

8 avril 2008 / n° 14-15

Numéro thématique - Infections congénitales et transmises de la mère à l'enfant en France : des progrès notables en lien avec les actions de prévention***Special issue - Congenital and mother-to-child transmitted infections in France: contribution to surveillance and assessment of the impact of prevention actions***

p.97 **Éditorial - Contribution de la surveillance à l'évaluation de l'impact des actions de prévention**

Editorial - Surveillance contribution in assessing the impact of prevention actions

p.98 **Sommaire détaillé**

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue:* Jean-Claude Desenclos, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France et pour le comité de rédaction du BEH : Christine Chan-Chee, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial

Contribution de la surveillance à l'évaluation de l'impact des actions de prévention

Surveillance contribution in assessing the impact of prevention actions

Jean-Claude Desenclos, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Ce numéro du BEH est consacré à l'épidémiologie des infections acquises pendant la grossesse ou lors de l'accouchement en France. Qu'elles soient virales, bactériennes ou parasitaires, leurs conséquences peuvent être dramatiques pour le fœtus ou le nouveau-né. Leur diagnostic est aussi une source d'anxiété majeure pour les mères et peut conduire à des interruptions volontaires non justifiées. Selon l'infection et sa physiopathologie, l'expression pour le fœtus ou le nouveau-né inclut la mort *in utero*, des infections graves à la naissance, des malformations congénitales et des manifestations cliniques à distance. Cependant, l'infection peut aussi être asymptomatique.

Face à la gravité de ces infections, des stratégies de prévention efficaces ont été développées et mises en œuvre, certaines de longue date et d'autres plus récemment. Elles varient fortement selon la nature de l'infection : maîtrise de la contamination alimentaire au niveau de la production et de la chaîne alimentaire et hygiène alimentaire pendant la grossesse (listérose et toxoplasmose), dépistage, traitement et prophylaxie spécifiques lors de la grossesse ou de l'accouchement (syphilis, toxoplasmose, VIH, streptocoque B, hépatite B...), vaccination contre la rubéole des enfants, des adolescentes et des jeunes femmes non immunes.

L'application large de ces stratégies devrait donc permettre d'en réduire fortement l'impact sur la santé du nouveau-né. Le succès dépend de la capacité du système de prise en charge de la maternité à les intégrer en routine, de l'adhésion large des professionnels de santé impliqués, de l'information et de l'adhésion des futurs parents et des femmes enceintes. La complexité et l'hétérogénéité de ces infections sont, cependant, un handicap dans la mesure où les messages et les interventions préventives diffèrent selon l'infection. Leur évaluation est importante pour estimer leur impact, identifier les éventuelles barrières à leur application et les ajuster.

Cinq des huit articles publiés ici contribuent à l'évaluation des mesures prises. Les approches méthodologiques utilisées sont variées : enquêtes répétées associées à l'estimation de l'évolution de l'incidence et de la prévalence par modélisation (toxoplasmose), cohorte des femmes enceintes infectées par le VIH, et systèmes de surveillance (rubéole congénitale malformatrice, listérose, infections néonatales à streptocoque B). Ces articles indiquent une nette amélioration et rendent compte de l'impact très positif des interventions : division par 10 de la transmission mère-enfant du VIH (Warszawski *et al.*) grâce au dépistage prénatal et la prophylaxie antivirale ; division par 20 en 10 ans des infections rubéoleuses durant la grossesse ; division par 10 en 20 ans de la listérose materno-néonatale ; division de plus de moitié des infections néonatales précoces à streptocoque B parallèlement à la mise en place par la quasi-totalité des maternités d'un protocole de dépistage et d'antibio-prophylaxie *per partum*. Pour la syphilis congénitale il s'agissait, dans un contexte de recrudescence de la syphilis, d'en estimer un éventuel impact sur les formes congénitales. Le nombre de diagnostics probables identifiés, bien que très faible, suggère des opportunités manquées de détection et traitements prénatals.

La prévalence et l'incidence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer sont à la baisse avec, certes, une hétérogénéité géographique. Cette évolution pourrait résulter à la fois du fait que la viande ovine est moins souvent contaminée et de l'amélioration de l'hygiène alimentaire. Cependant, avec la baisse de la prévalence, le nombre de femmes enceintes susceptibles augmente, faisant craindre l'augmentation des infections acquises pendant la grossesse et des formes congénitales. Cette crainte serait fondée si la prévalence chez les femmes en âge de procréer baissait (et le nombre de susceptibles augmentait) plus vite que l'incidence ! L'article de Berger *et al.* indique que la prévalence baisse plus rapidement que l'incidence chez les femmes âgées de 30 ans et plus, alors que c'est l'inverse avant cet âge. Une évaluation de l'impact de cette dynamique complexe sur la toxoplasmose congénitale est donc nécessaire. Celle-ci n'étant pas disponible, une surveillance de la toxoplasmose congénitale a été mise en place. L'article de King *et al.* en décrit la construction qui a nécessité un travail de faisabilité approfondi. Lors de celui-ci le nombre de diagnostics d'infection congénitale à toxoplasme a été estimé à 243 en France en 2003.

Le cytomégalovirus (CMV) est la cause la plus fréquente d'infections congénitales dans les pays industrialisés. En l'absence de traitement prénatal validé, le dépistage prénatal n'est pas recommandé. L'importance des infections à CMV était jusqu'à présent mal documentée. L'étude rapportée ici comble ce déficit et estime que chaque année 545 primo-infections maternelles et 277 infections congénitales à CMV sont diagnostiquées en France métropolitaine. Ceci n'est pas en faveur d'un poids des infections congénitales plus important pour la santé publique que celui considéré lors de l'expertise qui avait conclu en défaveur du dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse.

Bien que plusieurs infections n'aient pas été traitées (hépatites B et C, infections à *Escherichia coli*...), ce numéro du BEH actualise largement l'évolution des infections acquises lors de la grossesse ou de l'accouchement en France. Pour pérenniser les progrès importants, il sera nécessaire de maintenir voire améliorer le haut niveau de prévention déjà achevé. Des progrès semblent encore possibles pour la vaccination contre la rubéole, la séro vaccination des nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B, l'accès précoce à la prise en charge spécialisée du VIH pendant la grossesse, notamment pour les migrantes d'Afrique subsaharienne, la syphilis pré natale et, pour la listérose et la toxoplasmose, de l'information diététique pendant la grossesse.

Sommaire

- p.98 **Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention – Résultats de l'Enquête périnatale française ANRS-EPF / Mother-to-child HIV transmission in France: major impact of prevention strategies – Results from the French Perinatal Cohort ANRS EPF**
- p.102 **Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006 / Rubella detected in pregnant women and newborns in France: 10 years surveillance data from the Renarub laboratory network, 1997-2006**
- p.107 **La listérose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006**
Pregnancy associated and neonatal listeriosis in France: trend from 1984 to 2006
- p.110 **Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité / Neonatal group B streptococcus infections in France: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards**
- p.114 **Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ?**
How many cases of congenital syphilis were there in the French National Hospital Database in France in 2004?
- p.117 **Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003**
Toxoplasmosis in pregnant women in France: trends in seroprevalence and incidence, and associated factors, 1995-2003
- p.122 **La toxoplasmose congénitale : mise en place d'un dispositif de surveillance en France**
Congenital toxoplasmosis: implementation of a surveillance system in France
- p.124 **Enquête sur les infections maternofoetales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005 / Epidemiology of materno-fetal CMV infections detected during pregnancy or at birth in mainland France, November 2004-January 2005**

Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention – Résultats de l'Enquête périnatale française ANRS-EPF

Josiane Warszawski (warszaws@vjf.inserm.fr)^{1,2,3}, Roland Tubiana⁴, Jérôme Le Chenadec¹, Jean Paul Teglas¹, Albert Faye⁵, Catherine Dollfus⁶, Nelly Briand¹, Carine Jasseron², Christine Rouzioux⁷, Stéphane Blanche⁷, Laurent Mandelbrot⁸

1 / Inserm Ined U822, Le Kremlin-Bicêtre, France 2 / Université Paris-sud, Le Kremlin-Bicêtre, France 3 / Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France 4 / Hôpital La Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France
5 / Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, France 6 / Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France 7 / Hôpital Necker, APHP, Paris, France 8 / Hôpital Louis Mourier, APHP, Colombes, France

Résumé / Abstract

En France, le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant était de 17 % avant 1994, en l'absence de prophylaxie antirétrovirale disponible. Il est passé à 1,6 % [IC 95 % : 1,3-2,0] entre 1997 et 2004, à l'ère des multithérapies puissantes et atteignait 0,4 % [0,1-0,9] lorsque la charge virale proche de l'accouchement était inférieure à 50 cp/mL. Trois facteurs de risque indépendants sont fortement liés à cette transmission « résiduelle » depuis 1997 : le terme gestationnel à l'accouchement (risque 6 fois plus élevé pour les grands prématurés que pour les enfants nés à terme), la charge virale en fin de grossesse (augmentation surtout importante au-delà de 10 000 cp/mL), et la durée des antirétroviraux pendant la grossesse (*antepartum*). Pour les 10 % de femmes en échec virologique à l'accouchement (>10 000 cp/mL), une première consultation tardive en maternité et l'absence de perfusion *per partum* de zidovudine sont associés à un risque accru de transmission. Dans la situation heureusement majoritaire des femmes accouchant à terme avec une charge virale bien contrôlée (<400 cp/mL), le seul facteur significativement associé au risque de transmission est la durée des antirétroviraux administrés pendant la grossesse, le taux diminuant de manière linéaire avec l'augmentation de cette durée.

