



LE POINT SUR...

INFECTIONS RUBÉOLEUSES CONFIRMÉES AU LABORATOIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NÉ EN FRANCE - ANNÉE 1994

F. FOURQUET*, I. REBIÈRE* et les biologistes du réseau RENARUB

INTRODUCTION

L'une des 2 sources de données de surveillance de la rubéole en France est le réseau RENARUB qui recense, depuis 1976, les infections rubéoleuses confirmées sérologiquement chez la femme enceinte et le nouveau-né. Ce réseau regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale qui font la recherche des immunoglobulines M [Ig M] antirubéoleuses. Il est géré par le Réseau national de Santé publique (RNSP) depuis 1993. Les données recueillies et exploitées chaque année contribuent à l'évaluation de la politique vaccinale et des mesures préventives mises en œuvre en France, qui ont pour objectif l'élimination de la rubéole congénitale d'ici à l'an 2000.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le réseau RENARUB

La liste des laboratoires, publics ou privés, susceptibles de participer au réseau RENARUB est établie grâce à l'Agence du médicament : dans le cadre du contrôle de qualité, elle identifie ceux qui réalisent la recherche des Ig M antirubéoleuses. Chaque semestre, ces laboratoires sont sollicités pour communiquer la liste des cas de rubéole survenus chez une femme enceinte ou un nouveau-né et diagnostiqués dans leur laboratoire. Des informations cliniques et épidémiologiques sont dans un second temps recueillies auprès de chacun des médecins traitants, gynécologues, obstétriciens et pédiatres concernés. Au-delà de la période où ces renseignements sont recueillis, il n'y a pas de suivi pour les enfants nés de mère infectée.

Définition des cas

Une *primo-infection certaine* rubéoleuse, chez une femme enceinte dont l'immunité antérieure était inconnue ou négative, répondait à l'une des définitions suivantes: (i) éruption cutanée et/ou contage rubéoleux daté, accompagné(e)(s) d'une séroconversion des anticorps [Ac] antirubéoleux, (ii) éruption cutanée et/ou contage rubéoleux daté, accompagné(e)(s) d'un taux significatif d'Ig M antirubéoleuses, (iii) séroconversion des Ac antirubéoleux accompagnée d'un taux significatif d'Ig M antirubéoleuses. Une *réinfection certaine* rubéoleuse répondait aux critères suivants : immunité antérieure certaine (certifiée par une vaccination antirubéoleuse avec un contrôle sérologique post-vaccinal positif, ou par 2 sérologies antérieures positives) et ascension significative des Ac antirubéoleux. Une *infection certaine* a été définie lorsque les éléments ne permettaient pas de distinguer une primo-infection d'une réinfection. Chez l'enfant, ou le fœtus en cas d'interruption de grossesse, une *rubéole malformative (rubéole congénitale malformative [RCM])* dans le cas d'une grossesse menée à terme) répondait à la définition suivante: une ou plusieurs malformations compatibles avec une rubéole, associées à une sérologie positive en Ig M antirubéoleuses (à la naissance ou à la ponction de sang fœtal) ou à une recherche virale positive.

RÉSULTATS

Participation des laboratoires

Le bilan de l'année 1994 a été réalisé à partir des données de 97 % des laboratoires sollicités. Les laboratoires de CHU ou spécialisés sont la source majeure des déclarations: les CHU représentent 35 % des laboratoires participants et déclarent 70 % des infections rubéoleuses certaines en cours de grossesse; les laboratoires spécialisés représentent 5 % des laboratoires participants et déclarent 18 % des infections.

Cas recensés en 1994 et incidences

Au total, 146 cas d'infection rubéoleuse ont été déclarés, dont 68 cas (47 %) répondent à la définition de cas certain survenu chez une femme enceinte : 60 primo-infections certaines, 3 réinfections certaines et 5 infections certaines non classables. Les 78 cas exclus de l'analyse l'ont été en raison d'une absence d'infection rubéoleuse (25 cas), d'une infection rubéoleuse incertaine (22 cas), d'une absence de grossesse (16 cas), d'une information insuffisante (8 cas) ou parce qu'ils étaient survenus en 1993 (7 cas). Pour 64 des 68 cas certains (94 %), des informations cliniques et épidémiologiques ont pu être recueillies auprès des médecins traitants. Dans 4 cas, la femme était domiciliée dans un département d'outre-mer; aucune d'entre elles n'a donné naissance à un enfant malformé. L'incidence annuelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en **France métropolitaine** par RENARUB est de **9,0/100 000 naissances** en 1994. 7 rubéoles malformatives dont 6 RCM ont été recensées en 1994 par RENARUB, soit une incidence de **0,85/100 000 naissances**. La distribution mensuelle des infections des femmes enceintes montre une période épidémique au printemps, avec un pic en avril-mai : 23 sur 51 cas datés.

