;163(5):1514-6.

31. Hung N, Lan N, Lin Y-S. Anti-platelet anti-endothelial cell autoantibodies in Vietnamese infants and children with dengue hemorrhagic fever. *American Journal of Infectious Diseases*. 2008;4:41-9.
32. Lin CF, Lei HY, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol*. févr 2001;63(2):143-9.
33. Xiong Y-Q, Mo Y, Shi T-L, Zhu L, Chen Q. Dengue virus infection during pregnancy increased the risk of adverse fetal outcomes? An updated meta-analysis. *J Clin Virol*. 2017;94:42-9.
34. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. févr 2010;65(2):107-18.
35. Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 juill 2016;16(7):857-65.
36. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 19 sept 1998;352(9132):971-7.
37. Lum LCS, Goh AYT, Chan PWK, El-Amin A-LM, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *The Journal of Pediatrics*. 1 mai 2002;140(5):629-31.
38. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. *J Infect Dis*. 1 août 1997;176(2):313-21.
39. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. déc 2005;73(6):1059-62.
40. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanarooj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. avr 2007;26(4):283-90; discussion 291-292.
41. Dengue [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>
42. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. déc 2010;8(12 Suppl):S7-16.
43. Simmons CP, Chau TNB, Thuy TT, Tuan NM, Hoang DM, Thien NT, et al. Maternal Antibody and Viral Factors in the Pathogenesis of Dengue Virus in Infants. *J Infect Dis*. 1 août 2007;196(3):416-24.
44. Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *J Exp Med*. 1 juill 1977;146(1):201-17.
45. Pengsaa K, Luxemburger C, Sabchareon A, Limkittikul K, Yoksan S, Chambonneau L, et al. Dengue Virus Infections in the First 2 Years of Life and the Kinetics of Transplacentally Transferred Dengue Neutralizing Antibodies in Thai Children. *J Infect Dis*. 1 déc 2006;194(11):1570-6.
46. Kliks SC, Nimmannitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*. mars 1988;38(2):411-9.

47. Gubler DJ. Surveillance for dengue and dengue hemorrhagic fever. *Bull Pan Am Health Organ.* 1989;23(4):397-404.
48. Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, et al. Evaluation of Two New Commercial Tests for the Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection Using NS1 Antigen Detection in Human Serum. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 20 août 2008 [cité 1 oct 2020];2(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2500180/>
49. Vázquez S, Cabezas S, Pérez AB, Pupo M, Ruiz D, Calzada N, et al. Kinetics of antibodies in sera, saliva, and urine samples from adult patients with primary or secondary dengue 3 virus infections. *Int J Infect Dis.* mai 2007;11(3):256-62.
50. Vázquez S, Pérez AB, Ruiz D, Rodríguez R, Pupo M, Calzada N, et al. Serological markers during dengue 3 primary and secondary infections. *J Clin Virol.* juin 2005;33(2):132-7.
51. Struchiner CJ, Rocklöv J, Wilder-Smith A, Massad E. Increasing Dengue Incidence in Singapore over the Past 40 Years: Population Growth, Climate and Mobility. *PLoS One* [Internet]. 31 août 2015 [cité 16 avr 2020];10(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554991/>
52. Santé Publique France Océan Indien - épidémiologie - incidence de la dengue en 2019 et 2020. 2021.
53. Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis.* févr 1994;18(2):248-9.
54. Fatimil LE, Mollah AH, Ahmed S, Rahman M. Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* déc 2003;34(4):800-3.
55. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S. Vertical dengue infection: case reports and review. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2004;23(11):1042-7.
56. Petdachai 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.* juin 2004;35(2):403-7.
57. Witayathawornwong P. Parturient and perinatal dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* déc 2003;34(4):797-9.
58. Boussemart T, Babe P, Sibille G, Neyret C, Berchel C. Prenatal transmission of dengue: two new cases. *J Perinatol.* juin 2001;21(4):255-7.
59. Chotigeat U, Kalayanarooj S, Nisalak A. Vertical transmission of dengue infection in Thai infants: two case reports. *J Med Assoc Thai.* août 2003;86 Suppl 3:S628-632.
60. Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M. [Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in french Guiana]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2000;29(8):758-62.
61. Poli L, Chungue E, Soullignac O, Gestas P, Kuo P, Papouin-Rauzy M. [Materno-fetal dengue. Apropos of 5 cases observed during the epidemic in Tahiti (1989)]. *Bull Soc Pathol Exot.* 1991;84(5 Pt 5):513-21.
62. Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samakoses R, Chumnanvanakij S, Chulyamitporn T, Sumeksri P, et al. Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* sept 2001;32(3):488-93.

63. Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Pires ARC, Rohloff R, Nogueira RMR. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 févr 2017;55:109-12.
64. Sharma JB, Gulati N. Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. *Int J Gynaecol Obstet*. déc 1992;39(4):291-5.
65. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med* [Internet]. 3 janv 2017 [cité 18 sept 2020];14(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207634/>
66. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 7 juill 2016;375(1):1-4.
67. Phuong CXT, Nhan NT, Wills B, Kneen R, Ha NTT, Mai TTT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Tropical Medicine & International Health*. 2002;7(2):125-32.
68. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology*. déc 1988;169(3):711-4.
69. Viossat P, Ville Y, Bessis R, Jeny R, Nisand I, Teurnier F, et al. Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CNTEDP) : recommandations pour l'échographie de diagnostic. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 janv 2014;42(1):51-60.
70. flechehepatique.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/flechehepatique.pdf
71. CNGOF 2013_ Retard de croissance intra-utérin | Gynerisq [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: http://gynerisq.fr/bibliotheque_docs/recommandation-du-cngof-sur-le-rciu/
72. Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC, Whitworth NS, Hendrix NW, Devoe LD. Ultrasonographic assessment of amniotic fluid does not reflect actual amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol*. août 1997;177(2):291-6; discussion 296-297.
73. acmanemie.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/acmanemie.pdf
74. orsoi_tb_nutrition_sante_reunion_complet_2018.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/orsoi_tb_nutrition_sante_reunion_complet_2018.pdf
75. Rowan LC. An epidemic of dengue-like fever, Townsville, 1954: clinical features, with a review of the literature. *Med J Aust*. 21 avr 1956;43(16):651-5.
76. Waduge R, Malavige GN, Pradeepan M, Wijeyaratne CN, Fernando S, Seneviratne SL. Dengue infections during pregnancy: A case series from Sri Lanka and review of the literature. *Journal of Clinical Virology*. 1 sept 2006;37(1):27-33.
77. Hanf M, Friedman E, Basurko C, Roger A, Bruncher P, Dussart P, et al. Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. *Trop Med Int Health*. févr 2014;19(2):153-8.
78. Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virol J*. 13 juill 2010;7:153.

79. Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Effects of Dengue Fever During Pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis*. 1 mars 1999;28(3):637-40.
80. Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 15 2019;69(9):1526-32.
81. Friedman EE, Dallah F, Harville EW, Myers L, Buekens P, Breart G, et al. Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 9 oct 2014;8(10):e3226.
82. Tan PC, Soe MZ, Lay KS, Wang SM, Sekaran SD, Omar SZ. Dengue Infection and Miscarriage: A Prospective Case Control Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 8 mai 2012;6(5):e1637.
83. Basurko C, Everhard S, Matheus S, Restrepo M, Hildéral H, Lambert V, et al. A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0202005.
84. Machain-Williams C, Raga E, Baak-Baak CM, Kiem S, Blitvich BJ, Ramos C. Maternal, Fetal, and Neonatal Outcomes in Pregnant Dengue Patients in Mexico. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9643083.
85. Becher J. Congenital and perinatal infections: a concise guide to diagnosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. sept 2006;91(5):F390.
86. Argolo AFLT, Féres VCR, Silveira LA, Oliveira ACM, Pereira LA, Júnior JBS, et al. Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. *BMC Infect Dis*. 31 mai 2013;13:254.
87. Watanaveeradej V, Endy TP, Samakoses R, Kerdpanich A, Simasathien S, Polprasert N, et al. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am J Trop Med Hyg*. août 2003;69(2):123-8.
88. Sondo KA, Ouattara A, Diendéré EA, Diallo I, Zoungrana J, Zémané G, et al. Dengue infection during pregnancy in Burkina Faso: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 27 nov 2019;19(1):997.