Mother-to-child HIV transmission in France: major impact of prevention strategies – Results from the French Perinatal Cohort ANRS EPF

In France, the rate of mother-to-child HIV1 transmission (MTCT) was 17% prior to 1994, due to the absence of antiretroviral prophylaxis. It reached 1.6% (95% CI: 1.3-2.0) between 1997 and 2004, in the HAART era, and was as low as 0.4% (5/1338; 95% CI, 0.1-0.9) with maternal HIV-1 RNA level at delivery below 50 copies/mL. Three risk factors were independently associated with residual transmission since 1997: gestational age (6 fold increase for severe premature delivery compared with term births), viral load at delivery (10 times higher when viral load was above rather than below 10,000 c/mL), and duration of antiretroviral therapy during pregnancy (antepartum). In case of virological failure (>10 000 copies/mL), which concerned 10% of mothers, late booking at maternity and lack of intrapartum zidovudine infusion were associated with higher MTCT rate. In most case, mothers luckily delivered with well controlled viral load, <400 copies/mL, and only duration of antenatal therapy was associated with transmission, increasing duration being related with a linear decreasing transmission rate.

Mots clés / Key words

VIH, prévention, transmission mère-enfant, épidémiologie, cohorte / HIV, prevention, mother-to-child transmission, epidemiology, cohort

Introduction

La diffusion dans les pays industrialisés de stratégies préventives très efficaces est à l'origine d'une diminution spectaculaire du taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Ce taux est passé de 20 % avant 1994 à moins de 2 % actuellement en Europe et aux États-Unis [1-4]. Dès 1994, un essai américano-français avait démontré l'efficacité préventive d'une thérapie antirétrovirale (ART) par monothérapie de zidovudine, un inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase (NRTI), administré pendant la grossesse [5]. Les combinaisons antirétrovirales puissantes (cART) disponibles et utilisées à partir de 1996 ont diffusé progressivement pour être préconisées depuis 2004 en France à toutes femmes enceintes séropositives, au plus tard au début du troisième trimestre de grossesse en l'absence d'indications thérapeutiques pour elles-mêmes. Une prophylaxie antirétrovirale est également administrée pendant le travail, sous forme de perfusion de zidovudine, et par voie orale pendant six semaines chez le nouveau-né. L'allaitement maternel est proscrit. La césarienne programmée, dont l'effet protecteur avait été établi chez les femmes recevant une monothérapie d'AZT [6], a été recommandée à partir de 1997, mais ses indications se sont restreintes depuis 2002 aux femmes n'ayant pas reçu de combinaisons antirétrovirales puissantes pendant la grossesse ou dont la charge virale reste mal contrôlée à l'accouchement. Les recommandations du groupe d'experts sont publiées régulièrement [7].

Notre objectif est de décrire l'évolution du taux de transmission mère-enfant du VIH en France, en fonction de l'évolution du profil des mères et des stratégies de prévention, à partir des données de l'Enquête périnatale française (EPF-ANRS CO1/10/11). EPF est l'une des plus anciennes cohortes de couples mère-enfant dans ce domaine, la seule en France et la plus large à l'échelle internationale.

Matériel et méthodes

L'Enquête périnatale française (EPF-Cohorte ANRS CO1/10/11)

L'EPF est une cohorte prospective multicentrique, coordonnée dans l'unité Inserm U822, qui inclut depuis 1985 toutes les femmes enceintes infectées par le VIH-1 et/ou le VIH-2 prises en charge pendant la grossesse ou à l'accouchement dans une centaine de maternités en France. Chaque année, l'exhaustivité des inclusions est vérifiée par une visite sur site, montrant un taux de refus de participation de l'ordre de 3 %. Un questionnaire standardisé est rempli à l'issue de la grossesse par les cliniciens, avec un volet maternel et obstétrical et un volet pédiatrique, puis tous les six mois jusqu'à deux ans pour les enfants non infectés et 18 ans pour les enfants infectés. Le diagnostic précoce de l'infection repose sur une recherche positive du virus par biologie moléculaire ou culture virale, confirmée par un deuxième prélèvement. L'absence d'infection est affirmée par deux recherches virales négatives réalisées au moins un mois après l'arrêt du

traitement prophylactique. Une sérologie, ininterprétable avant l'âge de 18 mois, est effectuée systématiquement à la fin du suivi des enfants non infectés. Le nombre d'inclusions annuelles est passé de 331 en 1990 à 574 en 1997 pour atteindre plus de 1 000 à partir de 2003. Au total, 12 177 inclusions de femmes enceintes, dont 582 dans les DOM TOM, ont été notifiées. Le nombre total d'enfants infectés était de 553. Depuis 2005, les sites de France métropolitaine ayant un fort recrutement (un tiers de sites représentant deux tiers des inclusions) participent à un volet plus détaillé avec un monitorage plus intensif. Il faut trois à quatre ans environ pour centraliser, saisir et monitorer l'ensemble des questionnaires de suivi. Le retour des questionnaires vers le centre coordinateur est plus rapide pour les enfants infectés. Nous présentons ici les évolutions parmi les 10 317 mères incluses entre 1985 et 2004, pour lesquelles l'ensemble des questionnaires sont disponibles, ainsi que les tendances qui se dégagent pour l'année 2005 à partir de 697 questionnaires monitorés dans les sites à fort recrutement.

Résultats

Évolution des caractéristiques sociodémographiques et obstétricales des femmes enceintes séropositives (figure 1)

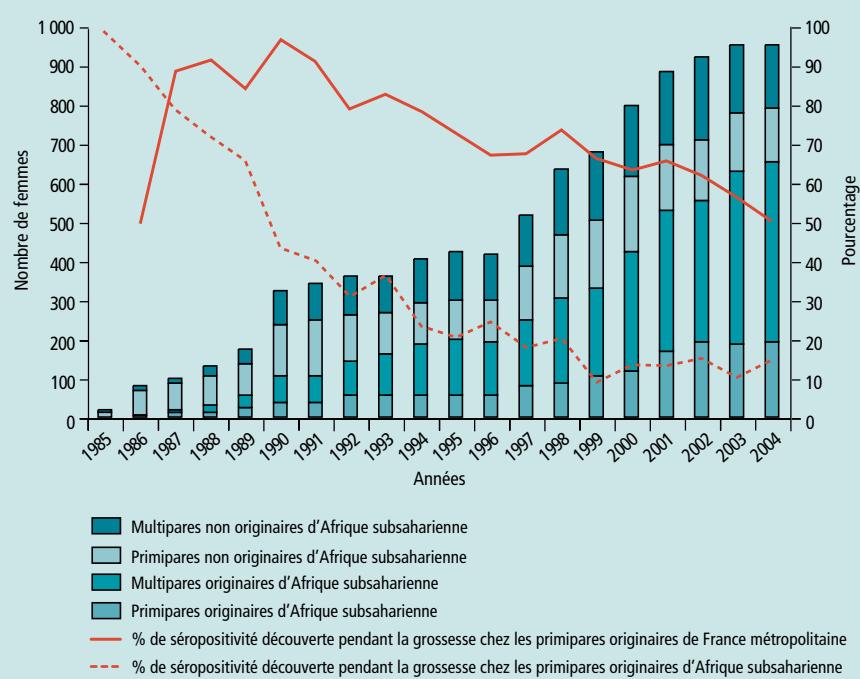
Le profil s'est fortement modifié avec une nette diminution des consommatrices de drogues intraveineuses (12 % avant 1990 ; 1 % en 2004) et une proportion croissante de femmes originaires d'Afrique subsaharienne (23 % avant 1990 ; 65 % en 2004), expliquant en partie l'augmentation des

multipares (29 % avant 1990 ; 72 % en 2004). Un tiers des femmes incluses dans EPF en 2004 l'avait déjà été à l'occasion d'une autre grossesse. L'âge à la première grossesse a reculé (médiane de 24 ans avant 1990, 29 ans en 1997 et 30 ans en 2004), et 23 % des primipares avaient 35 ans ou plus en 2004, alors que cette proportion n'était que de 9 % en 1997. L'infection à VIH2 est très minoritaire (4 % dont 324 porteuses exclusives et 117 coinfestées VIH-1 et VIH-2). La proportion de femmes découvrant leur séropositivité pendant la grossesse a diminué, mais concernait 51 % des femmes primipares originaires d'Afrique subsaharienne en 2004. Depuis 1997, une proportion relativement stable (12 à 14 %) de femmes ont eu leur première consultation dans la maternité d'inclusion au cours du troisième trimestre de grossesse, un peu plus fréquemment chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne (14,1 % vs 9,8 % ; p<0,001). La description préliminaire des données disponibles en 2005 confirme ces tendances : 66 % de femmes originaires d'Afrique subsaharienne, un quart de primipares (28 %) d'âge médian 30 ans. Parmi les femmes primipares originaires d'Afrique subsaharienne, 38 % ont découvert leur séropositivité pendant la grossesse.

