

Dépistages au cours de la grossesse et à la naissance : données épidémiologiques récentes // Screening during pregnancy and at birth: recent epidemiological data

Coordination scientifique // Scientific coordination

Sylvie Rey (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Paris, France),

Cécile Brouard & Judith Benrekassa (Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France)

Remerciements au Comité de rédaction du BEH pour sa contribution à la qualité scientifique du numéro.

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

Dépistage pré- et néonatal en France :
faisons-nous bien ?
Comment mieux faire encore ?
// Prenatal and newborn screening in France:
are we doing well and
how can we further improve?p. 228

Ségolène Aymé
Inserm US 14, Paris, France

ARTICLE // Article

Plus de 40 ans de dépistage néonatal
en France : des données épidémiologiques
majeures pour plusieurs maladies rares
// More than 40 years of neonatal screening
in France: major epidemiological data
for several rare diseasesp. 230

Michel Roussey et coll.
CHU et Université Rennes I, Rennes, France ; Président
de l'Association française pour le dépistage et la prévention
des handicaps de l'enfant (AFDPHE) ; Haut Conseil de la santé
publique (HCSP), Paris, France

ARTICLE // Article

Hypothyroïdie congénitale en France : analyse
des données recueillies lors du dépistage
néonatal de 2002 à 2012
// Congenital hypothyroidism in France: analysis
of data collected during neonatal screening
from 2002 to 2012p. 239

Yaya Barry et coll.
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Hypothyroïdie congénitale : évolution
à long terme chez le jeune adulte
// Congenital hypothyroidism: long term outcome
in young adultsp. 248

Juliane Léger et coll.
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital
Robert Debré, Service d'endocrinologie-diabétologie
pédiatrique ; Centre de référence des maladies endocriniennes
rares de la croissance, Paris, France

ARTICLE // Article

Dépistage des maladies infectieuses en cours
de grossesse : résultats de l'enquête Elfe
en maternités, France métropolitaine, 2011
// Infectious diseases screening during pregnancy:
results from the ELFE survey in maternity units,
mainland France, 2011p. 254

Elsa Richaud-Eyraud et coll.
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Toxoplasmose chez les femmes enceintes
en France : évolution de la séroprévalence
et des facteurs associés entre 1995 et 2010,
à partir des Enquêtes nationales périnatales
// Toxoplasmosis among pregnant women in France:
trends in seroprevalence and associated factors
between 1995 and 2010p. 264

Mathieu Tourdjman et coll.
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Évaluation du dépistage prénatal
de la trisomie 21 en France, 2009-2012
// Assessment of antenatal trisomy 21 screening
in the French population, 2009-2012p. 272

Fabienne Pessione et coll.
Agence de la biomédecine, La Plaine Saint-Denis, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de l'InVS ; directeur général par intérim de l'Inpes
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub
Comité de rédaction : Dr Juliette Bloch, Anses ; Cécile Brouard, InVS ; Dr Sandrine Danet, HCAAM ; Mounia El Yamani, InVS ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Dorothée Grange, ORS Île-de-France ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Hélène Therre, InVS ; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes ; Dr Philippe Tuppin, CnamTS ; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.
Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

DÉPISTAGE PRÉ- ET NÉONATAL EN FRANCE : FAISONS-NOUS BIEN ? COMMENT MIEUX FAIRE ENCORE ?

// PRENATAL AND NEWBORN SCREENING IN FRANCE: ARE WE DOING WELL AND HOW CAN WE FURTHER IMPROVE?

Ségolène Aymé

Inserm US 14, Paris, France

Bien que le mot « dépistage » soit bien connu du grand public et jouisse d'une image très positive, perçu comme gage de bonne pratique et de prévention assurée, ceux qui travaillent dans le domaine de la santé publique savent bien que la réalité est autrement complexe.

Ce numéro du BEH est consacré à des dépistages collectifs en période prénatale ou néonatale, organisés en France. Les dépistages en période prénatale ont leur justification dans la possibilité d'informer les parents de l'affection dont souffre l'enfant à naître pour qu'ils puissent choisir de poursuivre ou non la grossesse, de préparer l'accouchement en milieu spécialisé si nécessaire, plus rarement, d'instaurer un traitement *in utero*. Les dépistages en période néonatale se justifient par la possibilité de traiter efficacement l'enfant pour prévenir ou diminuer l'intensité de l'affection dont il est atteint ; plus accessoirement, ils permettent d'informer précocement les parents d'un risque éventuel de récurrence lors d'une prochaine grossesse.

Le dépistage néonatal a une très bonne image dans le grand public car il exprime la volonté de donner toutes ses chances à l'enfant, alors que le dépistage prénatal reste un sujet de controverse, en raison du caractère systématique de l'approche qui introduit une notion d'intention collective de réaliser un diagnostic prénatal pouvant conduire à une interruption médicale de la grossesse. On peut pourtant avoir une autre lecture de l'approche par le dépistage prénatal, celle d'une pratique professionnelle qui tend à réduire les inégalités sociales car, sans une offre systématique, ce sont les personnes culturellement les plus favorisées qui ont recours aux tests disponibles.

Le dépistage collectif ne trouve sa justification que dans une amélioration de la morbidité et/ou de la mortalité, puisqu'il fait appel à la mobilisation de ressources collectives et qu'il s'adresse à des personnes non demandeuses. Pour qu'un dépistage soit justifié, il faut donc qu'il y ait un accord sur les bénéfices jugés conjointement du point de vue et des professionnels et des malades. Pour qu'un dépistage collectif soit justifié, il faut que la maladie dépistée constitue un problème de santé publique par le nombre de personnes concernées et/ou par la gravité de l'affection ; il faut aussi qu'existe une possibilité d'intervention efficace ou de décision importante dépendant du résultat du test ; il faut que le test soit

performant ; il faut aussi que le bénéfice escompté s'adresse à la personne dépistée et non à des tiers ; il faut enfin que l'utilité clinique soit avérée. La participation au dépistage doit se faire sur une base volontaire, après information complète et intelligible des buts et conséquences du dépistage ; des recommandations doivent être publiées avant le début du programme ; des procédures de contrôle de qualité doivent être en place ; les moyens d'intervention doivent être définis et disponibles.

Très peu de programmes satisfont à tous ces critères. C'est dire comme il est indispensable d'évaluer les programmes de dépistage, leur bilan pouvant réserver des surprises. Cette évaluation doit porter sur les performances du test, les conditions de sa mise en œuvre en situation réelle (y compris de la mise en œuvre du traitement au long cours) et sur les problèmes organisationnels soulevés, et évaluer l'utilité clinique et sociale en prenant en compte les préférences des utilisateurs, surtout du point de vue des personnes concernées, au premier chef les femmes lorsqu'il s'agit de périnatalité.

Les articles de ce numéro documentent la complexité de la mise en œuvre des dépistages et de leurs conséquences.

L'article sur l'organisation du dépistage néonatal (M. Roussey et coll.) nous rappelle que la France a une approche très conservatrice (sans que ce mot soit péjoratif) du dépistage néonatal, car nous sommes parmi les pays occidentaux ayant le plus faible nombre de maladies dépistées systématiquement. En effet, nous nous en tenons aux dépistages dont le bénéfice est établi et non à ceux qui sont techniquement faisables. Les pratiques en Europe diffèrent très largement¹ et aucune harmonisation n'est actuellement envisageable, malgré des efforts en ce sens initiés par la Commission européenne. Seuls des domaines potentiels pour une collaboration entre États européens ont pu faire l'objet d'un accord². L'analyse des pratiques montre que le dépistage néonatal porte sur 2 à 29 maladies selon les États, sans aucun lien avec le niveau économique du pays. Elle montre aussi que si les actes techniques sont bien encadrés, le processus dans son ensemble est peu organisé dans la plupart des pays et les procédures d'information des parents peu définies. Dans ce contexte, le modèle français paraît particulièrement sérieux et organisé.

Deux articles portent sur le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale. L'un montre que les données de dépistage peuvent aussi servir à la surveillance épidémiologique puisque cette affection est de plus en plus fréquente, ce qui appelle des enquêtes sur les déterminants de cette augmentation maintenant bien documentée (Y. Barry et coll.). L'autre montre que l'insuffisance d'adhésion au « traitement vie durant » de l'hypothyroïdie obère les bénéfices de ce dépistage (J. Léger et coll.).

L'article sur le dépistage prénatal des maladies infectieuses (E. Richaud-Eyraud et coll.) montre que l'adhésion des professionnels de santé aux recommandations sur les maladies à dépister peut être qualifiée d'insatisfaisante, puisque les dépistages prénataux obligatoires sont loin d'être systématiquement faits et qu'un dépistage non recommandé est pratiqué sur un quart des femmes enceintes. Quant au dépistage de la toxoplasmose, il est temps de revoir son opportunité, en raison des changements culturels et de modalités de consommation alimentaire qui font que de plus en plus de femmes enceintes ne sont plus immunisées (M. Tourdjman et coll.). Des conseils de prévention généralisés seraient maintenant plus coût-efficaces.

L'article sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 démontre que les progrès techniques de ces dernières années ont permis d'augmenter la performance des tests, ce qui a eu pour conséquence de diminuer fortement le nombre de gestes invasifs consécutifs (F. Pession et coll.).

Au total, ce numéro montre les différentes facettes de politiques complexes qu'il faut continuer à considérer comme telles, encadrer et évaluer pour les améliorer aux bénéfices des personnes malades, de leur entourage et de la santé publique. ■

Références

[1] Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, *et al.* A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(1):12-7.

[2] Newborn screening in Europe: Opinion of the EUCERD on potential areas for collaboration in Europe. http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/07/EUCERD_NBS_Opinion_Adopted.pdf

Citer cet article

Aymé S. Éditorial. Dépistage pré- et néonatal en France : faisons-nous bien ? Comment mieux faire encore ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(15-16):228-9. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_0.html

PLUS DE 40 ANS DE DÉPISTAGE NÉONATAL EN FRANCE : DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES MAJEURES POUR PLUSIEURS MALADIES RARES

// MORE THAN 40 YEARS OF NEONATAL SCREENING IN FRANCE: MAJOR EPIDEMIOLOGICAL DATA FOR SEVERAL RARE DISEASES

Michel Roussey¹ (michel.roussey@chu-rennes.fr), Dominique Delmas²

¹ CHU et Université Rennes I, Rennes, France ; Président de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) ; Haut Conseil de la santé publique (HCSP), Paris, France

² Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Paris, France

Soumis le 30.10.2014 // Date of submission: 10.30.2014

Résumé // Abstract

Le dépistage néonatal a débuté officiellement en France en 1972. Il est organisé par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et sous la tutelle du ministère de la Santé et de la CnamTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés). Ses principales caractéristiques sont :

- l'accomplissement de la mise en place progressive d'un programme national de prévention offert à tous les nouveau-nés pour cinq maladies : phénylcétonurie (PCU) en 1972, hypothyroïdie congénitale (HC) en 1978, drépanocytose en Outre-Mer en 1985 et en métropole, de façon ciblée, en 1995, hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) en 1995 et mucoviscidose en 2002 ;
- une liaison obligatoire entre dépistage et traitement, le dépistage n'ayant de justification que s'il assure à l'individu malade un bénéfice individuel immédiat et durable ;
- des résultats probants avec une couverture de 99,98% des nouveau-nés et une prise en charge des malades par les équipes référentes régionales ;
- une centralisation des résultats permettant un suivi épidémiologique de l'incidence de chaque maladie dépistée ;
- le souci constant de suivre l'évolution médicale et technologique (biologie moléculaire, spectrométrie de masse en tandem) pour offrir ce type de prévention à d'autres maladies, en restant en adéquation avec les critères de dépistage publiés en 1970 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Ainsi, depuis plus de 40 ans, 33 millions de nouveau-nés ont été dépistés en France et 19 380 diagnostiqués. En 2013, cela correspondait à 1 naissance sur 1 900 pour l'ensemble des cinq maladies dépistées : 1/18 435 pour la PCU, 1/2 870 pour l'HC, 1/23 044 pour l'HCS, 1/419 pour la drépanocytose en Outre-Mer et 1/793 en métropole, et 1/7 753 pour la mucoviscidose.

Newborn screening began officially in France in 1972. It is organized by the French Association for Screening and Prevention of Infant Handicaps (AFDPHE) under the Ministry of Health and the National Health Insurance Fund for Salaried Workers (Cnamts). Its main features are:

- *Successful challenge to the gradual establishment of a national prevention program offered to all newborns: phenylketonuria (PKU) in 1972, congenital hypothyroidism (CH) in 1978, Sickle Cell Disease (SCD) in 1985 in overseas departments and targeted since 1995 in metropolitan France, congenital adrenal hyperplasia (CAH) in 1995, Cystic Fibrosis (CF) in 2002;*
- *Compulsory link from screening to treatment, screening being justified only if it gives an individual immediate and long term advantage to the patient;*
- *Spectacular results with a 100% coverage of newborns and full support of all patients by the regional health teams;*
- *Centralization of results allowing the epidemiological monitoring of the incidence of each disease detected;*
- *Constant concern to follow the medical and technological advances (molecular biology, mass spectrometry in tandem) to offer this type of prevention of other diseases, while meeting the screening criteria published in 1970 by the World Health Organization (WHO).*

For more than 40 years, 33 million newborns were screened in France, and 19,380 were diagnosed. In 2013 this corresponded to 1 birth in 1,900 for all five diseases screened: 1/18,435 for PKU, 1/2,870 for CH, 1/23,044 for CAH, 1/419 for SCD in Overseas Departments, and 1/793 in metropolitan France, 1/7,753 for CF.

Mots-clés : Dépistage néonatal, Phénylcétonurie, Hypothyroïdie congénitale, Hyperplasie congénitale des surrénales, Drépanocytose, Mucoviscidose

// Keywords: Neonatal screening, PKU, Congenital hypothyroidism, Congenital adrenal hyperplasia, Sickle cell disease, Cystic fibrosis

Introduction

L'histoire du dépistage néonatal (DNN) systématique, à partir de taches de sang séché sur papier buvard, remonte à 1963 avec la mise au point du test de Guthrie qui, réalisé à trois jours de vie, permet de dépister la phénylcétonurie (PCU). On peut doser dans ce prélèvement la phénylalanine (PHE) dans le sang et donc son élévation, toxique pour le développement cérébral de l'enfant. La PCU, maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, devenait ainsi le premier retard mental évitable grâce à l'instauration précoce d'un régime alimentaire spécifique pauvre en PHE à un stade pré-symptomatique, permettant à des enfants d'éviter le déficit mental. Le concept de DNN au moyen de gouttes de sang était né et s'est généralisé à d'autres maladies.

Parmi tous les nouveau-nés (NN), le test de dépistage permet simplement de classer les NN en « enfants probablement non atteints » ou « enfants probablement malades ». Il ne s'agit pas d'un diagnostic de certitude et un résultat suspect doit donc toujours être confirmé ou infirmé par des examens complémentaires spécifiques à la maladie. La finalité du dépistage est donc, par le biais d'un diagnostic et d'un traitement précoces, d'apporter à l'enfant un bénéfice direct individuel en évitant les symptômes souvent graves, voire mortels, de sa maladie. Il va pouvoir se développer normalement jusqu'à atteindre l'âge adulte. Pour la drépanocytose et la mucoviscidose, les patients bénéficient d'une franche amélioration de leur qualité de vie et surtout de leur espérance de vie.

Le DNN a été introduit progressivement en France à partir de 1968 ; depuis 1972, une association de statut privé (loi 1901), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE : www.afdphe.org), a la charge, par délégation du ministère de la Santé, de mettre en place et de gérer cette action de santé publique sur tout le territoire national. Le financement, assuré en totalité par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), couvre les charges liées à la réalisation des tests de dépistage et à leur gestion administrative et médicale. La prise en charge et le traitement des malades repérés relèvent du régime général de l'assurance maladie.

Après la PCU en 1972, quatre autres maladies ont été introduites dans l'organisation d'un DNN systématique : l'hypothyroïdie congénitale (HC) en 1978 ; la drépanocytose ou syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), en 1989 dans les départements et régions d'outre-mer puis en 1995 en métropole, pour une population ciblée ; l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) en 1995 ; la mucoviscidose (CF pour *cystic fibrosis*) en 2002. La liste des maladies dépistées a été fixée par le ministère de la Santé, après avis de l'Agence de la biomédecine, par un arrêté de 2010¹. Ce dispositif permet ainsi un recueil épidémiologique national pour ces cinq maladies.

Population et méthodes

L'AFDPHE fédère 23 associations régionales, soit environ une par région administrative. La réussite

du programme du DNN en France est liée à une implication importante de tout le personnel, à la maternité, où est donnée l'information aux parents et où est réalisé le prélèvement au 4^e jour de vie, puis aux associations régionales qui enregistrent les cartons de prélèvement et réalisent les analyses biologiques, et enfin aux équipes référentes régionales pour chaque maladie pour la prise en charge du cas du NN suspecté d'être porteur de la maladie. Cette proximité permet une très bonne réactivité, d'une part lorsqu'un dépistage est positif, d'autre part lorsqu'il y a une dérive dans le circuit du prélèvement, avec retard d'acheminement du papier buvard ou prélèvement défectueux par exemple. L'association régionale contrôle l'exhaustivité du DNN en rappelant qu'il s'impose aux professionnels de la naissance, alors que les parents peuvent le refuser malgré l'information fournie¹. Néanmoins, les refus de prélèvement sont exceptionnels (193 sur 829 763 NN à tester en 2013) car les parents comprennent facilement l'intérêt pour l'enfant d'être dépisté et traité aussitôt s'il est atteint d'une des cinq maladies avant même qu'elle puisse s'exprimer de manière irréversible.

Les associations régionales transmettent ensuite chaque trimestre leurs résultats à l'AFDPHE, qui recueille les résultats de l'ensemble de la population des NN en France et apporte ainsi la garantie auprès des tutelles que les tests de DNN ont bien été réalisés et que les enfants sont ensuite pris en charge. C'est au vu de ces résultats que la CnamTS paye l'AFDPHE qui, à son tour, reverse l'argent, au *pro rata* du nombre de naissances, aux associations régionales. Tant que l'une d'entre elles ne communique pas son activité, l'ensemble des associations ne peuvent être payées, ce qui entraîne une excellente solidarité des associations et explique que sont recueillis 100% des résultats².

Tous les ans, l'AFDPHE communique les résultats de l'année n-1, par région, métropolitaine et d'outre-mer, et par maladie. On peut donc calculer une incidence de la maladie depuis le début de chaque programme en analysant son évolution annuelle. Sur un très grand nombre de naissances, cela permet de mettre en évidence des différences régionales et de surveiller l'évolution en incidence de chaque maladie. S'agissant de maladies rares, les associations régionales recensent les malades qui auraient échappé au dépistage en demandant aux médecins référents régionaux de leur communiquer ces éventuels faux-négatifs du DNN (NN atteint non repéré par le DNN), permettant de déterminer la sensibilité du test. Un dépistage n'est pas un diagnostic et des NN peuvent être sollicités à nouveau suite à un test douteux avec un diagnostic non confirmé ; il s'agit alors de faux-positifs du DNN dont il importe de suivre le nombre car il va déterminer la spécificité du test de dépistage.

La réactivité régionale permet de réduire au maximum le délai de prise en charge des malades (y compris pour l'Outre-Mer), ce qui est essentiel, notamment pour l'HCS, pour laquelle le décès par déshydratation peut survenir au cours de la 2^e semaine de vie, la PCU et l'HC, pour lesquelles le pronostic du développement intellectuel dépend de la précocité du traitement.

Résultats

Les résultats détaillés sont disponibles sur le site Internet de l'AFDPHE³ ; ceux de 2013 sont présentés dans le tableau 1.

Depuis 1972, et jusqu'au 31 décembre 2013, ce sont plus de 31 millions de NN qui ont eu un DNN par « test de Guthrie » et 19 380 NN ont été repérés comme atteints d'une des cinq maladies dépistées. Les résultats seront présentés par maladie. En réalité ce sont 33 millions de NN qui ont eu un DNN, car certaines régions avaient commencé à titre expérimental dès 1967.

La phénylcétonurie (PCU)

L'incidence de la PCU en 2013 est globalement celle attendue. Tous les cas sont nés en métropole et la différence France métropolitaine – Outre-Mer existe depuis le début du programme en 1972 puisque, si l'incidence est de 1/15 706 sur 29,841 millions de NN métropolitains, elle n'est que de 1/80 784 pour les 1,373 million de NN Outre-Mer, soit une fréquence de 1/16 283 (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [1/17 046-1/15 585]) pour 31,214 millions de NN sur toute la France (figure 1). Il est intéressant de constater que la répartition est également hétérogène en métropole. Les variations annuelles ne sont pas significatives. Au total, ce sont 1 963 cas de PCU

qui ont bénéficié d'une prise en charge depuis 1972, permettant à ces enfants d'avoir une vie normale avec la mise en route d'un régime restrictif en PHE^{4,5}.

Tout DNN repère aussi des formes dites modérées qu'il n'est pas toujours facile de classer, mais les spécialistes recommandent maintenant de repérer et de démarrer un traitement au moins provisoirement⁴ ; en 2013, ce sont 50 hyperphénylalaninémies modérées permanentes (HMP) qui ont été prises en charge, et 1 244 depuis 1972. Si on les rajoute aux véritables PCU, cela fait une incidence de 1/9 875 NN.

En 2013, les PCU classiques ont été pris en charge à l'âge médian de 10 jours [9-12] et de 15 jours [13,5-19,5] pour les PCU atypiques. Il n'y a eu aucun faux-négatif.

L'hypothyroïdie congénitale (HC)

Depuis 1978, date de la mise en place du DNN de l'HC par dosage de la TSH, 8 281 NN atteints ont été repérés sur un total d'un peu plus de 28 millions, soit une incidence de 1/3 398 NN (IC95%: (1/3 473-1/3 326)). Là aussi, les différences sont importantes selon les territoires (figure 2) : 2 fois plus en métropole qu'Outre-Mer et au sein même du territoire métropolitain. Ces HC se répartissent en 2/3 de dysgénésies thyroïdiennes (ectopie et athyréose) et près d'1/3 de glande en place (GEP) et d'HC non typées.

Tableau 1

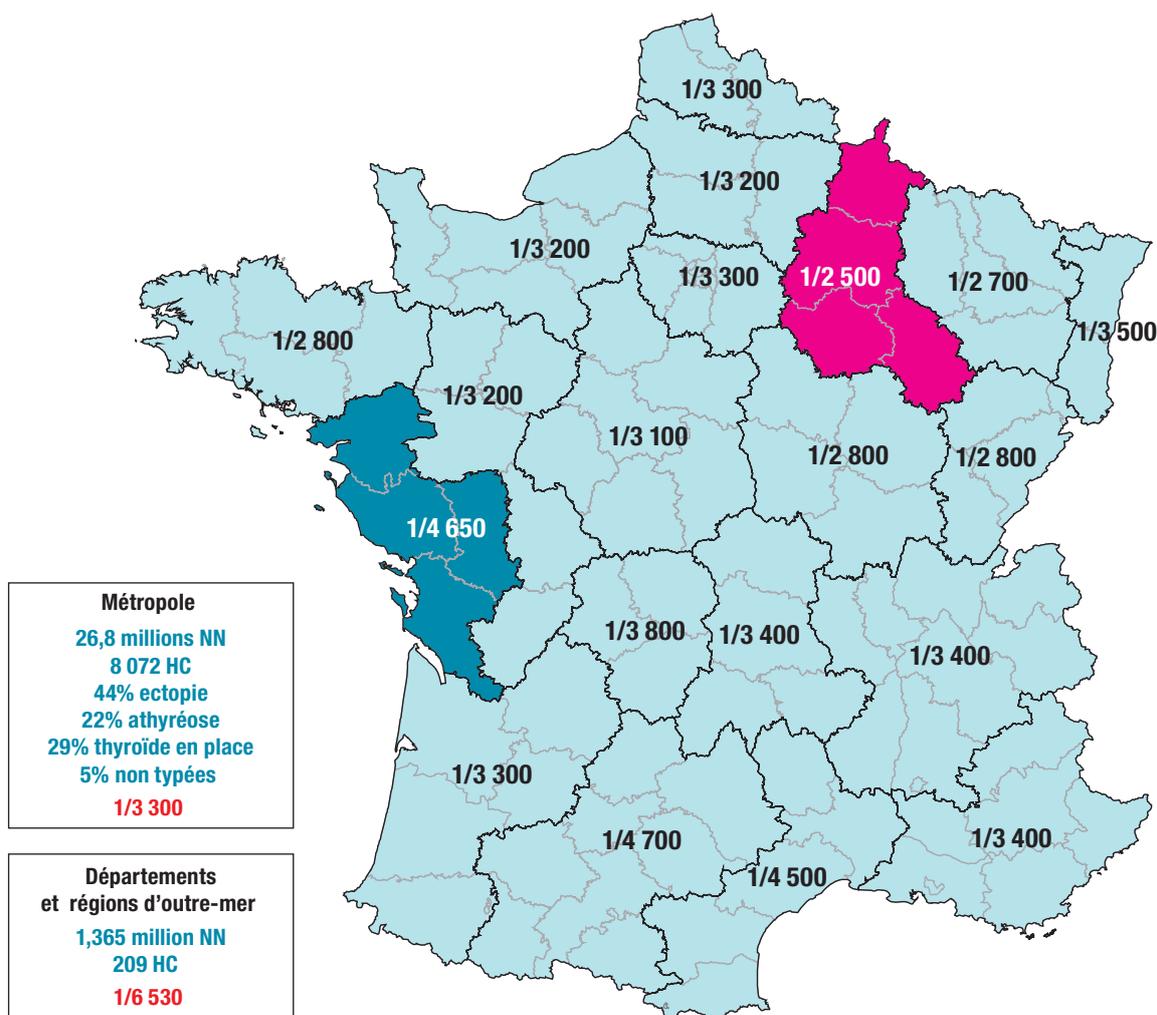
Résultats du dépistage néonatal en France en 2013

Dépistages systématiques (N=829 570 nouveau-nés testés)			
	n	Fréquence	IC95%
Phénylcétonurie classique ou atypique	45	(1/18 435)	[1/26 044-1/14 267]
Phénylcétonurie + hyperphénylalaninémie bénigne	95	(1/8 732)	[1/10 930-1/7 270]
Phénylcétonurie (classique/atypique) :	32/13		
Hyperphénylalaninémie forme maligne	4		
Hyperphénylalaninémie modérée permanente (forme bénigne)	50		
Hypothyroïdie congénitale	289	(1/2 870)	[1/3 244-1/2 574]
Ectopie	102		
Athyréose	42		
Glande en place et/ou trouble de l'hormonogénèse	144		
Non typée	1		
Hyperplasie congénitale des surrénales	36	(1/23 044)	[1/34 223-1/17 370]
Forme classique avec perte de sel	28		
Forme virilisante pure	8		
Forme non classique ou incertaine*	2		
Dépistage de la drépanocytose (N= 316 747 nouveau-nés testés)			
	n	Fréquence	IC95%
Départements, régions et collectivités d'outre-mer (n=36 844)	88	(1/419)	[1/529-1/346]
Métropole (n=279 903)	353	(1/793)**	[1/885-1/718]
Total France (en population générale n=829 570)	441	(1/1 881)***	[1/2 075-1/1 721]
Dépistage de la mucoviscidose (N=814 067 nouveau-nés testés)			
	n	Fréquence	IC95%
Malades repérés	105	(1/7 753)	[1/9 587-1/6 508]

* Exclue des calculs de fréquence ; ** Population ciblée ; *** Population générale

Figure 2

Incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) en France, 1978-2013



NN = nouveau-né.

Nota bene : En Poitou-Charentes et Pays de la Loire, les associations de dépistage couvrent des groupes de départements ne correspondant pas au découpage administratif des régions.

(ambiguïté sexuelle) et donc avant les résultats du dépistage. Pour les enfants déjà à domicile au moment du résultat, l'âge médian à la prise en charge est de 7 jours [6-9], mais il faut déplorer 1 décès par perte de sel chez une petite fille sans ambiguïté sexuelle le jour de sa convocation à 9 jours de vie, ce qui illustre encore la nécessité d'un résultat rapide même si habituellement la perte de sel intervient au-delà de 10 jours. Les associations régionales ont signalé 3 faux-négatifs, 2 formes classiques virilisantes pures et 1 forme non classique.

