

La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2001 : les données du réseau Rénarub

Caroline Six, Laurence Bouraoui, Daniel Levy-Bruhl
et les biologistes du réseau Rénarub
Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint Maurice

Introduction

Le réseau Rénarub, mis en place en 1976, est la principale source d'information sur la situation épidémiologique de la rubéole en France [1]. Il a pour objectif de recenser, au niveau national, les rubéoles survenues en cours de grossesse et les rubéoles congénitales et plus largement d'évaluer l'impact de la politique vaccinale et des mesures de prévention mises en œuvre en France dans la perspective de l'élimination de la rubéole congénitale.

La surveillance a montré l'impact limité de la seule vaccination des pré-adolescentes et des femmes en âge de procréer mise en œuvre de 1976 à 1982 sur l'incidence des infections rubéoleuses durant la grossesse (moyenne annuelle de 26,2 cas pour 100 000 naissances vivantes (NV) (figure 1)). L'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1983 et surtout sa généralisation à partir de 1986 avec l'introduction de la vaccination associée triple rougeole-rubéole-oreillons ont provoqué une diminution très marquée de l'incidence, de 39,6 cas pour 100 000 NV en 1984 à 3,5 pour 100 000 NV en 1992. Cependant, en 1993-1994, en 1997 et en 2000, le réseau Renarub a mis en évidence des recrudescences de l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse avec des taux respectivement de 10,1, de 12,0 et de 7,8 pour 100 000 NV. Cet article présente les résultats de cette surveillance pour l'année 2001, marquée par l'augmentation du nombre de laboratoires participant et par l'adoption d'une définition des cas légèrement modifiée.

Matériel et méthodes

Le réseau Rénarub

Le réseau Rénarub regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) qui font la recherche des IgM antirubéoleuses. Suite à une enquête réalisée en 2002 auprès des laboratoires recensés par l'AFSSAPS au titre du contrôle-qualité des sérologies IgM antirubéoleuses, l'effectif du réseau a augmenté, passant de 133 à 272 laboratoires, dont 37% sont hospitaliers et 63% privés. Parmi ces 272 laboratoires, 261 sont situés en France métropolitaine. Ils couvrent l'ensemble du

territoire national. Lors de cette enquête, seuls 11 laboratoires effectuant la recherche des IgM anti-rubéoleuses ont refusé de participer au réseau. Pour les laboratoires nouvellement inclus, un recueil d'information rétrospectif portant sur les sérologies effectuées en 2001 a été effectué.

Le recueil de l'information se fait à divers niveaux :

- Dans un premier temps, auprès des biologistes qui sont sollicités chaque semestre pour communiquer les infections rubéoleuses diagnostiquées chez une femme enceinte ou découvertes chez un nouveau-né.
- Dans un second temps, auprès des médecins traitants, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui fournissent à l'aide d'un questionnaire des informations démographiques, biologiques et cliniques sur la femme infectée et sur le nouveau-né ou le fœtus.

La participation des biologistes et des cliniciens repose sur le volontariat. Les informations recueillies concernent les périodes de la grossesse et de la naissance mais n'incluent pas de suivi des enfants nés de mères infectées.

Critères d'inclusion

Toute femme enceinte ayant une première sérologie IgM positive en cours de l'année 2001 et/ou tout nouveau-né ou fœtus avec un diagnostic d'infection établi. Les cas sont notifiés à l'Institut de Veille Sanitaire, chargé de la coordination de ce réseau de surveillance.

Les cas certains et probables sont retenus pour l'analyse et les cas possibles sont exclus. Les femmes nées hors de France mais pour qui le contage a eu lieu en France et dont la grossesse est suivie en France sont incluses dans l'analyse.

Définitions de cas

Afin de mieux prendre en compte la difficulté d'affirmer de manière certaine le diagnostic biologique d'infection rubéoleuse durant la grossesse, de nouvelles définitions de cas, incluant notamment la mesure de l'avidité des IgG, ont été utilisées à partir de 2001 [2].

