

Surveillance de la rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2002 à travers le réseau Rénarub

Isabelle Parent du Châtelet, Laurence Bouraoui, Caroline Six, Daniel Lévy-Bruhl,
Institut de veille sanitaire et les biologistes du réseau Rénarub

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 sur cette période 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 triple associée 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 cas pour 100 000 NV en 1992. Cependant, en 1993-1994, en 1997 et en 2000, le réseau Rénarub a mis en évidence des recrudescences de l'incidence des infections rubéoleuses durant la grossesse avec des taux respectifs de 10,1, de 12,0 et de 7,8 pour 100 000 NV [2]. Cet article présente les résultats de cette surveillance pour l'année 2002.

Matériel et méthodes

Le réseau Rénarub

Le réseau Rénarub regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) répertoriés qui font la recherche des IgM antirubéoleuses. En 2002, l'effectif du réseau était de 289

laboratoires. Par rapport à l'année précédente, 12 laboratoires n'effectuant plus la recherche des IgM anti-rubéoleuses ont quitté le réseau et 29 l'ont rejoint. Parmi ces 289 laboratoires, 102 (35%) sont hospitaliers et 187 (65%) sont privés. Les laboratoires situés en France métropolitaine sont au nombre de 278 et couvrent l'ensemble du territoire national.

Le recueil de l'information se fait à deux 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

L'inclusion concerne toute femme enceinte pour laquelle des IgM spécifiques ont été détectées au cours de l'année 2002 et/ou tout nouveau-né ou fœtus avec un diagnostic d'infection rubéoleuse 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 également incluses dans l'analyse.

Définitions de cas

Chez la femme enceinte

En l'absence de vaccination récente,

Une *primo-infection rubéoleuse certaine* est définie par au moins un des points suivants : 1) ascension des

IgG ou séroconversion et mise en évidence d'IgM supérieurs 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) faible avidité des IgG [3]; 3) présence d'IgM spécifiques dans le sang fœtal ; 4) détection du génome viral par PCR dans le liquide amniotique ; 4) 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, l'absence d'IgA permettant 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 la séroconversion et la mise en évidence d'IgM supérieurs au seuil de positivité associées à la présence d'une éruption cutanée datée. Une **réinfection probable** se définit par l'existence d'une immunité antérieure certaine et l'ascension des IgG (avec ou sans IgM). 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) ascension des IgG ; 2) présence d'IgG et d'IgM supérieurs au seuil de positivité. Une **réinfection possible** se définit par l'existence d'une immunité antérieure certaine et la présence d'un contage rubéoleux. Une **infection possible** est définie lorsque les informations recueillies ne permettent pas de distinguer entre une primo-infection possible et une réinfection possible.

Chez l'enfant ou le fœtus en cas d'interruption de grossesse

Une **rubéole congénitale malformative** (RCM) ou **rubéole malformative** (RM) 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 fœtal ou à la naissance) ou à la détection du génome viral dans le liquide amniotique ou à la détection du génome viral dans un prélèvement d'anatomo-pathologie en cas d'interruption de grossesse.

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

Résultats

Participation des laboratoires

En 2002, le taux de participation des laboratoires en France Métropolitaine sollicités était de 100% (n=278 / 278).

Le taux de participation des médecins était également de 100% (il n'y a eu aucun dossier sans réponse de médecin).

Cas recensés en 2002 et incidences

En 2002, 140 infections rubéoleuses ont été signalées par les laboratoires et 21 cas répondaient aux définitions d'un cas certain ou probable. Parmi ces cas retenus, il y avait 14 primo-infections certaines, 5 primo-infections probables et 2 réinfections probables.

Parmi ces 21 femmes, une femme a donné naissance à un enfant atteint de RCM et 11 ont subi une interruption médicale de grossesse (IMG). Dans le cas des IMG, un fœtus était atteint d'une RM.

Les 119 cas non retenus ont été exclus de l'analyse pour les motifs suivants : primo ou réinfections possibles (11), perdues de vue (9), absence de grossesses (64), immunité rubéoleuse ancienne (26), immunité post-vaccinale (8), infection antéconceptionnelle (1).