Évolution des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant (figure 2)

Parmi les femmes incluses dans EPF, la diffusion de la monothérapie de zidovudine a été très rapide, passant de 66 % en 1994 à 85 % l'année suivante. Dès 1997, 93 % des femmes recevaient des ART

Figure 1 Nombre de femmes infectées par le VIH accouchant en France métropolitaine et proportion de découvertes de séropositivité pendant la grossesse – EPF 1985-2004
Figure 1 Number of HIV infected women giving birth in mainland France and rate of seropositive discoveries during pregnancy – ANRS-EPF 1985-2004



pendant la grossesse (*antepartum*), 97 % en 2004, la prescription de cART, définie par une combinaison de trois molécules au moins, augmentant de 3 % à 76 % au cours de la même période. En 2004, une thérapie antirétrovirale était en cours dès le début de la grossesse pour un tiers des femmes. Elle était initiée au premier ou deuxième trimestre pour 42 % d'entre elles et au troisième trimestre pour le quart restant. Environ 10 % des femmes ont accouché sous monothérapie de zidovudine, 12 % sous bithérapie et le reste sous cART. Un inhibiteur de protéase (IP) était administré chez 60 % des femmes. La proportion de charge virale indétectable en fin de grossesse (<400 cp/mL) a augmenté parallèlement de 47 % en 1997 à 77 % en 2004. En revanche, le nombre de CD4 en fin de grossesse est resté stable (66 % au-dessus de 350 cellules/mm³ et 11 % en-dessous de 200). L'accouchement par césarienne programmée a augmenté à partir de 1997 pour atteindre un pic en 2001 (54 %) et diminuer ensuite (42 % en 2004). Un accouchement par voie basse était cependant rapporté chez 28 % des femmes dont la dernière charge virale était supérieure à 1 000 copies/mL. La majorité des femmes a reçu une perfusion de zidovudine en *perpartum* (94 % à partir de 2000) et quasiment tous les nouveau-nés une prophylaxie postnatale (dont 90 % par zidovudine depuis 2000). L'allaitement est exceptionnel (moins de 1 % dès 1994).

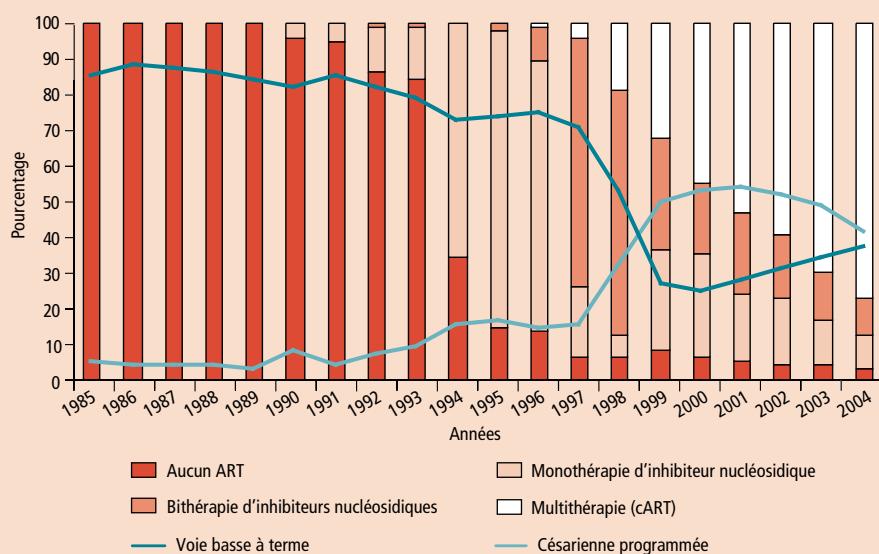
Les données de 2005 confirment la diffusion massive des multithérapies puissantes, l'administration de cART concernant 92 % des femmes. Pour les femmes dont la charge virale était mesurée à l'accouchement, celle-ci était indétectable dans 80 % des cas, et en-dessous de 400 copies/mL pour 92 % d'entre elles. Un tiers des femmes a accouché par césarienne programmée et 46 % par voie basse, ce pourcentage étant le même pour les femmes dont la charge virale était inférieure à 400 copies/mL.

Évolution du taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant (figure 3)

Lorsqu'on exclut la minorité de femmes allaitantes, le taux de transmission du VIH-1 est passé de 17,2 % [IC 95 % : 15,2-19,4] entre 1990 et 1993 à 6,8 % [IC 95 % : 5,5-8,4] entre 1994 et 1996, pour atteindre 1,6 % [IC 95 % : 1,3-2,0] entre 1997 et 2004. Parmi les 21 femmes allaitantes au cours de cette dernière période, le taux était de 25,0 % [IC 95 % : 5,5-57,2].

Entre 1994 et 1996, le taux de transmission était 2 fois moins élevé chez les femmes recevant une prophylaxie *antepartum* (5,7 % ; [IC 95 % : 4,4-7,3]) que chez les autres, très minoritaires (12,3 % ; [IC 95 % : 8,0-17,8]), période pendant laquelle cette prophylaxie consistait presque exclusivement en une monothérapie de zidovudine. Entre 1997 et 2004, ce taux était 8 fois moins élevé chez les premières (1,3 % ; [IC 95 % : 1,0-1,7]) que chez les secondes (10,6 % ; [IC 95 % : 6,5-16,1]) ; p<0,001.

Figure 2 Évolution de la distribution des traitements antirétroviraux pendant la grossesse et du mode d'accouchement (femmes enceintes séropositives – ANRS EPF, France, 1985-2004)
Figure 2 Trends in the distribution of antiretroviral treatments during pregnancy and of delivery mode (seropositive pregnant women – ANRS-EPF, France, 1985-2004)



Au total, parmi les 5 271 enfants non allaités, nés entre 1997 et 2004 en France métropolitaine, avec un statut VIH déterminé, et dont la mère avait reçu une thérapie antirétrovirale pendant la grossesse, 67 enfants se sont avérés infectés (tableau), soit un taux de transmission « résiduelle » à l'époque des multithérapies puissantes de 1,3 % [IC 95 % : 1,0-1,6]. Ce taux atteignait 0,4 % [0,1-0,9] lorsque la charge virale proche de l'accouchement était inférieure à 50 cp/mL.

Facteurs de risque de transmission résiduelle à l'époque des cART

Trois facteurs de risque indépendants sont fortement liés à cette transmission « résiduelle » : le terme gestationnel à l'accouchement, la charge virale en fin de grossesse, et la durée des ART *antepartum* [1]. Le taux augmente avec la charge virale,

fortement au-delà de 10 000 cp/mL, et indépendamment du terme gestationnel. Il est 6 fois plus élevé (6,6 %) chez les enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) que chez les enfants nés à terme (1,1 %), alors qu'il n'y a pas d'augmentation de risque pour les enfants nés entre 33 et 36 SA (1,2 %). La durée moyenne d'antirétroviraux reçus pendant la grossesse par les femmes transmettantes est significativement plus faible que celle reçue par les femmes non transmettantes, même chez les femmes accouchant à terme (11 vs 16 SA). En revanche, le taux de transmission ne varie pas avec le type d'ART reçu, la monothérapie et la bithérapie ayant été prescrites, surtout avant 2002, à des femmes ayant un meilleur statut immuno-virologique initial. Pour les 10 % de femmes en échec virologique à l'accouchement (>10 000cp/mL), une première consultation tardive en maternité et l'absence de

Figure 3 Évolution du taux de transmission mère-enfant du VIH en France, ANRS-EPF, 1985-2004
Figure 3 Trends in mother-to-child HIV transmission rate in France, ANRS-EPF, 1985-2004

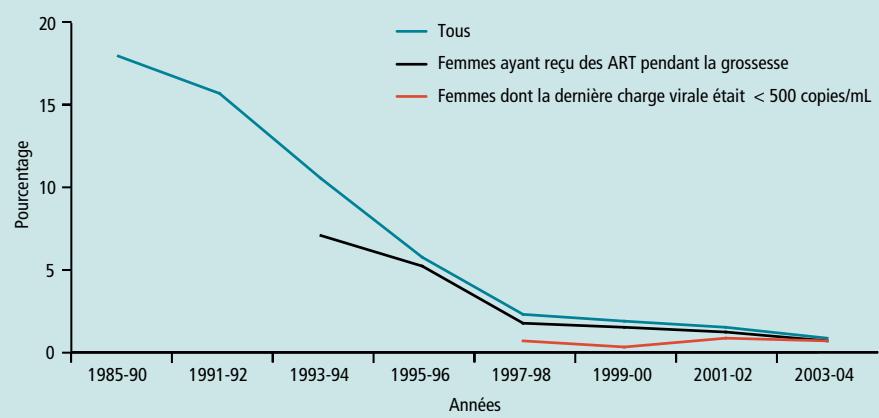


Tableau Taux de transmission mère-enfant du VIH chez les femmes ayant reçu un traitement antirétroviral durant la grossesse – ANRS-EPF, France, 1997-2004 / *Table Mother-to-child HIV transmission rate in women under antiretroviral therapy during pregnancy – ANRS-EPF, France, 1997-2004*