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM)

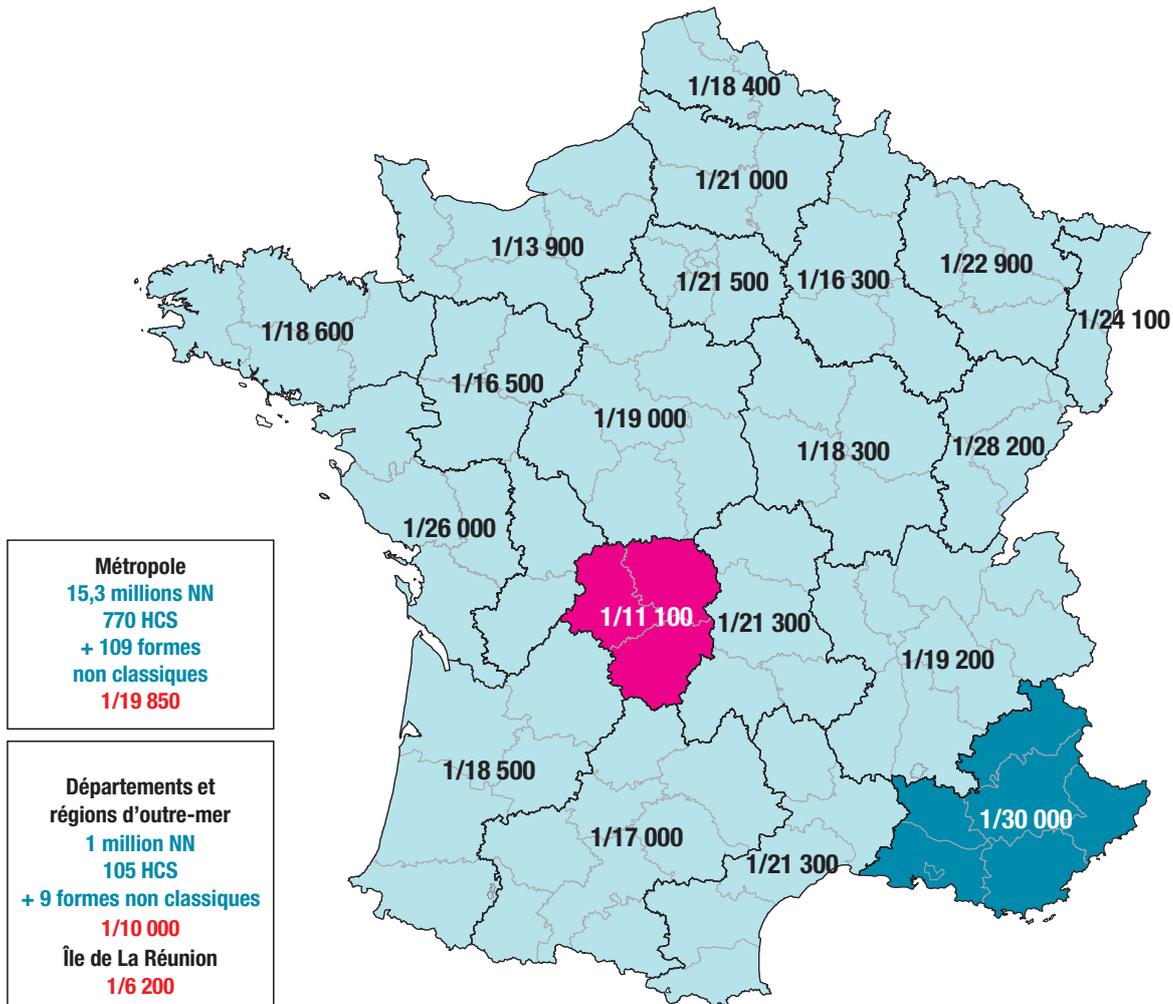
Les résultats du DNN des SDM ont déjà été présentés dans le BEH en 2012⁸. Ceux de l'année 2013 (tableau 1) ne viennent pas modifier les résultats globaux contenus dans cet article. On rappelle que ce DNN s'est généralisé progressivement dans les départements et régions d'outre-mer à partir de 1985 et qu'il s'est mis en place également progressivement sur une population ciblée en métropole à partir de 1995 (les deux parents originaires de pays

à incidence élevée de SDM ou des départements et régions d'outre-mer, ou une mère seule originaire de ces pays mais avec un père non signalé).

En 2013, ce sont 279 903 NN de métropole qui ont bénéficié de ce DNN (35,7% des naissances métropolitaines) et bien sûr les 36 844 NN ultramarins. Au total, 441 SDM ont été repérés, ce qui fait de cette maladie la plus fréquente de celles ayant un DNN : 353 en métropole soit 1/793, et 88 en Outre-Mer soit 1/419. Si on appliquait ce chiffre à l'ensemble des naissances métropolitaines cela situerait l'incidence à 1/2 221 (IC95%: [1/2 479-1/2 011]), mais avec des différences importantes selon les régions allant de 1/874 en Île-de-France (avec 68% de population ciblée) à 1/21 663 en Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse (avec 44% de population ciblée). L'incidence en population ciblée est détaillée dans la figure 4. Cela témoigne des différentes origines géographiques représentées dans la population et, par exemple, la région Provence-Alpes-Côte d'Azur est davantage concernée par la thalassémie que par les SDM.

Figure 3

Incidence de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) en France, 1995-2013



NN = nouveau-né.

Nota bene : En Poitou-Charentes et Pays de la Loire, les associations de dépistage couvrent des groupes de départements ne correspondant pas au découpage administratif des régions.

La particularité de la technique utilisée, l'électrophorèse de l'hémoglobine, est qu'elle repère aussi les hétérozygotes et ce sont 11 800 NN dont les parents auront besoin d'une consultation d'information.

Le pourcentage de la population ciblée en métropole est passé de 27% en 2006 à 35,7% en 2013. Cependant, le taux d'hétérozygotes est resté stable à 1/37 NN, ce qui est un indicateur de ciblage correct. Néanmoins, ce ciblage est depuis longtemps remis en questions pour trois raisons : l'interrogation des parents sur leur origine géographique, qui pose des problèmes de discrimination dans un pays qui interdit par ailleurs les statistiques basées sur l'origine ethnique, le mélange de groupes ethniques rendus non identifiables après plusieurs générations et une fréquence très élevée de populations à cibler dans certaines régions. La Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) en 2012 de la question de la généralisation de ce dépistage à la totalité de la population. Dans son rapport d'orientation rendu public en mars 2014, la HAS conclut qu'il n'y a pas

d'éléments permettant de justifier la pertinence d'une stratégie de DNN systématique des SDM en France métropolitaine⁹.

La procédure du DNN des SDM est plus longue puisqu'on a regroupé dans quatre laboratoires l'analyse biologique avec envoi secondaire des taches de sang en cas de ciblage. En 2013, l'âge médian au résultat est de 18 jours [11-27], la confirmation du diagnostic de 57 jours [42-80] et la prise en charge thérapeutique de 66 jours [48,5-87] en raison, entre autres, d'une population pas toujours facile à joindre, mais ce délai ne grève pas le pronostic. Les associations régionales ont déclaré 4 faux-négatifs non repérés par le DNN, dus à une erreur de ciblage sur l'origine géographique des parents.

La mucoviscidose (CF)

Dernier dépistage systématique mis en place en 2002, celui de la CF a un algorithme plus complexe puisqu'il associe un dosage biochimique, celui de la trypsine immunoréactive (TIR), libérée

Cet algorithme compliqué identifiait malgré tout trop de faux-positifs et la stratégie a été modifiée en ne demandant un contrôle de TIR à J21 que lorsque le taux de TIR à J3 était particulièrement élevé¹¹. De ce fait, sur les 443 NN convoqués, 105 ont été déclarés atteints de CF, 88 de forme classique et 17 de forme atypique. L'incidence n'est plus que de 1/7 753 alors qu'elle était encore de 1/4 448 en 2006. Une analyse des données depuis le début du DNN en 2002 est prévue afin d'évaluer si les variations observées sont significatives. Une étude régionale menée en Bretagne, qui pratique ce dépistage depuis 1989, avait déjà montré la baisse de l'incidence sous l'influence du DNN et des diagnostics échographiques anténatals¹². L'âge médian de prise en charge est de 42 jours [32-50].

Depuis 2002 (figure 5), l'incidence globale est de 1/4 909 (IC95%: [1/5 141-1/4 697]) pour 1 881 malades sur 9,233 millions de NN, avec là encore des différences régionales importantes.

Chaque année, l'AFDPHE recense auprès des Centres de référence ou de compétence de la mucoviscidose les CF diagnostiquées non repérées par le DNN. En 2013, 4 malades faux-négatifs ont été

repérés, dont 2 nés la même année. Il est important de suivre longtemps les résultats du DNN car un diagnostic sur symptômes cliniques peut être fait des années plus tard et, depuis le début du programme, le pourcentage de faux-négatifs reste à 4,6%, ce qui était là aussi admis au départ¹³.

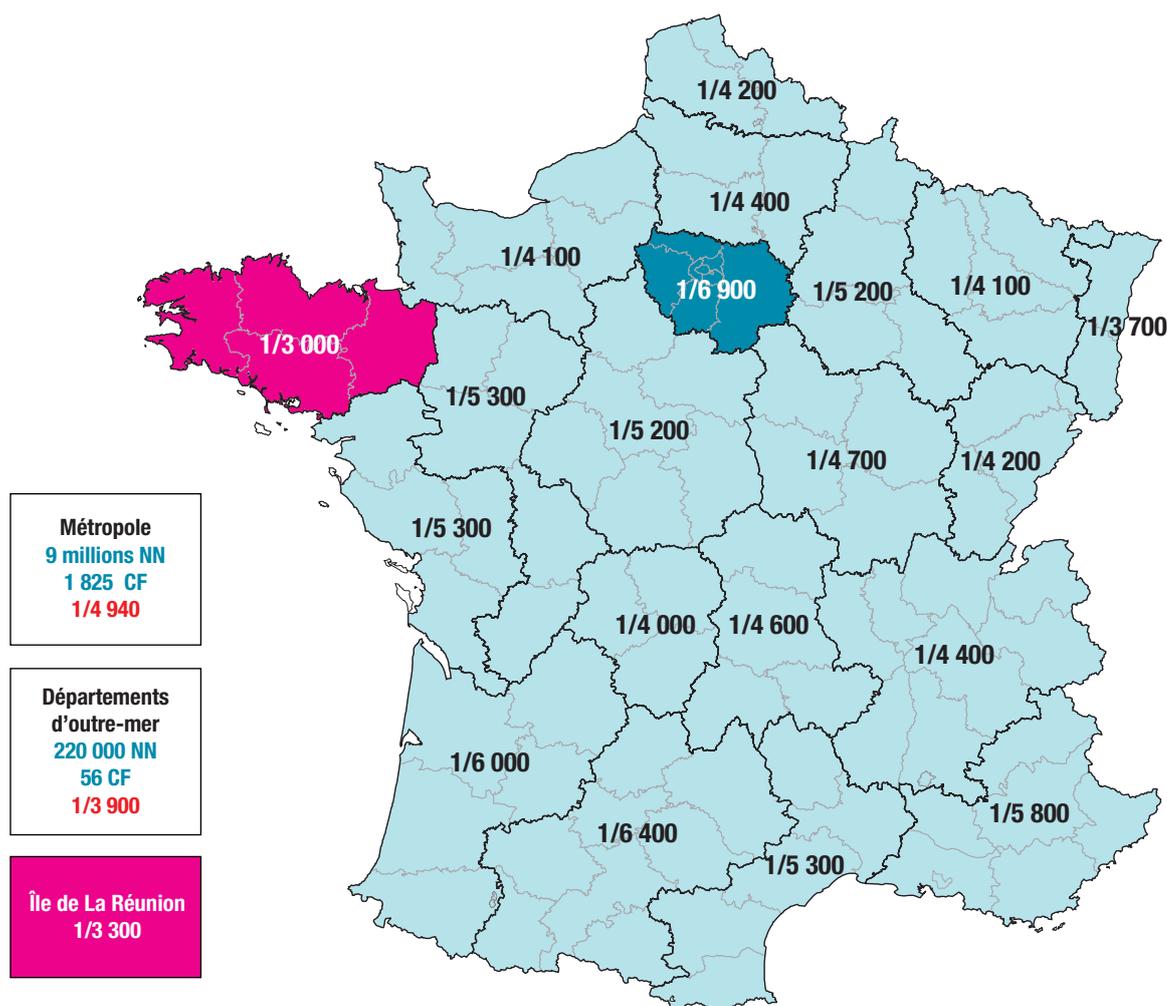
Discussion – conclusion

L'organisation du DNN, instaurée en France en 1972, montre son efficacité avec les objectifs fixés dès le départ : accomplissement de la mise en place progressive d'un programme national de prévention offert pour tous les NN ; couverture de quasi 100% des NN avec la certitude d'une prise en charge du malade repéré par une équipe référencée et un nombre faible et acceptable de faux-négatifs ; centralisation des résultats permettant un suivi épidémiologique de l'incidence de chaque maladie dépistée.

Il est de la responsabilité des tutelles de décider l'introduction de nouveaux dépistages rendus possibles par l'évolution médicale et technologique afin d'offrir ce type de prévention à d'autres maladies, en restant

Figure 5

Incidence de la mucoviscidose (CF) en France, 2002-2013



NN = nouveau-né.

Nota bene : En Poitou-Charentes et Pays de la Loire, les associations de dépistage couvrent des groupes de départements ne correspondant pas au découpage administratif des régions.

en adéquation avec les critères de dépistage de l'OMS¹⁴. La France a pris du retard dans ce type de programme par rapport aux autres pays européens.

L'avancée majeure actuelle correspond à la mise au point de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), qui fait passer de la situation « 1 test-1 maladie » à « 1 test-30 maladies » (sans compter les variantes). Cette technique est déjà utilisée dans plusieurs pays avec un nombre variable de maladies dépistées, mais intéressant le plus souvent le déficit en MCAD (*medium-chain acyl-CoA deshydrogenase*), maladie non exceptionnelle (1/17 000 à 1/20 000 en Europe du Nord), s'exprimant par des crises de décompensation sévères rapidement mortelles, favorisées par une infection ou un jeûne prolongé¹⁵.

Cette extension de dépistage a fait l'objet de recommandations de la HAS en 2011¹⁶, mais la décision ministérielle pour sa mise en place n'est pas encore intervenue. Elle nécessite en effet une réorganisation de la structure du DNN, avec des recommandations de regroupements d'associations régionales pour tenir compte de la rentabilité d'un appareil de MS/MS. La HAS travaille aussi actuellement sur le 2^e volet de cette extension à d'autres erreurs innées du métabolisme que la MS/MS permet de détecter.

D'autres maladies suivront, et notamment les déficits immunitaires combinés sévères, dont le DNN se généralise progressivement aux États-Unis et dont un protocole expérimental se met actuellement en place en France. À partir du DNN, on pourra alors suivre précisément l'évolution épidémiologique de ces maladies comme cela est le cas actuellement pour les cinq maladies qui en bénéficient déjà. ■

Références

- [1] Article R. 1131-21 du décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. Arrêté du 22 janvier 2010. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=47B586D908B2DF2485FB18D692EDD080.tpdljo07v_3?cidTexte=JORFTEXT000018606712&dateTexte=20080406
- [2] Roussey M. Les principes et l'organisation du dépistage néonatal en France. *Arch Pédiatr.* 2008;15(5):734-7.
- [3] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2013. Paris: ADPHE; 2014. 104 p. http://www.afdphe.org/ressources/documents_officiels--97
- [4] Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny L, *et al*; Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Arch Pédiatr.* 2005;12(5):594-601.
- [5] Haute Autorité de santé. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. Guide affection longue durée. La Plaine Saint-Denis: HAS; 2010. 46 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf

[6] Barry Y, Léger J, Cheillan D, Coutant R, Goulet V, Roussey M. Augmentation des hypothyroïdies congénitales : est-ce une réalité ? Analyse préliminaire du dépistage néonatal de 1984 à 2010. Journée nationale de veille sanitaire 2013. Paris, 11 avril 2013. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 16 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11498

[7] Huet F, Godefroy A, Cheillan D, Somma C, Roussey M. Faut-il maintenir un dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales pour les prématurés ? *Arch Pédiatr.* 2014;2:233-6.

[8] Bardakdjian-Michau J, Roussey M. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(27-28):313-7. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10831

[9] Haute Autorité de santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés. La Plaine Saint-Denis: HAS; 2013. 130 p. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1724724/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france-pertinence-d-une-generalisation-du-depistage-a-l-ensemble-des-nouveau-nes

[10] Bihoué T, David V, Branger B, Beucher J, Rault G, Lemonnier L, *et al*. Benefits of newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) in France after a mean follow up of 18 years. 28th Annual NACF Conference, Atlanta (USA), October 9-11, 2014. Abstract 463 in *Pediatr Pulmonol.* 2014;suppl 38:384-5.

[11] Roussey M, Munck A. Questions soulevées et réponses apportées depuis la généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en France. *Arch Pédiatr.* 2009;16(6):540-2.

[12] Scotet V, Duguépéroux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrézet MP, *et al*. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:14 doi: 10.1186/1750-1172-7-14.

[13] Audrézet MP, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, *et al*. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med.* 2015;17(2):108-16. Erratum in: *Genet Med.* 2015;17(1):93.

[14] Wilson JMG, Jungner F. Principes et pratiques du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970. 182 p. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34_fre.pdf

[15] Roussey M. Une nouvelle ère pour le dépistage néonatal ? *Arch Pédiatr.* 2012;19(2):109-10.

[16] Haute Autorité de santé. Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1^{er} volet : déficit en MCAD. Recommandations en santé publique. La Plaine Saint-Denis: HAS ; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1069254/fr/evaluation-de-lextension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad

Citer cet article

Roussey M, Delmas D. Plus de 40 ans de dépistage néonatal en France : des données épidémiologiques majeures pour plusieurs maladies rares. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015; (15-16):230-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_1.html

HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE EN FRANCE : ANALYSE DES DONNÉES RECUEILLIES LORS DU DÉPISTAGE NÉONATAL DE 2002 À 2012

// CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN FRANCE: ANALYSIS OF DATA COLLECTED DURING NEONATAL SCREENING FROM 2002 TO 2012

Yaya Barry¹ (y.barry@invs.sante.fr), Véronique Goulet¹, Régis Coutant², David Cheillan², Dominique Delmas², Michel Roussey², Juliane Léger^{2,3}

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Paris, France

³ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Robert Debré, Service d'endocrinologie-diabétologie pédiatrique ; Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, Paris, France

Soumis le 18.12.2014 // Date of submission: 12.18.2014

Résumé // Abstract

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (HC) à la naissance est réalisé en France depuis 1978, sous l'égide de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Une étude préliminaire des données de ce dépistage avait montré une augmentation des taux d'incidence annuels de l'HC avec glande en place (GEP) entre 1984 et 2010. Une étude des données complémentaires disponibles depuis 2002 a été réalisée afin d'analyser les caractéristiques des enfants avec une HC dépistée à la naissance, d'étudier si elles contribuaient à l'augmentation des taux d'incidence entre 2002 et 2012 et de décrire les disparités régionales des taux d'incidence.

Un total de 2 722 cas d'HC a été diagnostiqué entre 2002 et 2012. Parmi eux, 1 021 (37,5%) avaient une HC avec GEP, 1 701 (62,5%) étaient porteurs de dysgénésies (athyréose, ectopie thyroïdienne). Les nouveau-nés porteurs d'une HC avec dysgénésie étaient majoritairement de sexe féminin (71%), nés avec un terme et un poids de naissance (PN) similaires à ceux de la population générale des nouveau-nés, alors que les nouveau-nés avec une HC avec GEP avaient un sex-ratio équilibré et avaient plus fréquemment un petit poids de naissance (14,1% avec $PN < 2\,500\text{ g}$ ou 5,5% avec $PN < -2$ déviations standard (DS)) et une naissance prématurée (14,2%) que la population générale des nouveau-nés des Enquêtes nationales périnatales. Les taux d'incidence étaient de 33,0 cas/100 000 d'HC globale ; de 11,8 cas/100 000 d'HC avec GEP et de 19,7 cas/100 000 d'HC avec dysgénésies. De 2002 à 2012, une augmentation annuelle moyenne d'incidence de 7,7% ($p < 0,0001$) a été observée chez les HC avec GEP, alors que les taux chez les HC avec dysgénésies étaient stables ($p = 0,4$). Des disparités régionales d'incidence d'HC avec GEP ont été observées, avec des taux plus élevés en Picardie et Franche-Comté.

Les facteurs explicatifs des disparités régionales et de l'augmentation de l'incidence des HC avec GEP en France durant la période 2002-2012 mériteraient d'être explorés par des études complémentaires.

In France, the nationwide neonatal screening program of congenital hypothyroidism (CH) has been implemented since 1978 and is performed by the French Association for Screening and Prevention of Infant Handicaps (AFDPHE). A preliminary study performed by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) and AFDPHE showed an increase incidence of congenital hypothyroidism with normal-size gland in situ between 1984 and 2010. A study of additional data available since 2002 was conducted to describe birth parameters among children with congenital hypothyroidism. We also aimed to study whether those characteristics contributed to the increase of incidence rates between 2002 and 2012, and analyze regional differences in incidence rates.

A total of 2,722 cases of CH were identified between 2002 and 2012. Of these, 1,021 (37.5%) had normal-size gland in situ, 1,701 (62.5%) had thyroid dysgenesis (athyreosis, ectopic thyroid). In cases with thyroid dysgenesis we observed a female predominance (71%), they were born with a term and birth weight similar to the general population of newborns, while cases with normal-size gland in situ, had a balanced sex ratio, were more frequently born with low birth weight (14.1% with a birth weight $< 2,500\text{ g}$ or 5.5% with $BW < -2SDS$) and preterm (14.2%; gestational age < 37 week gestation) than the general population of newborns of Perinatal National Surveys. The overall incidence rate per 100,000 cases was 33.0 for CH; 11.8 for normal-size gland in situ, and 19.7 for thyroid dysgenesis. From 2002 to 2012, an average annual increase incidence of 7.7% ($p < 0.0001$) was observed in the CH with normal-size gland in situ while rates among CH with dysgenesis remained stable ($p = 0.4$). Regional disparities of incidence were observed in CH with normal-size gland in situ with higher rates in Picardie and Franche-Comté. Further studies are required to explore the regional disparities and the increase incidence of CH with normal-size gland in situ during the period 2002-2012 in France.

Mots-clés : Hypothyroïdie congénitale, Dépistage néonatal, Incidence
// **Keywords:** Congenital hypothyroidism, Screening program, Incidence

Introduction

L'hypothyroïdie congénitale (HC), avec une incidence d'environ 1 cas sur 3 500 naissances¹, est caractérisée par un défaut de fonctionnement de la glande thyroïde, avec une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes qui conduit, en l'absence de traitement, à de graves séquelles neuro-développementales. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une anomalie du développement de la glande thyroïde appelée dysgénésie thyroïdienne, liée à une anomalie de la migration thyroïdienne (ectopie) ou à une agénésie de la glande (athyréose). Les autres cas d'HC concernent des glandes situées en position normale mais ne produisant pas suffisamment d'hormones (glande en place). Le dépistage néonatal est utile pour mettre en œuvre un traitement substitutif dès la période néonatale afin d'améliorer le pronostic statural et surtout mental des patients. En France, il existe un programme de dépistage néonatal national depuis 1978, coordonné par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE).

L'AFDPHE a mis en place une base nationale des cas d'HC dépistés avec quelques informations sur le nouveau-né (date de naissance, terme de naissance, sexe, région de naissance, étiologie de l'HC) et les tests réalisés. Les résultats préliminaires d'une étude menée à l'Institut de veille sanitaire (InVS) en collaboration avec l'AFDPHE ont montré une augmentation des taux d'incidence annuels de l'HC avec glande en place (GEP) entre 1984 et 2010 en France métropolitaine, et une stabilité de l'incidence des autres formes d'HC². Depuis 2002, le fichier a été enrichi de quelques autres variables (poids de naissance, terme de la grossesse, pathologie familiale, malformations associées). L'objectif de la présente étude était d'analyser ces variables selon la forme de l'HC et de voir si elles contribuaient à expliquer l'augmentation des taux d'incidence entre 2002 et 2012.

Matériels et méthodes

Système de dépistage néonatal de l'HC en France

Le programme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale a été mis en place en France en 1978 et progressivement généralisé à l'ensemble du territoire. Il couvre tous les nouveau-nés depuis 1980. Coordinné par l'AFDPHE, sous la tutelle du ministère de la Santé, ce programme est financé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS).

Le système de dépistage de l'HC est multicentrique. Il est géré par des associations régionales, en relation avec des laboratoires de biologie médicale régionaux. Composée d'un réseau de professionnels, chaque association régionale assure l'organisation et le suivi du programme au niveau de son territoire géographique, depuis le prélèvement sanguin jusqu'à la prise en charge des enfants dépistés positifs. Le dépistage repose sur le dosage de la *thyroïd stimulating hormone* (TSH) sur un papier buvard sur

lequel sont déposées des gouttes de sang prélevées chez tous les nouveau-nés à 72 heures de vie. Les HC centrales (très rares), causées par une anomalie de la glande hypophyse, ne sont pas dépistées dans ce programme. Lorsque l'élévation de la concentration de la TSH (TSH supérieure au seuil en vigueur) est confirmée, une convocation est adressée aux parents et l'enfant est vu par un pédiatre endocrinologue. Des examens complémentaires biologiques et morphologiques sont alors réalisés pour confirmer le diagnostic. Afin de préciser l'étiologie de l'hypothyroïdie, une scintigraphie et une échographie de la thyroïde sont pratiquées pour déterminer la présence, la localisation et la taille du tissu thyroïdien. Selon les laboratoires, la mesure de la TSH sur le papier buvard de dépistage est réalisée soit par un dosage immunofluorimétrique (DELFI[®] – Perkin Elmer, Turku, Finlande) soit par un dosage radioimmunologique (RIA[®]-Iba-CisBio, Gif-sur-Yvette, France). Jusqu'en 2002, les seuils de dépistage variaient entre 20 mU/L et 30 mU/L selon le laboratoire et la méthode de dosage. Depuis 2002, avec l'avènement d'une standardisation internationale, la commission technique de l'AFDPHE a recommandé des seuils de dépistage à l'échelle nationale correspondant à 20 mU/L pour DELFI[®] et 25 mU/L pour la méthode RIA.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient les mêmes que les seuils recommandés par la commission technique, couplés à une confirmation de diagnostic d'une HC par le pédiatre.

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique à partir des données collectées prospectivement par l'AFDPHE sur tous les enfants porteurs d'une HC en France métropolitaine de 2002 à 2012. Une description des caractéristiques des enfants a été réalisée en fonction de l'étiologie et des variables suivantes : sexe, prématurité, poids de naissance, antécédents familiaux, malformations congénitales et taux de TSH.

Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives.

Les risques relatifs de prématurité et de petit poids de naissance chez les nouveau-nés atteints d'HC ont été calculés en prenant comme référence les taux de prématurité et de petit poids de naissance observés en population générale dans les Enquêtes nationales périnatales (ENP) de 2003 et 2010. De même, le risque relatif de trisomie 21 a été calculé en prenant comme référence les taux de trisomie 21 chez les enfants nés vivants relevés dans les registres de malformations congénitales. Des Z scores du poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel et au sexe ont été calculés à partir de la base de données Audipog (Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie : <http://www.audipog.net>).

Nous avons analysé les tendances temporelles, entre 2002 et 2012, des taux d'incidence annuels de nouveau-nés atteints d'HC. L'incidence a été exprimée en nombre de cas d'HC pour 100 000 naissances et

a été calculée en utilisant le nombre de cas diagnostiqués divisé par le nombre de nouveau-nés dépistés. Des pourcentages de variation annuelle moyenne ont été estimés afin de quantifier les tendances des incidences d'HC au cours de la période 2002-2012. Des modèles de régression linéaire de Poisson ont été construits, incluant le logarithme du taux d'incidence annuel comme variable dépendante et l'année comme variable indépendante.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® Entreprise guide, version 4.3. Le seuil de signification retenu était de 5%.

Résultats

Description

Effectifs

Entre 2002 et 2012, 8 623 973 nouveau-nés ont été testés et un total de 2 722 cas d'HC ont été diagnostiqués et inclus, après exclusion des enfants dont l'étiologie n'était pas connue (HC non typée ; n=124). Parmi ces enfants, 1 021 (37,5%) avaient une HC avec GEP et 1 701 (62,5%) étaient atteints de dysgénésies, dont 1 112 ectopies et 589 athyréoses. Parmi les HC avec

GEP, sur 668 enfants pour lesquels la morphologie de la glande thyroïde était décrite, 152 (22,8%) avaient un goître, 69 (10,3%) avaient une hypoplasie et 447 (66,9%) avaient une glande thyroïde de morphologie normale.