◆ Chez une femme enceinte

En l'absence de vaccination,

Une **primo-infection rubéoleuse certaine** est définie par au moins un des points suivants :

1. L'ascension des IgG ou une séroconversion, et la mise en évidence d'IgM à un taux supérieur au seuil de positivité, **associées** à la connaissance d'un contage rubéoleux daté, datant de plus de 15 jours, et d'une éruption cutanée.

2. une faible avidité des IgG
3. la présence d'IgM spécifiques dans le sang fœtal
4. la détection du génome viral par PCR dans le liquide amniotique.
5. la présence d'IgM spécifiques dans le sang du nouveau-né.

Une ***réinfection certaine*** se définit par l'association de l'existence d'une immunité antérieure certaine avec :

- la connaissance d'un contage rubéoleux et l'ascension des IgG (avec ou sans IgM)

Si les IgA ont été recherchés, leur absence permet d'exclure une primo-infection.

Une ***infection certaine*** est définie lorsque les informations recueillies ne permettent pas de distinguer entre une primo-infection certaine et une réinfection certaine.

Une ***primo-infection rubéoleuse probable*** se définit par l'ascension des IgG ou une séroconversion et la mise en évidence d'IgM à un taux supérieur au seuil de positivité **associées à** la présence d'une éruption cutanée datée.

Une ***infection probable*** est définie lorsque les informations recueillies ne permettent pas de distinguer entre une primo-infection probable et une réinfection probable.

Une ***primo-infection rubéoleuse possible*** se définit par l'un des points suivants :

1. l'ascension des IgG
2. la présence d'IgG et d'IgM à des taux supérieurs au seuil de positivité

Une ***réinfection possible*** se définit par l'existence d'une immunité antérieure certaine associée soit à la présence d'un contage rubéoleux, soit à l'ascension des IgG (avec ou sans IgM).

Une ***infection possible*** est définie lorsque les informations recueillies ne permettent pas de distinguer entre une primo-infection possible et une réinfection possible.

2. Chez l'enfant ou le fœtus en cas d'interruption de grossesse, la définition de cas est resté inchangée:

Une ***rubéole congénitale malformative*** [RCM] (ou ***rubéole malformative*** dans le cas d'une interruption de grossesse) se définit par :

- l'association d'une (ou plusieurs) malformation(s) évocatrice(s) d'une rubéole **associée à**
- la présence d'IgM rubéoliques recherchées par les techniques d'immunocapture (à la ponction de sang foetal ou à la naissance) **ou**
- la détection du génome viral dans le liquide amniotique **ou**
- la détection du génome viral dans un prélèvement d'anatomo-pathologie en cas

d'interruption de grossesse.

Une *infection rubéoleuse non malformative* est définie par

- l'absence de malformation décelable **associée à**
une sérologie positive en IgM rubéoliques recherchées par les techniques d'immunocapture (à la ponction de sang foetal ou à la naissance) **ou**
- à la détection du génome viral dans le liquide amniotique **ou**
- la détection du génome viral dans un prélèvement d'anatomo-pathologie en cas d'interruption de grossesse.

Résultats

Participation des laboratoires

En 2001, le taux de participation des laboratoires en France Métropolitaine sollicités était de 99% ($n=271$). Parmi les laboratoires qui participaient déjà en 2000, deux nouveaux laboratoires ont été inclus dans le réseau et un a été retiré car il ne pratiquait plus la recherche des IgM antirubéoleuses. Celui des médecins était également de 99%.