Parité et statut vaccinal des femmes enceintes infectées

Parmi les 62 femmes pour lesquelles la parité est connue, 28 (45 %) avaient eu au moins une grossesse auparavant (1 à 6 grossesses). Parmi ces 28 uni ou multipares, 1 était vaccinée, 1 était naturellement immunisée, 26 n'étaient pas immunisées. Par ailleurs, 41 % des 27 mères des enfants infectés étaient uni ou multipares. Sur les 54 femmes dont le statut vaccinal est connu, 3 femmes étaient vaccinées.

Issue de la grossesse

Dans tous les cas de grossesse interrompue, il s'agissait d'une primo-infection certaine chez la mère: 2 étaient des avortements spontanés, à 19 et 25 SA, la mère ayant eu dans le deuxième cas un diagnostic prénatal négatif 3 semaines auparavant; 3 étaient signalées comme étant des interruptions volontaires de grossesse et 15 étaient des interruptions médicales de grossesse [IMG] (26 % des primo-infections dépistées en cours de grossesse, ou 35 % des primo-infections survenues avant 12 SA)(tabl. 1). L'infection maternelle avait toujours eu lieu avant 16 SA. 5 IMG ont été réalisées avant 20 SA avant qu'un diagnostic prénatal n'ait pu être réalisé.

* Réseau national de Santé publique.

Tableau 1. - Issue de la grossesse, selon le type d'infection rubéoleuse de la mère et la période d'infection maternelle

Année 1994 - Réseau RENARUB - RNSP	Nombre de cas	Grossesse poursuivie	Interruption de grossesse	Avortement spontané	Inconnu
Primo-infections certaines	60**	37*	18*	2	3
Période de l'infection maternelle					
< 12 SA	18	7	9	1	1
12 à 18 SA	19*	10	9*	-	-
> 18 SA	19*	19*	-	-	-
Imprécise	4	1	-	1	2
Réinfections certaines	3	3	-	-	-
Période de l'infection maternelle					
< 12 SA	0	-	-	-	-
12 à 18 SA	1	1	-	-	-
> 18 SA	1	1	-	-	-
Imprécise	1	1	-	-	-
Infections certaines non classables	5	4	-	-	1
Période de l'infection maternelle					
< 12 SA	2	1	-	-	1
12 à 18 SA	0	-	-	-	-
> 18 SA	0	-	-	-	-
Imprécise	3	3	-	-	-
Total des infections rubéoleuses certaines en cours de grossesse	68**	44*	18*	2	4

* = dont une grossesse gémellaire ** = dont 2 grossesses gémellaires

Pratiques médicales en cas d'infection rubéoleuse en cours de grossesse

Sur les 68 cas d'infection certaine, 2 femmes n'ont pas eu de sérologie de la rubéole en cours de grossesse, et ont eu un enfant atteint de rubéole. 34 diagnostics prénataux ont été réalisés (ponction de sang fœtal pour recherche d'Ig M antirubéoleuses, éventuellement recherche virale sur liquide amniotique); dans tous les cas, il s'agissait d'une primo-infection certaine. Ainsi, 57 % des 60 femmes avec primo-infection ont eu un diagnostic prénatal, 55 % si l'infection maternelle est survenue avant 12 SA, 79 % entre 12 et 18 SA, 26 % après 18 SA. 16 diagnostics étaient négatifs, et n'ont pas été suivis d'IMG, 17 étaient positifs et ont été suivis d'une IMG dans 10 cas, d'une grossesse menée à terme dans 7 cas, le résultat de l'examen est inconnu dans 1 cas. Dans les cas où le terme de la grossesse au moment