Caractéristiques à la naissance : HC globale et par type d'hypothyroïdie (GEP et dysgénésies : ectopie ou athyréose)

Une description des caractéristiques des enfants à la naissance, globalement et en fonction de l'étiologie, a été effectuée (tableau 1). Dans cette étude, l'HC concernait plus fréquemment les filles (63,5%) que les garçons (36,5%). Cette prédominance des filles était retrouvée essentiellement chez les enfants atteints de dysgénésies (70,7%), le pourcentage de filles chez les enfants présentant une HC avec GEP étant de 51,7%. Le taux d'enfants prématurés (âge gestationnel <37 semaines d'aménorrhée, SA) était globalement de 8,4% pour l'ensemble des patients, mais différait selon l'étiologie avec 14,2% et 4,8%, respectivement, chez les HC avec GEP et dysgénésies ($p < 0,0001$). Cet excès de taux de prématurité identifiés chez les HC avec GEP par rapport aux HC avec dysgénésie était retrouvé quel que soit le degré de prématurité : 14,8% d'HC avec

Tableau 1

Caractéristiques à la naissance des enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale, globale et par type d'hypothyroïdie (glande en place, dysgénésies : ectopie ou athyréose). France, 2002-2012

Caractéristiques	Hypothyroïdie congénitale globale	Type d'hypothyroïdie congénitale			Type de dysgénésie	
		Glande en place	Dysgénésies	p	Ectopie	Athyréose
Sexe				<0,001		
Fille	63,5% (1 671/2 631)	51,7% (512)	70,7% (1 159)		71,5% (766)	69,2% (393)
Garçon	36,5% (960/2 631)	48,3% (479)	29,3% (654)		28,5% (306)	30,8% (175)
Prématurité						
<37 SA	8,4% (201/2 405)	14,2% (130/914)	4,8% (71/1 491)	<0,001	4,3% (42/971)	5,6% (29/520)
[32 SA-37 SA[9,7% (174/1 794)	14,8% (107/725)	6,3% (67/1 069)	<0,001	5,9% (41/699)	7,0% (26/370)
<32 SA	1,4% (25)	2,9% (21)	0,4% (4)	<0,001	0,1% (1)	0,8% (3)
Poids de naissance (g)				<0,001		
<1 500	1,4% (31)	2,8% (25)	0,4% (6)		0,3% (3)	0,6% (3)
[1 500-2 500[8,4% (192)	11,2% (99)	6,7% (93)		5,9% (54)	8,1% (39)
[2 500-4 000[80,5% (1 831)	77,1% (680)	82,6% (1 151)		83,1% (756)	81,8% (395)
≥4 000	9,7% (221)	8,8% (78)	10,3% (143)		10,7% (97)	9,5% (46)
PPN pour l'âge gestationnel (Z score <-2DS)	4,1% (65)	5,5% (37)	3,0% (28)	0,01	2,6% (16)	3,7% (12)
Pathologies thyroïdiennes familiales	23,7% (588/2 479)	29,5% (274/920)	20,3% (314/1 550)	<0,001	20,4% (207/1 014)	20,0% (107/536)
Malformation associée	7,5% (172/2 283)	11,2% (97/864)	5,3% (75/1 419)	<0,001	3,7% (37/935)	7,8% (38/484)
Malformations cardiaques	1,3% (30/2 283)	2,1% (18/864)	0,8% (12/149)	0,01	0,4% (4/935)	1,7% (8/484)
TSH (Classe)				<0,001		
[Seuil dépistage-50 mU/L[20,7% (564)	46,4% (474)	5,3% (90)		7,3% (81)	1,5% (9)
[50 mU/L-100 mU/L[13,6% (371)	16,0% (163)	12,2% (208)		16,5% (183)	4,2% (25)
[100 mU/L et plus[65,7% (1 787)	37,6% (384)	82,5% (1 403)		76,2% (848)	94,2% (555)

SA : semaines d'aménorrhée ; PPN : petit poids de naissance.

GEP vs 6,3% d'HC avec dysgénésie ($p < 0,001$) avec un âge gestationnel compris entre 32 SA et 37 SA, et 2,9% vs 0,4% ($p < 0,001$) avec un âge gestationnel < 32 SA. La proportion d'enfants de petit poids de naissance (poids de naissance inférieur à 2 500 grammes) était de 14,1% parmi ceux atteints d'HC avec GEP et de 7,1% parmi ceux atteints d'HC avec dysgénésie ($p < 0,0001$). La proportion de petits poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel (Z score < -2 DS) était plus élevée chez les patients avec GEP vs dysgénésie (5,5 vs 3,0% ; $p = 0,01$).

Des antécédents de pathologies thyroïdiennes familiales étaient présents chez 23,7% des patients sans distinction d'étiologie. Chez les patients avec GEP, près du tiers (29,5%) des enfants présentait des antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes, contre 20,3% chez les patients avec dysgénésie ($p < 0,0001$). Une malformation était diagnostiquée chez 11,2% des nouveau-nés atteints d'une HC avec GEP, contre 5,3% chez ceux atteints d'HC avec dysgénésie ($p < 0,0001$), avec une fréquence plus élevée chez les athyréoses (7,8 %) que chez les ectopies (3,7%) ($p < 0,0001$). L'association avec une trisomie 21, relativement fréquente pour les nouveau-nés atteints d'une HC avec GEP (2,1%), n'a jamais été rapportée pour les autres formes d'HC. Une association avec une malformation cardiaque a été rapportée chez 30 patients (1,1%), dont 11 cas de communication interventriculaire (2 étaient associées à une trisomie 21). Parmi les patients atteints d'une HC avec GEP, 1,8% ($n = 18$) présentaient une malformation cardiaque associée contre 0,7% ($n = 12$) des patients avec HC avec dysgénésie ($p = 0,01$). Chez les enfants atteints d'HC avec dysgénésie, la malformation cardiaque associée était significativement plus fréquente chez ceux avec athyréoses 1,7% ($n = 8$) que chez ceux avec ectopies 0,4% ($n = 4$) ($p = 0,03$).

La proportion d'enfants avec un taux de TSH supérieur à 100 mU/L était nettement plus élevée chez les HC avec dysgénésie (82,5%) que chez les GEP (37,6%).

Évolution temporelle entre 2002 et 2012

Évolution des taux d'incidence de l'HC globale et selon le type d'étiologie

Durant la période 2002-2012, le taux d'incidence global d'HC était de 33,0 cas pour 100 000 (IC95%:[31,8-34,2]). Le taux d'incidence des HC avec GEP était de 11,8 cas pour 100 000 (IC95%:[11,1-12,6]) et celui des dysgénésies était de 19,7 cas pour 100 000 (IC95%:[18,8-20,7]) (tableau 2).

Tableau 2

Évolution annuelle moyenne des taux d'incidence d'hypothyroïdie congénitale (HC) globale et par type. France, 2002-2012

Type d'hypothyroïdie	Pourcentage de variation annuelle du taux d'incidence	p value
HC globale	2,90 [1,7-4,1]	<0,0001
Glande en place	7,70 [4,4-11,0]	<0,0001
Dysgénésie	0,50 [-0,8-1,8]	0,4248

La courbe d'évolution des taux montrait une tendance à l'augmentation de l'incidence des HC avec GEP, confirmée par les analyses qui indiquaient une forte augmentation des taux d'incidence entre 2002 et 2012, avec une augmentation annuelle moyenne de 7,7% (IC95%:[4,4%-11,0%] ; $p < 0,0001$). En revanche, les taux d'incidence des dysgénésies étaient relativement stables sur la période ($p = 0,4$) (figure 1).

Évolution de la proportion de prématurés, de petit poids de naissance (PPN), de PPN par rapport à l'âge gestationnel et de pathologies familiales

Pour étudier l'évolution de la prématurité chez les enfants atteints d'HC durant la période d'étude, les années ont été regroupées, en raison du faible effectif annuel, en trois périodes (deux de 4 ans et une de 3 ans). La proportion de prématurés était relativement stable sur les trois périodes, quel que soit le type d'HC (tableau 3). Toutefois, pour les HC avec GEP, les analyses ont montré une tendance à la baisse ($p = 0,01$) de la proportion des grands prématurés (âge gestationnel < 32 SA), de 5,8%, 2,5% et 1,6% sur les trois périodes respectivement. Cette tendance n'a pas été retrouvée chez les HC avec dysgénésies ($p = 0,2$).

Pour le poids de naissance, les données sont disponibles depuis 2003. Les années ont été regroupées en deux périodes de 3 ans et une de 2 ans (tableau 4). Aucune évolution significative de la proportion de PPN n'a été observée chez les enfants atteints d'HC avec GEP ($p = 0,6$), ni chez ceux affectés d'une dysgénésie ($p = 0,4$). En revanche, les analyses ont montré une tendance à la baisse de la proportion de PPN par rapport à l'âge gestationnel chez les HC avec GEP ($p = 0,003$), mais cette proportion était stable chez HC avec dysgénésies ($p = 0,09$) (tableau 5).

Les antécédents de pathologies thyroïdiennes familiales étaient stables sur les trois périodes et dans tous les groupes étiologiques (tableau 6).

Répartition régionale des taux d'incidence

Durant la période 2002-2012, une disparité des taux a été observée selon les régions chez les HC avec GEP. Les régions Franche-Comté et Picardie présentaient les taux d'incidence d'HC avec GEP les plus élevés par rapport au taux national, leurs intervalles de confiance ne recouvrant pas l'intervalle de confiance national (figure 2). En revanche, la région Centre montrait un taux inférieur au taux national. Pour les HC avec dysgénésies, seule la région Normandie présentait un taux d'incidence significativement différent du taux national (figure 3).

Figure 1

Évolution des taux d'incidence d'hypothyroïdie congénitale (pour 100 000). France, 2002-2012

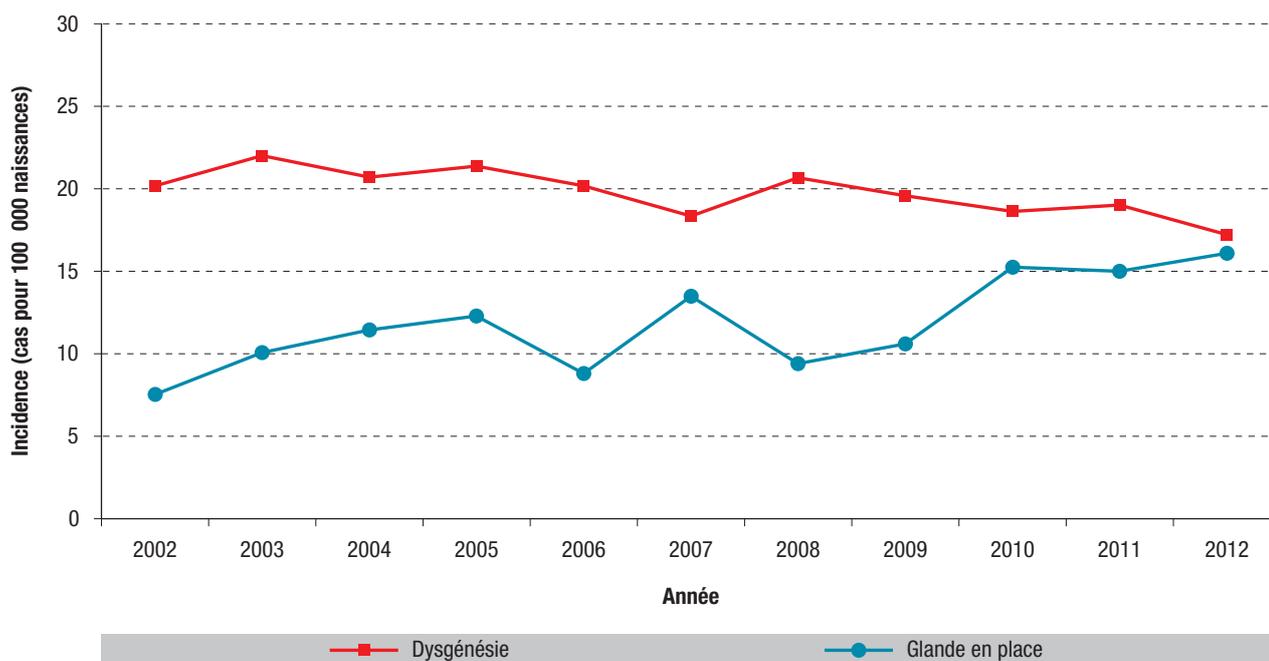


Tableau 3

Proportion de prématurité par période, par type d'hypothyroïdie congénitale (HC) et comparaison avec les proportions observées dans les Enquêtes nationales périnatales (ENP) 2003 et 2010. France, 2002-2012

Période	GEP	p	Dysgénésies	p	ENP
2002-2005	15,3% (40/262)	0,4 [†]	5,6% (29/515)	0,07 [†]	7,2% (année 2003)
2006-2009	12,1% (37/305)		3,2% (18/572)		
2010-2012	15,3% (53/347)		5,9% (24/404)		7,4% (année 2010)
Total	14,2% (130/914)		4,8% (71/1 491)		7,3%
RR	1,9 (1,6-2,3)	<0,001[‡]	0,65 (0,50-0,82)	<0,001[‡]	

[†] Test de comparaison des trois périodes ; [‡] Test de comparaison avec la population générale (données des ENP).

GEP : glande en place ; RR : risque relatif.

Tableau 4

Proportion d'enfants de petits poids de naissance (<2 500 g) par période, par type d'hypothyroïdie congénitale (HC) et comparaison avec les proportions observées dans les Enquêtes nationales périnatales (ENP) 2003 et 2010. France, 2003-2012

Période	Glande en place	p	Dysgénésies	p	ENP
2003-2005	16,9% (37/219)	0,6 [†]	9,1% (36/395)	0,4 [†]	8,0% (année 2003)
2006-2009	12,0% (37/309)		5,6% (34/583)		
2010-2012	14,3% (50/349)		7,0% (29/413)		7,1% (année 2010)
Total	14,1% (124/877)		7,1% (99/1 391)		7,5%
RR	1,87 (1,55-2,25)	<0,001[‡]	0,94 (0,76-1,15)	0,58[‡]	

[†] Test de comparaison des trois périodes ; [‡] Test de comparaison avec la population générale (données des ENP).

RR : risque relatif.

Comparaison avec la population générale des naissances en France

Comparaison avec les données des ENP 2003 et 2010

Chez les enfants présentant une HC avec GEP, la proportion de prématurité (14,2%) était

significativement plus élevée que celle observée dans la population cumulée des ENP 2003 et 2010 (7,3%), avec un risque de près du double de celui de la population générale (risque relatif, RR=1,9 [1,6-2,3] ; p<0,001). On observe le même excès de risque pour les grands prématurés (RR=2,0 [1,2-3,1] ; p<0,01). Chez les enfants atteints

Tableau 5

Proportion d'enfants de petits poids de naissance pour l'âge gestationnel (Z score <-2 DS) par période et par type d'hypothyroïdie congénitale (HC). France, 2002-2012

Période	HC Total	Type d'HC			
		p	Glande en place	p	Dysgénésies
		0,002 [†]		0,003 [†]	0,09 [†]
2002-2005	7,1%		10,7%		4,8%
2006-2009	4,0%		5,9%		3,0%
2010-2012	2,6%		3,3%		2,1%

[†] Test de comparaison des trois périodes.

Tableau 6

Proportion de pathologies familiales par période et par type d'hypothyroïdie congénitale (HC). France, 2002-2012

Période	Glande en place	p	Dysgénésies	p
2002-2005	31,2% (87/279)		22,2% (126/567)	
2006-2009	29,9% (94/314)	0,6 [†]	19,8% (117/590)	0,3 [†]
2010-2012	27,7% (93/336)		18,1% (71/393)	

[†] Test de comparaison des trois périodes.

d'une HC de type dysgénésies, la proportion de prématurité (4,8%) était 2 fois plus faible que celle observée dans les ENP (RR=0,65 [0,50-0,82] ; p<0,001) (tableau 3). Le risque d'être grand prématuré est nettement plus faible que dans la population générale (RR=0,21 [0,06-0,59] ; p<0,001).

De même, durant la période, la proportion de PPN chez les HC avec GEP était de 14,1%, vs. 7,5% dans les ENP 2003 et 2010. Le risque de naître avec un PPN était doublé chez ces enfants (RR=1,9 [1,5-2,2] ; p<0,001) par rapport à la population générale. La proportion de PPN chez les HC avec dysgénésies (7,1%) était identique à celle de la population générale (7,5%) (tableau 4). La proportion d'enfants ayant un poids de naissance supérieur ou égal à 4 000 grammes était de 10,3% chez les HC avec dysgénésies contre 6,8% dans les ENP 2003 et 2010 (RR=1,6 [1,3-1,9] ; p<0,001). Cette proportion était de 8,8% chez les HC avec GEP et le risque de survenue n'était pas plus élevé qu'en population générale (RR=1,2 [0,9-1,5] ; p=0,05).

Comparaison avec les données des registres de malformations congénitales

Selon les registres de malformations congénitales, le taux de trisomie 21 parmi les naissances vivantes est de 0,067%³. Chez les enfants avec une trisomie 21, le risque de naître avec une HC avec GEP est extrêmement élevé par rapport à la population générale des nouveau-nés vivants (RR=31,3 ; intervalle de confiance à 95%, IC95%:[24,6-40,6]).

De même, si l'on compare la proportion de nouveau-nés ayant une malformation cardiaque associée aux taux de malformations cardiaques congénitales des registres français chez les nouveau-nés vivants

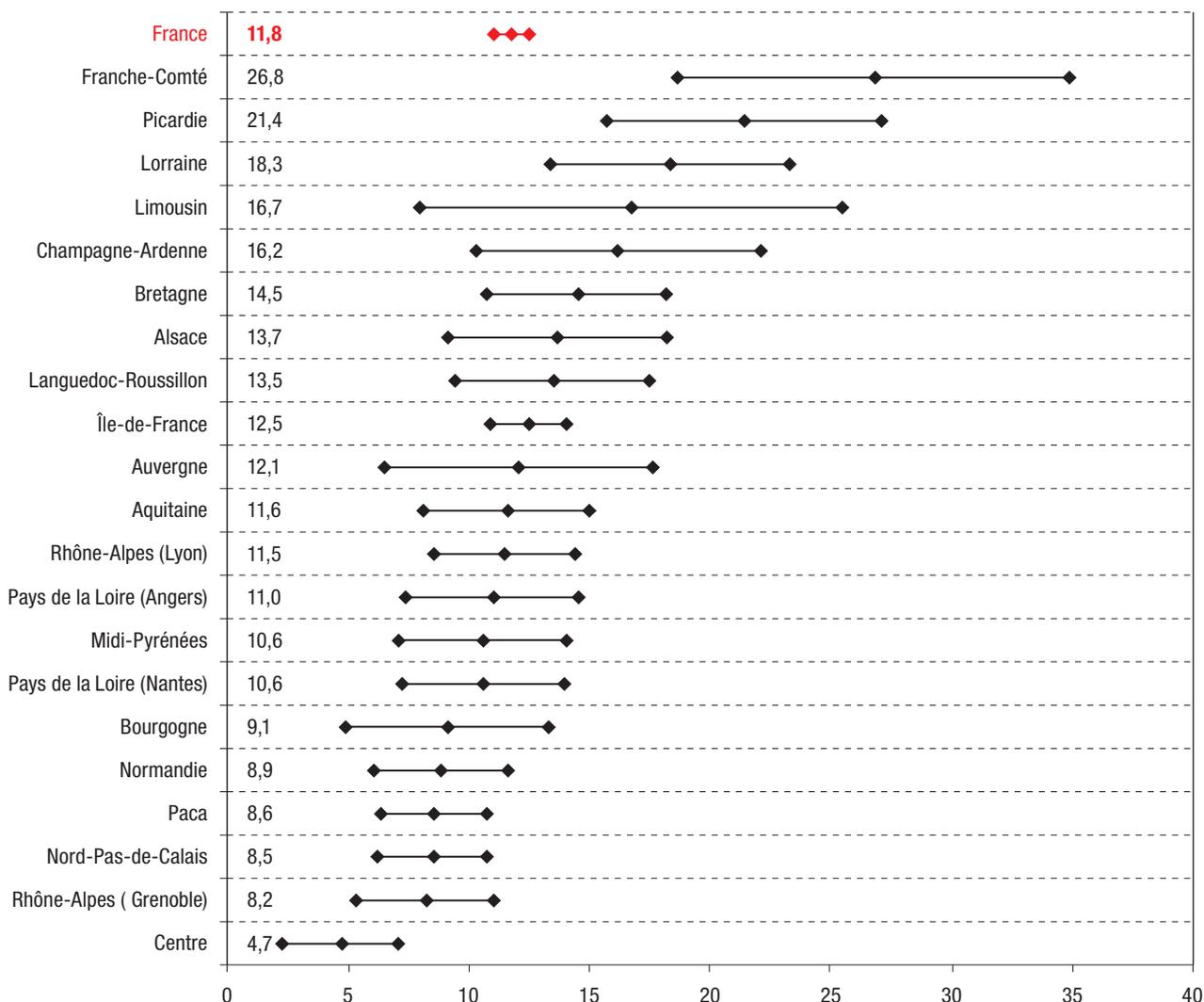
publié par Eurocat (0,72% sur la période 2006-2012)⁴, on constate que, par rapport à la population générale des nouveau-nés vivants, le risque de naître avec une malformation cardiaque est plus élevé chez les HC avec GEP (2,1%) (RR=2,9 ; IC95%:[1,7-4,6]) et chez les athréoses (1,7%) (RR=2,3 ; IC95%:[1,0-4,6]) alors qu'il est identique chez les HC avec ectopies (0,4%) (RR=0,6 ; IC95%:[0,2-1,5])

Discussion

Entre 2002 et 2012, 2 722 HC ont été diagnostiquées dans la période néonatale en France métropolitaine, soit 1 cas sur 3 168 naissances. Les taux d'incidence étaient de 33,0 HC/100 000 naissances ; 11,8 HC avec GEP/100 000 naissances et 19,7 HC avec dysgénésie/100 000 naissances. Ces taux sont très proches des taux observés dans d'autres pays : par exemple en Nouvelle-Zélande, durant la période 2002-2010, 36,0 cas d'HC pour 100 000 nouveau-nés testés ; 11,1 HC avec GEP et 20,2 HC avec dysgénésie⁵. Avec un seuil de dépistage inférieur à celui pratiqué en France (20 mU/L et 25 mU/L selon la technique de dépistage), des taux d'incidence du même ordre étaient également observés au Québec durant la période 2001-2009 (pour 100 000 enfants testés : 40,8 cas d'HC ; 10,2 HC avec GEP ; 22,2 HC avec dysgénésie)⁶. L'hétérogénéité des seuils de dépistage selon les pays et leurs abaissements successifs depuis plusieurs années rendent difficiles l'interprétation des comparaisons internationales des incidences de l'HC. Ainsi, le taux d'HC dans notre étude est nettement inférieur au taux observé en Italie sur la période 1999-2005 (région de Lombardie : 69 HC/100 000 naissances) avec un seuil de détection plus bas (10 mUI/L)⁷. Dans cette étude, l'incidence

Figure 2

Répartition régionale des taux d'incidence pour 100 000 naissances des hypothyroïdies congénitales avec glande en place. France, 2002-2012



aurait été de 37/100 000 avec un seuil de détection à 20 mUI/L, ce qui est proche de l'incidence d'HC observée dans notre étude. D'autres régions européennes avec des seuils de détection plus bas ont également des taux d'incidence plus élevés (nord de l'Angleterre : 60 HC/100 000 naissances avec un seuil de 20 mU/L à 10 mU/L pour la méthode radioimmunologique et de 6 mU/L pour la méthode immunofluorimétrique⁸ ; Grèce : 1 cas sur 1 749 naissances avec un seuil à 10 mU/L et 1 cas sur 3 384 avec un seuil à 20 mU/L⁹).

Dans notre étude, la proportion de cas d'HC avec GEP (37,5%) était proche de celles observées au Québec (30%)⁶ et en Nouvelle-Zélande (33%)⁵, mais elle était légèrement inférieure à celle observée en Italie avec un seuil de détection équivalent (44%).

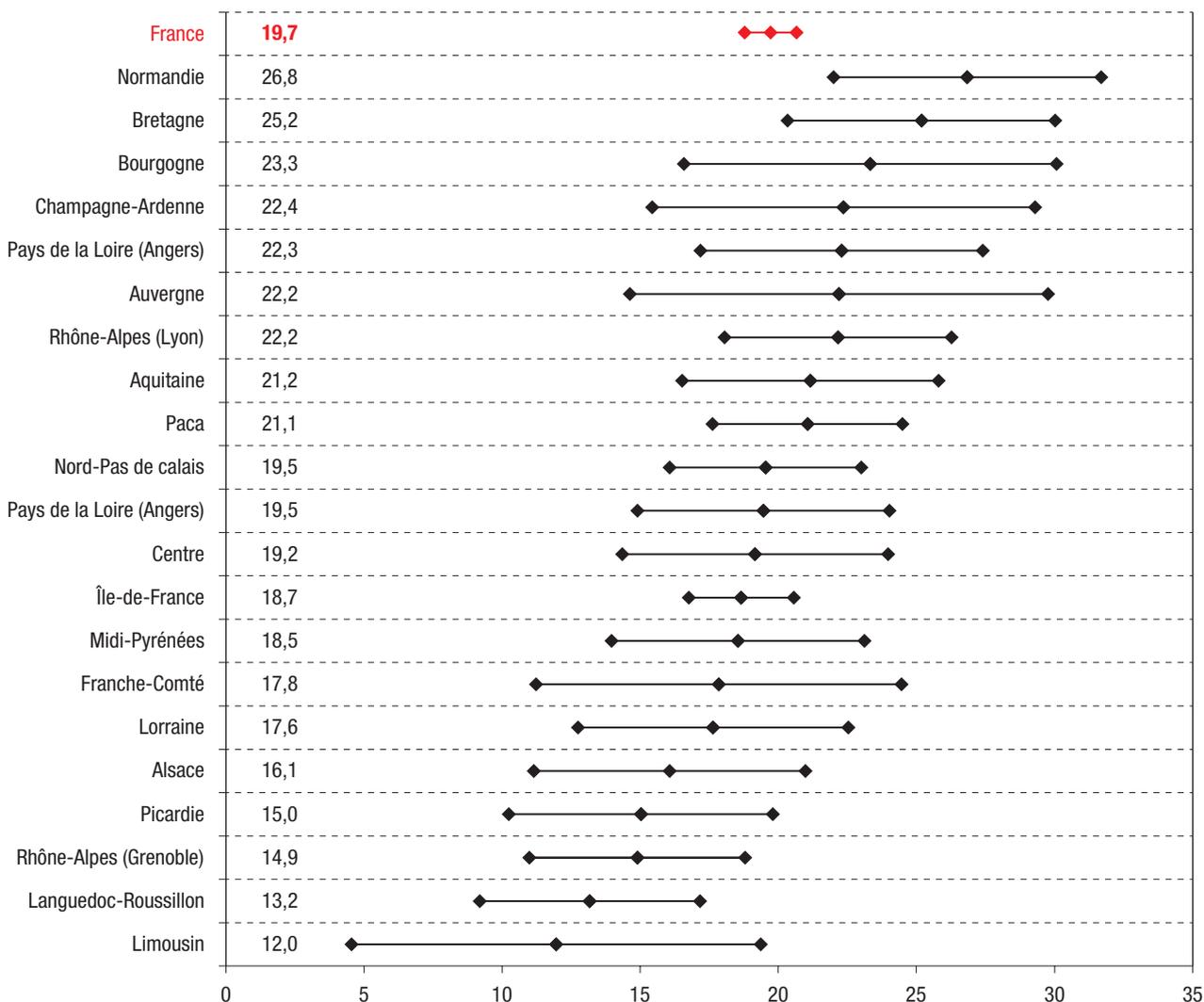
Le sex-ratio est équilibré chez les HC avec GEP alors qu'on observe une prédominance des filles (70,7%) chez les dysgénésies. Cette prédominance de filles est bien connue chez les enfants atteints d'HC avec dysgénésies (Nouvelle-Zélande : 83%, Québec : 74,1% de filles chez les HC avec ectopie).