Cas recensés en 2001 et incidences

En 2001, 162 infections rubéoleuses ont été signalées par les laboratoires. Seules 38 répondaient aux définitions de cas. Parmi ces cas retenus, il y avait 27 primo-infections certaines (dont 2 infections périconceptionnelles, diagnostic posé lorsque l'infection maternelle survient dans les jours précédant ou suivant la conception, et qu'il y a notion de contagé ou d'éruption), 1 infection certaine, 6 primo-infections probables et 4 infections probables. Parmi ces 38 femmes, 6 ont donné naissance à un enfant atteint de RCM, 2 ont eu un avortement spontané et 8 ont subi une interruption médicale de grossesse (IMG). Dans le cas d'un des avortements spontanés et d'une des IMG, les fœtus étaient atteints d'une rubéole malformative probable. Les 124 cas non retenus ont été exclus de l'analyse pour les motifs suivants : absence de grossesse (57), pas d'infection rubéoleuse (5), infections possibles (5), manque d'information (9), perdues de vue (8), immunité rubéoleuse ancienne (29), immunité post-vaccinale (8), infection antéconceptionnelle (1) et cas de 2000 (2). Ainsi, l'incidence annuelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine par Rénarub en 2001 est de 3,6 (si on ne tient compte que des cas certains) ou de 4,9 pour 100 000 NV (si on rajoute les cas probables) et celle des RCM de 0,78 /100 000 NV [Naissances en 2000 – Données provisoires INSEE].

Caractéristiques des femmes enceintes infectées :

L'âge moyen, connu pour les 38 femmes, est de 23,3 ans [extrêmes de 17 à 38 ans] alors que l'âge moyen à la maternité dans la population générale en France est de 29,4 ans (Source : INSEE 2000). La proportion des femmes âgées de moins de 20 ans est de 21%, ce qui représente un taux d'infection de **42,1/100 000** naissances vivantes dans cette classe d'âge (*tableau 1*). Le pays de naissance est connu pour 29 femmes. Pour 21 cas, il s'agit de la France métropolitaine. Parmi les femmes dont les antécédents obstétricaux sont connus (37/38), 10 (27%) avaient au moins eu une grossesse antérieure. Parmi les 31 femmes dont le statut vaccinal était connu, aucune n'avait été vaccinée.

Caractéristiques des infections rubéoleuses en cours de grossesse:

Terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle (*tableau 2*) : L'infection est survenue lors de la période périconceptionnelle chez 2 femmes, avant la 12^{ème} SA chez 14 (37%), entre 12 et 18 SA chez 12 (32%) et après 18 SA chez 10 (26%).

Description clinique :

Issues des grossesses : Vingt-huit grossesses ont été poursuivies (74%), 8 ont été interrompues (21%) et 2 fausses couches ont eu lieu à 8 et 22 SA. Les IMG ont été pratiquées entre 7 et 27 SA (médiane à 15 SA) chez des femmes pour lesquelles le terme au moment de l'infection était inférieur à 14 semaines.

Etat clinique et sérologique des nouveau-nés (*tableau 3*) : Parmi les 28 nouveau-nés, 6 étaient atteints de RCM. Vingt-deux ne présentaient pas de malformations décelables à la naissance, parmi lesquels 11 présentaient une infection certaine, 8 n'étaient pas infectés et 3 autres avaient un statut biologique inconnu. Pour les 6 RCM, l'infection maternelle est survenue avant la 12^{ème} SA dans 4 cas, au cours de la 12^{ème} SA dans un cas, décédé le lendemain de sa naissance, et avant 18 SA, pour le dernier cas.

Etat clinique et sérologique des fœtus : Parmi les 8 IMG, 1 fœtus présentait des signes pouvant être associés à une rubéole malformative (non confirmée), 3 présentaient une infection certaine et 4 avaient un statut infectieux et un état clinique inconnus. Parmi les avortements spontanés, 1 fœtus présentait des signes pouvant aussi être associés à une rubéole malformative (non confirmée) et pour l'autre, le statut infectieux et l'état clinique ne sont pas connus.

Pratique médicale en cas d'infection rubéoleuse : Un diagnostic anténatal (par amniocentèse) a été réalisé chez 50% des femmes (19/38). Sur les 9 PCR positives, 5 grossesses ont été poursuivies

et 4 ITG ont été pratiquées. Sur les 8 PCR négatives, 7 grossesses ont été poursuivies et 1 avortement spontané a eu lieu. Sur 2 résultats douteux, les grossesses ont été poursuivies.