de la réalisation de la ponction de sang fœtal est connu (n=30), le diagnostic prénatal a été fait après 20 SA, et dans trois quarts des cas entre la 21^e et la 23^e SA. Les 2 examens faux-négatifs ont été faits à 21 et 25 SA, l'examen faussement positif à 21 SA. Parmi les 44 enfants des 68 femmes infectées pendant leur grossesse, 12 (27 %) n'avaient pas de résultat connu d'examen à la recherche d'une infection rubéoleuse à la naissance. Cependant, 6 de ces 12 enfants avaient eu un diagnostic prénatal négatif et aucun ne présentait de malformation à la naissance, ce qui peut expliquer l'absence d'examen postnatal. De même, selon les informations dont nous disposons, 13 fœtus sur 15 après IMG (87 %) n'ont pas fait l'objet d'une recherche du virus rubéoleux et 4 (27 %) n'ont pas fait l'objet d'un examen anatomopathologique à la recherche d'un signe d'atteinte rubéoleuse.

Tableau 2. - Infection du nouveau-né ou du fœtus, selon le type d'infection de la mère et la période d'infection maternelle

Année 1994 - Réseau RENARUB - RNSP	Nombre d'infections maternelles	NN ou fœtus avec signes cliniques de rubéole malformative	NN ou fœtus sans signes cliniques de rubéole malformative décelables avec résultat IgM et/ou virus*			NN ou fœtus d'état clinique inconnu
			+	-	Inconnu	
Primo-infections certaines	60^{oo}	4	20[*]	24[*]	9	5
Période de l'infection maternelle						
< 12 SA	18	4	3	5	1	5
12 à 18 SA	19 ^o	-	11 [*]	6	3	-
> 18 SA	19 ^o	-	4	11 [*]	5	-
Imprécise	4	-	2	2	-	-
Réinfections certaines	3	-	-	1	2	-
Période de l'infection maternelle						
< 12 SA	0	-	-	-	-	-
12 à 18 SA	1	-	-	1	-	-
> 18 SA	1	-	-	-	1	-
Imprécise	1	-	-	-	1	-
Infections certaines non classables	5	3	1	-	-	1
Période de l'infection maternelle						
< 12 SA	2	1	-	-	-	1
12 à 18 SA	0	-	-	-	-	-
> 18 SA	0	-	-	-	-	-
Imprécise	3	2	1	-	-	-
Total des infections rubéoleuses certaines en cours de grossesse	68^{oo}	7	21[*]	25[*]	11	6

NN = nouveau-nés * = résultat de la sérologie d'Ig M (à la naissance ou à la ponction de sang fœtal) ou de la recherche virale (sur un prélèvement du fœtus ou du nouveau-né)
^o = dont une grossesse gémellaire ^{oo} = dont 2 grossesses gémellaires * = dont une paire de jumeaux

DISCUSSION

Incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse et des rubéoles congénitales

Exhaustivité de RENARUB

Le nombre de laboratoires participants est très stable depuis 1991 (environ 120), et la stabilité de leur participation, basée sur le volontariat, garantit l'estimation des tendances évolutives de l'incidence des infections rubéoleuses. Cependant, l'incidence des RCM donnée par RENARUB sous-estime l'incidence réelle puisqu'elle ne tient pas compte des cas de rubéole congénitale diagnostiqués tardivement après la naissance, et des primo-infections asymptomatiques qui ne répondent pas aux définitions. Selon certains auteurs, le nombre de rubéoles congénitales de révélation tardive multiplie par 1,5 le nombre de cas de RCM initialement recensé [1]. Un croisement

des données de RENARUB avec celles de 2 registres de malformations congénitales (« Centre-Est » et « Paris »), sur la période 1989-1993, permet d'estimer l'exhaustivité de RENARUB par la méthode capture-recapture : elle est de 40 % (IC 95 %: 24-100 %) pour les RCM sérologiquement confirmées, celle des registres est de 24 % (IC 95 %: 15-68 %).

