

Impact des infections à entérovirus durant la grossesse

C. DUSSAUX¹, L. MANDELBROT^{1,4}, C. VAULOUP-FELLOUS³,
O. PICONE^{1,2,4}

RÉSUMÉ

Les entérovirus sont responsables annuellement d'environ un milliard d'infections dans le monde. Le plus souvent, ces infections sont asymptomatiques. Leurs conséquences au cours de la grossesse sont rarement décrites. Elles peuvent être une cause de fausse couche et, au cours des deuxième et troisième trimestres, donner lieu à des morts fœtales *in utero* mais aussi à des infections néonatales graves. La recherche de ces virus par PCR devrait être discutée lors de la grossesse et du péripartum en cas de syndrome fébrile sans cause bactérienne manifeste, de certaines anomalies fœtales et en cas de mort fœtale *in utero* inexpliquée.

MOTS-CLÉS : entérovirus, infection congénitale, infection périnatale, mort fœtale *in utero*, perte fœtale, grossesse.

I. - INTRODUCTION

Certaines infections virales acquises durant la grossesse peuvent être associées à des fausses couches précoces, des anomalies congénitales, des morts fœtales *in utero* ainsi qu'à des complications néonatales, avec parfois des répercussions dans l'enfance et l'adolescence. Plusieurs de ces virus sont déjà identifiés et font parfois l'objet de dépistages en cours de grossesse, leurs effets sur le fœtus et le nouveau-né étant bien connus comme, par exemple, pour le cytomégalovirus (CMV), le parvovirus B19, le virus de la rubéole, le virus de la varicelle et du zona (VZV) et récemment le virus zika. Par contre, les conséquences fœtales et néonatales des infections maternelles à entérovirus sont mal connues.

Les entérovirus (EV) sont des virus non enveloppés, dont l'acide nucléique est un ARN, qui appartiennent à la famille des *Picornaviridae*. Les EV humains sont actuellement classés en 4 espèces (EV- A à D), l'espèce C comprenant les trois sérotypes de poliovirus. Plus de 100 génotypes dont les coxsackievirus (CV) A et B, les poliovirus (PV), les échovirus (E) et les entérovirus (EV) ont été individualisés à ce jour et de nouveaux génotypes sont régulièrement décrits (Tableau I) (2, 3). Les principaux EV ayant circulé en France ces dernières années, toutes

formes cliniques confondues, sont CV-B5, E-16, E-6, E-9 et surtout E-30, un virus neurotrope fréquemment responsable d'épidémies (4).

Ces virus survivent très longtemps dans le milieu extérieur et leur transmission est fécale-orale, de personne à personne par les mains sales, l'eau ou les aliments souillés. Les sujets infectés excrètent, de façon parfois prolongée, ces virus dans les selles. La transmission virale aérienne et nosocomiale est possible. Les infections à EV surviennent tout au long de l'année dans les pays tropicaux et subtropicaux. Dans les pays tempérés, des épidémies estivo-automnales d'ampleur variable s'observent tous les ans, ainsi que des cas inter-épidémiques sporadiques (4).

¹ Service de gynécologie et obstétrique, Hôpital Louis-Mourier (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Colombes ; Université Paris Diderot ; Inserm CESP 1019.

² EA2493 ; UFR des sciences de la santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France.

³ Laboratoire de virologie et Centre National de Référence des infections rubéoleuses materno-fœtales, Hôpital Paul Brousse (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Villejuif ; Université Paris-Sud ; Inserm U1193.

⁴ Risk in Pregnancy University Department, Paris.

Tableau I - Picornaviridae isolés actuellement chez l'Homme (selon <http://www.picornaviridae.com/>).