	Toutes grossesses			Grossesses à terme					
				Charge virale proche de l'accouchement < 400 cp/mL			Charge virale proche de l'accouchement ≥ 10 000 cp/mL		
	N	% (n)	p	N	% (n)	p	N	% (n)	p
Total	5 271	1,3 (67)		2 856	0,6 (17)		364	6,6 (24)	
Terme gestationnel à l'accouchement									
< 33 SA	122	6,6 (8)	<0,01						
33-36 SA	563	1,2 (7)							
≥ 37 SA	4 583	1,1 (52)							
Charge virale à l'accouchement									
≥ 10 000 copies/mL	440	6,8 (30)	<0,01						
1 000-9 999	938	1,5 (14)							
400-999	440	0,7 (3)							
< 400	3 256	0,6 (19)							
Consommation de drogues IV									
Oui	144	1,4 (2)	0,7	49	0	1,00	20	10,0 (2)	0,63
Non	5 125	1,3 (65)		2 806	0,6 (17)		344	6,4 (22)	
Origine géographique									
Afrique subsaharienne	2 935	1,6 (48)	0,01	1 642	0,7 (12)	0,28	199	8,5 (17)	0,10
Autre	2 318	0,8 (19)		1 208	0,4 (5)		164	4,3 (7)	
Terme gestationnel à l'inclusion									
3 ^e trimestre (≥ 28 SA)	536	2,8 (15)	0,01	229	0,9 (2)	0,45	55	10,9 (6)	<0,01
2 ^e trimestre (14-27 SA)	2 165	1,4 (30)		1 169	0,4 (5)		142	9,9 (14)	
1 ^{er} trimestre (< 14 SA)	2 450	0,9 (21)		1 393	0,7 (10)		157	1,9 (3)	
Nombre de CD4 à l'accouchement									
< 200 cellules/mm ³	520	3,1 (16)	<0,01	228	1,3 (3)	0,19	83	7,2 (6)	0,80
200-349	1 134	1,5 (17)		572	0,7 (4)		110	7,3 (8)	
≥ 350	3 459	1,0 (33)		2 015	0,5 (10)		164	5,5 (9)	
Sexe du nouveau-né									
Fille	2 552	1,7 (42)	0,02	1 423	0,7 (10)	0,48	185	8,7 (16)	0,11
Garçon	2 684	0,9 (25)		1 411	0,5 (7)		177	4,5 (8)	
Mode d'accouchement									
Césarienne programmée	2 438	0,9 (23)	0,13	1 296	0,5 (7)	0,90	203	4,9 (10)	0,37
Césarienne en urgence	1 046	1,7 (18)		464	0,7 (3)		86	9,3 (8)	
Voie basse	1 758	1,4 (25)		1 083	0,7 (7)		72	6,9 (5)	
Terme à l'initiation des ART									
En cours en début de grossesse	1 356	0,7 (10)	0,04	759	0,1 (1)	0,11	82	7,3 (6)	0,96
4-20 SA	1 115	0,9 (10)		619	0,5 (3)		77	5,2 (4)	
21-28 SA	1 117	1,5 (17)		606	0,7 (4)		71	5,6 (4)	
> 28 SA	1 647	1,8 (29)		856	1,1 (9)		132	6,8 (9)	
Médiane infecté/non infecté			27 / 22		29 / 21	0,01		25 / 24	0,46
Durée des ART <i>antepartum</i> , SA									
Mediane infecté/non infecté		9,5 / 16	<0,01				10/17	0,02	
Durée du dernier ART <i>antepartum</i> , SA							8 / 12	0,01	
Médiane infecté/non infecté		7 / 11	0,01						
Dernier ART administré									
cART (≥ 3 molécules)	2 513	1,2 (30)	0,7	1 585	0,6 (9)	0,9	155	8,4 (13)	0,48
Bithérapie d'IN	1 745	1,3 (22)		938	0,6 (6)		105	5,7 (6)	
Monothérapie d'IN	1 003	1,5 (15)		328	0,6 (2)		104	4,8 (5)	
Prophylaxie <i>intrapartum</i>									
Non	230	3,1 (7)	0,02	95	0	1,0	22	22,7 (5)	0,01
Oui	5 006	1,2 (59)		2 750	0,6 (17)		339	5,3 (18)	
Prophylaxie post-natale									
Bi ou multithérapie	1 159	1,8 (21)	0,08	546	0,6 (3)	1,0	103	6,6 (7)	0,95
Monothérapie	3 975	1,2 (46)		2 231	0,6 (14)		257	6,8 (17)	
Aucune ou tardive	37	0							

Notes : Les valeurs de p sont obtenues par test exact de Fisher pour la consommation de drogues, l'âge gestationnel, la charge virale et la prophylaxie *intrapartum*, par test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et par Chi² pour les autres variables.

ART : traitement antirétroviral ; IN : inhibiteur nucléosidique ; cART : combinaison puissante contenant au moins 3 molécules antirétrovirales ; SA : semaines d'aménorrhée.

traitement *perpartum* sont associées à un risque accru de transmission. Dans la situation heureusement majoritaire des femmes accouchant à terme avec une charge virale bien contrôlée (<400 cp/mL), le seul facteur qui reste significativement associé au risque de transmission est la durée du traitement *antepartum*.

Conclusion

Avec la disponibilité de multithérapies antirétrovirales puissantes, le taux de transmission mère-enfant du VIH a atteint 1 à 2 % dans les pays industrialisés. Dans ce contexte, l'étude de la toxicité potentielle des expositions périnatales aux antirétroviraux est devenue une priorité chez les enfants non infectés, qui représentent désormais près de 99 % des naissances [8]. Nos résultats soulignent, avec d'autres, le rôle majeur du contrôle de la charge virale à l'accouchement. Ils ont conduit à recommander de débuter le traitement prophylactique au plus tard à 28 semaines d'aménorrhée, plus tôt s'il existe un risque de prématurité. Les efforts doivent donc viser à améliorer encore l'accès précoce à une prise en charge spécialisée, notamment pour les migrants d'Afrique subsaharienne. Celles-ci sont en effet un peu plus nombreuses que les femmes originaires de France métropolitaine à consulter ou être dépistées au dernier trimestre de la grossesse, ce qui est trop tard pour une prise en charge optimale de la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Remerciements

Cette étude est soutenue par l'ANRS. Nous remercions particulièrement les membres de l'équipe de coordination d'EPF : V. Benhamou, Y. Benmabrek, L. Boufassa, N. Chernai, K. Hamrene, P. Huyn, C. Laurent, M. Peres, E. Ramos, N. Zeller, ainsi que l'ensemble des sites participants et des investigateurs consultable sur le site internet de l'InVS :

www.invs.sante.fr/display/?doc=beh/2008/14_15/index.htm

Références

- [1] Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dolfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS. 2008; 22:289-99.
- [2] Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002; 29:484-94.
- [3] European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005; 40:458-65.
- [4] Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. BMC Infect Dis. 2007; 7:60.
- [5] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994; 331:1173-80.
- [6] The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet. 1999; 353:1035-9.
- [7] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion; 2006.
- [8] Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. AIDS. 2003; 17:1769-85.

Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006

Isabelle Parent du Châtelet (i.parent@invs.sante.fr)¹, Laurence Bouraoui¹, Liliane Grangeot-Keros², Caroline Six¹, Daniel Lévy-Bruhl¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France

La liste des biologistes participants au réseau Rénarub est disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/renarub/default.htm>

Résumé /Abstract

La surveillance des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales a été mise en place en 1976 en France à travers le réseau de laboratoires Rénarub. Elle vise à évaluer l'impact de la politique vaccinale antirubéoleuse et les progrès vers l'élimination de la rubéole congénitale d'ici 2010.

Les biologistes notifient à l'Institut de veille sanitaire les infections rubéoleuses maternelles avec IgM positives et les diagnostics d'infections congénitales posés chez le fœtus ou le nouveau-né. Les cliniciens qui ont suivi la grossesse transmettent également des données complémentaires (démographiques, biologiques, cliniques) permettant de classer les cas selon le statut infectieux de la femme, du fœtus et/ou de l'enfant.

Entre 1997 et 2006, 324 infections maternelles ont été diagnostiquées et notifiées à Rénarub. Elles ont conduit à la naissance de 33 enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives et à 86 interruptions médicales de grossesse.

L'analyse montre une diminution du ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes (NV) sur cette période, puisqu'il est passé de 11,9 pour 10^5 en 1997 à 7,7 pour 10^5 en 2000 et à 0,4 pour 10^5 en 2006.

Le taux d'incidence des rubéoles congénitales malformatives (RCM) recensées par le réseau a également diminué, passant de 1,1 pour 10^5 NV en 1997 à 1,0 en 2000, et était pour la première fois nul en 2006.