La proportion de prématurité est plus élevée chez les HC (8,4%) que dans la population générale des nouveau-nés (ENP 2010 : 7,4%). Les proportions de prématurité (14,2% chez les enfants atteints d'HC avec GEP et 4,8 % chez ceux atteints d'HC avec dysgénésie) sont proches de celles de l'étude néo-zélandaise (15% chez les enfants atteints d'HC avec GEP et 6% chez ceux atteints d'HC avec dysgénésie). En Italie, la fréquence de prématurité observée chez l'ensemble des enfants atteints HC durant la période 2000-2006 était de 23,4% avec un seuil de dépistage inférieur ou égal à 15 mU/L et de 12,1% avec un seuil supérieur à 15 mU/L¹⁰, et de 20% avec un seuil de dépistage plus bas (10 mU/L) durant la période 2003-2005⁷.

La proportion des PPN est plus élevée chez les HC avec GEP que chez l'ensemble des nouveau-nés. La proportion d'enfants de PPN chez les HC en France (10%) est plus faible qu'en Italie (Lombardie : 20%) et qu'aux États-Unis (Massachusetts : 36% en 2001-2004)¹¹. La proportion d'HC avec très PPN (<1 500 g) est extrêmement faible en France (1,4%) par rapport à l'Italie (4,8%) et aux États-Unis (Massachusetts :

Figure 3

Répartition régionale des taux d'incidence pour 100 000 naissances des hypothyroïdies congénitales avec dysgénésies. France, 2002-2012



19% en 2001-2004). Toutefois, en Italie, les seuils de dépistage plus bas (10 mU/L) que ceux pratiqués en France permettent de détecter davantage d'HC. Dans le Massachusetts, le protocole mis en place depuis 2001, qui comporte un nombre élevé de prélèvements successifs chez les enfants de très PPN (à 2, 6 et 10 semaines) peut contribuer à cette différence. En effet, dans cette série, ont été décelées des HC de constitution tardive. En revanche au Québec, sur la période 1990-2009, l'incidence de l'HC chez les enfants de PPN (7,2%) est identique à celle de la population générale des nouveau-nés⁶.

Dans notre étude, une augmentation des taux d'incidence des HC avec GEP a été observée entre 2002 et 2012. La proportion de cas présentant des facteurs de risque d'HC (prématurité, PPN) n'a pas varié sur cette période et ne semble donc pas contribuer à cette augmentation.

Les effectifs de nouveau-nés testés inclus dans cette étude étaient très similaires aux données de naissances publiées par l'Insee, ce qui montre un quasi-exhaustivité des tests de dépistage néonatal

de l'HC et donc une très bonne adhésion des parents à ce programme de dépistage universel sur l'ensemble du territoire national.

Selon Parks et coll.¹², l'augmentation des taux d'incidence des HC pourrait refléter un nombre plus élevé de formes bénignes et transitoires pour lesquelles les étiologies restent le plus souvent méconnues. Ces formes transitoires pourraient être liées à une augmentation des apports iodés (par l'utilisation de désinfectants iodés lors de l'accouchement ou de produits de contraste iodés lors de radiographies, ou encore une consommation élevée d'iode par la mère), à certaines formes de thyroïdite maternelle avec passage transplacentaire d'anticorps ayant un effet transitoirement bloquants sur la fonction thyroïdienne du nouveau-né. Une étude italienne¹⁰, qui comportait un suivi des enfants avec réévaluation de la fonction thyroïdienne à l'âge de 3-5 ans, a montré que la proportion d'HC transitoires était nettement plus élevée lorsque le taux de TSH au dépistage était faible (54% des cas avec TSH < 15 mU/L) que lorsque qu'il était plus élevé (21,6% des cas avec TSH > 15 mU/L). À partir des données du dépistage en France, il n'est

pas possible de différencier les HC transitoires des HC permanentes, mais la proportion élevée de taux de TSH inférieurs à 50 mU/L chez les HC avec GEP (46%) rend cette hypothèse plausible. Un suivi des cas traités depuis la naissance permettrait d'estimer la proportion de cas dont le traitement a été arrêté à l'âge de 2-3 ans. Une analyse des données du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) pour déterminer la proportion d'HC transitoires et son évolution dans le temps est en cours de réalisation.

Conclusion

Les résultats de cette étude permettent de mettre en évidence des différences importantes dans la présentation clinique des patients avec HC avec GEP par rapport aux patients avec dysgénésies, avec davantage de prématurité et de PPN, ainsi qu'un sex-ratio équilibré parmi les patients avec GEP. Cependant, ces différences ne paraissent pas expliquer l'augmentation du taux d'incidence des patients avec GEP observée pendant la période étudiée. D'autres études restent nécessaires pour élucider l'augmentation de l'incidence des GEP pendant cette période ainsi que les disparités régionales. ■

Références

- [1] Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res.* 1997;48(2):51-61.
- [2] Barry Y, Léger J, Cheillan D, Coutant R, Goulet V, Roussey M. Augmentation des hypothyroïdies congénitales : est-ce une réalité ? Analyse préliminaire du dépistage néonatal de 1984 à 2010. Journée de l'Institut de veille sanitaire 2013; 11 avril 2013, Paris. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11498
- [3] Dossier thématique. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>
- [4] Number of cases and prevalence per 10,000 births of congenital heart defects [Internet]. European surveillance

of congenital anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>

- [5] Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, *et al.* Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3155-60.
- [6] Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van VG. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2422-9.
- [7] Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, *et al.* A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):739-45.
- [8] Pearce MS, Korada M, Day J, Turner S, Allison D, Kibirige M, *et al.* Increasing incidence, but lack of seasonality, of elevated TSH levels, on newborn screening, in the North of England. *J Thyroid Res.* 2010;2010:101948.
- [9] Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, *et al.* Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4283-90.
- [10] Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of infants with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1403-8.
- [11] Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, *et al.* Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S37-S47.
- [12] Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, *et al.* The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S54-S63.

Citer cet article

Barry Y, Goulet V, Coutant R, Cheillan D, Delmas D, Roussey M, *et al.* Hypothyroïdie congénitale en France : analyse des données recueillies lors du dépistage néonatal de 2002 à 2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(15-16):239-47. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_2.html

HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE : ÉVOLUTION À LONG TERME CHEZ LE JEUNE ADULTE

// CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: LONG TERM OUTCOME IN YOUNG ADULTS

Juliane Léger^{1,2,3} (juliane.leger@rdb.aphp.fr), Sophie Dos Santos¹, Emmanuel Ecosse¹

¹ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Robert Debré, Service d'endocrinologie-diabétologie pédiatrique ; Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, Paris, France

² Université Paris Diderot/Paris 7, Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

³ Inserm U1141, DHU Protect, Paris, France

Soumis le 28.10.2014 // Date of submission: 10.28.2014

Résumé // Abstract

Introduction – Le dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a permis d'améliorer le pronostic des patients dépistés, depuis sa généralisation en France en 1979.

Objectifs – Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'état de santé et les caractéristiques sociodémographiques des jeunes adultes traités pour HC depuis la période néonatale.

Méthodes – Tous les patients (n=1 748) dépistés lors de la première décennie suivant l'introduction du dépistage néonatal en France ont été sélectionnés pour l'étude. Ils étaient invités à compléter un questionnaire standardisé ; 70% (n=1 202) de la cohorte initiale ont répondu ; leur âge médian était de 23,4 ans. Les résultats ont été comparés à une population de référence (n=5 817) issue de l'Enquête décennale santé 2003.

Résultats – La majorité des patients présentait un état de santé et une intégration sociale satisfaisants. Néanmoins, comparés à la population de référence, les patients ont déclaré une proportion plus élevée de maladies chroniques associées (5,7% vs. 2,9%), de baisse auditive (9,5% vs. 2,5%), de problèmes visuels (55,4% vs. 47,9%), ainsi que davantage de surpoids et d'obésité (22,8% vs. 15,7%). La proportion de patients atteignant le niveau socioéconomique le plus élevé et avec un emploi à temps plein était légèrement moindre, respectivement de 14,6% vs. 23,1% et 39,9% vs. 44,8% ($p < 0,0001$). Ils étaient plus nombreux à vivre encore chez leurs parents et avaient une qualité de vie légèrement inférieure sur le plan de la composante mentale. Les facteurs qui altéraient le niveau d'études atteint et la qualité de vie étaient la sévérité initiale de l'affection, la persistance d'une hypothyroïdie à l'âge adulte, liée le plus souvent à une observance insuffisante du traitement, la présence d'une maladie chronique associée, l'existence d'une baisse de l'audition et d'une obésité.

Conclusion – Un traitement et une prise en charge optimales depuis la période néonatale, l'identification précoce d'une éventuelle comorbidité et des stratégies éducatives pour améliorer une adhésion thérapeutique au long cours, particulièrement au moment de l'adolescence et de la période de transition vers la prise en charge en secteur adulte, devraient améliorer le pronostic à long terme.

The neonatal screening and early treatment of congenital hypothyroidism (CH) patients has successfully improved the prognosis and management of this disorder. In France, the CH neonatal screening was implemented nationwide in 1979.

Objectives – *The aim of this study was to assess self-reported health status and sociodemographic characteristics for a population-based registry of young adult patients with CH.*

Methods – *All 1,748 eligible patients diagnosed during the first decade after the introduction of neonatal screening in France, were invited to participate in this study at a median age of 23.4 years. Completed questionnaires, including health indicators, were obtained from 1,202 of the selected patients. The comparison group included 5,817 subjects of the same age, from the 2003 French Decennial Health Survey.*

Results – *Most patients were in good health and well integrated into society. However, patients with CH were significantly more likely than their peers to report associated chronic diseases (5.7 vs. 2.9%), hearing impairment (9.5 vs. 2.5%), visual problems (55.4 vs. 47.9%) and being overweight, with a BMI ≥ 25 (22.8 vs. 15.7% ; $p < 0.0001$). Furthermore, fewer patients reached the highest socioeconomic category (14.6 vs. 23.1%) and full-time employment (39.9 vs. 44.8% ; $p < 0.0001$). They were more likely to be still living with their parents and had a slightly lower health-related quality of life (HRQoL) than their healthy peers, particularly for mental dimensions. CH severity at diagnosis, the persistence of hypothyroidism in adulthood, most likely linked to insufficient treatment adherence, the presence of other chronic health conditions, hearing impairment and obesity were the main determinants of educational achievement and HRQoL scores.*

Conclusion – Optimal treatment and management throughout the patient's life, beginning in the neonatal period, identification and management of associated medical conditions, and better educational strategies to improve compliance with treatment, but particularly during the transition from pediatric to adult services, should improve the long-term prognosis.

Mots-clés : Hypothyroïdie congénitale, Dépistage néonatal, État de santé, Évolution à long terme, France
// Keywords: Congenital hypothyroidism, Neonatal screening program, Health status, Outcome, France

Introduction

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est une des maladies congénitales endocriniennes les plus fréquentes. Alors qu'environ un quart des patients présentait un retard psychomoteur important avant l'introduction en France, en 1979, du dépistage néonatal systématique, du fait du retard à la mise en route du traitement, la prévention des anomalies neuro-développementales liées à un traitement précoce reste la justification majeure du dépistage néonatal. En effet, la mise en œuvre du traitement précoce a permis de situer le quotient de développement moyen d'environ 20 points supérieur à celui qu'il était avant l'introduction du dépistage néonatal, avec un développement psychomoteur global quasiment normal des sujets atteints¹.

Cette affection est le plus souvent en relation avec une anomalie du développement de la glande thyroïde (ectopie, absence ou hypoplasie de la glande) qui survient principalement de manière sporadique, les formes familiales étant rares. Cependant, la présence d'environ 2% de formes familiales par dysgénésie de la glande, la plus grande fréquence par rapport à la population générale de malformations congénitales associées, ainsi que la présence élevée d'anomalies morphologiques mineures du développement de la thyroïde au sein de la famille au premier degré des patients avec dysgénésie thyroïdienne, font incriminer des facteurs génétiques encore mal connus. Parmi les hypothyroïdies avec glande en place, certaines sont en relation avec un trouble de l'hormonosynthèse thyroïdienne (le plus souvent avec goître) se transmettant généralement de manière autosomique récessive. D'autres formes sont associées au caractère permanent ou transitoire de l'hypothyroïdie. Ces formes avec glande en place nécessitent donc la réévaluation ultérieure de la fonction thyroïdienne après diminution, voire arrêt du traitement au cours de l'évolution dans l'enfance¹. Ces formes transitoires ont pu parfois être rapportées comme étant liées à une surcharge iodée (surtout chez les prématurés) ou, à l'inverse, à une carence iodée. Un trouble transitoire et génétique de l'hormonosynthèse a été récemment décrit (mutation hétérozygote du gène *DUOX2*). Toutes les formes permanentes nécessitent un traitement substitutif à vie par lévothyroxine.

De nombreuses études ont décrit l'évolution des patients pendant l'enfance. Certaines ont pu mettre en évidence la présence d'anomalies neurologiques fines chez quelques patients dont l'HC était particulièrement sévère. Les anomalies rapportées

étaient à type de déficit mineur de la psychomotricité fine, de la mémoire et de l'attention, d'un retard d'acquisition du langage, le cursus scolaire étant normal pour la plupart de ces patients¹. Les études à long terme sont plus rares puisque le début du dépistage systématique de l'affection a été effectif, dans la plupart des pays, entre 1975 et 1985 (1979 en France).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'état de santé, les caractéristiques sociodémographiques ainsi que leurs déterminants chez les jeunes adultes traités pour HC depuis la période néonatale.

Patients et méthodes

L'étude a inclus tous les patients nés en France entre 1978 et 1988 et présentant une HC dépistée à la naissance, soit 1 748 patients éligibles²⁻⁵. Un questionnaire leur a été envoyé : 1 202 patients y ont répondu sur la période 2007-2008, soit 70% de la cohorte initiale. Il n'existait pas de différence entre les répondants (n=1 202) et les non-répondants (n=546) pour ce qui concerne la sévérité initiale de l'HC, l'âge et les doses de lévothyroxine au début du traitement, ainsi que le délai de normalisation des hormones thyroïdiennes après l'introduction du traitement². Les indicateurs recueillis par le questionnaire portaient sur l'état de santé, le traitement de l'hypothyroïdie, la qualité de vie (questionnaire SF-36), le niveau d'études et l'activité professionnelle. Ils ont été comparés à ceux recueillis par un questionnaire similaire sur une population de référence (n=5 817), née durant la même période en France (Enquête décennale santé 2003)⁶.

L'étude a porté sur 884 femmes et 318 hommes, âgés en moyenne de 23,4 ans. Les causes de l'hypothyroïdie se répartissaient comme suit : 351 athyréoses (29%), 653 ectopies (54%), 174 hypothyroïdies avec glande en place (15%) ; dans 24 cas (2%), l'étiologie de l'hypothyroïdie était inconnue. L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 20 jours et la dose initiale de lévothyroxine de 5,3 µg/kg/j, inférieure à celle préconisée actuellement (entre 8 et 14 µg/kg/j en fonction de la sévérité initiale)¹.

L'étude a reçu l'approbation du Comité d'éthique institutionnel des hôpitaux Paris-Nord, Université Paris 7, AP-HP.

Analyse statistique

Les résultats des indicateurs concernant l'état de santé, la qualité de vie, le niveau d'études atteint et l'insertion socioprofessionnelle ont été comparés entre les patients avec HC et la population de référence.

Les analyses ont été pondérées sur le sexe et l'âge, compte tenu d'une part, comme dans la plupart des pathologies thyroïdiennes, de la plus forte proportion de femmes que d'hommes au sein de la population HC et, d'autre part, d'une plus faible proportion de sujets plus âgés chez les patients par rapport à la population de référence, due à l'institution progressive du programme de dépistage néonatal systématique sur tout le territoire français, avant sa généralisation complète en 1979. L'étude des facteurs de risque a été analysée selon des méthodes reconnues²⁻⁵. Pour quantifier les associations entre les variables d'intérêt et les facteurs explicatifs, et tout en prenant en compte les variables de confusion et d'ajustement, les risques relatifs ont été calculés par régression logistique. Le ratio de prévalence standardisé (SPR) a été utilisé pour quantifier le ratio de prévalence des comorbidités (prévalence observée / prévalence attendue à partir des données de la population de référence), la distribution de Poisson permettant d'obtenir l'intervalle de confiance à 95% de ce ratio. Les analyses ont été menées au moyen du logiciel SAS® v9.2.

Résultats

État de santé et caractéristiques sociodémographiques des patients

L'analyse de l'état de santé général des patients (tableau 1) révélait une fréquence supérieure à celle retrouvée dans la population générale de maladies chroniques associées (5,7% vs. 3%), de baisse de l'audition (9,5% vs. 2,5%), de problèmes visuels (55,4% vs. 48%), ainsi que de surpoids et d'obésité (22% vs. 16%). Le niveau d'études des patients était globalement bon. Cependant, il était légèrement inférieur à celui de la population de référence, de même que le statut socioéconomique, avec une proportion de patients dans les catégories socioprofessionnelles élevées et intermédiaires de 14% vs. 23% dans la population générale. La proportion de patients avec un emploi à temps plein était de 40% (45% en population générale) ; ils étaient un peu plus nombreux à vivre encore chez leurs parents (40% vs. 36% en population générale) et à être encore étudiants (31% vs. 28%).

Plusieurs facteurs influençaient le niveau d'études (évalué sur l'obtention ou non du baccalauréat) : la sévérité de l'hypothyroïdie, un contrôle insuffisant de la maladie, l'existence d'une pathologie associée ou d'une baisse de l'audition.

La qualité de vie des patients était équivalente à celle de la population générale sur le plan physique. En revanche, il existait une différence, modeste mais significative, sur la composante psychique de la qualité de vie (vitalité, liens sociaux). Les facteurs qui altéraient la qualité de vie étaient un équilibre thyroïdien inadéquat à l'âge adulte, la présence d'une maladie chronique associée, l'existence d'une baisse de l'audition et d'une obésité.

Sur le plan physique, l'évolution de la croissance et la taille adulte, ainsi que l'âge de survenue de la puberté (âge des premières règles chez les filles) étaient normaux. La fertilité, évaluée sur le délai à concevoir, était comparable à la population générale, mais aussi associée à la sévérité initiale de l'affection.

Risque de comorbidités chez les patients avec une HC

Le risque de comorbidités chez les patients avec une HC était 2 fois plus important par rapport à la population de référence : SPR=1,94 (IC95%:[1,51-2,46] ; $p<0,0001$) (tableau 2). Les pathologies neurodéveloppementales sévères et les malformations congénitales étaient significativement plus fréquentes par rapport à la population de référence. Aucune association n'a été mise en évidence entre la survenue des pathologies neurodéveloppementales et l'étiologie, la sévérité initiale de l'HC ou la qualité de la prise en charge de l'hypothyroïdie. Les malformations congénitales étaient plus fréquentes chez les patients ayant une forme sévère d'HC (athyréose).

Baisse de l'audition selon le type d'HC

Parmi les 111 patients ayant déclaré une baisse de l'audition, seuls 4 étaient atteints du syndrome de Pendred. Chez les autres, le risque de déclarer une perte auditive ($n=107/1158$) était 3,7 fois plus élevé au sein de la population HC que dans la population de référence (risque relatif, RR=3,7 ; IC95%:[2,9-4,7]). Les baisses d'audition ont été diagnostiquées à un âge médian de 7 ans (extrêmes : 3-19 ans) et ont nécessité un appareillage chez 17% des patients. Les troubles auditifs étaient plus fréquents parmi les patients présentant les formes les plus sévères d'HC, objectivées sur le retard de maturation osseuse avec absence d'au moins un point d'ossification au niveau des genoux au moment du diagnostic, chez les patients avec athyréose ou avec une glande en place en relation, le plus souvent, avec trouble de l'hormonothérapie, et à la limite de la significativité chez ceux avec T4 libre au diagnostic $<5,0$ pmol/L (tableau 3). La perte d'audition n'était pas liée au sexe, à l'âge au début du traitement ou à l'équilibre thérapeutique pendant l'enfance. Les troubles auditifs étaient plus souvent observés chez les patients atteints d'autres maladies chroniques, de troubles neurodéveloppementaux ou de troubles visuels. La perte d'audition était principalement bilatérale (82%), légère à modérée (96%), avec une médiane de perte auditive à 35 décibels, de perception (76%) mais aussi de transmission (15%) ou mixte (9%) et affectant plus particulièrement les hautes fréquences (73%).

Discussion

Cette étude épidémiologique menée en France sur de jeunes adultes atteints d'HC a permis de confirmer la grande efficacité d'une prise en charge précoce, grâce au dépistage néonatal systématique, sur leur état de santé à long terme. Leur niveau d'études et leur insertion socioprofessionnelle sont globalement

Tableau 1

État de santé et caractéristiques sociodémographiques rapportés par les patients traités pour hypothyroïdie congénitale (HC) depuis la période néonatale par rapport à une population de référence, France (adapté de Léger et coll. ²)

	Patients avec HC (n=1 202)		Population de référence (n=5 496)	Valeur du p*
	N	%*	%	
Comorbidités (modérées ou sévères)				
Oui	1 134	94,3	97,1	<0,0001
Non	68	5,7	2,9	
Baisse d'audition				
Oui	11 051	90,5	97,5	<0,0001
Non	111	9,5	2,5	
Troubles visuels				
Oui	520	44,6	52,1	<0,0001
Non	647	55,4	47,9	
Indice de masse corporelle (IMC)				
Inconnu	43	3,6	8,3	<0,0001
<25	885	73,6	76,1	
25-29,9	191	15,9	11,5	
≥30	83	6,9	4,2	
Niveau d'études				
École primaire	116	10,0	9,2	0,0001
Niveau intermédiaire	302	25,8	27,5	
Niveau secondaire (bas)	171	14,6	11,8	
Niveau secondaire (haut)/universitaire	579	49,6	51,5	
Statut socioéconomique				
En dehors du marché du travail	110	9,3	4,6	0,0001
Étudiant	368	30,9	28,1	
Professionnel (niveau bas)	541	45,5	44,2	
Professionnel (niveau intermédiaire et haut)	171	14,3	23,1	
Statut actuel				
Sans emploi	228	19,1	18,5	0,03
Étudiant	368	30,8	28,1	
Employé à mi-temps	122	10,2	8,6	
Employé à temps plein	476	39,9	44,8	
Conditions de vie				
Vivant avec ses parents	473	40,6	36,3	0,0001
Vivant avec un(e) partenaire	576	49,4	60,4	
Autres	117	10,0	3,3	

* Pondéré pour le sexe et l'âge.

Tableau 2

Comorbidités chez les patients traités pour hypothyroïdie congénitale (HC) depuis la période néonatale, France (adapté de Azar-Kolakez et coll. ⁴)

	N observés	N attendus	p	SPR	IC95%
Pathologies neurodéveloppementales	34	11,27	<0,001	3,02	[2,09-4,22]
Malformations congénitales	13	3	<0,0001	4,33	[2,31-7,41]
Autres pathologies	21	20,77	NS		
Total	68	35,04	<0,0001	1,94	[1,51-2,46]

SPR : ratio standardisé de prévalence ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; NS : non significatif.

Tableau 3

Baisse de l'audition en fonction du type et de la sévérité de l'hypothyroïdie congénitale (HC), France (adapté de Lichtenberger-Geslin et coll. ⁵)

	Patients sans baisse d'audition (n=1 051)	Patients avec baisse de l'audition (n=107)	RR* (IC95%)	Valeur du p
Étiologie de l'HC				
Glande ectopique	601 (95%)	34 (5%)	1	
Glande en place	136 (85,5%)	23 (14,5%)	2,70 [1,64-4,45]	<0,01
Athyroïse	293 (86%)	47 (14%)	2,58 [1,69-3,93]	
Maturation osseuse au diagnostic (noyaux d'ossification au niveau des genoux)				
Les deux présents	324 (94%)	21 (6%)	1	
Un présent/un absent	267 (91%)	27 (9%)	1,51 [0,87-2,61]	<0,003
Les deux absents	253 (86%)	41 (14%)	2,29 [1,39-3,79]	
Thyroxine libre au diagnostic				
>5,0 pmol/L	597 (90%)	69 (10%)	1	
≤5,0 pmol/L	357 (93%)	27 (7%)	1,47 [0,96-2,26]	0,07
Troubles visuels				
Absents	487 (94%)	31 (6%)	1	
Présents	563 (88%)	76 (12%)	1,99 [1,33-2,97]	0,001
Comorbidités (modérées ou sévères)				
Oui	1 008 (92%)	89 (8%)	1	
Non	43 (70,5%)	18 (29,5%)	3,64 [2,35-5,62]	<0,001
Maladie neurologique ou mentale				
Oui	1 026 (91%)	100 (9%)	1	
Non	25 (78%)	7 (22%)	2,46 [1,25-4,87]	0,023

* RR : risque relatif de baisse d'audition en relation avec les paramètres liés à l'hypothyroïdie congénitale. Les pourcentages indiquent les proportions de patients avec et sans baisse de l'audition ; IC95% : intervalles de confiance à 95%.

satisfaisants. Les rares études réalisées après la période de l'adolescence chez de jeunes adultes avec HC avaient parfois pu mettre en évidence des perturbations discrètes de l'attention et de la mémoire, un niveau d'études légèrement inférieur à la population générale en relation avec la sévérité initiale de l'HC et la qualité du traitement. Ces résultats sont à relier aux effets de l'hypothyroïdie chronique pendant le développement cérébral chez le fœtus et le jeune enfant. Ils soulignent l'importance d'un traitement adéquat dès la période néonatale et au long cours. De plus, à l'âge auquel ils ont été étudiés (jeunes adultes), les indices de qualité de vie et d'estime de soi étaient légèrement inférieurs à ceux d'une population de référence ; cela est probablement davantage en lien avec la chronicité de la maladie qu'avec la sévérité même de l'HC. Dans notre étude, la présence d'une hypothyroïdie à l'âge adulte, liée le plus souvent à une observance thérapeutique insuffisante, la présence d'une maladie chronique associée et l'existence d'une baisse de l'audition et d'une obésité étaient aussi des déterminants importants de la qualité de vie. Sur le plan comportemental, un retard de maturité et/ou d'autonomie chez ces patients ont pu parfois, comme dans d'autres maladies chroniques de l'enfant, être décrits, qui pourraient résulter du stress des parents associé à la maladie chronique. Ces études sont le reflet des pratiques médicales en vigueur les premières années suivant l'introduction du dépistage néonatal. Les résultats de travaux menés actuellement chez l'enfant semblent montrer une amélioration des performances intellectuelles des enfants atteints, en relation avec l'amélioration de la prise en charge.

Notre étude a pu également montrer, pour la première fois, une fréquence plus élevée de pathologies neurologiques et mentales chez des personnes nées avec une HC, en dépit d'un bon équilibre thérapeutique depuis la période néonatale et indépendamment de la sévérité initiale de l'hypothyroïdie. Les caractéristiques des baisses de l'audition ont pu aussi être analysées. Ce sont essentiellement des surdités de perception légères ou modérées, en partie liées à la sévérité initiale de l'HC. Jusqu'à présent, les comorbidités associées à l'HC n'avaient pas pu être étudiées chez les patients traités tardivement, compte tenu de leur retard de développement important, et les études chez les patients traités précocement étaient limitées en nombre de patients, ne permettant pas l'analyse de la fréquence des comorbidités, en dehors des malformations congénitales qui avaient déjà été rapportées sur de larges séries. Le rôle crucial des hormones thyroïdiennes sur le développement du système nerveux central pendant la vie fœtale et lors des premiers mois de vie a déjà été largement rapporté. Le mécanisme d'action est complexe, régulé par les désiodinases et les transporteurs des hormones thyroïdiennes qui assurent le transfert de la T3 (hormone active) dans le milieu intracérébral et un métabolisme intracellulaire adéquat pour agir au niveau des tissus cibles. Des mécanismes moléculaires, encore mal connus, qui faciliteraient l'accès et la maintenance des hormones thyroïdiennes au niveau du système nerveux central, pourraient être incriminés, leurs altérations pouvant peut-être expliquer les rares anomalies neurodéveloppementales sévères observées chez certains de nos patients malgré un traitement substitutif initié précocement. Des associations syndromiques

pourraient aussi être évoquées et précisées, à l'avenir. L'hypothyroïdie sévère a été depuis longtemps associée à des baisses d'audition, qui ont pu être rapportées chez environ 25% des patients avec hypothyroïdie acquise et 30% à 50% des patients avec HC traitée tardivement, avec une réversibilité partielle après traitement hormonal substitutif. En dehors du syndrome de Pendred, pour lequel la malformation de la cochlée type Mondini entraîne une surdité importante, des études chez les enfants avec HC traitée depuis la période néonatale ont produit des résultats controversés. Néanmoins, plusieurs études expérimentales ont montré que l'hypothyroïdie induite *in utero* provoquait une altération cochléaire au niveau de la maturation de l'épithélium sensoriel de l'oreille interne, avec des périodes « clés » de sensibilité aux hormones thyroïdiennes au cours des étapes du développement cochléaire. Expérimentalement, la gravité des lésions dépend de la précocité de l'hypothyroïdie *in utero*. L'extrapolation à partir de ces données expérimentales suggère que cette période critique se situerait, chez l'homme, entre la fin du premier trimestre *in utero* et la fin du premier mois de vie, expliquant ainsi les anomalies observées dans notre étude.