Genre	Espèces	Nombre de sérotypes	Noms et numéros des sérotypes
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus A</i>	18	Coxsackievirus (CV-) A2 à A8, A10, A12, A14 et A16 Entérovirus (EV-) A71, A76, A89, A90, A91, A114 et A119
	<i>Enterovirus B</i>	59	Coxsackievirus (CV-) A9, B1-B6 Échovirus (E-) 1 à 7,9, 11 à 21, 24 à 27 et 29 à 33 Entérovirus (EV-) B69, B73 à B75, B77 à B88, B93, B97, B101, B106, B107, B110 et B111
	<i>Enterovirus C</i>	23	Poliovirus (PV-) 1 à 3 Coxsackievirus (CV-) A1, A11, A13, A17, A19, A20 à A22 et A24 Entérovirus (EV-) C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116, C117 et C118
	<i>Enterovirus D</i>	4	EVD68, EVD70, EVD94, EVD111

Les EV sont responsables annuellement d'environ un milliard d'infections dans le monde, un tiers d'entre elles touchant les enfants de moins de 1 an (5, 6). Ces infections restent asymptomatiques dans la grande majorité des cas (90 %) y compris chez la femme enceinte (4). Les infections symptomatiques se manifestent par des tableaux cliniques variables allant d'une fièvre isolée à une éruption cutanée, une méningite, une méningo-encéphalite, une myocardite, voire un sepsis sévère ou une défaillance multiviscérale compliquant essentiellement les infections néonatales.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les connaissances actuelles des complications, liées à l'infection à EV en cours de grossesse, pour le fœtus et le nouveau-né.

II. - INFECTION À EV CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les femmes enceintes multipares sont particulièrement exposées aux infections, probablement parce que celles-ci touchent surtout les enfants de moins de 15 ans (7) et que les mères dispensent principalement des soins aux jeunes enfants infectés (20). L'infection est habituellement asymptomatique, ou induit des symptômes peu spécifiques, et reste donc le plus souvent non diagnostiquée. Les signes cliniques sont fréquemment limités à de la fièvre, mais un syndrome grippal, une diarrhée, une conjonctivite ou une éruption cutanée (exanthème, syndrome pieds-mains-bouche, herpangine) peuvent également être observés (3, 33). La présentation clinique peut se compliquer d'une myocardite, d'une péricardite, d'une méningite aseptique, parfois d'une encéphalite. Les infections systémiques, potentiellement mortelles, surviennent préférentiellement chez les femmes présentant une immunodépression humorale ou qui sont traitées par des immunosuppresseurs (4).

III. - INFECTION À EV ET PERTE FŒTALE

Les fausses couches spontanées (FCS) précoces sont fréquentes et observées dans environ 15 % de l'ensemble des grossesses (8). Leurs causes restent dans de nombreux cas inconnues mais peuvent résulter d'une infection à EV. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans cette situation : soit l'inflammation de l'utérus peut gêner l'implantation, soit l'organogenèse est altérée, en particulier au niveau du cerveau et du cœur (9). Durant les premiers stades du développement embryonnaire, le récepteur CAR (*coxsackievirus and adenovirus receptor*) est fortement exprimé par les cellules cardiaques et celles du système nerveux central (10). Localisé au niveau des jonctions serrées épithéliales, ce récepteur est impliqué dans la régénération des tissus, l'adhésion intercellulaire (11) et pourrait contribuer à réguler la perméabilité épithéliale et l'homéostasie tissulaire (12). Lors de l'infection, la liaison du coxsackievirus (CV) aux cellules hôtes induit la suppression de l'expression du récepteur CAR à la surface cellulaire. Cet événement pourrait expliquer le taux de FCS précoces en cas d'infection à CV en début de grossesse, par altération du bon développement fonctionnel du cœur et du système nerveux.

Hwang *et al.* ont étudié chez la souris l'expression de CAR et la réplication de CV-B3 dans l'utérus et les embryons afin de comprendre ses conséquences en début de gestation. Ils ont constaté que CAR était fortement exprimé par les cellules de l'endomètre et les glandes utérines, confirmant ainsi que l'utérus serait une cible possible pour le CV. Des souris gestantes ont été inoculées avec du virus, soit vivant, soit inactivé, au plus tard le cinquième jour post-conception, juste avant la période embryonnaire du développement cardiaque : le taux d'avortement constaté était de 38,3 % et 2,7 % respectivement dans chaque groupe (9). Les mêmes auteurs ont recherché si l'infection à CV lors du premier trimestre était une cause