La diminution du ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes a été observée dans toutes les tranches d'âge, mais reste le plus élevé chez les jeunes femmes de 15-19 ans (19,1 pour 10^5 entre 2001 et 2006).

Malgré un taux d'incidence annuel de RCM nul en 2006, la survenue d'une dizaine d'infections maternelles par an depuis 2003 témoigne d'une circulation résiduelle du virus, notamment chez les adultes jeunes. Des efforts doivent être maintenus pour augmenter la couverture vaccinale des enfants et renforcer le rattrapage de la vaccination chez les adolescentes et jeunes femmes non immunes.

Rubella detected in pregnant women and newborns in France: 10 years surveillance data from the Renarub laboratory network, 1997-2006

In France, a laboratory-based surveillance network (RENARUB) has been implemented since 1976 in order to follow incidence of maternal and congenital rubella infections. The aim of the RENARUB network is to evaluate the impact of the French rubella vaccination program, and to monitor progress towards elimination of congenital rubella by 2010.

Biologists report to the National Institute for Public Health Surveillance the rubella infections with positive IgM in pregnant women, and the diagnosis of congenital infections made in foetuses or newborns. Clinicians are solicited to send a questionnaire with demographic, biological and clinical information, and cases are classified according to the infectious status of the mother, the foetus and/or the newborn.

Between 1997 and 2006, 324 maternal infections were diagnosed and notified through the RENARUB network. These infections led to the birth of 33 children with congenital rubella syndrome (CRS) and to 86 rubella-associated pregnancy terminations.

Data showed a decrease in the ratios of the number of maternal infections to live births (LB), from 11.9 per 10^5 in 1997, to 7.7 per 10^5 in 2000, and 0.4 per 10^5 in 2006 as well as a decrease in CRS incidence rates from 1.1 per 10^5 LB in 1997 to 1.0 in 2000. For the first time since 1976, no CRS was reported in 2006.

A decrease of the ratio of the number of maternal infections to live births was observed in all maternal age groups, but remains higher for 15 to 19 year old women (19.1 per 10^5 in 2001-2006).

Despite a null CRS incidence rate in 2006, the occurrence of about 10 cases of rubella maternal infections per year since 2003 reflects a residual circulation of the rubella virus, particularly among young adults. Efforts have to be maintained in order to increase immunization coverage in children and reinforce catch-up immunisation of non immune girls and women of reproductive age.

Mots clés /Key words

Rubéole, infection congénitale, rubéole congénitale malformatrice, surveillance / *Rubella, congenital infection, congenital rubella syndrome, surveillance*

Introduction

La rubéole est une maladie éruptive généralement bénigne, mais l'infection par le virus pendant les premiers mois de grossesse peut être responsable de morts fœtales ou de rubéoles congénitales malformatrices, les anomalies touchant principalement l'œil, l'oreille interne, le cœur et le système nerveux central. Le réseau Rénarub, mis en place en 1976, recense au niveau national les infections rubéoleuses survenues en cours de grossesse et les infections congénitales [1]. Il représente la principale source d'information sur la situation épidémiologique de

la rubéole en France. Il évalue l'impact de la politique vaccinale et des mesures de prévention.

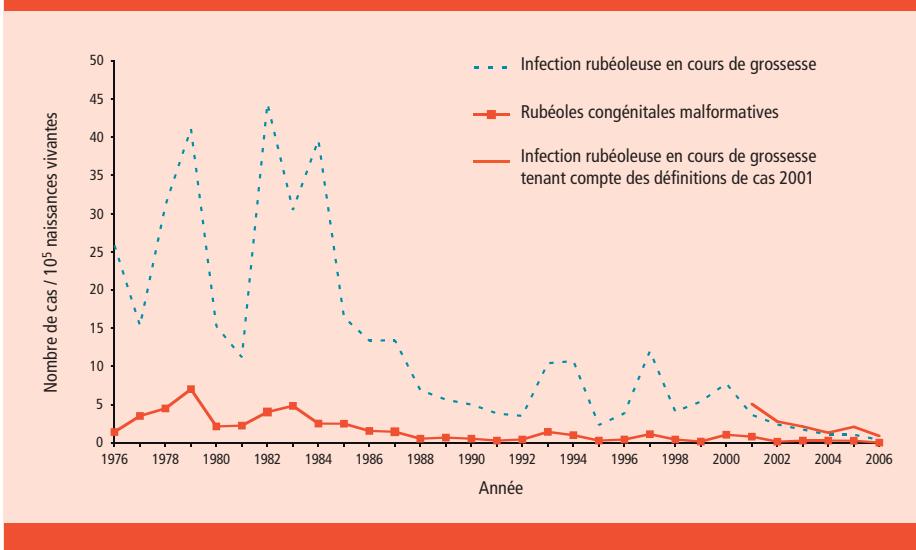
Contrairement à l'introduction du vaccin antirubéoleux dans le calendrier vaccinal en 1970 auprès des jeunes filles et femmes en âge de procréer, la vaccination des nourrissons en 1983 et surtout sa généralisation à partir de 1986 avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons (RRO) ont conduit à une diminution très marquée de l'incidence des infections rubéoleuses durant la grossesse (figure 1).

La France s'est donnée pour objectif d'éliminer la rubéole congénitale d'ici 2010 [2]. Le schéma vacci-

nal actuel repose sur l'administration de deux doses de RRO (justifiées pour éliminer la rougeole), une 1^{re} dose de RRO à 12 mois et une 2^e dose entre 13 et 24 mois. Il inclut également un rattrapage de la vaccination rubéoleuse des jeunes filles et des femmes en âge de procréer et la vaccination en post-partum des femmes pour lesquelles la sérologie prénatale était négative ou inconnue.

Nous rapportons ici les données collectées par Rénarub au cours des 10 dernières années de surveillance et les tendances observées sur cette période (1997-2006).

Figure 1 Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives – France métropolitaine, 1976-2006 / Figure 1 Incidence rate of rubella infections in pregnant women and congenital rubella syndromes, mainland France, 1976-2006



Matériel et méthodes

Le réseau Rénarub

Il regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale et de virologie qui font la recherche des IgM antirubéoleuses et/ou la détection directe du virus.

En 1997, le réseau regroupait 127 laboratoires. En 2001, le réseau est passé à 271 laboratoires, suite à une enquête réalisée à partir du fichier des laboratoires d'analyses de biologie médicale français déclarant réaliser la recherche des IgM antirubéoleuses auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (dans le cadre du Contrôle national de qualité). En 2006, l'effectif était de 278 laboratoires couvrant l'ensemble du territoire (65 % privés et 35 % hospitaliers ou militaires), dont 268 en France métropolitaine.

Notification des cas

Les cas sont notifiés chaque semestre par les biologistes à l'Institut de veille sanitaire (InVS), chargé de la coordination de ce réseau de surveillance. Sont concernées les femmes enceintes pour lesquelles des IgM spécifiques ont été détectées (en cas de statut gravidique inconnu, l'InVS recueille l'information auprès du clinicien prescripteur) et les nouveau-nés ou fœtus avec un diagnostic d'infection congénitale établi.

Des informations complémentaires (informations démographiques, biologiques et cliniques sur la femme enceinte infectée, sur le fœtus ou le nouveau-né) sont collectées auprès des biologistes et auprès des cliniciens (médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens et pédiatres) à l'aide d'un questionnaire envoyé par l'InVS.

La participation des biologistes et des cliniciens repose sur le volontariat. Les informations recueillies n'incluent pas de suivi des enfants nés de mères infectées.

Classification des cas

Les cas notifiés sont classés selon des définitions de cas qui ont évolué dans le temps, en prenant en

compte notamment des nouvelles techniques de diagnostic.

Entre 1976 et 2000, la définition des infections maternelles certaines (primo ou réinfections), repo-

sait sur l'association de critères sérologiques (IgM et/ou séroconversion) et clinico-épidémiologiques (éruption ou notion de contagé). Les résultats positifs d'amplification génique ou d'IgM sur sang fœtal ou liquide amniotique ont été pris en compte à partir de 1997 [3] et les résultats d'avidité des IgG à partir de 2001 [4]. Depuis cette date, les cas d'infections maternelles sont classés en cas certains, probables et possibles [5]. Seuls les cas certains et probables (encadré) chez la femme enceinte (en l'absence de vaccination récente) sont retenus pour l'analyse.

Les définitions des infections congénitales malformatives et non malformatives (encadré) ont pris en compte les résultats de détection de génome viral dans le liquide amniotique à partir de 2001.

Les effectifs des naissances en France métropolitaine sont issus des estimations par année de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Les naissances vivantes par groupes d'âges maternels ont été estimées à partir des taux de fécondité (Insee). Les incidences ont été comparées par le logiciel Stata™ (commandes Epitab).

Encadré Classification des cas

Infections maternelles certaines

Primo-infection rubéoleuse certaine = au moins un des critères suivants :

- ascension des IgG ou séroconversion et mise en évidence d'IgM supérieurs au seuil de positivité, associées à la connaissance d'un contagé rubéoleux daté datant de plus de 15 jours et d'une éruption cutanée ;
- présence d'IgM maternelles spécifiques et faible avidité des IgG ;
- présence d'IgM spécifiques dans le sang fœtal (SF) ;
- détection du génome viral par PCR dans le liquide amniotique (LA) ;
- présence d'IgM spécifiques dans le sang du nouveau-né.