Chez les 19 femmes n'ayant pas eu de diagnostic anténatal, 14 grossesses ont été poursuivies, 4 ITG ont été pratiquées et un avortement spontané a eu lieu.

Parmi les 28 femmes ayant accouché, une femme a été infectée en période périconceptionnelle, 7 femmes l'ont été avant 12 SA, 10 entre 12 et 18 SA et 10 après 18 SA. Quatorze de ces femmes n'ont pas eu de diagnostic prénatal, et parmi elles, 4 ont donné naissance à 1 enfant atteint de RCM car le diagnostic d'infection maternelle a été fait rétrospectivement après la naissance. Une femme a eu une IMG et le fœtus était probablement porteur d'une rubéole malformative.

Cas évitables par la vaccination en post-partum

Parmi les 10 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure (jusqu'à 3), 6 avaient de manière certaine des antécédents obstétricaux en France. Parmi ces 6 femmes, 1 avait une sérologie négative antérieure à sa grossesse en France et 5 n'avaient pas de sérologie antérieure connue. Aucune de ces 6 femmes n'avait été vaccinée au préalable. Si elles l'avaient été lors d'une grossesse antérieure, 1 RCM et une fausse couche d'un fœtus présentant une rubéole malformative probable auraient très certainement été évitées.

Discussion

Suite à l'enquête réalisée en 2002, le nombre de laboratoires faisant partie de Rénarub a plus que doublé, passant de 133 à 272 laboratoires, rendant à présent notre réseau pratiquement exhaustif. Les 11 laboratoires contactés en 2002 et ayant refusé de participer sont des petits laboratoires et il est vraisemblable que les éventuelles infections rubéoleuses en cours de grossesse qu'ils identifient nous sont notifiées à l'occasion de la confirmation du diagnostic par des laboratoires plus importants. Cette hypothèse est confortée par le fait que ce doublement du nombre de laboratoires participants n'a permis, sur l'année 2001, de n'identifier qu'une seule infection possible supplémentaire chez une femme enceinte, les autres cas qu'ils nous ont notifiés ayant été également signalés par d'autres laboratoires faisant déjà partie du réseau. La participation des praticiens contactés pour documenter les cas notifiés par les laboratoires s'est également beaucoup améliorée au cours des années (62% en 1996, 78% en 1997, 92% en 1998, 94% en 1999 et 99% en 2000 et 2001).

La nouvelle définition de cas, en introduisant la catégorie des cas probables d'infection rubéoleuse survenue en cours de grossesse, a eu essentiellement comme conséquence de classer comme

infections probables des infections auparavant considérées comme certaines. Parmi les cas qui auraient été considérés comme certains avec la définition antérieure, 26 % ont été classés comme probables en 2001. L'analyse des tendances a été effectuée en considérant pour 2001 les cas certains et probables, correspondant aux cas certains pris en compte dans l'ancienne définition des cas. La réflexion menée en 2002 concernant la révision de la définition des cas a montré la difficulté de poser avec certitude le diagnostic d'une infection rubéoleuse durant la grossesse et a montré le besoin de recourir à une expertise virologique très spécialisée pour classer les cas.

La figure 1 montre la poursuite de l'évolution cyclique de l'incidence de la maladie observée depuis le début des années 90. Les incidences des infections rubéoleuses en cours de grossesse mesurées à travers Renarub peuvent être sous-estimées car les rubéoles asymptomatiques ou atypiques sont fréquentes et pas toujours diagnostiquées chez la femme enceinte.