de FCS précoce en Corée. Ils ont inclus, entre 2010 et 2014, 51 patientes (27 ayant accouché à terme, 9 avant terme, 14 ayant fait une FCS précoce, et ayant développé une malformation fœtale (encéphalocèle à 14 semaines d'aménorrhée, SA)). Le virus a été recherché par RT-PCR et immunohistochimie dans le placenta ainsi que dans le produit de conception expulsé. Le taux d'infection à CV était significativement ($p < 0,05$) plus élevé lors d'une FCS précoce (8 cas, soit 57,1 %) et d'une malformation fœtale (1 cas) que dans les accouchements à terme (1 cas, soit 3,7 %) ou prématuré (0 cas). Le sérotype 3 était le plus souvent retrouvé, avec une prévalence de 57,1 % (10). Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude suédoise menée par Axelsson *et al.* qui ont constaté que la présence d'IgM anti - CV-B1 à 5 était significativement plus fréquente chez les femmes ayant eu une FCS précoce avant 13 SA (42 %) que les femmes ayant eu une interruption volontaire de grossesse (18 %) (13) ; les IgM ayant une très faible valeur diagnostique, cette étude reste toutefois sujette à caution.

IV. - INFECTION CONGÉNITALE À EV D'EXPRESSION ANTÉNATALE

L'un des premiers articles décrivant un cas d'infection à EV *in utero* date de 1988 : F. Bryce *et al.* y mentionnent une infection à CV-A16 précoce, conduisant à un retard de croissance intra-utérin non viable dès le deuxième trimestre et l'arrêt de la grossesse à 30 SA avec la naissance d'un fœtus de 700 g ne présentant pas d'autre anomalie du développement (14). Tassin *et al.* ont rapporté un cas d'infection à E-11 en début de grossesse, suivi d'une transmission intra-utérine. Il s'agissait d'une grossesse gémellaire bi-choriale bi-amniotique, avec mort fœtale *in utero* (MFIU) de l'un des jumeaux à 14 SA, et le développement d'une hypoplasie pulmonaire sévère à 32 SA chez l'autre jumeau, responsable de son décès une heure après sa naissance (1). Les autres atteintes acquises *in utero* et secondaires à une infection à EV sont notamment des ventriculomégalies cérébrales, des cardiomyopathies avec dysfonction ventriculaire (15), un hydramnios associé à de l'ascite ainsi que des épanchements péricardiques et pleuraux pouvant aboutir à la mort *in utero* ou dès les premiers jours de vie par défaillance multiviscérale (1). D'autres cas de MFIU ont été décrits à 29 SA suite à une infection à E-11 (16), ou à 36 SA dû à CV-A16 (17).

Bonnin *et al.* ont rapporté un cas d'infection congénitale à CV-B5 se manifestant à 34 SA par une diminution des mouvements actifs fœtaux, un hydramnios et une myocardite. L'arythmie a conduit à l'extraction fœtale à 35 SA, suivie d'un traitement de 7 jours par l'amiodarone. L'examen cardiaque à un mois était strictement normal. Le diagnostic fut établi chez le nouveau-né par PCR, à partir d'un prélèvement rectal et pharyngé ainsi que du sang de cordon. Cet article a suggéré que le diagnostic de myocardite fœtale dû aux EV devrait être suspecté lors de signes de défaillance cardiaque associés à une tachyarythmie

(19). Le diagnostic de transmission *in utero* de l'EV est établi le plus souvent par PCR, à partir de liquide amniotique ou des tissus placentaires ou fœtaux (1, 15, 18).

V. - INFECTION CONGÉNITALE À EV D'EXPRESSION NÉO-NATALE ET INFECTION POST-NATALE (Tableau II)

C'est en 1965 que Moss *et al.* ont évoqué, pour la première fois, la possibilité d'une transmission virale materno-fœtale pouvant conduire à une infection néonatale. Leur étude intéressa 23 femmes dont le premier trimestre de grossesse coïncidait avec une période d'épidémie à EV ; E-3 fut isolé par culture du liquide cérébro-spinal (LCS), de l'oropharynx et des selles d'un nouveau-né ayant présenté une détresse respiratoire (21).

Cinq cas d'infection néonatale à E-11 mortelle, diagnostiqués par isolement du virus à partir des selles, des urines et du pharynx, furent ultérieurement constatés dans la région de Boston lors de l'été 1979. L'examen clinique néonatal était marqué par un ictère, une hépatosplénomégalie et une défaillance hépatique conduisant au décès (22). Sept autres cas d'infection néonatale à E-11, dont 4 mortels, furent également rapportés durant le même été à Milwaukee (23).