Évolution de l'incidence

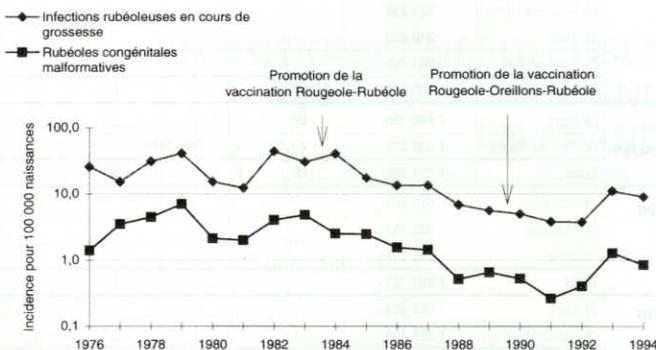
Entre 1976 et 1987, l'incidence des rubéoles survenues en cours de grossesse en France métropolitaine recensées par RENARUB était en moyenne de 25 cas / 100 000 naissances, et celle des RCM de 3 cas pour 100 000 naissances (fig. 1). À partir de 1988, elles sont respectivement passées à 5 et 0,5 cas / 100 000 naissances en moyenne. Après cette diminution spectaculaire, on a assisté en 1993 à une recrudescence des infections rubéoleuses et des RCM, dont les incidences respectives ont dépassé 10 et 1 cas / 100 000 naissances, incidences au-dessous desquelles elles se maintenaient depuis

1988. En 1994, ces deux incidences ont légèrement diminué par rapport à 1993 (9,0 et 0,85), mais leur niveau reste élevé en comparaison des années 1988-1992.

Le service de santé des armées françaises qui recense les diagnostics cliniques de rubéole en milieu militaire a observé, après 2 années épidémiques, une accalmie en 1995; mais au tout début de l'année 1996 une épidémie en milieu militaire est signalée, avec une ampleur qui pourrait être similaire à celle de l'année 1994 [2].

L'évolution de l'incidence de la rubéole en France est à mettre en rapport avec la politique vaccinale qui y est menée. Les premières recommandations vaccinales en 1970 visaient les adolescentes, sans sérologie préalable, et les femmes en âge de procréer, dans le cadre d'une stratégie de prévention directe. En 1983, l'indication du vaccin a été étendue aux enfants d'un an des 2 sexes, afin de réduire la circulation virale et ainsi protéger indirectement les femmes en âge de procréer. Ce programme de vaccination, renforcé en 1989, est à l'origine de la diminution majeure de l'incidence des infections rubéoleuses.

Figure 1. - Incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives - RENARUB
France métropolitaine, 1976-1994
Échelle semi-logarithmique



Cas évitables par la vaccination

Si on les avait vaccinées après une première grossesse (ou les suivantes à défaut), ou après un avortement spontané ou provoqué antérieur : 20 femmes, voire 27 en tenant compte des statuts vaccinaux non renseignés, n'auraient pas été infectées (40 %); 2 RCM et 1 fœtus malformé, voire 5 rubéoles malformatives sur 7 avec les statuts vaccinaux inconnus, auraient pu être évités; 6 infections rubéoleuses du nouveau-né ou du fœtus sur 20 auraient été évitées, et 8 interruptions de grossesse n'auraient peut-être pas eu lieu. On aurait ainsi pu éviter 41 % des infections rubéoleuses congénitales, malformatives ou non.

Réinfection

La proportion des cas de réinfection reste faible parmi les femmes recensées. Une réinfection a été diagnostiquée chez l'une des 3 femmes vaccinées (vaccinée 9 ans avant) et chez 2 femmes naturellement immunisées. Aucun des 2 enfants dont l'état clinique est connu, n'avait de malformation détectable à la naissance (pas de sérologie réalisée). Les auteurs s'accordent pour situer le risque d'infection fœtale après réinfection au-dessous de 10% [3]. Cependant, plus la couverture vaccinale des mères s'améliore, plus la probabilité que la rubéole malformative survienne secondairement à une réinfection est importante.