Réinfection certaine = présence des critères suivants :

- immunité antérieure certaine ;
- connaissance d'un contagé rubéoleux ;
- ascension des IgG (avec ou sans IgM).

On parle d'*infection certaine* lorsque les informations recueillies ne permettent pas de faire la distinction entre une primo-infection certaine et une réinfection certaine.

Infections maternelles probables

Primo-infection rubéoleuse probable = présence des critères suivants :

- ascension des IgG ou séroconversion ;
- IgM maternelles spécifiques ;
- éruption cutanée datée.

Réinfection probable = présence des critères suivants :

- immunité antérieure certaine ;
- ascension des IgG (avec ou sans IgM).

On parle d'*infection probable* lorsque les informations recueillies ne permettent pas de faire la distinction entre une primo-infection probable et une réinfection probable.

Rubéole congénitale malformatrice (RCM) ou rubéole malformatrice (RM) dans le cas d'une interruption de grossesse = présence des critères suivants :

- une (ou plusieurs) malformation(s) évocatrice(s) d'une rubéole ;
- IgM (à la ponction de SF ou à la naissance) ou détection du génome viral dans le LA ou dans un prélèvement d'anatomopathologie en cas d'interruption de grossesse.

Infection rubéoleuse non malformatrice = en l'absence de malformation décelable :

- présence d'IgM (à la ponction de SF ou à la naissance) ou détection du génome viral dans le LA ou dans un prélèvement d'anatomopathologie en cas d'interruption de grossesse.

Résultats

Participation des laboratoires et des cliniciens

Entre 1997 et 2006, le taux de participation des laboratoires sollicités en France métropolitaine a varié entre 97 % et 100 %. Le taux de renvoi des questionnaires par les médecins a varié entre 78 % et 100 %, il était de 100 % en 2006. Cependant, la proportion de questionnaires complètement renseignés est globalement inférieure à 70 %. Les données les plus souvent manquantes sont le département de résidence de la femme enceinte (non renseigné pour 28 % des cas), le pays de naissance (non renseigné pour 20 % des cas), l'état clinique de l'enfant à la naissance (non renseigné pour 10 % des cas).

Nombre de cas recensés et taux d'incidence

Entre 1997 et 2006, 324 infections maternelles ont été recensées par Rénarub (272 primo-infections et 10 réinfections, la distinction ne pouvant être faite pour 42 d'entre elles). Parmi ces 324 infections, 34 correspondaient à des infections probables recensées entre 2001 et 2006 (dont 17 primo-infections et 7 réinfections, la distinction ne pouvant être faites pour 10 d'entre elles) (tableau 1).

Après une baisse importante du nombre de cas entre 1986 et 1992, trois pics d'incidence sont survenus à 3-4 ans d'intervalle en 1993-1994, 1997 et 2000. Depuis, l'incidence est en constante diminution. Le ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes (NV) est passé de 11,9 pour 10^5 en 1997, à 7,7 pour 10^5 en 2000 et à 0,4 pour 10^5 en 2006 (si on ne tient compte que des cas certains) et à 0,9 pour 10^5 (si on ajoute les cas probables). Ce ratio est le plus bas observé depuis la création du réseau (figure 1).

Au cours des 10 dernières années (1997-2006), 153 infections congénitales (infections transmises au fœtus) ont été détectées, parmi lesquelles 33 rubéoles congénitales malformatives chez des nouveau-nés (RCM) et 7 rubéoles malformatives (RM) chez des fœtus (anomalies fœtales détectées à l'examen anatomopathologique). Le taux d'incidence des RCM était de 1,1 pour 10^5 NV en 1997, de 0,3 en 2003 et, pour la première fois, nul en 2006.

Tableau 2 Nombre d'infections maternelles rubéoleuses et ratios annuels moyens infections maternelles/ 10^5 naissances vivantes par groupes d'âge, France métropolitaine, 1997-2006

Table 2 Number of maternal rubella infections and mean annual ratios of maternal infections/ 10^5 live births by age group, mainland France, 1997-2006

	1997-2000		2001-2006	
	Nombre d'infections maternelles (certaines)	Ratio infections / 10^5 NV	Nombre d'infections maternelles (certaines et probables)	Ratio infections / 10^5 NV
15 - 19 ans	49	86,0	17	19,1
20 - 24 ans	69	17,4	47	7,4
25 - 29 ans	55	5,1	21	1,5
30 - 34 ans	21	2,2	16	1,0
35 - 39 ans	9	2,2	4	0,6
40 - 44 ans	3	3,4	2	1,2
Total	206	6,9	107	2,3

NV = naissances vivantes.

Caractéristiques des femmes enceintes infectées

Âge

Sur l'ensemble de la période, l'âge des femmes est connu pour 313 d'entre elles (97 %).

L'âge moyen des femmes enceintes infectées a varié entre 23 et 26 ans selon les années et la médiane entre 21 et 29 ans [étendue : 14-42]. En 2006, l'âge moyen était de 26 ans [étendue : 18-35] alors que l'âge moyen à la maternité dans la population générale en France est de 29,8 ans (Source : Insee 2006).

La proportion totale de femmes âgées de moins de 20 ans était de 21 % (66/313) entre 1997 et 2006. Le ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de NV dans cette tranche d'âge a baissé entre les périodes 1997-2000 (86,0 pour 10^5) et 2001-2006 (19,1 pour 10^5), même quand on prend en compte les cas notifiés avec la nouvelle définition des cas à partir de 2001 ($p<10^{-3}$) (tableau 2). Il était nul dans cette tranche d'âge pour la première fois en 2006. La baisse de ce ratio entre les deux périodes est significative dans toutes les tranches d'âge sauf les 40-44 ans.

Pays de naissance

Le pays de naissance a été renseigné pour 259 femmes : 39 d'entre elles (15 %) ne sont pas nées en

France métropolitaine (22 en Afrique dont 12 au Maghreb, 5 en Asie, 1 dans l'Océan indien, 5 en Europe et 3 en Amérique du Sud). L'âge moyen au moment de l'infection était de 26 ans pour ces femmes (médiane = 26, étendue : 16-38), alors qu'il était de 24 (médiane = 23, étendue : 14-42) pour les femmes nées en France ($p=0,03$). L'âge d'arrivée en France n'a été renseigné que pour 13 femmes et était en moyenne de 20 ans (médiane=24, étendue : 2-29).

Lieu de résidence

Le département de résidence est renseigné pour 234 femmes enceintes.

Les ratios annuels moyens du nombre d'infections maternelles sur le nombre de NV sur les périodes 1997-2000 et 2001-2006 sont présentés par régions sur la figure 2.

Ils ont baissé dans l'ensemble des régions entre les deux périodes sauf en Corse (2 cas en 2005) et sont supérieurs à 3 pour 10^5 en 2001-2006 dans le Nord-Pas-de-Calais, la Lorraine, et en Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Gestité et antécédents vaccinaux

Parmi les 281 femmes dont les antécédents obstétricaux sont connus, 36 % (100/281) avaient au moins eu une grossesse antérieure.

Le statut vaccinal a été renseigné pour 236 femmes et une vaccination anti-rubéoleuse plusieurs années avant la grossesse a été rapportée pour 10 d'entre elles (4 %) sans preuve sérologique de l'immunité avant la grossesse. Parmi ces 10 cas, 3 ont été classés en primo-infection certaine, 2 en réinfections probables, la distinction entre primo et réinfection n'ayant pu être faite pour 5 cas.

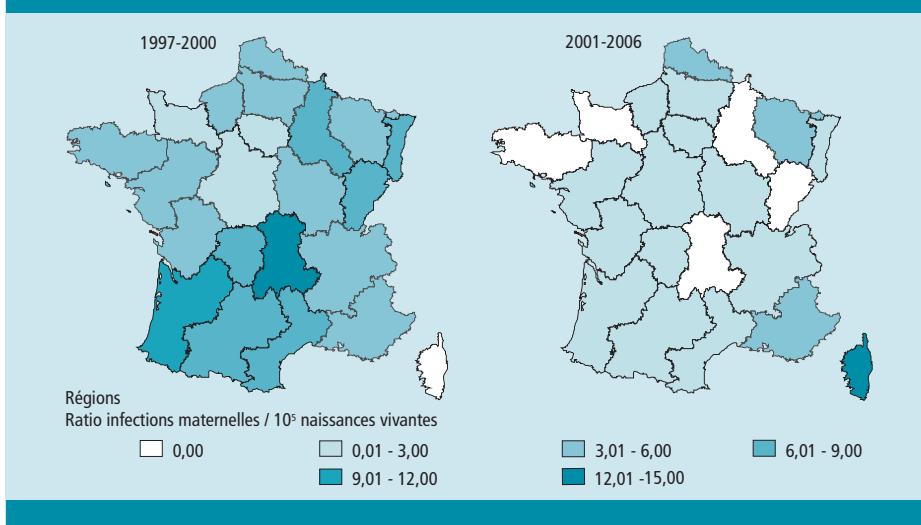
Terme de la grossesse au moment de l'infection

Le terme de grossesse au moment de l'infection est connu pour 282 femmes. L'infection a été datée comme périconceptionnelle ou antérieure à la 12^e semaine d'aménorrhée (SA) chez 129 femmes (46 %), entre 12 et 18 SA chez 83 femmes (29 %) et après 18 SA chez 70 femmes (25 %) (tableau 3).