En conclusion, grâce à l'action de dépistage néonatal systématique, la prise en charge thérapeutique précoce dès la période néonatale permet un développement normal (physique et psychomoteur) des patients nés avec une HC. Le pronostic à long terme est fonction de la sévérité de l'hypothyroïdie et surtout de la qualité du traitement, qui doit faire l'objet d'une surveillance régulière à court et à long terme. ■

Remerciements

Les auteurs remercient l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), qui soutient le programme de dépistage néonatal depuis sa création, il y a 35 ans en France.

Références

- [1] Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
- [2] Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B; French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1771-82.
- [3] Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Léger J. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1897-904.
- [4] Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Léger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):785-93.
- [5] Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3644-52.
- [6] Institut national de la statistique et des études économiques [Internet]. Santé (enquête). <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/enq-sante.htm>

Citer cet article

Léger J, Dos Santos S, Ecosse E. Hypothyroïdie congénitale : évolution à long terme chez le jeune adulte. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(15-16):248-53. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_3.html

DÉPISTAGE DES MALADIES INFECTIEUSES EN COURS DE GROSSESSE : RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE ELFE EN MATERNITÉS, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2011

// INFECTIOUS DISEASES SCREENING DURING PREGNANCY: RESULTS FROM THE ELFE SURVEY IN MATERNITY UNITS, MAINLAND FRANCE, 2011

Elsa Richaud-Eyraud¹, Cécile Brouard¹ (c.brouard@invs.sante.fr), Denise Antona¹, Guy La Roche¹, Mathieu Tourdjman¹, Marie-Noëlle Dufourg², Florence Lot¹

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Institut national d'études démographiques, Paris, France

Soumis le 09.01.2015 // Date of submission: 01.09.2015

Résumé // Abstract

Introduction – En France, plusieurs infections susceptibles d'avoir un retentissement materno-fœtal font l'objet d'un dépistage prénatal. L'objectif de cet article était d'étudier la réalisation des dépistages prénataux et leurs déterminants pour les maladies infectieuses suivantes : toxoplasmose, syphilis, hépatite B (dépistages obligatoires), infections à VIH (dépistage obligatoirement proposé) et à cytomégalovirus (CMV, dépistage non recommandé).

Méthodes – Les données de l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), recueillies en maternités en 2011, ont été utilisées. Elles portaient sur 18 022 mères âgées d'au moins 18 ans ayant accouché dans 320 maternités publiques et privées de France métropolitaine tirées au sort. Les données concernant les dépistages infectieux ont été renseignées à partir du dossier médical (toxoplasmose, syphilis, hépatite B et CMV) ou lors d'un entretien avec la mère (VIH). Les facteurs associés à la réalisation de ces dépistages ont été étudiés par analyses uni- et multivariées.

Résultats – L'absence de dépistage concernait entre 2,8% et 2,9% des femmes pour la toxoplasmose (en raison d'une immunité déjà connue pour 97,5% d'entre elles), entre 2,6% et 2,8% pour la syphilis et entre 2,2% et 2,3% pour l'hépatite B selon que l'on exclut ou non les valeurs manquantes. Concernant le VIH, 10,2% à 11,0% des femmes ont déclaré ne pas avoir été dépistées. Les principaux facteurs associés à l'absence de dépistage de ces infections étaient le fait d'habiter hors Île-de-France et d'avoir déjà au moins un enfant. Le dépistage du CMV a été réalisé pour 24,6% des femmes pour lesquelles l'information était disponible.

Conclusion – Bien que très fréquemment réalisés, les dépistages prénataux obligatoires de l'hépatite B et de la syphilis ne le sont pas encore suffisamment. Les résultats suggèrent aussi un défaut d'information des femmes concernant le dépistage prénatal du VIH. Ils montrent enfin une pratique assez répandue du dépistage du CMV, qui n'est pourtant pas recommandé.

Introduction – In France, antenatal screening for various infectious diseases is offered during pregnancy to allow implementation of strategies to prevent mother-to-child transmission. This article aimed at studying the implementation of antenatal screenings and their determinants for the following infectious diseases: toxoplasmosis, syphilis, hepatitis B (mandatory screenings), HIV infection (mandatory proposed) and cytomegalovirus infection (CMV, screening not recommended).

Methods – Data collected in maternity units in 2011 from the French Longitudinal Study of Children (ELFE survey) were used. They covered 18,022 mothers aged at least 18 who gave birth in 320 randomly selected public and private maternity units in mainland France. Data on infectious screenings were either abstracted from medical records (toxoplasmosis, syphilis, hepatitis B and CMV) or collected during an interview with the mother (HIV). Factors associated with the implementation of the screenings were studied by using both univariate and multivariate analyses.

Results – The lack of screening involved between 2.8% and 2.9% of women for toxoplasmosis (because of an immunity already known for 97.5% of them), 2.6-2.8% for syphilis and 2.2-2.3% for hepatitis B depending on whether or not missing values were excluded. Regarding HIV, 10.2-11.0% of women indicated that they had not been tested. The fact of living outside the Ile-de-France region (greater Paris area) and of having at least one child were the main factors associated with the lack of screening for these infectious diseases. CMV screening was performed for 24.6% of women for whom data were available.

Conclusion – These results indicate that mandatory antenatal screenings for syphilis and hepatitis B are insufficiently performed. They also suggest a lack of knowledge in women regarding antenatal HIV testing. Finally, they suggest a relatively common practice of CMV screening although it is not recommended.

Mots-clés : Dépistage prénatal, Grossesse, Toxoplasmose, VIH, Hépatite B, Syphilis, Cytomégalovirus
// **Keywords**: Prenatal screening, Pregnancy, Toxoplasmosis, HIV, Hepatitis B, Syphilis, Cytomegalovirus

Introduction

En France, plusieurs infections susceptibles d'avoir un retentissement materno-fœtal font l'objet d'un dépistage prénatal. Ces dépistages sont soit obligatoires (toxoplasmose, rubéole, syphilis, hépatite B)¹, soit obligatoirement proposés (infection à VIH)², soit pratiqués sans faire l'objet de recommandations spécifiques (infection à cytomégalo virus (CMV)). Ils sont réalisés à différents moments de la grossesse en fonction des mesures préventives à mettre en œuvre : au premier trimestre pour la sérologie de la rubéole, de la toxoplasmose (à contrôler tous les mois jusqu'à l'accouchement en l'absence d'immunité) et celles de la syphilis et du VIH (pour lesquelles un deuxième dépistage est recommandé au troisième trimestre en cas de facteurs de risque) ; au sixième mois de grossesse pour l'hépatite B (recherche de l'antigène HBs (AgHBs)).

Ces dépistages sont essentiels pour prévenir la transmission materno-fœtale de ces maladies aux conséquences potentiellement graves et évitables. Ainsi, la mise en évidence de l'AgHBs chez la mère permet de débiter chez le nouveau-né, dans les heures suivant la naissance, une sérovaccination afin de prévenir la transmission du virus de l'hépatite B et le développement d'une hépatite B chronique chez le nouveau-né³.

En France, les données permettant d'évaluer la réalisation des dépistages infectieux prénatals à caractère obligatoire sont essentiellement issues des enquêtes nationales périnatales (ENP) successives. Ces enquêtes n'étudient cependant pas systématiquement l'ensemble de ces dépistages⁴. Concernant le dépistage prénatal du CMV, les données sont anciennes⁵.

L'objectif de cet article est d'étudier les pratiques de dépistage de la toxoplasmose, de la syphilis, de l'hépatite B, du VIH et du CMV au cours de la grossesse, ainsi que les déterminants de ces pratiques, à partir des données recueillies en maternité dans le cadre de l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe).

Méthodes

Description de l'étude

Elfe est une étude de cohorte visant à suivre pendant 20 ans environ 18 000 enfants nés en 2011. Son objectif est d'étudier comment les conditions de vie de l'enfant, de la période utérine à l'âge adulte, affectent son développement, sa santé et sa socialisation. La première phase de l'enquête s'est déroulée, durant quatre périodes d'inclusion en 2011, auprès d'un échantillon aléatoire de maternités publiques et privées de France métropolitaine. Toutes les mères âgées de 18 ans ou plus ayant accouché d'un enfant né à au moins 33 semaines d'aménorrhée ont été sollicitées. Au total, 320 maternités (92% des maternités sollicitées) et 18 022 mères (51%) ont accepté de participer à l'étude⁶.

Données recueillies

Les données étaient recueillies à la maternité par une sage-femme enquêtrice à l'aide d'un questionnaire administré à la mère (questionnaire maternel) et d'un questionnaire complété à partir du dossier médical (questionnaire médical). Le questionnaire maternel concernait la situation sociodémographique de la mère et son suivi de grossesse : trimestre de la déclaration de grossesse, nombre de visites prénatales, réalisation du dépistage du VIH, type de professionnel de santé ayant essentiellement assuré le suivi... La réalisation des dépistages de la toxoplasmose, de la syphilis, de l'hépatite B, du CMV et leurs résultats étaient renseignés dans le questionnaire médical. Le recueil de données n'a pas concerné la rubéole.

Analyse statistique

Les résultats ont été pondérés en prenant en compte le plan de sondage, puis redressés à l'aide d'un calage sur marges, à partir des données de l'état-civil et de l'ENP 2010 sur plusieurs variables (âge, région, état matrimonial, statut d'immigré, niveau d'études et primiparité)⁶.

Les proportions de femmes dépistées ou non dépistées ont été estimées en excluant ou non les femmes pour lesquelles l'information sur la réalisation des dépistages était manquante. Après exclusion de ces dernières, les associations entre la réalisation (ou l'absence de réalisation) des dépistages et les variables sociodémographiques et de suivi de grossesse ont été testées en analyses univariées (Chi2 de Pearson) et multivariées par régression de Poisson avec variance robuste. Les variables introduites dans le modèle multivarié sont celles qui étaient associées au dépistage en analyse univariée avec un $p < 0,20$, ainsi que certaines variables d'intérêt. Les résultats présentés sont les rapports de prévalence (RP) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Stata® version 12.1.

Pour l'hépatite B, les mères ont été regroupées selon le niveau d'endémicité VHB de leur pays de naissance⁷.

Résultats

Caractéristiques des mères et de leur grossesse

Près des deux tiers des 18 022 mères étaient âgées de 25 à 34 ans (médiane : 30,3 ans) (tableau 1). La plupart (91,0%) vivaient en couple et 57,6% avaient déjà au moins un enfant. Elles étaient majoritairement nées en France (79,9%) et 23,2% résidaient en Île-de-France. Plus de la moitié des mères avait fait des études supérieures et 63,7% avaient une activité professionnelle au moment de la grossesse.

La quasi-totalité des mères indiquait avoir déclaré leur grossesse au cours du premier trimestre (91,3%). Parmi les mères indiquant avoir été suivies pendant leur grossesse (99,7% des femmes), près des deux tiers l'avaient été essentiellement par un gynécologue-obstétricien (tableau 2) et 73,3% rapportaient 5 à 9 visites prénatales (médiane : 8 visites).

Tableau 1

Caractéristiques sociodémographiques des mères avant et après pondération. Étude Elfe, France métropolitaine, 2011

		Effectif brut (N=18 022)	% pondéré (estimation France métropolitaine : 751 232)	IC95% (estimation France métropolitaine : [742 886-759 579])
Âge	18-24 ans	2 367	15,3	14,6-16,1
	25-29 ans	5 766	31,8	31,0-32,7
	30-34 ans	6 066	31,6	30,8-32,4
	35 ans et plus	3 693	20,3	19,6-21,0
	Non renseigné	130	1,0	0,8-1,2
Zone de naissance	France	15 427	79,9	79,1-80,8
	Europe	429	2,5	2,3-2,9
	Afrique subsaharienne	598	5,0	4,5-5,5
	Afrique du Nord	771	6,7	6,1-7,3
	Asie/Moyen-Orient	240	1,7	1,5-2,0
	Amérique	144	0,9	0,8-1,1
	Non renseigné	413	3,2	2,8-3,6
Lieu de résidence	Île-de-France	3 764	23,2	22,4-24,0
	Nord-Est	4 793	22,4	21,7-23,2
	Nord-Ouest	3 506	19,0	18,3-19,7
	Sud-Est	4 120	24,6	23,8-25,4
	Sud-Ouest	1 832	10,8	10,2-11,4
	Non renseigné	7	0,0	0,0-0,1
Niveau d'études	Inférieur ou égal au BEP	3 391	27,4	26,5-28,3
	Secondaire	3 741	19,8	19,1-20,5
	Enseignement supérieur	10 759	51,8	50,9-52,8
	Non renseigné	131	1,0	0,8-1,3
Catégorie socioprofessionnelle	Sans profession ou profession inconnue	2 991	29,1	28,1-30,1
	Employée/ouvrière	7 705	38,7	37,9-39,6
	Profession intermédiaire ¹	4 241	19,5	18,9-20,1
	Profession intellectuelle supérieure ²	2 870	11,0	10,6-11,5
	Non renseigné	215	1,7	1,4-2,0
Activité professionnelle au moment de la grossesse	Oui	13 579	63,7	62,7-64,7
	Non	3 884	30,8	29,9-31,8
	Non renseigné	559	5,5	5,0-6,1
Vie en couple	Oui	16 816	91,0	90,4-91,6
	Non	980	7,5	6,9-8,1
	Non renseigné	226	1,5	1,2-1,7
Nombre d'enfants hors grossesse actuelle	Aucun	8 027	41,7	40,9-42,6
	Au moins 1	9 873	57,6	56,7-58,5
	Non renseigné	122	0,7	0,5-0,8
Régime de sécurité sociale	CMU/AME	1 358	12,8	12,1-13,6
	Régime général ou autre régime	16 260	84,1	83,3-85,0
	Aucun régime/ne sait pas quel régime prend en charge/régime d'un proche assuré dans un autre pays/non renseigné	404	3,1	2,7-3,5
Couverture maladie complémentaire	Absence	1 389	10,5	9,9-11,2
	CMU complémentaire	897	7,7	7,1-8,3
	Mutuelle hors CMU complémentaire	15 104	77,0	76,1-77,9
	Ne sait pas/non renseigné	632	4,8	4,3-5,3

CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'État ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

¹ Agricultrices, exploitantes, artisanes, commerçantes, chefs d'entreprise, activité professionnelle intermédiaire.

² Cadres et activité intellectuelle supérieure.

Tableau 2

Caractéristiques de la grossesse actuelle avant et après pondération. Étude Elfe, France métropolitaine, 2011

		Effectif brut (N=18 022)	% pondéré (estimation France métropolitaine : 751 232)	IC95% (estimation France métropolitaine : [742 886-759 579])
Suivi assuré essentiellement par¹	Une sage-femme	2 154	12,7	12,0-13,3
	Un gynécologue ou obstétricien	11 718	64,4	63,5-65,3
	Un médecin généraliste	918	5,1	4,7-5,5
	Plusieurs de ces professionnels	2 902	15,6	14,9-16,2
	Aucun professionnel/personne	40	0,3	0,2-0,4
	Non renseigné	290	2,0	1,7-2,3
Nombre de visites prénatales¹	0-4	339	2,6	2,2-2,9
	5-9	13 397	73,3	72,4-74,1
	≥10	3 837	20,9	20,2-21,7
	Non renseigné	449	3,2	2,9-3,6
Dépistage de la toxoplasmose²	Fait	16 907	94,2	93,8-94,6
	Non fait	522	2,8	2,5-3,1
	Non renseigné	593	3,0	2,7-3,3
Dépistage de la syphilis²	Fait	16 248	90,5	89,9-91,0
	Non fait	464	2,6	2,4-2,9
	Non renseigné	1 310	6,9	6,5-7,4
Dépistage de l'hépatite B²	Fait	16 523	92,4	91,9-92,8
	Non fait	433	2,2	1,9-2,4
	Non renseigné	1 066	5,5	5,1-5,9
Dépistage du VIH¹	Fait	15 228	83,3	82,6-84,0
	Non fait	1 817	10,2	9,7-10,8
	Ne sait pas	695	4,4	4,0-4,8
	Non renseigné	282	2,1	1,8-2,4
Dépistage du cytomégalo virus²	Fait	3 254	18,8	18,1-19,6
	Non fait	10 429	57,8	56,9-58,7
	Non renseigné	4 339	23,4	22,6-24,2

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

¹ Informations recueillies par entretien auprès de la mère.

² Informations recueillies à partir du dossier médical.

Dépistages prénataux

Toxoplasmose

Ce dépistage a été réalisé pour 94,2% des femmes et non réalisé pour 2,8% (tableau 2). L'information manquait pour 3,0% des femmes, plus fréquemment pour celles résidant en Île-de-France (6,0% vs. 2,1%, $p < 10^{-3}$) ou celles nées à l'étranger (3,8% vs. 2,2%, $p < 10^{-3}$).

En excluant les femmes pour lesquelles l'information était manquante, 2,9% des femmes n'avaient pas été dépistées (tableau 3), dont 97,5% en raison d'une immunité déjà connue. En analyse univariée, la non réalisation du test augmentait avec l'âge (de 1,6% chez les 18-24 ans à 4,1% chez les 35 ans et plus, $p < 10^{-3}$) et concernait plus souvent les femmes nées en France (3,2%, $p < 10^{-2}$) ou habitant hors Île-de-France

(3,2% vs. 1,8%, $p < 10^{-3}$). Le dépistage était également moins souvent réalisé chez les femmes ayant fait des études supérieures (3,4%, $p < 10^{-2}$), exerçant une profession intermédiaire (3,6%) ou supérieure (3,8%, $p < 10^{-2}$), bénéficiant d'une couverture maladie complémentaire (3,1% vs. 1,7%, $p < 0,05$), ayant déjà eu au moins un enfant (3,8% vs. 1,6%, $p < 10^{-3}$), ayant été suivies essentiellement par un gynécologue-obstétricien (3,2%, $p < 0,05$) ou ayant déclaré avoir eu 5 à 9 visites prénatales (3,1%, $p < 0,05$).

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à l'absence de dépistage étaient le fait d'être âgée d'au moins 30 ans, d'être née en France (et non pas en Afrique subsaharienne), d'habiter hors Île-de-France (RP=1,5 ; [IC95%:1,13-2,04]) et d'avoir déjà au moins un enfant (RP=2,0 ; [IC95%:1,59-2,57]) (tableau 3).

Tableau 3

Facteurs associés à l'absence de dépistage de la toxoplasmose, de la syphilis, de l'AgHBs (documenté) et du VIH (déclaré), en analyses uni- et multivariées. Résultats pondérés. Étude Elfe, France métropolitaine, 2011

	Absence de dépistage											
	Toxoplasmose			Syphilis			Hépatite B			VIH		
	%	p	RP (IC95%)	%	p	RP (IC95%)	%	p	RP (IC95%)	%	p	RP (IC95%)
Ensemble des femmes	2,9			2,8			2,3			11,0		
Âge												
18-24 ans	1,6	<10 ⁻³	1	2,5	NS	1	1,6	<0,2	1	13,2	<0,05	1
25-29 ans	2,1		1,3 (0,75-2,10)	3,0		1,1 (0,72-1,62)	2,3		1,3 (0,80-2,19)	11,1		0,8 (0,67-0,98)
30-34 ans	3,6		1,8 (1,05-3,11)	2,8		0,9 (0,58-1,41)	2,7		1,4 (0,81-2,33)	10,2		0,7 (0,58-0,85)
35 ans et plus	4,1		2,1 (1,22-3,48)	2,8		0,9 (0,56-1,50)	2,3		1,3 (0,74-2,35)	10,2		0,7 (0,56-0,87)
Zone de naissance												
France	3,2	<10 ⁻²	1	3,2	<10 ⁻²	1	2,5	<10 ⁻²	-	10,7	<10 ⁻³	1
Afrique subsaharienne	1,3		0,3 (0,16-0,75)	1,1		0,4 (0,21-0,94)	1,4			7,1		0,8 (0,50-1,14)
Afrique du Nord	1,6		0,5 (0,26-1,12)	1,5		0,6 (0,26-1,20)	0,9			17,3		1,8 (1,41-2,25)
Autre	1,0		0,4 (0,18-0,71)	1,3		0,6 (0,26-1,20)	1,4			10,7		1,2 (0,90-1,58)
Endémicité VHB du pays de naissance¹												
Faible							2,5	<10 ⁻³	1			
Moyenne ou forte							1,1		0,8 (0,45-1,29)			
Lieu de résidence												
Île-de-France	1,8	<10 ⁻³	1	1,1	<10 ⁻³	1	0,5	<10 ⁻³	1	7,6	<10 ⁻³	1
Hors Île-de-France	3,2		1,5 (1,13-2,04)	3,4		2,6 (1,67-3,94)	2,8		5,4 (3,01-9,70)	11,9		1,6 (1,33-1,89)
Niveau d'études												
Inférieur ou égal au BEP	2,4	<10 ⁻²	1	2,5	NS	1	1,6	<10 ⁻²	1	13,4	<10 ⁻³	1
Secondaire	2,1		1,0 (0,64-1,52)	3,0		1,3 (0,88-1,83)	2,1		1,1 (0,69-1,75)	11,5		0,9 (0,74-1,05)
Enseignement supérieur	3,4		1,3 (0,92-1,93)	2,9		1,3 (0,91-1,82)	2,8		1,4 (0,95-2,07)	9,5		0,9 (0,73-1,02)
Catégorie socioprofessionnelle												
Sans profession ou profession inconnue	2,5	<10 ⁻²	1	2,8	NS	-	1,4	<10 ⁻³	1	12,1	<10 ⁻³	1
Employée/ouvrière	2,5		0,7 (0,49-1,04)	2,9			2,3		0,9 (0,58-1,46)	11,6		1,1 (0,95-1,38)
Profession intermédiaire ²	3,6		0,9 (0,59-1,32)	2,9			3,2		1,1 (0,68-1,80)	9,3		1,0 (0,80-1,23)
Profession intellectuelle supérieure ³	3,8		0,9 (0,59-1,36)	2,6			2,8		1,1 (0,68-1,92)	8,9		1,1 (0,87-1,38)
Activité professionnelle au moment de la grossesse												
Oui	3,0	NS	-	3,0	NS	-	2,7	<10 ⁻³	1	10,3	<10 ⁻²	1
Non	2,8			2,7			1,6		0,7 (0,51-1,05)	12,2		1,1 (0,90-1,24)
Vie en couple												
Oui	3,0	<0,1	1	2,9	NS	-	2,4	NS	-	11,3	<10 ⁻²	1
Non	1,7		0,6 (0,30-1,20)	2,0			1,6			7,5		0,6 (0,43-0,85)
Régime de sécurité sociale												
Régime général ou autre régime	3,0	NS	-	2,9	NS	-	2,5	<0,1	1	11,0	NS	-
CMU / AME	2,6			2,3			1,5		0,8 (0,36-1,62)	11,4		
Couverture maladie complémentaire												
Oui	3,1	<0,05	1	2,9	NS	-	2,4	NS	-	10,8	NS	-
Non	1,7		0,7 (0,43-1,28)	2,6			2,1			11,7		
Nombre d'enfants hors grossesse actuelle												
Aucun	1,6	<10 ⁻³	1	2,1	<10 ⁻³	1	2,1	<0,2	1	9,2	<10 ⁻³	1
Au moins 1	3,8		2,0 (1,59-2,57)	3,4		1,7 (1,28-2,20)	2,5		1,2 (0,92-1,53)	12,2		1,4 (1,26-1,62)
Suivi assuré essentiellement par												
Une sage-femme	2,4	<0,05	1	1,2	<10 ⁻³	1	1,9	NS	-	7,4	<10 ⁻³	1
Un gynécologue ou obstétricien	3,2		1,2 (0,82-1,79)	3,2		2,7 (1,58-4,76)	2,4			11,4		1,8 (1,44-2,24)
Un médecin généraliste	2,4		1,0 (0,57-1,78)	4,8		3,6 (1,83-7,13)	1,6			16,0		2,3 (1,74-3,02)
Plusieurs de ces professionnels	2,2		1,0 (0,62-1,48)	1,9		1,7 (0,91-3,07)	2,5			10,2		1,7 (1,32-2,20)
Nombre de visites prénatales												
0-4	1,9	<0,05	0,5 (0,18-1,23)	6,2	<10 ⁻³	2,1 (1,06-3,99)	2,3	NS	-	12,7	NS	-
5-9	3,1		1	3,0		1	2,4			10,7		
≥10	2,3		0,8 (0,62-1,01)	1,9		0,7 (0,50-0,92)	2,1			11,5		

NB : Les femmes pour lesquelles la variable n'était pas renseignée ou qui ne savaient pas répondre à la question ont été exclues de l'analyse.

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; RP : rapport de prévalence ; NS : non significatif au seuil de 20% ; CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'État.

¹ Pays de naissance des mères regroupés selon leur niveau d'endémicité VHB (faible endémicité : France, Europe de l'Ouest, Europe du Nord, Pacifique, Amérique du Nord ; moyenne ou forte endémicité : territoires d'outre-mer, Europe de l'Est, Europe du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, sous-continent indien, Amérique du Sud et Caraïbes, Afrique subsaharienne, Asie).

² Agricultrices, exploitantes, artisanes, commerçantes, chefs d'entreprise, activité professionnelle intermédiaire.

³ Cadres et activité intellectuelle supérieure.

Parmi les femmes dépistées pendant la grossesse, 32,0% [IC95%:31,1-32,9] avaient un test révélant la présence d'IgG attestant d'une immunisation antérieure.

Syphilis

Ce dépistage a été réalisé pour 90,5% des femmes et non réalisé pour 2,6% (tableau 2). L'information manquait pour 6,9% des femmes, plus souvent pour celles résidant en Île-de-France (7,9% vs. 6,6%, $p<0,05$).

En excluant les femmes pour lesquelles l'information était manquante, l'absence de dépistage concernait 2,8% des femmes (tableau 3). En analyse univariée, elle était plus fréquente chez les mères nées en France (3,2%, $p<10^{-2}$), habitant hors Île-de-France (3,4% vs. 1,1%, $p<10^{-3}$), ayant déjà au moins un enfant (3,4% vs. 2,1%, $p<10^{-3}$), suivies essentiellement par un gynécologue-obstétricien (3,2%) ou un médecin généraliste au cours de leur grossesse (4,8%, $p<10^{-3}$), ou ayant eu moins de 5 visites prénatales (6,2%, $p<10^{-3}$).

En analyse multivariée, les facteurs associés à l'absence de dépistage étaient le fait d'être née en France (et non pas en Afrique subsaharienne), d'habiter hors Île-de-France (RP=2,6 ; [IC95%:1,67-3,94]), d'avoir eu au moins un enfant (RP=1,7 ; [IC95%:1,28-2,20]), d'avoir été essentiellement suivies par un gynécologue-obstétricien (RP=2,7 ; [IC95%:1,58-4,76]) ou un médecin généraliste (RP=3,6 ; [IC95%:1,83-7,13]) par rapport à une sage-femme ou d'avoir eu moins de 5 visites prénatales, par rapport à 5 à 9 visites (RP=2,1 ; [IC95%:1,06-3,99]) (tableau 3). Les femmes qui avaient eu au moins 10 visites prénatales étaient plus souvent dépistées que celles ayant eu 5 à 9 visites prénatales.

Parmi les femmes dépistées, 0,06% [IC95%:0,03-0,16] étaient positives pour la syphilis (TPHA-VDRL).

Hépatite B

Ce dépistage a été réalisé pour 92,4% des femmes et non réalisé pour 2,2% (tableau 2). L'information manquait pour 5,5% des femmes, plus fréquemment pour celles résidant en Île-de-France (7,6% vs. 4,8%, $p<10^{-3}$).