Bose *et al.* ont décrit le cas de jumeaux infectés après transmission transplacentaire d'E-11 : 5 jours après leur naissance, ils manifestèrent des signes de coagulopathie, d'hépatite et une hypothermie, et l'un d'eux présenta à six semaines de vie une péritonite compliquée d'une septicémie fatale (24).

Bendig *et al.* ont rapporté chez un nouveau-né à terme un tableau de myocardite, évocateur dès les premières heures de vie, et comme seul symptôme maternel, une fièvre lors de l'accouchement. Dans les douze heures suivant la naissance, il devint fébrile et développa une thrombocytopénie et un œdème généralisé. Après son décès au dix-huitième jour, l'autopsie révéla une dilatation du ventricule gauche avec une nécrose et des calcifications du myocarde. L'ARN de CV-B3 était découvert dans le sang du nouveau-né le jour de sa naissance (ainsi que dix jours plus tard), confirmant la transmission intra-utérine du virus (25).

Une étude taïwanaise, menée entre 2001 et 2003 et incluant 2 718 femmes enceintes, a démontré qu'une mère ayant présenté une herpangine durant la grossesse, en comparaison avec une mère témoin, avait un risque accru d'accoucher prématurément (*odds ratio* (OR) = 1,67 ; intervalle de confiance (IC) 95 % = 1,04-2,68) et d'avoir un nourrisson de petit poids à la naissance (OR = 2,29 ; IC 95 % = 1,42-3,69) (20).

Yen *et al.* ont rapporté le cas d'un prématuré né à 35 SA, ayant présenté peu de temps après sa naissance, un ictère, des troubles de la conscience et des signes de coagulation intravasculaire disséminée, et décédé 62 jours plus tard de défaillance hépatique. Cinq jours avant la

Tableau II - Récapitulatif des cas d'infections néonatales succédant à une transmission virale *in utero*.

(Références) (Nombre de cas)	Symptômes chez le nouveau-né	Symptômes chez la mère	EV en cause
(21) (1)	Détresse respiratoire	Non décrit	E-3
(23) (7)	Détresse respiratoire, éruption cutanée, fièvre, geignement, tachycardie, œdème pulmonaire, diarrhées, méningo-encéphalite	Fièvre	E-11, E-7 et CV-B4
(22) (5)	Léthargie, détresse respiratoire, ictère, hépatosplénomégalie, défaillance hépatique	Fièvre, douleurs abdominales, diarrhées, éruption cutanée	E-11
(24) (2)	Léthargie, hypothermie, hépatite, CIVD	Non décrit	E-11
(29) (1)	Éruption cutanée disséminée	Signes respiratoires	CV-B3
(25) (1)	Myocardite, œdème pulmonaire, collapsus	Fièvre post-partum	CV-B3
(26) (1)	CIVD, ictère, somnolence	Fièvre	E-6 et E-71
(27) (1)	Fièvre	Fièvre	CV-B5
(3) (120)	Fièvre, irritabilité, signes respiratoires, cutanés, et digestifs	Fièvre, syndrome grippal, diarrhées, éruption cutanée	CV-B4, CV-B5, E-9, E-11 et E-25

césarienne, un syndrome pied-main-bouche était survenu dans la fratrie, et la veille de l'accouchement la mère était fébrile. E-6 et E-71 étaient isolés du rectum et du sang du nouveau-né (26).

Kao *et al.* ont mentionné, en 2005, un cas d'infection mortelle à CV-B5, confirmée par culture de prélèvements réalisés chez le nouveau-né (pharyngé et rectal) et sa mère (pharyngé). Cette dernière avait été fébrile pendant une semaine, 9 jours avant l'accouchement, et une diminution des mouvements actifs fœtaux avait été constatée. Le nouveau-né présenta de la fièvre immédiatement après la naissance et mourut le premier jour, suggérant fortement une transmission transplacentaire du virus (27).

Les infections néonatales graves à CV acquises *in utero* en fin de grossesse se manifestent principalement par l'atteinte du système nerveux, du cœur et du foie, mais rarement de la peau (28). Sauerbrei *et al.* ont rapporté le cas d'un garçon présentant à sa naissance une éruption papulovésiculaire disséminée, bulleuse et ulcéro-nécrotique ; elle était secondaire à une infection à CV-B3, diagnostiquée (par PCR) à partir de ses selles et du pharynx de sa mère (29).