Tableau 1 Répartition annuelle du nombre d'infections rubéoleuses maternelles et congénitales en France métropolitaine, 1997-2006 / Table 1 Annual distribution of notified maternal and congenital rubella infections, RENARUB, France, 1997-2006

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Infections maternelles											
Infections certaines	87	28	40	60	28	14	11	6	13	3	290
Infections probables	-	-	-	-	11	7	5	4	3	4	34
Total	87	28	40	60	39	21	16	10	16	7	324
Infections congénitales											
Rubéole congénitale malformatrice (nouveau-nés)	8	3	1	8	6	1	2	2	2	0	33
Rubéole malformatrice (fœtus)	1	1	-	3	0	1	1	0	0	0	7
Infection rubéoleuse non malformatrice (fœtus ou nouveau-nés)	26	5	2	7	6	0	0	0	3	0	49
Infection rubéoleuse avec état clinique inconnu (fœtus ou nouveau-né)	8	5	8	14	8	10	6	1	4	0	64
Total	43	14	11	32	20	12	9	3	9	0	153

Figure 2 Ratios annuels moyens infections rubéoleuses maternelles/ 10^5 naissances vivantes par régions pour les périodes 1997-2000 et 2001-2006, France métropolitaine / *Figure 2* Mean annual ratios of rubella infections/ 10^5 live births in pregnant women by region in 1997-2000 and 2001-2006, mainland France



Issues des grossesses

L'issue de la grossesse était connue pour 313 femmes. Au cours des 10 dernières années, 216 grossesses (69 %) ont été poursuivies (2 gémellaires) et 97 (31 %) ont été interrompues : 86 médicalement (IMG), 8 spontanément, 3 volontairement (IVG). La grande majorité des interruptions de grossesse a concerné des primo-infections maternelles certaines (92/97) (tableau 3). La proportion de grossesses interrompues a augmenté de 26 % en 1997 à 52 % en 2002 puis a diminué à 14 % en 2006. Le nombre annuel d'IMG liées aux infections rubéoleuses congénitales a varié de 4 à 23 entre 1997 et 2002. Depuis 2003, il est inférieur à 5 (figure 3).

Figure 3 Nombre d'infections rubéoleuses maternelles, de RCM et d'interruptions médicales de grossesse liées à la rubéole en France métropolitaine entre 1997 et 2006 / *Figure 3* Number of rubella infections during pregnancy, CRS and rubella-associated pregnancy terminations in France from 1997 to 2006

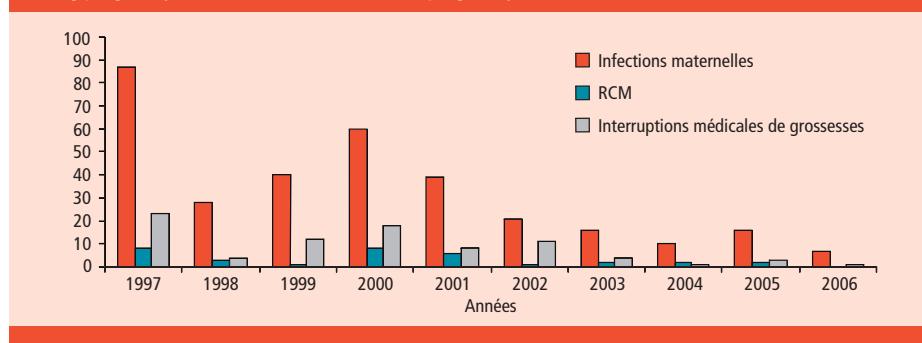


Tableau 3 Issues des grossesses en fonction du terme au moment de l'infection rubéoleuse, France, 1997-2006 (n=324)
Table 3 Pregnancy outcomes according to the term of maternal rubella infection, France, 1997-2006 (n=324)

	Infections probables						Infections certaines						Total	
	Accouchement	Interruption de grossesse			Devenir de grossesse inconnu	Accouchement	Interruption de grossesse			Devenir de grossesse inconnu				
		AVS	IVG	IMG			AVS	IVG	IMG					
< 12 SA*	2	1	-	1	-	52	4	3	61	5		129		
12 – 18 SA	15	2	-	-	-	50	-	-	15	1		83		
> 18 SA	9	-	-	-	1	58	1	-	-	1		70		
Imprécis ou indéterminé	2	-	-	1	-	28	-	-	8	3		42		
Total	28	3	0	2	1	188	5	3	84	10		324		

SA = Semaine d'aménorrhée.

Tableau 4 État clinique des nouveau-nés et fœtus en fonction de l'issue des grossesses et du statut infectieux de l'enfant ou du fœtus, France, 1997-2006
Table 4 Newborns and fetuses clinical status according to pregnancy outcomes and newborns or fetuses infectious status, France, 1997-2006

	Présence d'anomalies			Absence d'anomalies				État clinique inconnu				Total
	Infection certaine RCM/RM	Statut infectieux inconnu RCM/RM possible	Sous-total	Infection certaine	Absence d'infection	Statut infectieux inconnu	Sous-total	Infection certaine	Absence d'infection	Statut infectieux inconnu	Sous-total	
Accouchement	33*	1	34	45	77	41	163	17	1	3	21	218
Interruption de grossesse	7	2	9	4	3	9	16	46	0	26	72	97
Inconnue	0	0	0	0	3	0	3	1	0	7	8	11
Total	40	3	43	49	83	50	182	64	1	36	101	326

*2 grossesses gémellaires.

État clinique et statut infectieux des nouveau-nés et des fœtus

Parmi les 218 nouveau-nés, l'état clinique a été renseigné pour 197 d'entre eux. Parmi ces derniers, le statut infectieux était connu pour 155. Trente et une grossesses ont conduit à la naissance de 33 enfants atteints de RCM. Un diagnostic biologique d'infection était positif pour 45 des 163 nouveau-nés sans malformation décelée à la naissance et pour 17 des 21 enfants dont l'état clinique n'était pas renseigné.

À la suite de 97 interruptions de grossesses, 9 examens anatomopathologiques ont révélé des anomalies du fœtus avec une infection confirmée pour 7 d'entre eux (RM) (tableau 4).

Cas évitables par la vaccination en post-partum

Parmi les 100 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure, 64 avaient des antécédents

obstétricaux en France et 49 n'avaient pas été vaccinées. Si elles l'avaient été au décours d'une grossesse antérieure, 6 RCM et 11 IMG auraient été très certainement évitées.

Discussion

Depuis une vingtaine d'année, l'incidence des infections rubéoleuses survenant en cours de grossesse et recensées par le réseau Rénarub a considérablement diminué et depuis 2003, leur nombre annuel est inférieur à 20. Le nombre de nouveau-nés présentant une rubéole congénitale malformatrice a également beaucoup baissé. Depuis 2002, il est inférieur à 5 par an et pour la première fois depuis la création du réseau, il était nul en 2006.

Une sous-estimation du nombre réel des infections maternelles est possible, pouvant être liée à un manque d'exhaustivité du réseau et/ou à un défaut de diagnostic chez la femme enceinte, les infections rubéoleuses étant fréquemment asymptomatiques ou atypiques. La participation, depuis la création de Rénarub, de grands laboratoires spécialisés recevant notamment des échantillons de contrôle lorsqu'une infection maternelle est suspectée, laisse penser que même si le réseau n'était pas totalement exhaustif sur l'ensemble de la période étudiée, la majorité des cas certains a été capturée par le système de surveillance. Ceci est conforté par la baisse de l'incidence observée entre 2000 et 2001 malgré l'augmentation du nombre de laboratoires participants en 2001. De nouvelles définitions de cas incluant notamment la mesure de l'index d'avidité des IgG [4] ont introduit en 2001 la notion de cas probables. Parmi les 109 infections rubéoleuses (dont 69 primo-infections certaines) identifiées depuis cette date, 30 n'auraient pas été retenues avant 2001. Depuis cette date, le réseau est considéré comme quasi-exhaustif.

Les recrudescences d'infections maternelles en 1993-1994, 1997 et 2000, témoignant d'une circulation du virus chez les adultes jeunes, ont été la conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante (inférieure à 70 % à l'âge de 2 ans jusqu'en 1991, à 85 % jusqu'en 2000), ce qui a permis la constitution progressive d'un réservoir de réceptifs au virus chez les adolescents et les jeunes adultes, à l'origine d'épidémies périodiques.