L'évolution de l'incidence des RCM (1,1 cas/100 000 naissances vivantes en 1997, 0,4 en 1998, 0,1 cas en 1999 et 1,0 en 2000 et 0,8 en 2001) doit être analysé dans un contexte de participation croissante des médecins au réseau. Au cours de l'année 1997, sur 161 cas qui avaient été déclarés par les laboratoires, 67 femmes avaient contracté la rubéole en cours de grossesse mais n'ont pu être incluses dans l'analyse par manque d'information ou absence de réponse de la part des médecins traitants. En 2001, seules 17 femmes ayant contracté la rubéole en cours de grossesse n'ont pu être incluses dans l'analyse par manque d'information. Par ailleurs, les IMG, témoins d'une bonne surveillance en cours de grossesse mais aussi d'une absence de protection immunitaire des femmes enceintes, représentent des proportions importantes des issues de grossesse des femmes infectées par la rubéole en cours de grossesse (26% en 1997, 12% en 1998, 33% en 1999, 30% en 2000 et 21% en 2001). Elles peuvent correspondre à des cas de rubéole malformative non comptabilisées dans les calculs d'incidence des RCM (Tableau 3). Enfin, en l'absence d'identification d'une séroconversion durant la grossesse, il est probable que des cas de RCM ne sont pas identifiés à la naissance.

En 2001, la proportion des femmes âgées de moins de 30 ans représente 86% des femmes infectées, ce qui témoigne de la persistance de la circulation du virus chez les jeunes adultes, conséquence de l'insuffisance de la couverture vaccinale des enfants (84% à l'âge de 2 ans en 2000 et 90% à l'âge de 6 ans en 1999), induisant une proportion de sujets immuns insuffisante pour interrompre la transmission [3]. Une étude séro-épidémiologique pratiquée en 1998, basée sur des sérums prélevés dans la population générale de 7 pays d'Europe Occidentale, classe la France avec l'Italie, comme

pays à haut niveau de susceptibilité (>10%). Le réservoir de susceptibles est particulièrement important en France parmi les jeunes garçons (14% des 10-14 ans et 21% chez les 15-19 ans) et les jeunes filles (respectivement 17% et 12%) [4]. Ces dernières, proches de l'âge de procréer, font partie des cohortes particulièrement à risque. Elles n'ont pas bénéficié d'une couverture vaccinale élevée dans l'enfance, ont pu échapper au rattrapage à 6 ans ou à l'adolescence et ont grandi dans un environnement où la réduction de l'incidence de la rubéole liée à la vaccination a diminué les occasions de contamination dans l'enfance.

Conclusion

Même si le nombre absolu des RCM identifié chaque année par le réseau de surveillance Rénarub reste faible, leur persistance aujourd'hui, y compris chez des femmes multipares, apparaît difficilement acceptable dans le contexte français. En effet d'une part un vaccin facilement accessible, très efficace et sûr [5], est recommandé depuis près de 30 ans pour les adolescents et est promu activement depuis près de 20 ans pour les nourrissons, d'autre part la vérification de l'immunité anti-rubéoleuse est obligatoire dans le cadre des examens prénuptial et prénatal.

Outre la nécessité d'améliorer rapidement et d'homogénéiser dans l'ensemble du pays la couverture vaccinale des nourrissons, le renforcement du rattrapage de la vaccination des jeunes filles et des femmes en âge de procréer non immunes apparaît prioritaire. A défaut, de nouvelles bouffées épidémiques d'infections rubéoleuses durant la grossesse, responsables d'IMG et surtout de formes malformatives du nouveau-né, sont prévisibles au vu des études sérologiques. La vaccination en post-partum des femmes dépistées séronégatives en cours de grossesse nécessite également d'être pratiquée plus systématiquement par les cliniciens.

Références

1. SIX C, BOURAOUI L, LEVY-BRUHL D et les biologistes du réseau Rénarub - **La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2000.** *Bull Epidemiol Annuel* 2002
2. GRANGEOT-KEROS L, AUDIBERT F - Infections virales et toxoplasmose maternofoetales. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2001 : 59-71.
3. BUSSIERE E. **Principaux indicateurs issus des certificats de santé.** DREES, Document de travail, N°17. Décembre 2000.
4. PEBODY R.G, EDMUNDS W.J, CONYN VAN SPAENDONCK M., *et al.* - **The seroepidemiology of rubella in western Europe.** *Epidemiol. Infect.* 2000; 125 : 347-57.
5. DE VALK H.M, REBIERE I - **Epidémie de rubéole. Evaluation de l'efficacité vaccinale sur le terrain. Ardèche, janvier-mars 1997.** Rapport d'investigation, Réseau National de Santé Publique. Janvier 1998.