Ainsi, l'incidence annuelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine par Rénarub en 2002 est de 1,84 (si on ne tient compte que des cas certains) ou de 2,75 pour 100 000 naissances vivantes (si on ajoute les cas probables) et celle des RCM de 0,13 /100 000 naissances vivantes [Naissances en 2002 – Données provisoires Insee].

Caractéristiques des femmes enceintes infectées :

L'âge moyen, connu pour 20 femmes, est de 25 ans [extrêmes de 18 à 35 ans] alors que l'âge moyen à la maternité dans la population générale en France est de 29,4 ans (Source : Insee 2002).

La proportion des femmes âgées de moins de 20 ans est de 10 %, ce qui représente un taux d'infection de 10,5 /100 000 naissances vivantes dans cette classe d'âge (tableau 1). Le pays de naissance est connu pour 16 femmes parmi lesquelles 15 femmes sont nées en France métropolitaine. Parmi les femmes dont les antécédents obstétricaux sont connus (17/21), 4 (23%)

avaient au moins eu une grossesse antérieure. Parmi les femmes dont le statut vaccinal était connu (16/21), 2 avaient été vaccinées avant leur grossesse.

Tableau 1 : Répartition par âge des femmes enceintes infectées par la rubéole, France métropolitaine, 2002 – Réseau Rénarub (N=20)

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

* NV=naissances vivantes

Caractéristiques des infections rubéoleuses en cours de grossesse :

Terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle (tableau 2) : Il est connu pour 20 femmes. L'infection est survenue avant la 12^{ème} SA chez 9 femmes (45%), entre 12 et 18 SA chez 9 femmes (45%) et après 18 SA chez 2 femmes (10%).

Description clinique :

Issues des grossesses : Dix grossesses ont été poursuivies (48%) et 11 ont été interrompues (52%). Les interruptions médicales de grossesse (IMG) ont été pratiquées entre 18 et 33 SA (médiane à 23 SA) chez 7 femmes pour lesquelles le terme au moment de l'infection était inférieur à 12 semaines et 4 femmes pour lesquelles le terme au moment de l'infection était entre 12 et 18 semaines. Parmi les 10 femmes ayant accouché, 2 femmes ont été infectées avant 12 SA, 5 entre 12 et 18 SA et 2 après 18 SA. Le terme de l'infection est inconnu pour une femme (tableau 2).

Tableau 2 : Issue de la grossesse en fonction du terme au moment de l'infection rubéoleuse - Rénarub, Année 2002 (N=21)

Terme au moment de l'infection	Grossesse poursuivie	Interruption de grossesse	Total
périsconceptionnelle	0	0	0
< 12 SA*	2	7	9
12 – 18 SA	5	4	9
> 18 SA	2	-	2
Imprécis ou indéterminé	1	-	1
Total	10	11	21

* SA = Semaine d'aménorrhée

Etat clinique et sérologique ou virologique des nouveau-nés (tableau 3) : Parmi les 10 nouveau-nés, 1 était atteint de RCM (terme de survenue de l'infection maternelle inconnu). Neuf ne présentaient pas de malformations décelables à la naissance, le diagnostic biologique d'infection était négatif pour 5 d'entre eux et non pratiqué pour 4 d'entre eux.

Tableau 3 : Etat clinique des nouveau-nés et fœtus en fonction de l'issue de grossesse [primo-infections (14 certaines et 5 probables) et ré-infections (2 probables)] et du statut infectieux de l'enfant ou du fœtus - Rénarub, Année 2002 (N=21)

Issue de la grossesse	Présence de malformations		Absence de malformations		Etat clinique inconnu	Total
	RCM/RM	Infection certaine	Absence d'infection	Infection inconnue	Infection certaine	
Accouchement	1	-	5	4	-	10
Interruption de grossesse	1	5	-	-	5	11
Total	2	5	5	4	5	21

Etat clinique et sérologique ou virologique des fœtus : Parmi les 11 IMG, 1 fœtus présentait des signes de rubéole malformative, et parmi les 10 autres infections certaines, 5 ont bénéficié d'un examen anatomo-pathologique qui n'a pas révélé d'anomalie.