La plus importante étude dans le domaine est celle de Soudée *et al.* qui ont analysé, à partir de la base de données du Centre National de Référence des infections à EV, les

caractéristiques cliniques et biologiques de 120 nouveaux de moins de 1 mois hospitalisés en 2012 pour une entérovirose. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient : la fièvre, l'irritabilité, des signes respiratoires, cutanés, et digestifs. Les infections survenues dans les 8 premiers jours, considérées comme précoces (34 cas), se manifestaient préférentiellement par des signes cliniques respiratoires et hépatiques, dont 11 cas sévères (32 %) définis par une hépatite (23 %), une myocardite (12 %), une encéphalite (15 %) ou une défaillance multiviscérale (32 %) conduisant au décès pour 3 d'entre eux. Les infections tardives (86 cas) se traduisaient, le plus souvent, par des manifestations digestives et une méningite simple (80 %), avec seulement 4 cas sévères (5 %). Les modifications biologiques, significativement plus fréquentes dans les cas d'infection précoce, étaient essentiellement une perturbation du bilan hépatique (22 %), une coagulation intravasculaire disséminée (22 %) et une thrombopénie (37 %). En cas d'infection précoce, les manifestations cliniques maternelles (fièvre) en pré, per ou post-partum immédiat étaient significativement plus fréquentes. Les critères de sévérité/gravité des infections à EV étaient : la précocité de l'infection, la symptomatologie maternelle, les sérotypes en cause (CV-B4, 5 cas ; E-11, 3 cas ; CV-B1, 2 cas ; CV-B5, 1 cas) et chez le nouveau-né, une atteinte hépatique, un poids plus faible et un terme de naissance plus court (3).

Les conséquences, à long terme, de l'infection congénitale à EV sur le développement de l'enfant sont débattues. La prévalence d'IgM anti- EV pendant la grossesse semblerait plus élevée chez les mères d'enfants atteints de diabète de type I que chez des mères contrôles (30, 31). Par ailleurs, Svenson *et al.* ont montré que l'infection à EV durant la grossesse augmenterait le risque de survenue d'une maladie thyroïdienne auto-immune chez la descendance (32). Toutefois, ces études reposent uniquement sur un diagnostic sérologique d'entérovirose, difficile d'interprétation, et non pas sur un diagnostic moléculaire (l'examen de référence actuel) : ces résultats sont donc contestables, d'autant plus que le degré de leur significativité statistique n'était pas atteint.

VI. - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les EV peuvent être isolés, par culture, à partir du LCS, des selles, des sécrétions rhino-pharyngées, du sang périphérique, de biopsies tissulaires, ... (34). Toutefois, la recherche de l'ARN viral, par PCR, est aujourd'hui l'approche diagnostique la plus spécifique et la plus sensible (35, 36). En routine est réalisée une PCR simplex qui cible une région consensuelle du génome des EV et recourt à des amorces localisées dans le domaine V de la région 5'NC, hautement conservée parmi tous les EV, de sorte que tous les sérotypes soient détectés (36). Cette analyse permet un diagnostic rapide de l'infection (2 à 48 h en fonction de l'équipement des laboratoires). Toutefois, l'interprétation d'une PCR positive (ou d'un isolement d'EV) dépend du site de prélèvement. En effet, l'implication d'un EV dans une méningite est incontestable si l'ARN ou le virus sont détectés dans le LCS ; en revanche, elle est sujette à caution s'ils sont décelés uniquement dans une selle. Actuellement, des PCR multiplex dépistant simultanément plusieurs agents pathogènes, bactériens et viraux, sont en cours d'évaluation afin d'analyser leur sensibilité et leur spécificité pour détecter les EV (37, 38).

La culture cellulaire, réalisée avant tout en milieu hospitalier, permet l'isolement de la souche virale en cause ; toutefois, le délai de rendu du résultat de l'analyse est très long (quelques semaines) et donc inapproprié pour une prise en charge clinique de l'infection aiguë. De plus, la culture cellulaire est également limitée par les faibles titres viraux dans certains produits biologiques comme le LCS et par la difficulté d'isoler certains sérotypes (CV-A1, -A19 et -A22) (39). De moins en moins pratiquée, elle présente essentiellement un intérêt épidémiologique (40).