En excluant les femmes pour lesquelles l'information était manquante, 2,3% des femmes (tableau 3) n'avaient pas été dépistées : 85,8% car précédemment vaccinées, 3,7% en raison d'un portage chronique déjà connu de l'AgHBs et 10,5% pour une autre raison. En analyse univariée, la non réalisation du test concernait plus souvent les mères nées dans une zone de faible endémicité du VHB (2,5% vs. 1,1%, $p<10^{-3}$), habitant hors Île-de-France (2,8% vs. 0,5%, $p<10^{-3}$) ou ayant une activité professionnelle au moment de la grossesse (2,7% vs. 1,6%, $p<10^{-3}$) (tableau 3). La proportion de mères non dépistées augmentait avec le niveau d'études ($p<10^{-2}$).

En analyse multivariée, le seul facteur associé à la non réalisation du dépistage était le fait de résider

hors Île-de-France (RP=5,4 ; [IC95%:3,01-9,70]) (tableau 3).

Parmi les mères dépistées en cours de grossesse, 0,8% [IC95%:0,6-1,1] étaient positives pour l'AgHBs. Cette proportion était de 0,3% [IC95%:0,2-0,5] pour celles nées dans un pays de faible endémicité du VHB, 1,2% [IC95%:0,6-2,2] pour celles nées dans un pays de moyenne endémicité et 6,7% [IC95%:4,5-9,8] pour celles nées en pays de forte endémicité. Elle était plus élevée pour les mères habitant en Île-de-France (1,4% vs. 0,7%, $p<10^{-2}$) ou celles ne vivant pas en couple (2,4% vs. 0,7%, $p<10^{-3}$).

L'information sur l'injection des immunoglobulines anti-HBs et de la première dose de vaccination anti-VHB chez l'enfant n'était présente que pour 85,0% [IC95%:73,6-92,0] des femmes dépistées positives pour l'AgHBs en cours de grossesse ou non dépistées en raison d'un portage chronique déjà connu : 74,5% [IC95% 61,3-84,4] des enfants avaient reçu une sérovaccination, 2,2% [IC95%:0,6-7,5] uniquement des immunoglobulines, 1,1% [IC95%:0,3-4,6] uniquement la première dose de vaccination et 22,2% [IC95%:12,9-35,4] n'avaient bénéficié d'aucune mesure préventive.

VIH

Parmi les femmes interrogées, 83,3% ont indiqué avoir été dépistées pour le VIH pendant leur grossesse, 10,2% ne pas l'avoir été, 4,4% ne pas savoir et l'information manquait dans 2,1% des cas (tableau 2). Les femmes nées à l'étranger étaient plus nombreuses à ne pas savoir ou ne pas avoir répondu (8,8% vs. 4,6%, $p<10^{-3}$). Il en était de même pour celles résidant en Île-de-France (9,4% vs. 5,6%, $p<10^{-3}$).

Après exclusion des femmes qui n'avaient pas répondu ou avaient indiqué ne pas savoir, l'absence déclarée de dépistage concernait 11,0% des femmes (tableau 3). Les raisons mentionnées étaient l'absence de proposition (51,4%), l'existence d'un test récent (23,1%), le refus du dépistage (6,2%) ou un autre motif (3,8%) ; 15,5% déclaraient ne pas savoir pourquoi elles n'avaient pas été dépistées. En analyse univariée, l'absence déclarée de dépistage du VIH concernait plus fréquemment les femmes les plus jeunes (13,2% chez les 18-24 ans, $p<0,05$), nées en Afrique du Nord (17,3%), résidant hors Île-de-France (11,9% vs. 7,6%, $p<10^{-3}$), vivant en couple (11,3% vs. 7,5%, $p<10^{-2}$), ayant déjà au moins un enfant (12,2% vs. 9,2%, $p<10^{-3}$), ayant un niveau d'études inférieur ou égal au BEP (13,4%, $p<10^{-3}$), sans activité professionnelle au moment de la grossesse (12,2% vs. 10,3%, $p<10^{-2}$) ou ayant été suivies essentiellement par un médecin généraliste (16,0%, $p<10^{-3}$) (tableau 3).

En analyse multivariée, les facteurs associés à l'absence déclarée de dépistage du VIH étaient le fait d'être âgée de moins de 25 ans, d'être née en Afrique du Nord (RP=1,8 ; [IC95%:1,41-2,25]), d'habiter hors Île-de-France (RP=1,6 ; [IC95%:1,33-1,89]), de vivre en couple, d'avoir déjà au moins un enfant

(RP=1,4 ; [IC95%:1,24-1,62]) et d'avoir été suivies essentiellement par un professionnel de santé autre qu'une sage-femme (tableau 3).

CMV

L'information concernant le dépistage du CMV au cours de la grossesse était présente pour 76,6% des mères (tableau 2) et, parmi celles-ci, le dépistage du CMV a été réalisé pour 24,6% (tableau 4).

En analyse univariée, la pratique du dépistage augmentait avec l'âge des mères (de 19,1% chez les 18-24 ans à 25,9% chez les plus de 35 ans, $p < 10^{-3}$), le niveau d'études ($p < 10^{-3}$) et la catégorie socioprofessionnelle ($p < 10^{-3}$) (tableau 4). Le dépistage était également plus souvent réalisé chez les mères ayant une activité professionnelle au moment de la grossesse (26,5% vs. 21,2%, $p < 10^{-3}$), habitant en Île-de-France (43,6% vs. 18,9%, $p < 10^{-3}$), ayant moins de trois enfants ($p < 10^{-2}$), bénéficiant du régime général ou d'un autre régime par rapport à celles bénéficiant de la Couverture maladie universelle (CMU) ou de l'Aide médicale d'État (AME) (25,6% vs. 18,6%, $p < 10^{-3}$), bénéficiant d'une couverture maladie complémentaire (25,1% vs. 20,1%, $p < 10^{-2}$) ou suivies par un gynécologue-obstétricien (26,6%, $p < 10^{-3}$). En revanche, il n'existait pas d'association significative avec le fait d'être née dans un pays industrialisé ou pas.

En analyse multivariée, les facteurs associés à la réalisation du dépistage étaient le fait d'être âgée de plus de 30 ans, d'exercer une profession intermédiaire (RP=1,2 ; [IC95%:1,05-1,45]) ou intellectuelle supérieure (RP=1,3 ; [IC95%:1,08-1,51]) et d'avoir été essentiellement suivies par un gynécologue-obstétricien (RP=1,3 ; [IC95%:1,11-1,43]) ou par plusieurs professionnels (RP=1,2 ; [IC95%:1,03-1,39]). Le dépistage était moins souvent réalisé chez les mères résidant hors Île-de-France (RP=0,4 ; [IC95%:0,40-0,46]) et celles ne disposant pas d'une couverture maladie complémentaire (RP=0,8 ; [IC95%:0,65-0,91]) (tableau 4).

Chez les mères dépistées, 33% [IC95%:31,0-35,0] avaient un test positif (IgG et/ou IgM), parmi lesquelles 4,8% [IC95%:3,3-6,8] présentaient des IgM seules ou associées aux IgG spécifiques.

Discussion

Cette étude a permis d'estimer, à partir d'un échantillon aléatoire de grande taille, la fréquence de réalisation des dépistages infectieux prénataux en France métropolitaine, en 2011. Les dépistages obligatoires (toxoplasmose, syphilis, hépatite B) ont été réalisés en cours de grossesse pour plus de 90% des femmes (97% en excluant les femmes pour lesquelles l'information était manquante). La proportion de femmes non dépistées pour le VIH au cours de leur grossesse était plus élevée, de l'ordre de 10-11%, selon les informations recueillies auprès des mères. Enfin, bien qu'il ne soit pas recommandé, le dépistage du CMV a été réalisé pour près d'un quart des femmes pour

lesquelles l'information était présente dans le dossier médical. Cette étude a mis en évidence que les facteurs communs associés à l'absence de réalisation des dépistages infectieux prénataux à caractère obligatoire (syphilis, VIH, hépatite B, toxoplasmose) étaient le fait d'habiter hors Île-de-France et d'avoir déjà au moins un enfant (sauf pour l'hépatite B).

La moindre fréquence de réalisation du dépistage de la toxoplasmose chez les femmes ayant déjà au moins un enfant s'explique en partie par la probabilité plus élevée qu'ont ces femmes d'avoir des résultats écrits témoignant d'une immunité acquise qui les dispensent de l'obligation légale du dépistage prénatal¹. La quasi-totalité (97,5%) des femmes non dépistées (2,8-2,9%) avaient une immunisation connue. Ainsi, 0,07% des femmes n'avaient pas été dépistées alors qu'elles auraient dû l'être. La primo-infection toxoplasmique expose au risque de toxoplasmose congénitale, ce qui justifie l'obligation de dépistage, en l'absence de preuve d'une immunité acquise. Au total, 94,2 à 97,1% des mères ont été dépistées pour la toxoplasmose (selon exclusion ou non des données manquantes), dont 32,0% [IC95%:31,1-32,9] étaient immunisées. Ces résultats sont concordants avec la diminution observée de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : dans les ENP réalisées en 1995, 2003 et 2010, la séroprévalence de la toxoplasmose était en effet respectivement de 54,3%, 43% et 36,7%⁸.

Plus de 90% de l'ensemble des femmes de notre étude ont bénéficié d'un dépistage prénatal de la syphilis (90,5 à 97,2% selon que l'on prenne ou non en compte les femmes pour lesquelles l'information manquait). L'absence de dépistage était plus fréquente lorsque les femmes avaient été suivies essentiellement par un professionnel de santé autre qu'une sage-femme et lorsque le nombre de visites prénatales avait été faible, suggérant un suivi insuffisant de la grossesse. Rappelons que le dépistage par un test tréponémique et non tréponémique est obligatoire au premier trimestre de grossesse. En outre, la Haute Autorité de santé recommande de répéter ce dépistage au cours du troisième trimestre de grossesse en cas de risque de contamination récente, par exemple si la femme ou son conjoint ont eu des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire après le premier dépistage⁹. La proportion de mères dépistées positives est estimée à 0,06% [IC95%:0,03-0,16] dans notre étude. Cependant, en raison de la faible valeur prédictive positive du dépistage de la syphilis chez la femme enceinte (de l'ordre de 20%), cette proportion ne préjuge pas du taux réel d'infections chez les femmes enceintes puisque le diagnostic nécessiterait un test de confirmation.

La fréquence de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B, estimée à au moins 92,4% pour l'ensemble des femmes, est proche de la proportion de 89,6% estimée à partir des données 2012 des certificats de santé du 8^e jour (exploitation Institut de veille sanitaire, non publiée). Pour 85%

Tableau 4

Facteurs associés à la réalisation du dépistage du CMV au cours de la grossesse (documenté) en analyses uni- et multivariées. Résultats pondérés. Étude Elfe, France métropolitaine, 2011

	%	p	RP (IC95%)
Ensemble des femmes	24,6		
Âge			
18-24 ans	19,1	<10 ⁻³	1
25-29 ans	23,2		1,1 (0,96-1,32)
30-34 ans	27,9		1,3 (1,10-1,52)
35 ans et plus	25,9		1,2 (1,03-1,46)
Zone de naissance			
Pays industrialisés ¹	24,6	NS	1
Pays en développement ²	24,8		0,9 (0,76-1,00)
Lieu de résidence			
Île-de-France	43,6	<10 ⁻³	1
Hors Île-de-France	18,9		0,4 (0,40-0,46)
Niveau d'études			
Inférieur ou égal au BEP	20,6	<10 ⁻³	1
Secondaire	22,6		1,1 (0,92-1,20)
Enseignement supérieur	27,6		1,0 (0,87-1,11)
Catégorie socioprofessionnelle			
Sans profession ou profession inconnue	19,7	<10 ⁻³	1
Employée/ouvrière	24,5		1,2 (0,99-1,34)
Profession intermédiaire ³	27,0		1,2 (1,05-1,45)
Profession intellectuelle supérieure ⁴	34,4		1,3 (1,08-1,51)
Activité professionnelle au moment de la grossesse			
Oui	26,5	<10 ⁻³	1
Non	21,2		1,1 (0,96-1,20)
Régime de sécurité sociale			
Régime général ou autre régime	25,6	<10 ⁻³	1
CMU / AME	18,6		0,9 (0,71-1,10)
Couverture maladie complémentaire			
Oui	25,1	<10 ⁻²	1
Non	20,1		0,8 (0,65-0,91)
Nombre d'enfants hors grossesse actuelle			
Aucun	25,3	<10 ⁻²	1
Un ou 2	25,0		1,0 (0,89-1,04)
Au moins 3	18,8		0,8 (0,68-1,02)
Suivi assuré essentiellement par			
Une sage-femme	18,9	<10 ⁻³	1
Un gynécologue ou obstétricien	26,6		1,3 (1,11-1,43)
Un médecin généraliste	16,7		0,9 (0,73-1,21)
Plusieurs de ces professionnels	23,9		1,2 (1,03-1,39)

NB : Les femmes pour lesquelles la variable n'était pas renseignée ou qui ne savaient pas répondre à la question ont été exclues de l'analyse.
 IC95% : intervalle de confiance à 95% ; RP : rapport de prévalence ; NS : non significatif au seuil de 20% ; CMU : Couverture maladie universelle ;
 AME : Aide médicale d'État.

¹ Europe, Amérique du Nord.

² Afrique, Asie, Moyen-Orient, Amérique du Sud.

³ Agricultrices, exploitantes, artisanes, commerçantes, chefs d'entreprise, activité professionnelle intermédiaire.

⁴ Cadres et activité intellectuelle supérieure.

des femmes non dépistées, le motif indiqué était le fait d'être vaccinées contre l'hépatite B. Il convient cependant de rappeler que la vaccination anti-VHB ne dispense pas de l'obligation de dépistage prénatal de l'AgHBs. La prévalence du portage de l'AgHBs chez les femmes dépistées, estimée à 0,8% [IC95%:0,6-1,1%] d'après notre étude, est en cohérence avec la prévalence estimée à partir des certificats de santé (0,83% ; [IC95%:0,81-0,86%] en 2012). Elle atteignait près de 7% chez les mères nées en Afrique subsaharienne et en Asie (zones de forte endémicité du VHB), soulignant la nécessité non seulement d'une application rigoureuse de l'obligation de dépistage prénatal de l'hépatite B, mais aussi des recommandations de sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs³. Seuls les trois quarts des enfants de mères porteuses de l'AgHBs pour lesquelles l'information était présente (85%) auraient reçu des immunoglobulines anti-HBs et la première dose de vaccination anti-VHB. Même si un problème de remplissage des questionnaires ou des dossiers médicaux n'est pas exclu, ces résultats sont préoccupants. En effet, le risque de transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B est majeur, pouvant atteindre 90% si la mère est également positive vis-à-vis de l'AgHBe avec, pour l'enfant, un risque de passage à la chronicité de l'ordre de 80-90%¹⁰.

En ce qui concerne l'absence déclarée de dépistage du VIH, les données étaient issues de l'entretien maternel et non du dossier médical, ce qui rendait leur interprétation difficile. Seules 83,3% des femmes indiquaient avoir été testées pour le VIH, proportion probablement sous-estimée. En effet, la non réalisation du dépistage (chez environ 10% des femmes) et l'impossibilité de répondre à cette question (pour environ 7% des femmes) étaient plus fréquentes chez les femmes nées à l'étranger, suggérant qu'elles n'avaient pas toutes été informées de la réalisation d'un test VIH durant leur grossesse. Il est important de rappeler l'obligation de proposer le test VIH à toutes les femmes enceintes et de leur rendre le résultat, quel qu'il soit². Le fait d'avoir été suivie essentiellement par un professionnel de santé autre qu'une sage-femme, et notamment par un médecin généraliste, était significativement associé à l'absence de dépistage du VIH. Ceci suggère que les professionnels de santé ont des difficultés à appliquer les recommandations de dépistage, notamment en médecine de ville. L'absence de dépistage constitue une véritable perte de chance, car la contamination materno-fœtale est proche de 20% sans prise en charge adaptée de la mère et de l'enfant (vs. 1% en cas de prise en charge globale¹¹), d'où l'importance de proposer systématiquement ce dépistage, même chez les mères estimées moins exposées au VIH (les femmes jeunes, les femmes nées en Afrique du Nord ou les femmes vivant en couple, d'après les résultats de l'étude).

Près d'un cinquième des femmes ont été dépistées pour le CMV (environ un quart en excluant celles pour lesquelles l'information manquait) malgré l'absence de recommandation officielle des autorités sanitaires

françaises, suite aux conclusions du rapport de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) de 2004. Celles-ci sont toujours d'actualité en raison de tests sérologiques avec des performances variables, ainsi que de l'absence de vaccin et de traitement prénatal validé¹². Dans une étude traitant des pratiques de dépistage du CMV de 2000 à 2003, 22% des femmes enceintes étaient dépistées au moins une fois pour le CMV au cours de leur grossesse⁵. Le pourcentage de femmes dépistées y était plus élevé chez les professions libérales et les commerçants que chez les artisans et en région parisienne. Les prescripteurs étaient majoritairement des obstétriciens. Nos résultats sont en bonne concordance avec ces données. Appartenir à une catégorie sociale élevée et habiter en Île-de-France étaient des facteurs associés à la pratique du dépistage du CMV, ce qui pourrait être lié en partie aux pratiques globales de dépistage, plus développées dans ces populations⁵.

L'une des limites de cette étude est un possible biais de recrutement des femmes incluses, mais son impact sur les résultats a été minimisé par le redressement mis en œuvre⁶. Concernant plus spécifiquement les questions relatives aux dépistages prénatals obligatoires, la proportion de données manquantes était non négligeable (de 3% à 7%), liée à l'absence d'informations dans le dossier médical. C'est pourquoi les proportions de femmes dépistées et non dépistées ont été estimées en prenant ou non en compte les femmes pour lesquelles l'information était manquante. La proportion de valeurs manquantes concernant la réalisation des dépistages était systématiquement plus élevée pour les femmes résidant en Île-de-France, mais les raisons de cette différence n'ont pas pu être explorées.

En conclusion, cette étude a montré que, parmi les dépistages prénatals obligatoires (toxoplasmose, syphilis et hépatite B), ceux de la syphilis et de l'hépatite B étaient insuffisamment réalisés chez les femmes ayant accouché en France métropolitaine en 2011. Ce résultat souligne la nécessité de continuer à sensibiliser les professionnels de santé sur la mise en œuvre de ces dépistages prénatals, notamment la réalisation du dépistage de l'AgHBs, y compris chez les femmes vaccinées contre l'hépatite B, ainsi que celui de la syphilis chez les femmes dont la grossesse est insuffisamment suivie. Les résultats suggèrent également un défaut d'information des femmes concernant le dépistage prénatal du VIH, alors que ce test doit obligatoirement leur être proposé. À l'inverse, cette étude témoigne de la pratique du dépistage prénatal du CMV, bien que celui-ci ne soit pas recommandé. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les femmes et les maternités participantes, les membres de l'équipe Elfe et Lucie Léon pour son appui statistique.

L'enquête Elfe est une réalisation conjointe de l'Institut national d'études démographiques (Ined), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Établissement français du sang (EFS), de l'Institut de veille sanitaire (InVS),

de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), de la Direction générale de la santé (DGS, Ministère chargé de la Santé), de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR, Ministère chargé de l'Environnement), de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees, Ministères en charge de la Santé et de l'Emploi) et de la Caisse nationale des allocations familiales (Cnaf), avec le soutien du Ministère de la Recherche, du Comité de concertation pour les données en sciences humaines et sociales (CC DSHS) et du Ministère chargé de la Culture (Deps). Dans le cadre de la plateforme Reconai, elle bénéficie d'une aide de l'État gérée par l'ANR au titre du Programme « Investissements d'avenir » portant la référence ANR-11-EQPX-0038.

Ce projet a bénéficié du financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du projet ANR SOFI (« Déterminants socioculturels des pratiques alimentaires durant la première année de vie ») : ANR -12-DSSA-0001.

Références

- [1] Décret n° 2003-462 du 21 mai 2003 relatif aux dispositions réglementaires des parties I, II et III du code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005634428>
- [2] Loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social. Article 48. JO du 30 janvier 1993. <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000711603&dateTexte=&categorieLien=id>
- [3] Haut Conseil de la santé publique. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. Paris, Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2015. 50 p. <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html>
- [4] Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Paris: Inserm; 2011. 132 p. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf
- [5] Moty-Monnereau C, Leroy V, Deligne J, Latapy C, Rumeau-Pichon C, Blum-Boisgard C, *et al.* Prenatal screening of cytomegalovirus in France: an increasing frequency practices of screening from 2000 to 2003 despite no recommendation in favor. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2005;53(6):591-600.
- [6] Juillard H, Thierry X, Razafindratsima N, Bringe A, Lanoë JL. Pondération de l'enquête ELFE en maternité. 2014. 37 p. https://pandora.vjf.inserm.fr/public/docs/ELFE_NoteDet0.pdf
- [7] Organisation mondiale de la santé. Répartition mondiale des hépatites A, B et C, 2001. *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire.* 2002;77:45-7. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7706.pdf>
- [8] Tourdjman M, Tchéandjieu C, De Valk H, Goulet V, Le Strat Yann. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des enquêtes nationales périnatales. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(15-16):264-72. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_5.html
- [9] Haute Autorité de santé. Évaluation a priori du dépistage de la syphilis en France. Recommandation en santé publique; mai 2007. Saint-Denis La Plaine: HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_548127/fr/evaluation-a-priori-du-depistage-de-la-syphilis-en-france
- [10] Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, *et al.* Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet.*1983;2(8359):1099-102.
- [11] Warszawski J, Tubiana R, Le CJ, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, *et al.* Mother-to-child HIV transmission despite anti-retroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS.* 2008;22(2):289-99.
- [12] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Paris: Anaes; 2004. 113 p. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272378/en/assessment-of-screening-for-cytomegalovirus-cmv-infection-in-pregnant-women-in-france

Citer cet article

Richaud-Eyraud E, Brouard C, Antona D, La Ruche G, Tourdjman M, Dufourg MN, *et al.* Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(15-16):254-63. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_4.html

TOXOPLASMOSE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE : ÉVOLUTION DE LA SÉROPRÉVALENCE ET DES FACTEURS ASSOCIÉS ENTRE 1995 ET 2010, À PARTIR DES ENQUÊTES NATIONALES PÉRINATALES

// TOXOPLASMOSIS AMONG PREGNANT WOMEN IN FRANCE: TRENDS IN SEROPREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS BETWEEN 1995 AND 2010

Mathieu Tourdjman (mathieu.tourdjman@invs.sante.fr), Catherine Tchéandjieu, Henriette De Valk, Véronique Goulet, Yann Le Strat

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Soumis le 19.02.2015 // Date of submission: 02.19.2015

Résumé // Abstract

Introduction – La toxoplasmose est une zoonose alimentaire ubiquitaire le plus souvent bénigne. En cas de primo-infection pendant la grossesse, elle peut être responsable de complications fœtales parfois sévères. Les objectifs de cette étude étaient d'estimer l'évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose et de ses facteurs associés chez les femmes enceintes, en France, entre 1995 et 2010, à partir des données des Enquêtes nationales périnatales (ENP).

Méthodes – L'étude a porté sur les ENP réalisées en 1995, 2003 et 2010. La séroprévalence de la toxoplasmose a été estimée pour chaque enquête et une analyse multivariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs associés à la toxoplasmose.

Résultats – Les analyses ont porté sur 42 916 femmes en fin de grossesse pour lesquelles le statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose était renseigné. La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a diminué au cours du temps, passant de 54,3% en 1995 à 43,8% en 2003 et à 36,7% en 2010. Elle est significativement associée à l'âge, à la nationalité et à la région de résidence, avec un gradient géographique est-ouest de séroprévalence.

Discussion – La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a fortement diminué entre 1995 et 2010. Une réévaluation de la stratégie de dépistage actuelle de la toxoplasmose pendant la grossesse devrait être envisagée.

Introduction – Human toxoplasmosis is an ubiquitous and usually mild foodborne infection. In pregnant women however, primary infection can result in severe malformations in the newborn. The objectives of this study were to estimate trends in toxoplasmosis seroprevalence among pregnant women in France, between 1995 and 2010, by using data from the National Perinatal cross-sectional Surveys (NPS).

Methods – Data from the 1995, 2003 and 2010 NPS were analysed to estimate toxoplasmosis seroprevalence, and associated factors were analysed using multivariate regression.

Results – Toxoplasmosis serological status was available for 42,916 pregnant women. Toxoplasmosis seroprevalence decreased overtime, from 54.3% in 1995 to 43.8% in 2003 and 36.7% in 2010. Prevalence was associated with age, nationality, and region of residence, being the lowest in Eastern region of France.

Discussion – Toxoplasmosis seroprevalence among pregnant women in France decreased dramatically, between 1995 and 2010. Reevaluation of the French antenatal toxoplasmosis screening program should be considered.

Mots-clés : Toxoplasmose, Femme enceinte, Grossesse, Prévalence, Enquêtes nationales périnatales

// **Keyword**: Toxoplasmosis, Pregnant woman, Pregnancy, Prevalence, National Perinatal Cross-sectional Studies

Introduction

La toxoplasmose est une zoonose parasitaire alimentaire ubiquitaire causée par *Toxoplasma gondii*, protozoaire à développement intracellulaire infectant les mammifères à sang chaud, dont l'homme, et les oiseaux. Les hôtes définitifs du parasite, chats et autres félinés, s'infectent principalement en consommant de la viande d'animaux contaminés et excrètent dans

leurs selles des oocystes qui deviennent contaminants en sporulant dans le milieu extérieur. L'homme se contamine en consommant de l'eau ou des aliments contaminés par des oocystes sporulés, ou de la viande crue ou insuffisamment cuite contenant des kystes¹⁻³.

Chez les personnes immunocompétentes, la primo-infection est le plus souvent peu symptomatique, se manifestant par un syndrome pseudo-grippal

et des adénopathies cervicales, voire asymptomatique. Elle s'accompagne d'une immunité durable et de la persistance du toxoplasme sous forme de kystes dans les cellules musculaires et du système nerveux central. Chez les personnes immunodéprimées, la réactivation de ces kystes peut entraîner des symptômes parfois sévères³.

Lorsque la primo-infection survient en cours de grossesse, elle peut s'accompagner d'une transmission materno-fœtale responsable d'une toxoplasmose congénitale susceptible d'entraîner une mort fœtale ou des complications neurologiques ou ophtalmologiques au cours des premières années de vie : hydrocéphalie, microcéphalie, retard psychomoteur ou déficit visuel^{4,5}. Le risque global de transmission materno-fœtale est estimé à près de 25%. Ce risque augmente avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle. L'atteinte fœtale est d'autant plus grave que la transmission survient tôt au cours de la grossesse^{6,7}.

L'infection maternelle étant le plus souvent asymptomatique, son diagnostic repose sur le dépistage sérologique. En France, un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale a été mis en place par les autorités sanitaires dès 1978, imposant d'abord un dépistage systématique aux femmes ne pouvant attester d'une immunité antérieure, d'abord lors de l'examen prénuptial (décret n° 78-396 du 17 mars 1978) puis lors de l'examen prénatal (arrêté du 19 avril 1985 relatif aux examens médicaux pré et post-natals), et recommandant d'informer les femmes non immunisées des moyens de prévention (circulaire du 27 septembre 1983). Depuis 1992 (décret n° 92-144 du 14 février 1992), ce programme repose sur le dépistage sérologique obligatoirement proposé en début de grossesse, sur la diffusion des mesures de prévention et sur le suivi sérologique mensuel des femmes séronégatives jusqu'à l'accouchement, afin de dépister précocement une éventuelle séroconversion, diagnostiquer et prendre en charge une éventuelle infection fœtale.

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes baisse régulièrement depuis une cinquantaine d'années. Elle varie selon les régions et est liée à des facteurs géo-climatiques et des habitudes de consommations alimentaires différentes^{8,9}. Elle était estimée à près de 80% en 1960¹⁰, 63,3% au début des années 1980¹¹, 54,3% en 1995⁸ et 43,8% en 2003⁹. La baisse régulière de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a pour corollaire une augmentation de la population des femmes séronégatives amenées à être suivies mensuellement. En 2009, la Haute Autorité de santé (HAS) a estimé à 42 millions d'euros le simple coût du dépistage de la toxoplasmose en France¹². Le rapport coût/efficacité de la stratégie actuelle de dépistage est difficile à évaluer. Il dépend de nombreux facteurs : nombre de grossesses annuelles, séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, taux de séroconversion, coûts du dépistage, coût du diagnostic prénatal, coût et efficacité des traitements mis en œuvre

en cas d'infection fœtale confirmée, ainsi que des conséquences médico-sociales de prise en charge des individus infectés. Depuis la mise en place en 2007 d'un système de surveillance spécifique de la toxoplasmose congénitale, appelé Toxosurv, entre 180 et 250 cas de toxoplasmose congénitale sont notifiés chaque année, responsables d'environ 10 à 20 interruptions de grossesse par an, alors que plus de 80% des cas correspondent à des formes asymptomatiques¹³.