Pratique médicale en cas d'infection rubéoleuse : Un diagnostic anténatal (par amniocentèse) a été réalisé chez 81% des femmes (17/21). Sur les 11 PCR positives, aucune grossesse n'a été poursuivie et 11 IMG ont été pratiquées (un fœtus porteur d'une rubéole malformative). Toutes les 6 grossesses pour lesquelles le diagnostic anténatal était négatif ont été poursuivies (6 nouveau-nés normaux à l'examen clinique dont 4 ont eu des prélèvements à la naissance qui se sont révélés négatifs). Quatre femmes n'ont pas eu de diagnostic prénatal et ont poursuivi leur grossesse (naissance d'un enfant atteint de RCM pour lequel le diagnostic d'infection maternelle a été fait rétrospectivement après la naissance).

Cas évitables par la vaccination en post-partum

Parmi les 4 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure (jusqu'à 2), 3 avaient de manière certaine des antécédents obstétricaux en France. Parmi ces 3 femmes, 1 avait une sérologie négative antérieure et 2 n'avaient pas de sérologie antérieure connue. Aucune de ces 4 femmes n'avait été vaccinée au préalable. Si elles l'avaient été au décours d'une grossesse antérieure, 3 infections ayant conduit à 3 IMG auraient très certainement été évitées.

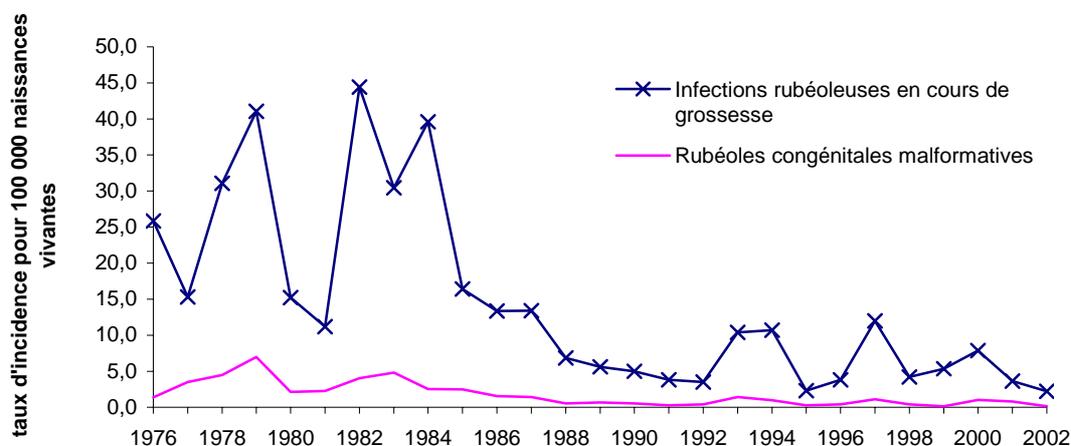
Discussion

Le nombre de laboratoires faisant partie de Rénarub a considérablement augmenté ces deux dernières années suite à une enquête réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire en 2002 auprès des laboratoires recensés par l'AFSSAPS. Il est ainsi passé de 133 LABM pour l'étude portant sur l'année 2000, à 272 pour l'année 2001 et 289 pour l'année 2002, rendant le réseau quasi-exhaustif. Le taux de participation de ces laboratoires en France Métropolitaine et le taux de participation des médecins pour documenter les cas notifiés sont restés stables et ont été de 100% chacun en 2002 (respectivement 100% et 99% en 2001).

De nouvelles définitions de cas ont été élaborées en 2001 incluant notamment la mesure de l'index d'avidité des IgG [3] et ont introduit la notion de cas probables. En 2002, parmi les 21 cas

d'infections rubéoleuses (dont 14 primo-infections certaines), 3 n'auraient pas été retenus avant 2001. L'analyse des tendances en 2002 (figure 1) a été effectuée en excluant ces 3 cas et en prenant en compte les 14 cas certains et les 4 cas probables qui auraient été considérés comme certains dans l'ancienne classification de cas.

Figure 1 : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives – France métropolitaine, Années 1976-2002 – Réseau Rénarub -



Depuis 20 ans, et malgré trois recrudescences en 1993-94, 1997 et 2000, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse a considérablement diminué et le taux d'incidence observé en 2002 est inférieur à 3 cas pour 100 000 naissances vivantes. Cependant, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse identifiées par Rénarub peut être sous-estimée car les rubéoles asymptomatiques ou atypiques sont fréquentes et ne sont pas toujours diagnostiquées chez la femme enceinte.