Evaluation des effets tératogènes et du taux de transmission materno-fœtale de la dengue en cours de grossesse – étude rétrospective

Introduction : La dengue est l'arbovirose la plus fréquente au monde. Malgré sa forte expansion récente, ses conséquences au cours de la grossesse sur le plan fœtal sont encore mal évaluées.

L'objectif principal de notre étude était de décrire les effets tératogènes du virus de la dengue pendant la grossesse et secondairement de mesurer le taux de transmission materno-fœtale (TMF) de la dengue.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective à la maternité de niveau III du CHU de Saint Pierre, à la Réunion (France) entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 janvier 2021, en incluant les patientes enceintes qui ont présenté une dengue clinique, confirmée biologiquement. Elles ont bénéficié d'un suivi échographique spécialisé et de prélèvements au cordon ombilical à l'accouchement.

Résultats : Dans notre cohorte de 215 patientes, 179 (83,3%) ont eu un suivi échographique et 186 (86,5%) ont accouché au CHU Saint-Pierre. Nous avons constaté 21.2% d'anomalies échographiques (38/179) dont 15.0% (27/179) pourraient être en lien avec une fœtopathie infectieuse : 20 cas de PAG (11.1%) dont 9 RCIU (5.0%), 1 cas de calcification intra-hépatique (0.6%), 1 cas d'hépatomégalie (0.6%), 3 cas d'anomalies cérébrales (1.8%) et 1 cas d'hydramnios (0.6%) sans transmission verticale du virus pour ces cas. Le taux de transmission materno-fœtale de la dengue dans notre étude est de 4.8%, sans cas de dengue néonatale.

Conclusion : Le virus de la dengue semble ne pas présenter d'effet tératogène, cependant le taux légèrement plus élevé de PAG/RCIU dans notre cohorte ainsi que le taux de TMF du virus de la dengue pendant la grossesse nécessite de réaliser de nouvelles études sur de plus larges effectifs.

Discipline : gynécologie-obstétrique

Mots-clés : dengue, grossesse, échographie, tératogène, transmission materno-fœtale

Evaluation of teratogenic effects and maternal-fetal transmission rate of dengue fever during pregnancy - retrospective study

Abstract

Background : Dengue is the most prevalent arboviruses in the world. Despite its recent worldwide spread, its consequences on the fetus during pregnancy are still poorly assessed.

The main purpose of our research was firstly to study the teratogenic effects of the dengue virus and secondly to measure the rate of maternal-fetal transmission (MFT) of dengue.

Method : We carried out a retrospective study in the level III maternity unit of the Saint Pierre University Hospital Center, in Reunion Island (France) between January 1, 2019 and January 31, 2021, including pregnant patients who presented a biologically confirmed, clinical dengue. They benefited from specialized ultrasound monitoring and umbilical cord sampling during childbirth.

Results : In our cohort of 215, 179 patients (83.3%) had ultrasound follow-up and 186 patients (86.5%) gave birth at the Saint-Pierre University Hospital Center. We observed 21.2% ultrasound abnormalities (38/179) of which 15.0% (27/179) could be related to an infectious fetopathy: 20 cases of small for gestational age (SGA) (11.1%) including 9 cases of intrauterine growth restriction (IUGR) (5.0%), 1 case of intrahepatic calcification (0.6%), 1 case of hepatomegaly (0.6%), 3 cases of brain abnormalities (1.8%) and 1 case of hydramnios (0.6%) without vertical transmission of the virus for these cases. The rate of MFT transmission of dengue in our study is 4.8%, with no cases of neonatal dengue.

Conclusion : The dengue virus does not appear to present a teratogenic effect, however the slightly higher rate of SGA / IUGR in our cohort as well as the rate of MFT of dengue virus during pregnancy requires further studies on larger number of patients.

Discipline : obstetric gynecology

Keywords : dengue fever, pregnancy, ultrasound, teratogenic, vertical transmission