Le diagnostic sérologique présente une faible sensibilité et spécificité (25). Il n'a d'intérêt que dans deux situations :
 – Le diagnostic d'une infection aiguë en association avec l'isolement de la souche du patient ou de son entourage

(appliqué dans les centres de référence et effectué qu'en cas de sévérité du tableau clinique).

– L'évaluation de l'immunité post-vaccinale contre les trois virus responsables de la poliomyélite.

VII. - TRAITEMENT EN COURS D'ÉTUDE

Le pléconaril est un agent permettant l'inhibition de l'attachement des picornavirus à leur récepteur (25). Abzug *et al.* ont réalisé, de 1999 à 2010, une étude randomisée afin d'évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance de cet antiviral lors d'entéroviroses sévères chez les nouveau-nés de moins de 16 jours. Soixante et un patients ont été inclus dans cette investigation : 43 dans le groupe « pléconaril » et 18 dans le groupe « placebo ». Chez les nouveau-nés ayant reçu le pléconaril, les cultures de l'oropharynx devenaient « négatives » plus rapidement (médiane = 4 jours contre 7 jours pour le groupe « placebo » ; $p = 0,08$) et la mortalité à 2 mois était diminuée (23 % contre 44 % pour le groupe « placebo » ; $p = 0,08$). Concernant la tolérance du traitement, un patient auquel l'antiviral était administré et trois ayant reçu le placebo présentèrent des effets secondaires ($p = 0,09$), se manifestant par un érythème pour le patient traité par le pléconaril (42).

Compte tenu de la forte morbi-mortalité induite par les infections à EV chez les nouveau-nés, et l'absence de traitement antiviral disponible à ce jour, d'autres études sur le pléconaril sont nécessaires afin d'évaluer son efficacité chez le nouveau-né et l'étendre si possible à d'autres populations, comme celle des femmes enceintes.