Remerciements

Nous tenons à remercier les médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui ont accepté un surcroît de travail pour le recueil des données concernant les mères infectées par la rubéole et leurs enfants et sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible. Nous remercions également les biologistes des laboratoires qui fidèlement nous fournissent les informations nécessaires à l'étude (la liste des correspondants Rénarub est disponible sur www.invs.sante.fr).

Nous tenons tout particulièrement à remercier le Pr Liliane Grangeot-Keros et le Dr Cointe (Hôpital Bécclère, Clamart) ainsi que le Pr Daffos (Institut de Puériculture, Paris) pour leur contribution essentielle à la révision de la définition des cas.

Figure 1 : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives – France métropolitaine, Années 1978-2001 – Réseau Rénarub –

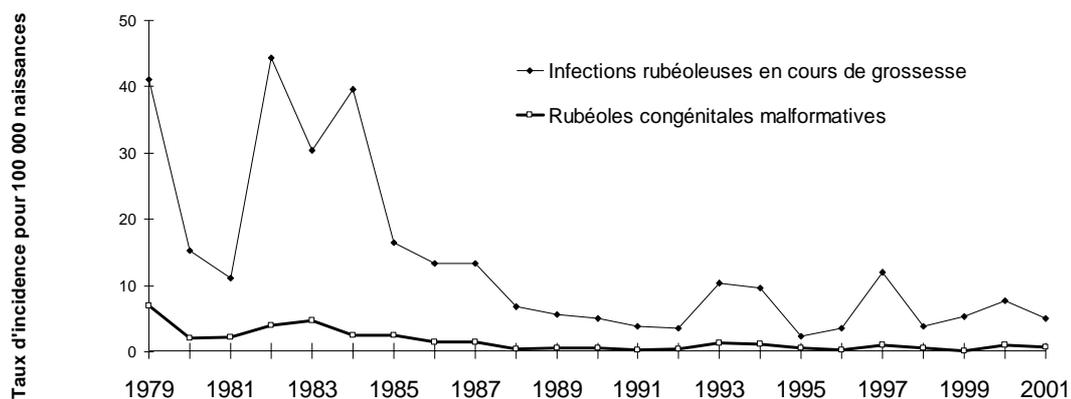


Tableau 1 : Répartition par âge des femmes enceintes infectées par la rubéole - Rénarub, Année 2001 (N=38)

Classes d'âge	Nombre de cas	%	Taux d'infection pour 100 000 NV*
15 – 19 ans	8	21,1	42,1
20 – 24 ans	16	42,1	10,2
25 – 29 ans	9	23,7	3,40
30 – 34 ans	4	10,5	2,0
35-39 ans	1	2,6	5,1
Total	38	100,0	5,0

* NV = naissances vivantes

Tableau 2 : Issue de la grossesse en fonction du terme au moment de l'infection rubéoleuse - Rénarub, Année 2001 (N=38)

Terme au moment de l'infection	Grossesse poursuivie	Interruption de grossesse	Avortement spontané	Total
Périsconceptionnelle	1	-	1	2
< 12 SA*	7	7	-	14
12 – 18 SA	10	1	1	12
> 18 SA	10	-	-	10
Total	28	8	2	38

* SA = Semaine d'aménorrhée

Tableau 3 : Etat clinique des nouveau-nés et fœtus en fonction de l'issue de grossesse [primo-infections (n=27 certaines et 6 probables) et infections (n=1 certaine et 4 probables)] Rénarub, Année 2001 (N=38)

Issue de la grossesse	Présence de malformations		Absence de malformations			Inconnu	Total
	RCM	Infection probable	Infection certaine	Absence d'infection	Infection inconnue		
Accouchement	6	-	11	8	3	-	28
Interruption de grossesse	-	1	3	-	-	4	8
Avortement spontané	-	1	-	-	-	1	2
Total	6	2	14	8	3	5	38