L'évolution du taux d'incidence des RCM depuis 1976 doit être analysée en prenant en compte la participation croissante des médecins et la diminution de la proportion des cas déclarés par les laboratoires qui sont insuffisamment documentés ou perdus de vue (41% en 1997, 10% en 2001 et 6% en 2002). Ainsi, on peut supposer, au vu des données, qu'avant 2000, le nombre de cas de RCM

a été sous-estimé. De plus, l'augmentation du nombre d'IMG liées à une infection au cours de la grossesse, témoignant d'une absence de protection immunitaire des femmes mais aussi d'une meilleure surveillance par le diagnostic anténatal (26% en 1997, 12% en 1998, 33% en 1999, 30% en 2000, 21% en 2001 et 54% en 2002), explique en partie la baisse de l'incidence des RCM puisque les RM ayant conduit à une IMG ne sont pas comptabilisées. Enfin, en l'absence d'identification d'une séroconversion durant la grossesse, il est possible que des cas de RCM ne soient pas identifiées à la naissance.

Les taux d'infection pour 100 000 naissances vivantes sont plus élevés chez les femmes de moins de 20 ans, ce qui témoigne, comme pour les années précédentes, d'une persistance de la circulation du virus chez les adultes jeunes. La vaccination généralisée des nourrissons, ayant entraîné un ralentissement de la circulation du virus et une diminution du taux d'immunisation « naturelle » des enfants non vaccinés, a progressivement constitué un réservoir de susceptibles chez les adolescents et les jeunes adultes [4]. La couverture vaccinale étant encore très insuffisante [5] pour interrompre la transmission du virus (84% à 2 ans en 2001 et 92% à 3-4 ans et 94% à 6 ans), l'accumulation de sujets susceptibles est propice à la survenue d'épidémies. Cette situation représente ainsi un risque d'infection pour les femmes en âge de procréer non immunes.

Conclusions

Même si l'incidence de la rubéole congénitale est inférieure à 1 cas pour 100.000 naissances vivantes en France, le virus continue de circuler avec depuis une dizaine d'année des pics d'incidence des infections rubéoleuses tous les 3-4 ans. Compte-tenu des mesures de Santé Publique en vigueur pour éviter les infections maternofoetales, la survenue de dizaines de cas chaque année, est difficilement acceptable non seulement en raison du risque de RCM mais aussi par rapport aux conséquences sur l'issue des grossesses. En effet, il existe d'une part un vaccin efficace [6], sûr et accessible recommandé depuis plus de 30 ans pour les adolescentes et promu depuis 20 ans pour les nourrissons et d'autre part une politique de contrôle de l'immunité anti-rubéoleuse en prénuptial et en prénatal.

Les efforts visant à augmenter les niveaux de couverture vaccinale doivent être poursuivis particulièrement

auprès des adolescentes et des jeunes femmes en âge de procréer non immunes. La vaccination en cas de sérologie prénatale négative ou si l'immunité est inconnue doit être appliquée immédiatement après l'accouchement avant la sortie de maternité.

Références

1. Rebière I, Fourquet F, Jacob S. Epidémiologie de la rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né, situation en France de 1976 à 1995. Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, France. Mai 1998.
2. Six C, Bouraoui L, Lévy-Bruhl D. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine : les données 2001 du réseau Rénarub. BEH n°21/2003.
3. Grangeot-Keros L, Audibert F. Infections virales et toxoplasmoses maternofoetales. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS ; 2001 :59-71.
4. Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn Van Spaendonck M et al. The seroepidemiology of rubella in Western Europe. Epidemiol Infect 2002.
5. Antona D, Bussière E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. BEH n°36/2003.
6. De Valk HM, Rebière I. Epidémie de rubéole. Evaluation de l'efficacité vaccinale sur le terrain. Ardèche, janvier-mars 1997. Rapport d'investigation, Réseau National de Santé Publique.

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.gouv.fr).

Nous remercions également le Professeur Liliane Grangeot-Keros (Hôpital Bécclère, Clamart) pour sa relecture et ses conseils.