VIII. - CONCLUSION

Les infections à EV peuvent être à l'origine de complications obstétricales et néonatales. Cependant, les données médicales disponibles proviennent essentiellement de cas isolés ou de petites séries de cas, ce qui ne permet pas de juger leur réel impact en pré et périnatal. Afin d'enrichir les connaissances sur la physiopathologie de ces infections, le Réseau de Surveillance des EV, sous la tutelle de Santé publique France, recommande de réaliser le génotypage des souches isolées de patients (3). Ces virus sont probablement une cause sous-estimée de complications obstétricales et néonatales. Des études prospectives sont nécessaires pour connaître plus précisément leur impact au cours de la grossesse et d'évaluer la nécessité de leur recherche par PCR chez les femmes enceintes présentant un syndrome viral même bénin. En attendant, il convient de rappeler à toute femme enceinte les mesures d'hygiène de base, et de faire une recherche d'EV par PCR chez les nouveau-nés ayant un syndrome fébrile sans cause manifeste bactérienne, ainsi qu'en cas de mort *in utero*.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Tassin M, Martinovic J, Mirand A, Peigue-Lafeuille H, Picone O, Benachi A, *et al.* A case of congenital Echovirus 11 infection acquired early in pregnancy. *J Clin Virol* 2014 ; **59** (1) : 71-3.
- (2) Adams MJ, King AM, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013). *Arch Virol* 2013 ; **158** (9) : 2023-30.
- (3) Soudée S, Schuffenecker I, Aberchih J, Josset L, Lina B, Baud O, *et al.* Neonatal enterovirus infections reported in France in 2012. *Arch Pediatr* 2014 ; **21** (9) : 984-9.
- (4) Santé publique France. Point sur les infections à entérovirus au 20 juin 2016 (<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite/Points-de-situation/Point-sur-les-infections-a-enterovirus-au-20-juin-2016>)
- (5) Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA ; Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance-United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ* 2006 ; **55** (8) : 1-20.
- (6) Antona D, Lévêque N, Chomel JJ, Dubrou S, Lévy-Bruhl D, Lina B. Surveillance of enteroviruses in France, 2000-2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 ; **26** (6) : 403-12.
- (7) Archimbaud C, Ouchchane L, Mirand A, Chambon M, Demeocq F, Labbé A, *et al.* Improvement of the management of infants, children and adults with a molecular diagnosis of Enterovirus meningitis during two observational study periods. *PLoS One* 2013 ; **8** (7) : e68571.
- (8) Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, *et al.* Early recurrent miscarriage: evaluation and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014 ; **43** (10) : 812-41.
- (9) Hwang JY, Lee KM, Kim YH, Shim HM, Bae YK, Hwang JH, *et al.* Pregnancy loss following coxsackievirus B3 infection in mice during early gestation due to high expression of coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) in uterus and embryo. *Exp Anim* 2014 ; **63** (1) : 63-72.
- (10) Hwang JH, Kim JW, Hwang JY, Lee KM, Shim HM, Bae YK, *et al.* Coxsackievirus B infection is highly related with missed abortion in Korea. *Yonsei Med J* 2014 ; **55** (6) : 1562-7.
- (11) Krivega M, Geens M, Van de Velde H. CAR expression in human embryos and hESC illustrates its role in pluripotency and tight junctions. *Reproduction* 2014 ; **148** (5) : 531-44.
- (12) Raschperger E, Thyberg J, Pettersson S, Philipson L, Fuxe J, Pettersson RF. The coxsackie- and adenovirus receptor (CAR) is an *in vivo* marker for epithelial tight junctions, with a potential role in regulating permeability and tissue homeostasis. *Exp Cell Res* 2006 ; **312** (9) : 1566-80.
- (13) Axelsson C, Bondestam K, Frisk G, Bergström S, Diderholm H. Coxsackie B virus infections in women with miscarriage. *J Med Virol* 1993 ; **39** (4) : 282-5.
- (14) Bryce F, Conway SP, Batcup G. Coxsackie virus A16 infection adversely affecting the outcome of a pregnancy. *J Infect* 1988 ; **16** (3) : 307-8.
- (15) Dommergues M, Petitjean J, Aubry MC, Delezoide AL, Nancy F, Fallet-Bianco C, *et al.* Fetal enteroviral infection with cerebral ventriculomegaly and cardiomyopathy. *Fetal Diagn Ther* 1994 ; **9** (2) : 77-8.
- (16) Johansson ME, Holmström S, Abebe A, Jacobsson B, Ekman G, Samuelson A, *et al.* Intrauterine fetal death due to echovirus 11. *Scand J Infect Dis* 1992 ; **24** (3) : 381-5.
- (17) Yu W, Tellier R, Wright JR Jr. Coxsackie virus A16 infection of placenta with massive perivillous fibrin deposition leading to intrauterine fetal demise at 36 weeks gestation. *Pediatr Dev Pathol* 2015 ; **18** (4) : 331-4.
- (18) Ouellet A, Sherlock R, Toye B, Fung KF. Antenatal diagnosis of intrauterine infection with coxsackievirus B3 associated with live birth. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004 ; **12** (1) : 23-6.