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer l'évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose et de ses facteurs associés chez les femmes enceintes, en France, entre 1995 et 2010, à partir des données des Enquêtes nationales périnatales (ENP).

Méthodes

Les ENP ont été réalisées en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer en 1995, 1998, 2003 et 2010 selon le même protocole. L'objectif de ces enquêtes est de suivre l'évolution des principaux indicateurs de santé des femmes enceintes, ainsi que des pratiques médicales, afin d'évaluer et de guider les décisions de santé publique dans le domaine périnatal^{14,15}. Notre étude a porté sur les ENP réalisées en 1995, 2003 et 2010. L'ENP de 1998 n'a pas été pris en compte car la toxoplasmose n'avait pas été étudiée cette année-là.

Les ENP sont coordonnées par le ministère de la Santé, représenté par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), et par l'unité de recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Unité 149, Inserm). Elles sont réalisées avec l'appui des services départementaux de Protection maternelle et infantile (PMI). Elles portent sur la totalité des naissances d'enfants nés vivants ou mort-nés survenues dans toutes les maternités publiques et privées de France métropolitaine et des départements d'outre-mer pendant une semaine donnée, si la naissance a eu lieu après au moins 22 semaines d'aménorrhée ou si l'enfant présentait un poids de naissance d'au moins 500 grammes. Les enfants nés en dehors de ces établissements (domicile, etc.) et transférés ensuite en maternité ont également été inclus.

Pour chaque naissance, un recueil d'informations a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les informations concernant les dépistages prénatals, l'accouchement et l'état de santé de l'enfant à la naissance ont été recueillies dans les maternités à partir du dossier médical des mères. Les caractéristiques sociodémographiques des mères et les informations concernant le suivi de la grossesse ont été recueillies au cours d'un entretien individuel avec les mères avant leur sortie de la maternité. En cas de refus des maternités ou des mères de participer, certaines informations ont été recueillies à partir du certificat de santé du huitième jour.

Les données concernant la sérologie de la toxoplasmose étaient renseignées selon quatre modalités : absence d'anticorps, présence d'anticorps spécifiques (IgG et/ou IgM), examen non fait, statut non connu. Une femme était considérée séronégative pour la toxoplasmose en l'absence d'anticorps anti-toxoplasme lors du dernier contrôle indiqué dans le dossier médical. Elle était séropositive si la présence d'anticorps spécifiques était indiquée lors du dernier contrôle sérologique. Les résultats des analyses portant sur la sérologie n'ont inclus que les mères dont le statut sérologique était connu. En cas de naissances multiples, un seul questionnaire a été inclus dans l'analyse. La séroprévalence de la toxoplasmose a été définie comme la proportion de femmes séropositives parmi les femmes pour lesquelles le statut sérologique était connu.

La séroprévalence de la toxoplasmose dans les ENP 1995 et 2003 ayant déjà fait l'objet de publications antérieures^{8,9}, la séroprévalence de la toxoplasmose dans l'ENP 2010 et les facteurs associés ont été étudiés dans un premier temps. Dans un second temps, les bases de données des trois ENP ont été fusionnées et les caractéristiques sociodémographiques communes aux trois ENP (âge, nombre de grossesses, niveau d'études, vie en couple, nationalité et région de résidence) ont été étudiées. Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression de Poisson afin d'identifier les facteurs associés à la toxoplasmose¹⁶. Les variables continues ont été modélisées à l'aide de polynômes fractionnaires¹⁷ et présentées en classes avec le point central de chaque classe pris comme catégorie de référence. Les forces d'associations ont été exprimées par des rapports de prévalences (RP). La relation entre l'âge maternel et la séroprévalence de la toxoplasmose étant différente selon la nationalité (interaction significative entre âge maternel et nationalité), les analyses multivariées ont été stratifiées sur la nationalité.

Les logiciels Stata[®] 12 (StataCorp, États-Unis) et R 3.1.2 (*The R Foundation for Statistical Computing*) ont été utilisés pour l'analyse statistique.

Résultats

Les ENP réalisées en 1995, 2003 et 2010 ont inclus respectivement 13 631, 15 108 et 15 418 femmes, soit un échantillon total de 44 157 femmes. Le statut sérologique des mères vis-à-vis de la toxoplasmose était inconnu ou non réalisé dans 2,8% des cas. Au total, les analyses ont porté sur 42 916 (97,2%) femmes en fin de grossesse pour lesquelles le statut sérologique était renseigné, dont 13 094 (96,1%) en 1995, 14 704 (97,3%) en 2003 et 15 118 (98,1%) en 2010.

Enquête nationale périnatale 2010

En 2010, l'âge maternel moyen était de 29,7 ans (min 12 ans, max 50 ans) et la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes était de 36,7%.

En analyse univariée, elle variait selon les caractéristiques sociodémographiques des femmes :

elle augmentait significativement avec l'âge : 23,3% chez les moins de 20 ans et 48,4% entre 35 et 39 ans ($p < 0,001$) et le nombre de grossesses ($p < 0,001$). Elle variait également avec le niveau d'études ($p = 0,004$) des mères, avec une séroprévalence plus élevée chez les femmes à niveau d'études inférieur ou égal au primaire (40,2%) ; la région de résidence ($p < 0,001$), avec des séroprévalences élevées en Outre-Mer (45,4%) et en Aquitaine (44,2%), et des régions à séroprévalence plus faible, comme la Champagne-Ardenne (25%) ou l'Alsace (25,7%) ; ainsi qu'avec la nationalité ($p < 0,001$), avec une séroprévalence plus élevée chez les femmes originaires d'Afrique du Nord (RP=1,20 ; intervalle de confiance à 95%, IC95%:[1,10-1,31]) et d'Afrique subsaharienne (RP=1,40 ; IC95%:[1,27-1,54]) par rapport aux femmes de nationalité française (tableau 1).

En analyse multivariée, après stratification selon la nationalité et après ajustement sur les autres variables, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes de nationalité française augmentait significativement avec l'âge ($p < 0,001$) et était associée aux régions et aux zones d'étude et d'aménagement du territoire (Zeal) ($p < 0,001$). Les zones géographiques associées à une séroprévalence basse de la toxoplasmose étaient les zones Est (Alsace, Franche-Comté, Lorraine) (RP=0,77 ; IC95%:[0,68-0,86]), Centre-Est (Auvergne, Rhône-Alpes) (RP=0,76 ; IC95%:[0,69-0,84]) et Ouest (Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes) (RP=0,90 ; IC95%:[0,82-0,99]). Les zones géographiques associées à une séroprévalence élevée étaient les zones Sud-Ouest (Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées) (RP=1,21 ; IC95%:[1,11-1,33]), Méditerranée (Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse) (RP=1,10 ; IC95%:[1,01-1,21]), Région parisienne (Île-de-France) (RP=1,21 ; IC95%:[1,13-1,30]) et Outre-Mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane, Mayotte) (RP=1,38 ; IC95%:[1,23-1,55]).

Chez les femmes originaires d'Afrique du Nord, seul l'âge était associé à la séropositivité ($p = 0,002$). Aucune association significative n'a été observée chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne (tableau 2).

Évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose entre 1995 et 2010

En 2010, les femmes enceintes étaient en moyenne plus âgées qu'en 2003 (29,7 ans vs 29,2 ans ; $p < 0,0001$) et, en 2003, elles étaient en moyenne plus âgées qu'en 1995 (29,2 ans vs 29,0 ans ; $p < 0,001$). La distribution des femmes enceintes selon leur niveau d'études était différente dans les trois ENP. Il y avait une plus grande proportion de femmes ayant un niveau d'études équivalent au collège dans l'ENP 1995 (41,1%) qu'en 2003 et en 2010. Dans l'ENP 2010, plus de 42% des femmes avaient un niveau d'études supérieur au Bac ($p < 0,001$). La distribution des femmes selon les régions était comparable d'une enquête à l'autre. Les femmes de nationalité française représentaient plus de 80% de l'échantillon dans chacune des enquêtes. Les femmes originaires d'Afrique subsaharienne étaient plus nombreuses

Tableau 1

Caractéristiques des femmes enceintes et séroprévalence de la toxoplasmose selon les caractéristiques étudiées, France, Enquête nationale périnatale 2010

		Effectifs	Séroprévalence	RP	IC95%	p
Classe d'âges	Valeur centrale*	15 118	36,71			<0,001
<20	16	391	23,27	0,70	0,59-0,84	
20-24	22	2 209	26,48	0,68	0,65-0,71	
25-29	27	4 939	31,02	0,86	0,85-0,88	
	30			Réf.	-	
30-34	32	4 550	40,77	1,10	1,09-1,10	
35-39	37	2 366	48,35	1,34	1,30-1,37	
≥40	46	529	52,93	1,75	1,66-1,85	
Total		14 984				
Niveau d'études						0,004
<Collège		366	40,16	1,06	0,93-1,20	
Collège		3 805	35,77	0,95	0,89-0,99	
Lycée		2 903	34,55	0,91	0,86-0,97	
>Bac		7 487	37,80	Réf.		
Total		14 561				
Nombre de grossesses						<0,001
1		4 684	31,98	Réf.		
2 et +		9 793	39,04	1,22	1,16-1,28	
Total		14 477				
Vie en couple						NS
Non		1 172	34,9	Réf.		
Oui		13 344	36,94	1,06	0,98-1,15	
Total		14 516				
Nationalité						<0,001
Française		12 715	36,37	Réf.		
Autres pays d'Europe		471	34,82	0,96	0,85-1,09	
Afrique du Nord		669	43,80	1,20	1,10-1,31	
Afrique subsaharienne		418	50,72	1,40	1,27-1,54	
Autres nationalité		378	23,81	0,65	0,54-0,78	
Total		14 651				
Région						<0,001
Alsace		417	25,66	0,71	0,58-0,86	
Aquitaine		597	44,22	1,22	1,06-1,40	
Auvergne		262	26,34	0,73	0,58-0,91	
Basse-Normandie		267	40,07	1,10	0,92-1,32	
Bourgogne		297	27,95	0,77	0,62-0,95	
Bretagne		655	34,50	0,95	0,82-1,10	
Centre		603	36,32	Réf.		
Champagne-Ardenne		284	25,00	0,69	0,55-0,86	
Franche-Comté		254	27,56	0,76	0,61-0,95	
Haute-Normandie		414	39,37	1,08	0,92-1,27	
Île-de-France		3 411	43,07	1,19	1,06-1,33	
Languedoc-Roussillon		506	38,34	1,06	0,91-1,23	
Limousin		119	42,02	1,16	0,91-1,46	
Lorraine		492	28,86	0,79	0,67-0,95	
Midi-Pyrénées		576	42,19	1,16	1,01-1,34	
Nord-Pas-de-Calais		1 062	34,75	0,96	0,84-1,09	
Outre-mer		504	45,44	1,25	1,08-1,44	
Paca		1 040	40,67	0,90	0,61-1,32	
Pays de la Loire		849	28,74	0,79	0,68-0,92	
Picardie		456	35,09	0,97	0,82-1,14	
Poitou-Charentes		335	36,12	0,99	0,83-1,19	
Rhône-Alpes		1 484	29,31	0,81	0,71-0,92	
Total		14 884				

RP : rapport de prévalences ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

* L'âge étant modélisé par un polynôme fractionnaire, les rapports de prévalences sont estimés en prenant la valeur centrale de chaque classe d'âges (16, 22, 27, 30, 32, 37, 46). L'âge de 30 ans est pris comme âge de référence.

Tableau 2

Facteurs associés à la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, France, Enquête nationale périnatale 2010, analyse multivariée stratifiée selon la nationalité

Nationalité	Valeur centrale*	Française (N=12 424)			Afrique du Nord (N=650)			Afrique subsaharienne (N=396)		
		RP	IC95%	p	RP	IC95%	p	RP	IC95%	p
Classe d'âges	Valeur centrale*			<0,001			0,002			NS
<20	16	0,41	0,38-0,45		0,76	0,64-0,91		0,95	0,79-1,14	
20-24	22	0,64	0,62-0,67		0,82	0,72-0,93		0,96	0,84-1,10	
25-29	27	0,86	0,85-0,87		0,93	0,89-0,97		0,99	0,94-1,04	
	30	Réf	.		Réf	.		Réf	.	
30-34	32	1,10	1,09-1,11		1,05	1,02-1,08		1,01	0,98-1,04	
35-39	37	1,35	1,31-1,38		1,19	1,07-1,33		1,03	0,92-1,16	
≥40	46	1,83	1,73-1,94		1,35	1,11-1,63		1,06	0,87-1,29	
Zeal**				<0,001			NS			NS
Région parisienne		1,21	1,13-1,30		Réf	.		Réf	.	
Bassin parisien		Réf	.		0,82	0,57-1,17		0,93	0,48-1,80	
Nord		1,04	0,94-1,15		0,57	0,35-0,92		0,89	0,44-1,81	
Est		0,77	0,68-0,86		0,94	0,63-1,42		0,62	0,22-1,73	
Ouest		0,90	0,82-0,99		1,08	0,68-1,71		1,06	0,52-2,19	
Sud-Ouest		1,21	1,11-1,33		1,01	0,73-1,40		0,89	0,40-1,94	
Centre-Est		0,76	0,69-0,84		0,96	0,74-1,24		0,66	0,31-1,41	
Méditerranée		1,10	1,01-1,21		0,97	0,74-1,27		0,85	0,38-1,89	
Outre-Mer		1,38	1,23-1,55							

RP : rapport de prévalences ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; NS : non significatif.

* L'âge étant modélisé par un polynôme fractionnaire, les rapports de prévalences sont estimés en prenant la valeur centrale de chaque classe d'âge (16, 22, 27, 30, 32, 37, 46). L'âge de 30 ans est pris comme âge de référence.

** Zeal : Zones d'études et d'aménagement du territoire ; Région parisienne : Île-de-France - Bassin parisien : Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Picardie.

en 2010 qu'en 1995 (2,6% vs 1,8%) alors que la proportion des femmes originaires d'Afrique du Nord était inchangée (environ 4% dans chacune des enquêtes).

La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a diminué au cours du temps : elle était respectivement de 54,3%, 43,8% et 36,7% en 1995, 2003 et 2010. Cette diminution entre 1995 et 2010 était de 19% (55,4% vs 36,4%) chez les femmes de nationalité française alors qu'elle n'était que de 2,7% (51% vs 48,3%) chez les femmes originaires d'Afrique du Nord. On notait en revanche une augmentation de 8,8% (42% vs 50,8%) chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne.

En analyse multivariée, il existait une interaction entre l'âge et l'année de l'ENP. Cette nouvelle interaction s'ajoutait à celle précédemment décrite entre l'âge et la nationalité. Il existait donc une interaction triple entre l'âge, la nationalité et l'année de l'ENP : en plus d'être différente d'une nationalité à l'autre, la relation entre l'âge et la séroprévalence de la toxoplasmose n'était pas la même selon les années d'enquêtes pour chaque nationalité. Les analyses ont donc été stratifiées selon l'année de l'enquête et la nationalité.

Chez les femmes de nationalité française, le niveau d'études était significativement associé à

la séropositivité en 1995 et 2003 ($p=0,04$) mais pas en 2010. L'âge et la région de résidence étaient significativement associés à la séropositivité dans les trois enquêtes ($p<0,001$) (tableau 3). Il existait une relation croissante entre l'âge et la séroprévalence de la toxoplasmose, différente selon l'année de l'enquête (figure 1). Il existait également un gradient géographique est-ouest de séroprévalence, les régions Franche-Comté, Alsace et Lorraine ayant les niveaux de séroprévalence les plus faibles (figure 2). Si les séroprévalences régionales ont diminué au cours des trois enquêtes entre 1995 et 2010, ce gradient, déjà observé dans les ENP 1995 et 2003, a également été observé en 2010.

Chez les femmes originaires d'Afrique du Nord, seul l'âge était significativement associé à la séropositivité en 2010 ($p=0,002$), et aucune autre association significative n'était observée dans les trois enquêtes. Aucun facteur associé à l'infection n'a été observé chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne au cours des trois enquêtes.

Discussion

La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a diminué entre 1995 et 2010, passant de 54,3% à 36,7%. Elle est significativement

Tableau 3

Facteurs associés à la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de nationalité française, France, Enquêtes nationales périnatales 1995, 2003, 2010, analyse multivariée

	Valeur centrale*	1995 (N=11 059)			2003 (N=12 424)			2010 (N=12 590)		
		RP	IC95%	p	RP	IC95%	p	RP	IC95%	p
Classe d'âges (ans)				<0,001			<0,001			<0,001
<20	16	0,75	0,71-0,78		0,61	0,58-0,64		0,41	0,37-0,44	
20-24	22	0,85	0,83-0,87		0,75	0,73-0,78		0,64	0,62-0,67	
25-29	27	0,94	0,93-0,95		0,90	0,89-0,91		0,86	0,85-0,87	
	30	Réf	.		Réf	.		Réf	.	
30-34	32	1,04	1,04-1,05		1,07	1,06-1,08		1,10	1,09-1,11	
35-39	37	1,16	1,13-1,18		1,28	1,25-1,31		1,35	1,31-1,39	
≥40	46	1,39	1,32-1,47		1,76	1,65-1,86		1,84	1,74-1,95	
Niveau d'études				0,033			0,038			NS
≤ Primaire		0,99	0,90-1,10		0,83	0,70-0,99		1,05	0,83-1,32	
Collège		0,96	0,93-1,06		0,96	0,92-1,00		1,05	0,98-1,11	
Lycée		0,93	0,89-0,98		0,95	0,90-0,99		0,97	0,91-1,04	
> Bac		Réf	.		Réf	.		Réf	.	
Région				<0,001			<0,001			<0,001
Île-de-France		1,29	1,17-1,42		1,25	1,13-1,39		1,20	1,06-1,35	
Champagne-Ardenne		0,95	0,81-1,11		0,81	0,67-0,97		0,69	0,54-0,89	
Picardie		1,25	1,11-1,41		1,11	0,96-1,28		1,01	0,85-1,20	
Haute-Normandie		1,22	1,08-1,37		1,19	1,03-1,36		1,18	1,00-1,40	
Centre		Réf	.		Réf	.		Réf	.	
Basse-Normandie		1,13	0,99-1,29		1,06	0,90-1,24		1,17	0,97-1,40	
Bourgogne		0,87	0,74-1,01		0,86	0,71-1,03		0,79	0,63-0,98	
Nord-Pas-de-Calais		1,12	1,01-1,25		1,00	0,88-1,13		1,03	0,89-1,19	
Lorraine		0,71	0,61-0,83		0,70	0,58-0,84		0,82	0,68-0,98	
Alsace		0,78	0,67-0,91		0,65	0,53-0,79		0,68	0,55-0,85	
Franche-Comté		0,73	0,60-0,89		0,73	0,59-0,90		0,76	0,60-0,98	
Pays de la Loire		0,91	0,81-1,03		0,84	0,74-0,96		0,77	0,66-0,91	
Bretagne		0,97	0,86-1,09		0,94	0,81-1,07		0,97	0,83-1,14	
Poitou-Charentes		1,05	0,92-1,21		0,88	0,74-1,05		1,03	0,85-1,24	
Aquitaine		1,35	1,21-1,50		1,34	1,18-1,51		1,28	1,10-1,48	
Midi-Pyrénées		1,11	0,98-1,25		1,04	0,91-1,19		1,14	0,98-1,33	
Limousin		0,80	0,62-1,03		0,98	0,78-1,22		1,10	0,85-1,43	
Rhône-Alpes		0,83	0,74-0,93		0,82	0,72-0,93		0,75	0,65-0,87	
Auvergne		0,90	0,76-1,06		0,89	0,73-1,07		0,74	0,58-0,94	
Languedoc-Roussillon		1,08	0,95-1,22		1,06	0,93-1,22		1,05	0,89-1,23	
Paca		1,08	0,97-1,20		1,08	0,96-1,23		1,13	0,98-1,29	
Corse		1,15	0,91-1,46		0,76	0,44-1,32		0,90	0,60-1,36	
Outre-Mer		1,27	1,11-1,45		1,30	1,14-1,48		1,37	1,18-1,59	

RP : rapport de prévalences ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; NS : non significatif.

* L'âge étant modélisé par un polynôme fractionnaire, les rapports de prévalences sont estimés en prenant la valeur centrale de chaque classe d'âges (16, 22, 27, 30, 32, 37, 46). L'âge de 30 ans est pris comme âge de référence.

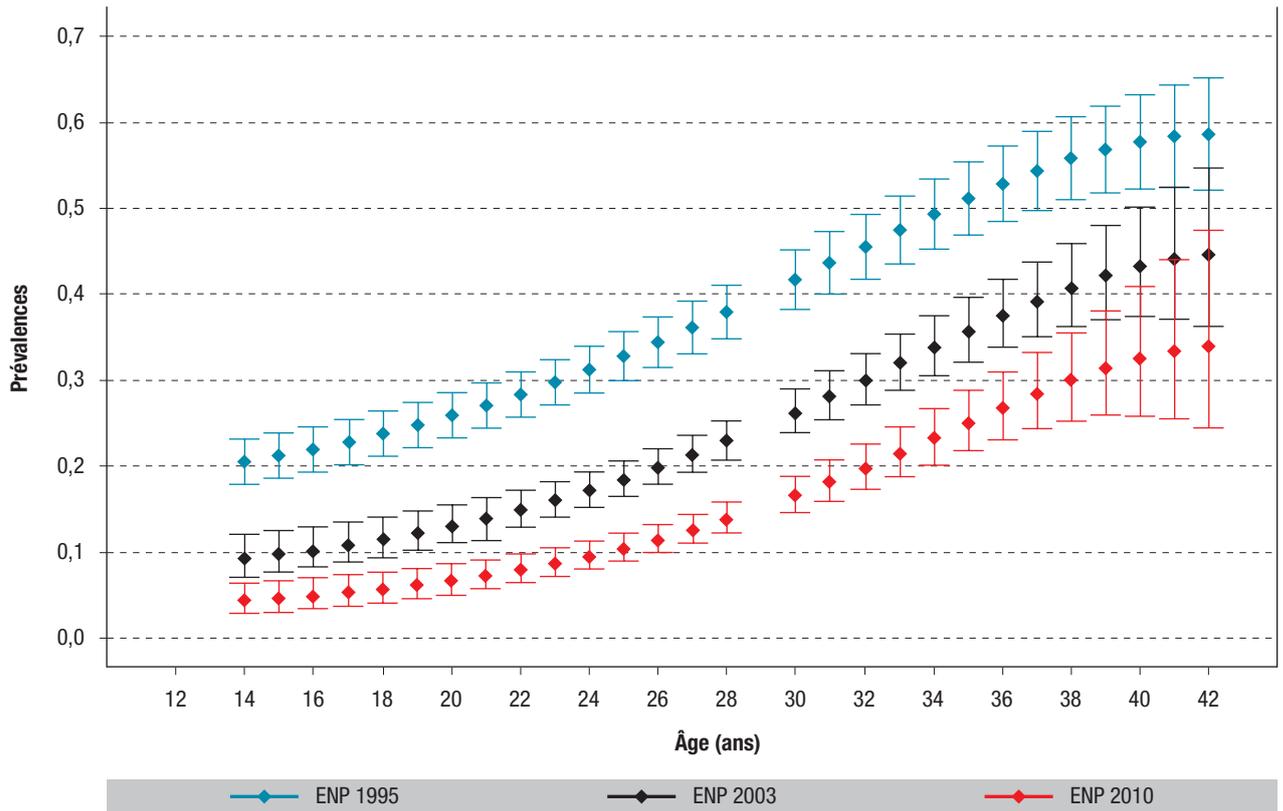
associée à l'âge, à la région de résidence et à la nationalité. Ces résultats sont concordants avec les données déjà publiées. L'augmentation de la séroprévalence avec l'âge est un résultat attendu pour une pathologie immunisante associée à un taux de mortalité faible, et l'association avec la région de résidence et la nationalité avait déjà été décrite chez les femmes enceintes en 1995 et 2003^{8,9,18}.

La réduction de la séroprévalence au cours du temps a été observée dans toutes les régions. Les disparités

régionales de séroprévalence observées pourraient être expliquées par les variations climatiques et des différences de comportements alimentaires selon les régions. Cette association climatique avait été suggérée en 2009, les séroprévalences élevées dans le Sud-Ouest de la France apparaissant corrélées au climat tempéré et humide de cette région, favorisant la conservation des oocystes dans le sol, par comparaison avec l'Est (région à séroprévalence faible) où les températures sont plus basses⁹. La réduction de la séroprévalence de la toxoplasmose au cours

Figure 1

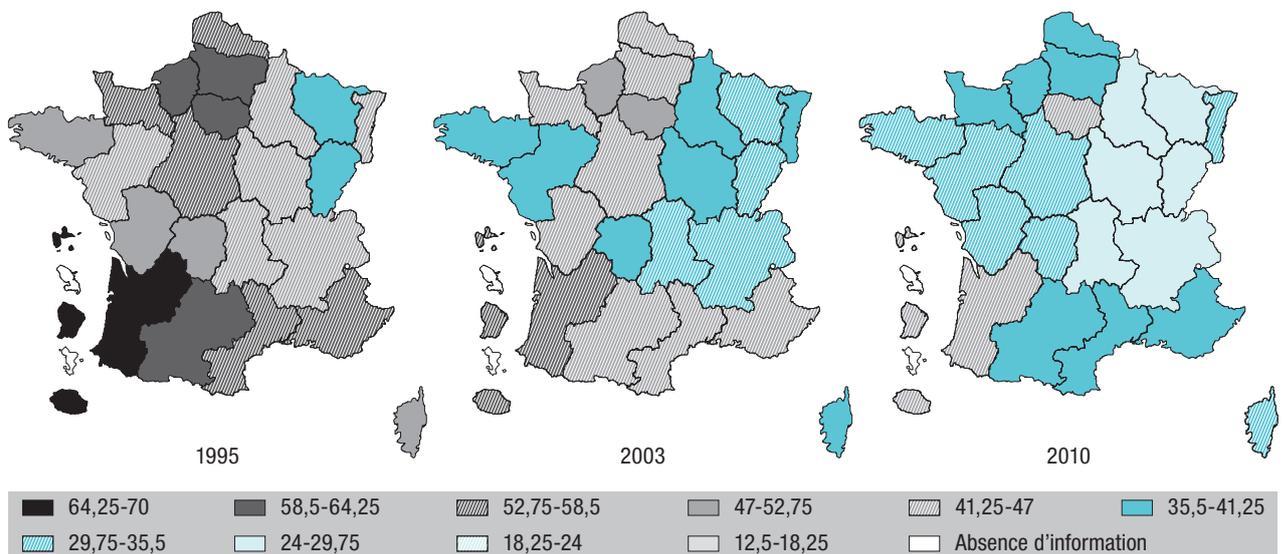
Séroprévalence de la toxoplasmose selon l'âge chez les femmes de nationalité française, ajusté sur le niveau d'études et la région. France, Enquêtes nationales périnatales (ENP) 1995, 2003 et 2010*



* 29 ans = référence

Figure 2

Évolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010. France, Enquêtes nationales périnatales (ENP)



du temps n'est à l'évidence pas unifactorielle, mais liée à la conjonction de plusieurs facteurs comme l'amélioration des mesures d'hygiène alimentaire, individuelles ou industrielles, les modifications des comportements alimentaires humains (augmentation de la cuisson à cœur des viandes chez les femmes enceintes, baisse de près de 30% de la consommation

de viandes ovines observée en France entre 1990 et 2011¹⁹) ou chez les chats (davantage nourris avec des croquettes qu'avec de la viande crue²⁰).

L'association de la séroprévalence avec la nationalité ou le pays de naissance est un élément intéressant, mais d'interprétation délicate. Chez les femmes

enceintes, la séroprévalence de la toxoplasmose apparaît plus élevée chez les femmes d'origine africaine : 43,8% pour les femmes originaires d'Afrique du Nord et 50,7% pour celles originaires d'Afrique subsaharienne. Des résultats similaires ont été observés en 2010 dans une étude de séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes espagnoles et migrantes en Espagne²¹. Différentes études de séroprévalence menées chez les femmes enceintes en Afrique ont montré des résultats variables selon les pays. Ainsi, au Burkina Faso en 2011, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes était de 31%²² ; au Nigeria, elle était de 50,8% chez celles âgées de 25 à 30 ans²³ ; et en Tunisie, elle était de 47,7% chez les femmes enceintes âgées de 16 à 48 ans en 2010²⁴.