Propositions

L'analyse des caractéristiques des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées par RENARUB en 1994 fait recommander l'application de mesures de prévention connues dont, en premier lieu, la vaccination. Le calen-

drier vaccinal « Édition 1995 » comprend la vaccination des enfants des 2 sexes à l'âge d'un an (avec un rattrapage des enfants non vaccinés à l'âge de 18 mois ou 6 ans), la revaccination (ou la primo-vaccination) des filles à l'âge de 11-13 ans et recommande chez toute femme en âge de procréer, dont le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole est négatif ou inconnu, d'effectuer une vaccination sans sérologie préalable, en s'assurant qu'elle n'est pas enceinte et en lui rappelant d'éviter toute grossesse dans les 2 mois qui suivent la vaccination. Chez une femme enceinte, en cas de sérologie systématique positive pour les Ig G antirubéoleuses, sans vaccination ni immunité antérieure connue, l'interrogatoire de la femme est primordial afin de déterminer son statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole avant la grossesse. Après un accouchement ou une interruption de grossesse, il convient d'insister sur l'intérêt de vacciner toute femme qui est séronégative, ou dont la sérologie est inconnue, avec les précautions citées ci-dessus. Le risque de survenue de nouvelle grossesse peu après ne doit pas faire renoncer à cette mesure : le vaccin antirubéoleux réalisé peu avant une grossesse n'a jamais à ce jour entraîné de malformation embryonnaire. En ce qui concerne le dépistage des infections rubéoleuses fœtales, il est préconisé de réaliser les ponctions de sang fœtal à partir de la 22^e SA. En cas de suspicion d'infection rubéoleuse en cours de grossesse, il paraît indispensable de réaliser une recherche systématique des Ig M antirubéoleuses chez le nouveau-né dans le but de rechercher une infection rubéoleuse ou de confirmer son absence après un diagnostic anténatal négatif. Elle permettra au médecin de savoir si l'enfant nécessite une surveillance particulière, justifiée par la survenue possible de signes tardifs de rubéole.

CONCLUSION

La France est actuellement dans la situation paradoxale dite « période post lune de miel » des pays ayant mis en place une politique de vaccination depuis une dizaine d'années. On observe une réduction de l'incidence de la rubéole congénitale par rapport à l'ère prévacinale, mais depuis quelques années, des épidémies surviennent dans des populations adultes. Ceci est lié à la moindre circulation du virus de la rubéole qui limite les possibilités d'immunisation des sujets non vaccinés et de restimulation de l'immunité des sujets vaccinés. La conséquence est une accumulation de sujets réceptifs malgré une meilleure couverture vaccinale [4]. Devant cette situation et le risque qu'elle fait encourir aux femmes enceintes non immunes, il est primordial qu'une information soit largement diffusée, en particulier auprès des femmes en âge de procréer, sur l'importance de la vaccination, et auprès des médecins et biologistes sur les caractéristiques épidémiologiques actuelles de la rubéole, sur l'interprétation du sérodiagnostic de la rubéole, et sur l'importance de la prévention de la rubéole congénitale.

RÉFÉRENCES

- [1] LINDEGREN ML, FEHRS LJ, HADLER SC, HINMAN AR. - Update : rubella and congenital rubella syndrome, 1980-1990. - *Epidemiol Rev* 1991, 13 : 341-48.
- [2] MIGLIANI R., RENAUDAT-OLIVAUD A., BARNECHE JP. et al. - Épidémie de rubéole en 1996 dans un centre d'instruction militaire dans le centre de la France. - *B.E.H.* 1996; 28 : 124-25.
- [3] MORGAN-CAPNER P., MILLER E., VURDIEN JE. et al. - Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. - *CDR* 1991; 1(R6) : R57-59.
- [4] CALVET C., REBIERE I., DUBOIS F., VOL S., TICHET J. - Couverture vaccinale et séroprotection vis-à-vis de la rubéole chez les élèves de 6^e en Indre-et-Loire, année scolaire 1993-1994. - *B.E.H.* 1996; 13 : 61-63.

Le rapport complet du réseau RENARUB (année 1994) est disponible sur simple demande au 01 43 96 66 20

NOTE DE LA RÉDACTION

Afin d'éviter l'émergence d'épidémies chez de jeunes adultes et de faire disparaître la rubéole congénitale, le comité technique des vaccinations recommande désormais une deuxième vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 11-13 ans pour les garçons et les filles. Cette deuxième vaccination permettrait le rattrapage des non-vaccinés de cette tranche d'âge, et le renforcement de l'immunité de ceux déjà vaccinés (effet de rappel) ou des non-répondeurs primaires. Cette recommandation a été approuvée par le conseil supérieur d'hygiène publique de France.