- (19) Bonnin A, Tassin M, Vauloup-Fellous C, Letamendia E, Stos B, Bonnet D, *et al.* Case of a healthy infant born following antenatal enterovirus myocarditis and hydrops. *J Clin Virol* 2014 ; **61** (3) : 459-62.
- (20) Chen YH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes among women affected by herpangina. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; **203** (1) : 49.e1-7.
- (21) Moss PD, Heffernan CK, Thurston JG, Robertson L. Enteroviruses and congenital abnormalities. *Br Med J* 1967 ; **2** (5544) : 110-1.
- (22) Mostoufizadeh M, Lack EE, Gang DL, Perez-Atayde AR, Driscoll SG. Postmortem manifestations of echovirus 11 sepsis in five newborn infants. *Hum Pathol* 1983 ; **14** (9) : 818-23.
- (23) Piraino FF, Sedmak G, Raab K. Echovirus 11 infections of newborns with mortality during the 1979 enterovirus season in Milwaukee, Wis. *Public Health Rep* 1982 ; **97** (4) : 346-53.
- (24) Bose CL, Gooch WM 3rd, Sanders GO, Bucciarelli RL. Dissimilar manifestations of intrauterine infection with echovirus 11 in premature twins. *Arch Pathol Lab Med* 1983 ; **107** (7) : 361-3.
- (25) Bendig JW, Franklin OM, Hebden AK, Backhouse PJ, Clewley JP, Goldman AP, *et al.* Coxsackievirus B3 sequences in the blood of a neonate with congenital myocarditis, plus serological evidence of maternal infection. *J Med Virol* 2003 ; **70** (4) : 606-9.
- (26) Yen HR, Lien R, Fu RH, Chang LY. Hepatic failure in a newborn with maternal peripartum exposure to echovirus 6 and enterovirus 71. *Eur J Pediatr* 2003 ; **162** (9) : 648-9.
- (27) Kao YH, Hung HY, Chi H. Congenital coxsackievirus B5 infection: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2005 ; **46** (5) : 321-3.
- (28) Bowden JB, Hebert AA, Rapini RP. Dermal hematopoiesis in neonates: report of five cases. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; **20** (6) : 1104-10.
- (29) Sauerbrei A, Glück B, Jung K, Bittrich H, Wutzler P. Congenital skin lesions caused by intrauterine infection with coxsackievirus B3. *Infection* 2000 ; **28** (5) : 326-8.
- (30) Elfving M, Svensson J, Oikarinen S, Jonsson B, Olofsson P, Sundkvist G, *et al.* Maternal enterovirus infection during pregnancy as a risk factor in offspring diagnosed with type 1 diabetes between 15 and 30 years of age. *Exp Diabetes Res* 2008 ; **2008** : 271958.
- (31) Viskari H, Knip M, Tauriainen S, Huhtala H, Veijola R, Ilonen J, *et al.* Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. *Diabetes Care* 2012 ; **35** (6) : 1328-32.
- (32) Svensson J, Lindberg B, Jonsson B, Ericsson UB, Olofsson P, Hyöty H, *et al.* Intrauterine exposure to maternal enterovirus infection as a risk factor for development of autoimmune thyroiditis during childhood and adolescence. *Thyroid* 2004 ; **14** (5) : 367-70.
- (33) Gilbert GL. 1: Infections in pregnant women. *Med J Aust* 2002 ; **176** (5) : 229-36.
- (34) Storch GA. Respiratory Infections. In *Essentials of Diagnostic Virology*, Storch GA (Ed), Churchill Livingstone, New York ; 1999 : 59-78.
- (35) Pillet S, Billaud G, Omar S, Lina B, Pozzetto B, Schuffenecker I. Multicenter evaluation of the ENTEROVIRUS R-gene real-time RT-PCR assay for the detection of enteroviruses in clinical specimens. *J Clin Virol* 2010 ; **47** (1) : 54-9.
- (36) Muir P, Kämmerer U, Korn K, Mulders MN, Pöyry T, Weissbrich B, *et al.* Molecular typing of enteroviruses: current status and future requirements. The European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; **11** (1) : 202-27.
- (37) Thanh TT, Anh NT, Tham NT, Van HM, Sabanathan S, Qui PI, *et al.* Validation and utilization of an internally controlled multiplex Real-time RT-PCR assay for simultaneous detection of enteroviruses and enterovirus A71 associated with hand foot and mouth disease. *Virol J* 2015 ; **12** : 85.
- (38) Chen J, Fu Y, Ju L, Miao X, Shen Y, He L, *et al.* Detection and identification of viral pathogens in patients with hand, foot, and mouth disease by multilocus PCR, reverse-transcription PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Virol* 2014 ; **59** (2) : 115-9.
- (39) Lipson SM, Walderman R, Costello P, Szabo K. Sensitivity of rhabdomyosarcoma and guinea pig embryo cell cultures to field isolates of difficult-to-cultivate group A coxsackieviruses. *J Clin Microbiol* 1988 ; **26** (7) : 1298-303.
- (40) Le Faou A. Virologie humaine. *Pradel Éditions* ; 2012 : 419 pages.
- (41) Euscher E, Davis J, Holzman I, Nuovo GJ. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. *Obstet Gynecol* 2001 ; **98** (6) : 1019-26.
- (42) Abzug MJ, Michaels MG, Wald E, Jacobs RF, Romero JR, Sánchez PJ, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016 ; **5** (1) : 53-62.