En 2009, dans la population générale française, la séroprévalence de la toxoplasmose était de 56,5% chez les personnes nées en Afrique du Nord et de 51% chez les personnes nées en Afrique subsaharienne (enquêtes Saturn-Inf et Séro-Inf). L'hétérogénéité de séroprévalence observée entre différentes nationalités ou pays de naissance pourrait s'expliquer par une exposition plus précoce ou plus grande des individus dans leurs pays d'origine. Ainsi, en Tunisie, une étude réalisée en 2010-2011 auprès de 2 351 femmes enceintes âgées de 16 à 48 ans n'a montré aucune association entre l'âge et la séroprévalence de la toxoplasmose et suggère l'hypothèse d'une contamination plus importante des femmes avant l'âge de 20 ans²⁴.

La diminution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, déjà constatée entre 1995 et 2003, s'est confirmée en 2010, et les modélisations d'incidence réalisées suggèrent que cette baisse devrait se poursuivre dans les années à venir²⁵. Compte tenu de l'augmentation de la population des femmes enceintes séronégatives amenées à être suivies mensuellement, une réévaluation de la pertinence du programme de dépistage actuellement recommandé en France doit être discutée. Un éventuel changement de stratégie devra notamment prendre en compte le rapport coût/efficacité de la poursuite de la stratégie actuelle ainsi que l'évolution de l'incidence des toxoplasmoses congénitales. Quelle que soit la stratégie de dépistage retenue, il reste fondamental de continuer à promouvoir les mesures de prévention à respecter pendant la grossesse et de s'assurer de leur bonne compréhension et application par les femmes enceintes. ■

Remerciements

À Béatrice Blondel (Inserm UMR 1153) et Isabelle Villena (Centre national de référence de la toxoplasmose, CHU de Reims).

Références

[1] Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – recent developments. *Exp Parasitol*. 2010;124(1):10-25.
[2] Jones JL, Dubey JP. Foodborne toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):845-51.
[3] Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas,

and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2010. p. 3495-526.

[4] Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, *et al*. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1858-63.

[5] Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, *et al*. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1721-31.

[6] Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353(9167):1829-33.

[7] Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, *et al*. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9):1223-31.

[8] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, du Mazaubrun C, Thulliez P, *et al*. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidemiol Hebd*. 1996;(51):227-9. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=2347

[9] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008;(14-15):117-21. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3600

[10] Desmots G, Couvreur J, Ben Rachid MS. La toxoplasmose, la mère et l'enfant. *Arch Fr Pediatr*. 1965;22(10):1183-200.

[11] Papoz L, Sarmini H, Funes A, Comiti V. Étude de la prévalence de l'empreinte immunologique de la rubéole, de la toxoplasmose, du cytomégalovirus, de l'herpès et de l'hépatite B chez 8 594 femmes de 15 à 45 ans en France en 1982-1983. *Bull Epidemiol Hebd*. 1984;(20):2-3.

[12] Haute Autorité de santé. Recommandations en santé publique : Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. 25 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenatals_obligatoires_synthese_vf.pdf

[13] Rapports d'activités du Centre national de référence de la toxoplasmose. http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=224.

[14] Enquêtes nationales périnatales. <http://www.drees.sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche#articles>

[15] Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F ; Coordination nationale des enquêtes nationales périnatales. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012;41(2):151-66.

[16] Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-6.

[17] Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1999;28(5):964-74.

[18] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2009; 57(4):241-8.

[19] FranceAgriMer. Consommation de viande ovine: une baisse difficile à enrayer. Montreuil-sous-Bois: FranceAgriMer; 2012. 12 p. <http://www.franceagrimer.fr/content/download/16751/129401/file/syn-vro-conso-ovine-2012.pdf>

[20] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail "Toxoplasma gondii" de l'Afssa. Maisons-Alfort: Afssa; 2005. 318 p. 2005. <https://www.anses.fr/fr/content/toxoplasmose-%C3%A9tat-des-connaissances-et-%C3%A9valuation-du-risque-li%C3%A9-%C3%A0-l%E2%80%99alimentation-rapport-d-2>

[21] Ramos JM, Milla A, Rodriguez JC, Padilla S, Masia M, Gutierrez F. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. Parasitol Res. 2011;109(5):1447-52.

[22] Bamba S, Some DA, Chemla C, Geers R, Guiguemde TR, Villena I. Serological analysis of toxoplasmosis during pregnancy: risk assessment and perspectives of prenatal screening at the University Hospital of Bobo Dioulasso in Burkina Faso. Pan Afr Med J. 2012;12:43.

[23] Akinbami AA, Adewunmi AA, Rabiou KA, Wright KO, Dosunmu AO, Dada MO, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma*

gondii antibodies amongst pregnant women at the Lagos State University Teaching Hospital, Nigeria. Niger Postgrad Med J. 2010;17(2):164-7.

[24] Fakhfakh N, Kallel K, Ennigro S, Kaouech E, Belhadj S, Chaker E. Risk factors for *Toxoplasma gondii* and immune status of pregnant women: cause and effect? Tunis Med. 2013;91(3):188-90.

[25] Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. Epidemiol Infect. 2014;142(8):1661-70.

Citer cet article

Tourdjman M, Tchéandjieu C, De Valk H, Goulet V, Le Strat Y. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des Enquêtes nationales périnatales. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(15-16):264-72. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_5.html

ARTICLE // Article

ÉVALUATION DU DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21 EN FRANCE, 2009-2012

// ASSESSMENT OF ANTENATAL TRISOMY 21 SCREENING IN THE FRENCH POPULATION, 2009-2012

Fabienne Pessione (fabienne.pessione@biomedecine.fr), Brigitte Simon-Bouy, Audrey Zebina, Pascale Levy, Dominique Royère

Agence de la biomédecine, La Plaine Saint-Denis, France

Soumis le 31.10.2014 // Date of submission: 10.31.2014

Résumé // Abstract

Contexte – Les tests de dépistage prénatal de la trisomie 21 combinant une mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse et le dosage de marqueurs sériques ont été introduits en France en 2009, à la suite de la publication des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en 2007. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'utilisation de ces tests de dépistage prénatal sur l'évolution du nombre de prélèvements invasifs (amniocentèse et prélèvement de villosités choriales) et de diagnostics prénatals d'anomalies chromosomiques.

Méthode – Les bilans annuels de tous les laboratoires de cytogénétique et de biochimie prénatales en France, de 2009 à 2012, ont été analysés. La fréquence des tests positifs, des prélèvements invasifs et la valeur prédictive des tests de dépistage ainsi que le nombre de diagnostics prénatals de cas de trisomie 21 ont été comparés dans le temps et en fonction des types de tests de dépistage.

Résultats – Le nombre de femmes ayant réalisé un test de dépistage avec marqueurs sériques maternels a augmenté de 673 444 à 684 745 sur la période étudiée, soit environ 85% des accouchements. La montée en charge du test combiné du 1^{er} trimestre a été très importante puisqu'en 2012, il représentait 70% de tous les tests utilisés. La fréquence des tests positifs est passée de 8,8% à 4,1% (p<0,001), s'accompagnant d'une diminution de 47% des prélèvements invasifs soit 37 478 en moins. La valeur prédictive positive (VPP) des tests est passée de 1,3% à 4% (p<0,001), du fait de la VPP élevée des tests combinés du 1^{er} trimestre par rapport à celle des tests du 2^e trimestre (5,6% contre 1,9% en 2012, p<0,001). Le nombre de cas de trisomie 21 diagnostiqués en prénatal n'a pas diminué : il est passé de 1 918 en 2009 à 1 971 en 2012.

Conclusion – La mise en place des tests combinés de dépistage prénatal de la trisomie 21 a permis de diminuer de façon très importante le nombre de prélèvements invasifs en France, permettant d'éviter environ 200 fausses couches sans diminution du nombre de diagnostics prénatals de cas de trisomie 21. L'évaluation du dépistage de la trisomie 21 en population générale se poursuit à l'Agence de la biomédecine.

Contexte – Trisomie 21 prénatale screening for all pregnant women using maternal age, week 11-14 nuchal translucency and maternal serum markers during the second semester were introduced in France in 2009 following the publication of the 2007 national guidelines by the French National Authority for Health (HAS), French national health insurance funded. The objective of this study is to evaluate the impact of the introduction of the national policy of prenatal trisomy 21 first-trimester screening on the number of invasive prenatal diagnostic procedures (amniocentesis and chorionic villus sampling), and the unbalanced chromosomal anomalies diagnosed prenatally.

Methods – The results of all routine prenatal trisomy 21 screening and invasive diagnostic procedures were collected for the whole country over the period 2009-2012. The number of invasive prenatal diagnostic procedures, trisomy 21 diagnosed prenatally, screen-positive rates (risk cut-off 1:250) and positive predictive values were estimated over the period and according to the type of screening tests.

Results – Over the study period, the number of women undergoing serum screening (including 1st and 2nd trimester screening tests) increased from 673,444 to 684,745, representing 85% of all deliveries in France. By 2012, first-trimester combined screening accounted for 70% of all screening. The screen-positive rate decreased from 8.8% to 4.1% ($p < 0.001$) resulting in a 37,478 (47%; $p < 0.001$) drop in the number of invasive diagnostic procedures. The positive predictive value of screening increased from 1.3% to 4% from 2009 to 2012 ($p < 0.001$), due to the higher positive predictive value of 1st trimester over 2nd trimester screening (5.6% vs. 1.9% over the period 2010-2012, $p < 0.001$). The number of trisomy 21 diagnosed prenatally did not decrease: 1,918 in 2009 vs. 1,971 in 2012.

Conclusions – The implementation of combined antenatal trisomy 21 screening significantly reduced the number of invasive tests in France, contributing to avoid around 200 foetal losses each year with no reduction of the number of antenatal trisomy 21 diagnoses. The assessment of trisomy 21 screening in the general population continues at the French Agency of Biomedicine.

Mots-clés : Dépistage prénatal, Trisomie 21, Test de dépistage combiné du 1^{er} trimestre, Évaluation en population générale

// **Keywords** : Prenatal screening, Trisomy 21, First-trimester trisomy 21 screening test, Population-based evaluation

Introduction

L'Agence de la biomédecine a pour mission de promouvoir, de réguler et d'évaluer les activités de quatre domaines spécifiques de la santé : le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, l'assistance médicale à la procréation, la génétique et l'embryologie humaine. Dans le cadre de ses missions, elle suit en particulier l'activité de dépistage de la trisomie 21 qui a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Dès les années 1970, avec les possibilités de prélèvements fœtaux invasifs (amniocentèse, biopsie de villosités chorales ou, plus rarement, ponction de sang fœtal) et de réalisation d'un caryotype, les femmes enceintes ont souhaité bénéficier d'un diagnostic *in utero* de la trisomie 21, afin de faire éventuellement le choix d'une interruption médicale de leur grossesse. En raison du risque de perte fœtale inhérent aux prélèvements fœtaux, il a toujours paru justifié de réserver ces prélèvements aux femmes à risque élevé, d'abord en raison de leur âge (le seuil en France était de 38 ans), puis progressivement en fonction des signes d'appel échographiques (SAE) et des dosages biochimiques de marqueurs sériques maternels (MSM), d'abord au 2^e trimestre puis au 1^{er} trimestre de la grossesse et, enfin, en fonction de la combinaison de tous ces facteurs de risque.

Parmi les SAE, l'augmentation de l'épaisseur de la nuque du fœtus entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (SA) est très corrélée au risque de trisomie 21, ce qui en a fait un critère majeur de dépistage. L'arrêté du 23 juin 2009 « fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic

prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 » a été publié après une évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS) ¹. Cet arrêté préconise que le test combinant une mesure échographique de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse avec des MSM prélevés aussi au 1^{er} trimestre (test combiné du 1^{er} trimestre) soit proposé à toutes les femmes enceintes ; à défaut, si la prise de sang pour MSM est faite trop tard, les femmes peuvent bénéficier du test séquentiel au 2^e trimestre (prenant en compte la mesure de la clarté nucale et les MSM du 2^e trimestre). L'intérêt de ces tests combinés est d'améliorer la valeur prédictive positive (VPP) de ce dépistage de la trisomie 21 et ainsi de diminuer la fréquence des prélèvements invasifs (amniocentèse ou villosités chorales) qui comportent un risque de fausse couche non négligeable, de 0,5% à 1% selon les études ². Les femmes n'ayant pas eu de mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse conservent la possibilité de faire un dépistage par les seuls MSM au 2^e trimestre de grossesse. Trois types de dépistages sont donc disponibles pour que toutes les femmes enceintes puissent en bénéficier, même en cas de découverte tardive de la grossesse. Néanmoins, le dépistage de la trisomie 21 au cours de la grossesse reste toujours un choix libre pour chaque femme enceinte (chaque couple), qui doit avoir reçu une information claire, précise et loyale en fonction des différents paramètres concernant sa grossesse. La combinaison entre mesures échographiques et mesures biochimiques a nécessité une organisation des professionnels : les échographistes ont eu à mettre en place un contrôle qualité portant sur

les mesures de la clarté nucale et les biochimistes ont dû intégrer les mesures échographiques pour faire le calcul combiné du risque.

Afin d'étudier l'impact de la mise en place au niveau national, en 2010, des tests de dépistage combinés de la trisomie 21 incluant la mesure de la clarté nucale fœtale, sont présentées dans cette étude les évolutions du nombre de prélèvements invasifs pendant la grossesse et du nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 et des autres anomalies chromosomiques déséquilibrées.

Population et méthodes

Population

Tous les laboratoires de cytogénétique prénatale et postnatale et les laboratoires de biochimie autorisés pour le dépistage prénatal adressent à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité, dans lequel sont renseignés l'ensemble des activités de dépistage et de diagnostic ainsi que les indications des prescriptions et les résultats des examens. L'analyse de ces bilans d'activité est présentée dans le rapport annuel médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine³. Ainsi, toutes les femmes ayant réalisé un test de dépistage de la trisomie 21 avec MSM et toutes celles ayant réalisé un prélèvement invasif prénatal à visée de diagnostic cytogénétique sont incluses dans ce bilan. Cette étude permet de présenter l'activité nationale exhaustive de 2009 à 2012.

Méthode

Les trois types de tests avec MSM disponibles en France (tests combinés du 1^{er} trimestre, tests combinés séquentiels et tests du 2^e trimestre sans mesure de la clarté nucale) sont considérés comme positifs lorsque que le risque calculé de trisomie 21 est supérieur au seuil de 1/250⁴. Une mesure de la clarté nucale supérieure à 3,5 mm au 1^{er} trimestre de la grossesse est considérée comme une anomalie échographique et peut conduire à la réalisation d'un caryotype sans être associée à un dépistage par MSM. Les laboratoires de biochimie ont exclu de leurs statistiques tous les cas de dépistage par marqueurs sériques avec clarté nucale supérieure à 3,5 mm.

Analyse statistique

Pour des raisons de logique chronologique, l'analyse présente en premier lieu la population d'étude,

c'est-à-dire le nombre et la fréquence des femmes ayant réalisé un dépistage et des femmes avec un test de dépistage positif, puis l'évolution du nombre de femmes ayant réalisé un prélèvement invasif à visée de diagnostic cytogénétique et la fréquence des diagnostics de trisomie 21. Les deux indicateurs d'efficacité disponibles sont la fréquence des tests positifs et la VPP (fréquence des diagnostics de trisomie 21 parmi les tests de dépistage positifs). Dans le cas du dépistage de la trisomie 21, la fréquence des tests positifs est une très bonne approximation de la fréquence des faux positifs (fréquence des tests positifs parmi les cas indemnes) du fait du nombre très faible des cas atteints dans l'ensemble de la population ainsi que de la spécificité (fréquence des tests négatifs parmi les cas indemnes) qui est le complémentaire du précédent.

Les fréquences sont présentées avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) et les comparaisons statistiques de fréquences sont réalisées avec un test du Chi2 au seuil de 5% de significativité.

Résultats

Le nombre de femmes dépistées par des marqueurs sériques maternels, quel que soit le type de tests utilisés, est très élevé en France puisque près de 85% des femmes sont concernées. En 2009, 98% des tests de dépistage étaient des tests du 2^e trimestre de la grossesse sans mesure de la clarté nucale. La part des tests combinés incluant la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre a rapidement augmenté, passant de 40% à 70% entre 2010 et 2012. Les marqueurs sériques du 2^e trimestre ne représentaient plus que 18% des tests de dépistage en 2012 (tableau 1).

Dans le même temps, la fréquence des tests de dépistage positifs au niveau national a été divisée par 2, passant de 8,8% à 4,1% (p<0,001). La fréquence des tests positifs était beaucoup plus faible avec les tests combinés à la mesure de la clarté nucale : 2,8% (IC95%:[2,7-2,8]), 2,8% (IC95%:[2,7-2,9]) et 9,8% (IC95%:[9,6-9,9]) respectivement pour les tests combinés du 1^{er} trimestre, les tests séquentiels et les tests du 2^e trimestre sans mesure de la clarté nucale en 2012. À noter qu'en 2009, les tests combinés du 1^{er} trimestre étaient déjà utilisés pour des femmes à risque élevé, ce qui explique que la fréquence des tests positifs était plus élevée en 2009 que les années suivantes. (tableau 2).

Tableau 1

Évolution de la répartition des différents types de tests de dépistage prénatal de la trisomie 21 utilisés en France de 2009 à 2012

	2009		2010		2011		2012	
Tests combinés du 1 ^{er} trimestre	12 815	1,9%	290 801	40,6%	452 845	65,1%	480 601	70,2%
Tests séquentiels	ND*	ND*	56 248	7,9%	69 286	10,0%	78 767	11,5%
Tests du 2 ^e trimestre	660 629	98,1%	369 100	51,5%	172 941	24,9%	125 377	18,3%
Total	673 444	100%	716 149	100%	695 072	100%	684 745	100%

* ND : non disponible.

Cette évolution s'est accompagnée d'une diminution de 47% du nombre de prélèvements invasifs à visée diagnostique (amniocentèses ou biopsie de villosités choriales) pendant la période étudiée, passant de 79 105 en 2009 (10% de l'ensemble des accouchements en France) à 41 627 (5% des accouchements) en 2012 (tableau 3). Cette diminution des actes invasifs pendant la grossesse aurait permis d'éviter de 187 à 375 fausses couches.

La fréquence des diagnostics prénatals de trisomie 21 réalisés à la suite d'un test de dépistage positif (VPP) est passée de 1,3% (IC95%:[1,2-1,4]) à 4% (IC95%:[3,7-4,3] ; p<0,001) en France pour l'ensemble des types de tests (tableau 4). La VPP est plus élevée pour les tests associés à la mesure de la clarté nucale : 5,6%, 4% et 1,9% respectivement pour les tests combinés du 1^{er} trimestre, séquentiels et du 2^e trimestre, en 2012 (p<0,0001). Le nombre de cas de trisomie 21 diagnostiqués à la suite d'un test de dépistage positif est passé de 423 en 2009 à 802 en 2012, soit respectivement 22% et 41%

de tous les cas diagnostiqués en prénatal (tableau 4 et tableau 5). Les autres cas de trisomie 21 sont diagnostiqués essentiellement à la suite d'une anomalie morphologique détectée au cours d'un examen échographique du fœtus.

Le nombre d'anomalies chromosomiques déséquilibrées diagnostiquées en période prénatale est d'environ 4 000 par an, soit 0,48% des naissances en France, et reste relativement stable sur l'ensemble de la période étudiée. Le diagnostic des trisomies 21, 13 et 18 représente près de 70% de ces anomalies. Le nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 a augmenté de 53 cas (+2,8%) entre 2009 et 2012 (tableau 5). La diminution du nombre de prélèvements invasifs pendant la grossesse n'a pas eu d'impact sur le nombre de diagnostics prénatals des autres anomalies chromosomiques déséquilibrées, qui est resté relativement stable durant cette période. On n'observe pas en particulier de diminution des diagnostics prénatals de trisomie 18 et 13 (tableau 5).

Tableau 2

Évolution de la fréquence des tests de dépistage de la trisomie 21 positifs selon le type de tests utilisés en France, 2009-2012

	2009	2010	2011	2012
	% tests positifs	% tests positifs	% tests positifs	% tests positifs
Tests combinés du 1 ^{er} trimestre	6,4	3,7	2,8	2,8
Tests séquentiels	ND*	3,8	3,3	2,8
Test du 2 ^e trimestre	8,8	8,7	9,4	9,8
Ensemble des tests de dépistage avec marqueurs sériques maternels (MSM)	8,8	6,3	4,5	4,1

* ND : non disponible.

Tableau 3

Évolution des prélèvements invasifs prénatals à visée de diagnostic cytogénétique, France, 2009-2012

	2009	2010	2011	2012
Nombre total de prélèvements invasifs	79 105	55 568	45 043	41 627
Nombre de prélèvements invasifs réalisés pour test de dépistage avec marqueurs sériques maternels positif	33 135	28 199	22 175	20 004

Tableau 4

Évolution de la fréquence des diagnostics prénatals de trisomie 21 parmi l'ensemble des examens prénatals de cytogénétique réalisés à la suite d'un dépistage systématique positif (risque de trisomie 21 ≥1/250) selon le type de tests de dépistage systématique utilisé, France, 2009-2012

	2009		2010		2011		2012	
	N*	VPP (%)	N	VPP (%)	N	VPP (%)	N	VPP (%)
Tests combinés du 1 ^{er} trimestre	ND**	ND**	5 202	5,5	8 912	6,0	10 518	5,6
Tests séquentiels	-	-	1 686	3,3	2 063	2,6	1 531	4,0
Tests du 2 ^e trimestre	ND**	ND**	16 587	1,7	9 928	1,9	7 787	1,9
Type de tests inconnu	33 135	1,3	4 724	1,8	1 272	2,3	168	0,0
Total	33 135	1,3	28 199	2,5	22 175	3,6	20 004	4,0

* N : nombre total d'examens prénatals de cytogénétique. ** ND : non disponible.
VPP : valeur prédictive positive.

Évolution du nombre des anomalies chromosomiques déséquilibrées diagnostiquées en prénatal en France, 2009-2012

	2009		2010		2011		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Trisomie 21	1 918	47,8	1 934	48,9	1 944	48,9	1 971	48,5
Trisomie 18	657	16,4	622	15,7	650	16,4	678	16,7
Trisomie 13	234	5,8	237	6,0	245	6,2	265	6,5
Autres*	1 207	30,1	1 164	29,4	1 134	28,5	1 152	28,3
Total anomalies déséquilibrées	4 016	100	3 957	100	3 973	100	4 066	100

* Autres anomalies chromosomiques déséquilibrées. Le détail des indications des diagnostics prénatals et des anomalies diagnostiquées est disponible sur : http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/synthese.htm.

Discussion

Les éléments qui avaient motivé la mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre et la publication de l'arrêté de 2009 étaient, d'une part, l'observation d'un nombre trop élevé de prélèvements invasifs (presque 10% des grossesses) responsables d'un certain nombre de fausses couches et, d'autre part, le souhait des femmes enceintes de sortir du caractère séquentiel du dépistage dont elles se plaignaient : elles se trouvaient rassurées par une échographie du 1^{er} trimestre puis étaient néanmoins parfois dans la zone à risque supérieur à 1/250 après le dosage des marqueurs sériques au 2^e trimestre. Le dépistage au 1^{er} trimestre est préféré par les femmes enceintes puisqu'un grand nombre d'entre elles choisiront d'interrompre la grossesse lorsqu'une anomalie chromosomique est diagnostiquée. Or, il est moins difficile d'interrompre une grossesse au 1^{er} trimestre. La montée en charge rapide du dépistage combiné au 1^{er} trimestre entre 2010 et 2012 témoigne d'une adhésion massive des femmes enceintes et de leurs médecins à ce dépistage, malgré les difficultés pour certaines régions de disposer d'un nombre suffisant d'échographistes, et l'absence de moyens financiers spécifiques alloués aux réseaux de santé périnatale. Ce choix s'est fait aux dépens des MSM du 2^e trimestre et du prélèvement invasif d'emblée pour âge supérieur à 38 ans. La comparaison des trois tests de dépistage met en évidence que la fréquence des tests positifs est plus faible avec les tests qui incluent la mesure de la clarté nucale (de 2,8% à 3,8%) qu'avec les MSM du 2^e trimestre seuls (8,7% à 9,8%). La VPP du dépistage combiné est plus élevée que celle du dépistage par les MSM seuls (5,6% contre 1,9% en 2012). Ces chiffres mettent en évidence l'impact important de la mesure de la clarté nucale sur le calcul du risque. Le nombre de prélèvements invasifs a diminué de moitié entre 2009 et 2012. Cette diminution est liée au fait que les femmes de 38 ans et plus ont été orientées vers le dépistage combiné et n'ont donc pas eu d'emblée un prélèvement invasif, mais aussi à la montée en charge importante du dépistage combiné dans lequel beaucoup moins de femmes sont à risque.

Malgré cette diminution importante du nombre de prélèvements invasifs, le nombre de diagnostics

prénatals de trisomies 21 a augmenté régulièrement, passant de 1 918 en 2009 à 1 970 en 2012. Le diagnostic prénatal des trisomies 13 et 18, qui repose essentiellement sur des SAE en raison des malformations associées, est resté parfaitement stable entre 2009 et 2012, malgré la diminution du nombre des prélèvements invasifs. Ces résultats, qui ont le mérite d'être le fruit d'un travail national réalisé en population générale⁵, sont tout à fait comparables aux évaluations réalisées également en population générale dans d'autres pays européens⁶⁻⁸. L'évaluation des indicateurs mesurant l'efficacité des différents tests de dépistage, et en particulier la sensibilité, nécessite de connaître l'issue de grossesse de toutes les femmes dépistées afin d'identifier les cas de trisomie 21 non dépistés (faux négatifs). Pour réaliser cette étude, il faudrait suivre et connaître l'issue de grossesse d'environ 700 000 femmes chaque année pour identifier moins de 200 cas ; or, il n'existe pas actuellement de suivi national exhaustif de toutes les grossesses en France, ni de registre national des naissances avec malformations congénitales. Pour compléter cette évaluation, une enquête a été réalisée, en collaboration avec l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), auprès des laboratoires de cytogénétique postnatale afin d'étudier l'évolution du nombre de cas d'enfants atteints de trisomie 21 de 2010 à 2012. Ce travail est en cours d'analyse et devrait permettre d'avoir une estimation de la sensibilité des tests de dépistage.

En conclusion, les objectifs de la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21 ont été atteints, puisque la montée en charge a été importante, le nombre de prélèvements invasifs a diminué de moitié et le niveau du dépistage est resté stable. Ce dépistage pourrait néanmoins connaître des évolutions importantes avec les méthodes d'analyse de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel. Il semble que la sensibilité et la spécificité de ces méthodes soient élevées, mais il reste pour l'instant à définir leur stratégie d'utilisation à l'échelon national. ■

Remerciements

Les auteurs remercient tous les participants du groupe de travail sur l'évaluation du dépistage de la trisomie 21 à l'Agence de la biomédecine, et tous les laboratoires de cytogénétique

et de biochimie prénatals en France qui réalisent un bilan annuel de leur activité et participent ainsi à la constitution d'une base de données nationale. Un article a été soumis à une revue internationale⁵.

Références

- [1] Haute Autorité de santé. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. La Plaine Saint-Denis: HAS; 2007. 182 p.
- [2] Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau MC, Bernard M, Brochet C, *et al.* Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2002;22(11):1036-9.
- [3] Agence de la biomédecine. Diagnostic prénatal 2012. Rapport d'activité annuel. La Plaine Saint-Denis: Agence de la biomédecine; 2014. 29 p. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/diag-prenat/01-diag_prenat/pdf/dpn.pdf
- [4] Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Guibourdenche J, Lacroix I, *et al.* Down syndrome maternal serum screening: results' comments recommended by accredited biologists. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2014; 43(9):671-9.
- [5] Royère D. The impact of introducing combined first-trimester trisomy 21 screening in the French population. *Eur J Public Health.* 2015 (article soumis).
- [6] Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A; Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2547.
- [7] Morgan S, Delbarre A, Ward P. Impact of introducing a national policy for prenatal Down syndrome screening on the diagnostic invasive procedure rate in England. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):526-9.
- [8] Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(7):769-74.

Citer cet article

Pessione F, Simon-Bouy B, Zebina A, Levy P, Royère D. Évaluation du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France, 2009-2012. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(15-16):272-7. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_6.html