Depuis 2001, la baisse des ratios entre le nombre d'infections maternelles et le nombre de naissances vivantes a été observée dans tous les groupes d'âges, y compris chez les femmes de moins de 20 ans, tranche d'âge dans laquelle ils sont le plus élevés chaque année. Sachant qu'en 1998, la proportion de jeunes filles réceptives à la rubéole était de 15 % parmi celles âgées de 10-14 ans (âgées de 18-22 ans en 2006), alors qu'elle était de 12 % chez celles âgées de 15-19 ans et entre 1 et 2 % chez les plus de 20 ans [6], une amélioration du rattrapage vaccinal RRO depuis cette date chez les adolescentes a sans doute contribué à la baisse d'incidence (la couverture vaccinale rubéole est estimée proche de 94 % pour les adolescents, garçons et filles, nés en 1988-89) [7]. La couverture

vaccinale antirubéoleuse à l'âge de 2 ans actuelle reste cependant insuffisante (87 % en 2004, données provisoires Drees) d'autant qu'il existe des disparités départementales (elle est inférieure à 80 % dans une dizaine de départements). Même si la couverture nationale atteint 93 % à l'âge de 6 ans, cette situation reste propice à la survenue de petites épidémies localisées exposant à un risque d'infection les femmes en âge de procréer non immunes.

L'enquête a rapporté, sur la période 1997-2006, 10 cas d'infections maternelles avec notion de vaccination antérieure à la grossesse. Cependant, le questionnaire ne relevant pas le type de source d'information documentant le statut vaccinal (interrogatoire ou certificat), l'absence de preuve sérologique de l'immunité avant la grossesse n'autorise pas une interprétation fiable de ces données.

Le taux d'incidence annuel de la rubéole congénitale malformatrice est passé de 1,1 cas / 10⁵ naissances vivantes en 1997 à moins de 0,5 cas / 10⁵ depuis 2002 et était nul en 2006. Les RCM peuvent être sous estimées car en l'absence d'identification d'une infection maternelle, il est possible que des cas de RCM ne soient pas identifiés à la naissance. De plus, le système de surveillance ne recense pas tous les enfants pour lesquels des malformations compatibles avec une rubéole congénitale sont diagnostiquées à distance de la naissance. L'augmentation de la proportion d'infections maternelles donnant lieu à une interruption de grossesse, passée de 30 % en 1997 à 52 % en 2002, explique également une partie de la baisse de l'incidence des RCM. Ces interruptions médicales de grossesses, au nombre de 86 sur la période 1997-2006, témoignent d'une absence de protection immunitaire des femmes et ne sont pas acceptables compte-tenu du programme vaccinal, même si elles reflètent également une meilleure surveillance par le diagnostic anténatal.

La France a élaboré en 2005 un plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale pour 2010, visant à atteindre un taux d'incidence nul pour les syndromes de rubéole congénitale. La rubéole étant moins contagieuse que la rougeole et la France utilisant, comme la plupart des pays de la région Europe de l'OMS, le vaccin triple RRO, l'élimination de la rubéole est réalisable dans le cadre d'une stratégie d'élimination de la rougeole.

La rubéole congénitale malformatrice est devenue rare en Europe (moins de 20 cas notifiés au Bureau européen de l'OMS en 2004). Sa prévention repose, dans la plupart des pays de la région, sur l'administration du vaccin triple RRO chez l'enfant afin d'interrompre la transmission du virus et sur une vaccination sélective des jeunes filles non vaccinées ou des femmes en âge de procréer non immunes. Des épidémies récentes de rubéole en Roumanie et aux Pays-Bas avec survenue de cas de rubéoles congénitales malformatrices ont souligné l'importance de ces vaccinations de rattrapage [8,9]. Certains pays, comme le Royaume-Uni ou l'Italie,

ont également inclus, comme en France, la vaccination en *post-partum* des femmes identifiées non immunes lors d'un dépistage sérologique anténatal [10,11].

Conclusion

Les données récentes du réseau Rénarub sont en faveur d'un niveau très faible de transmission de la rubéole en France. Les efforts visant à augmenter la couverture vaccinale doivent cependant être poursuivis, non seulement chez les enfants mais également auprès des adolescentes et des jeunes femmes en âge de procréer non immunes, le contrôle de l'immunité pouvant se faire à l'occasion d'une prescription de contraception. Une attention particulière doit être portée aux femmes en âge de procréer qui sont nées dans des pays où les programmes de vaccination ne comportent pas la vaccination anti-rubéoleuse. Afin de suivre les progrès vers l'élimination des rubéoles congénitales, la surveillance des infections rubéoleuses maternelles par le réseau Rénarub doit rester exhaustive quant à la participation des laboratoires et des cliniciens [2].

Remerciements

Les auteurs remercient les biologistes des laboratoires qui fidèlement fournissent les informations nécessaires à cette surveillance ; les médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens et pédiatriques qui ont consacré le temps au recueil des données ; Mireille Allemard pour la cartographie ; Didier Che qui a analysé les données de 1997 ; et rendent hommage à Isabelle Rebière qui a été responsable du réseau pendant plus de 10 ans entre 1986 et 1998.

Références

- [1] Parent du Châtelet I, Bouraoui L, et les biologistes du réseau Rénarub. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2004 et 2005 : les données du réseau Rénarub. Bull Epidemiol Hebd. 2007; (20):169-71.
- [2] Plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale 2005-2010. Direction générale de la santé. www.sante.gouv.fr.
- [3] Che D, Rebière I. Les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France en 1997, réseau Rénarub. <http://www.invs.sante.fr/bea/1997/67-80.pdf>.
- [4] Grangeot-Keros L, Audibert F. Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2001:59-71.
- [5] Définitions de cas détaillées sur le site Internet de l'InVS <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>.
- [6] Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn Van Spaendonck M et al. The seroepidemiology of rubella in Western Europe. Epidemiol Infect. 2000; 125:347-57.
- [7] Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire (2001-2004). Bull Epidemiol Hebd. 2007; (6):45-9.
- [8] Van der Veen Y, Hahné S, Ruijs H et al. Rubella outbreak in an unvaccinated religious community in the Netherlands leads to cases of congenital rubella syndrome. Euro Surveill. 2005 Nov 24; 10(11):E051124.3.
- [9] Rafila A, Marin M, Pistol A, Nicolaiciu D, Lupulescu E, Uzicanin A, Reef S. A large rubella outbreak, Romania-2003. Euro Surveill. 2004 Apr; 9(4):7-9.
- [10] Tookey P. Rubella in England, Scotland and Wales. Euro Surveill. 2004 Apr; 9(4):21-3.
- [11] Ciolfi degli Atti M, Filia A, Revollo MG, Buffolano W, Salmaso S. Rubella control in Italy. Euro Surveill. 2004 Apr; 9(4):19-21.

La listériose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006

Véronique Goulet (v.goulet@invs.sante.fr), Édith Laurent

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé /Abstract

La listériose materno-néonatale (MN) regroupe les listérioses diagnostiquées pendant la grossesse ou le premier mois de vie. Leur nombre a été divisé par 10 de 1986 à 2006 (500 cas/an vs 50 cas/an). Quatre cent et un cas de listériose MN notifiés par la déclaration obligatoire entre 1999 et 2006 ont été analysés. Selon le moment du diagnostic et l'issue de la grossesse, ils se répartissent en listériose néonatale (59 %), mort *in utero* (26,5 %) et infection maternelle isolée (14,5 %). La mortalité *in utero* (26 %) diminue selon l'âge gestationnel : 75 % avant 22 semaines d'aménorrhée (SA), 52 % à 22-27 SA, 12 % à 28-31 SA, 5 % à 32-36 SA, 1 % 37-41 SA. La mortalité néonatale (9 %) diminue également selon l'âge gestationnel (41 % à 22-27 SA, 19 % à 28-31 SA, 5 % à 32-36 SA, 1 % 37-41 SA) et selon le prélèvement à l'origine du diagnostic : nouveau-nés avec infection invasive (16 %), nouveau-nés avec mère infectée (8 %), liquide d'aspiration gastrique (4 %), prélèvements superficiels (0 %). Soixante-huit pour cent des femmes ont consommé pendant leur grossesse des aliments dont on recommande d'éviter la consommation. Le maintien des mesures de contrôles de la filière agro-alimentaire, qui ont montré leur efficacité dans la réduction des cas listériose MN, est essentiel. Il serait utile d'évaluer les raisons du non-suivi des recommandations alimentaires.

Mots clés /Key words

Listeria monocytogenes, listériose, femmes enceintes, infection néonatale, habitudes alimentaires / *Listeria monocytogenes*, listeriosis, pregnant women, neonatal infection, food habits

Introduction

La listériose est une infection due à *Listeria monocytogenes* (Lm), bactérie ubiquitaire de l'environnement qui a la particularité de se multiplier à des températures basses, telles que celle du réfrigérateur. Chez l'homme, l'infection se transmet principalement par l'alimentation et concerne surtout les populations dont l'immunité est altérée, comme les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes. Les signes d'infections chez la femme enceinte sont peu spécifiques, avec souvent une symptomatologie pseudo-grippale. La gravité de la listériose chez la femme enceinte tient à la transmission de l'infection au fœtus par voie hémato-génitale transplacentaire. L'évolution naturelle de l'infection listérienne de la femme enceinte est soit la mort fœtale *in utero*, qui se traduit selon le terme de la grossesse par un avortement spontané ou un enfant mort-né, soit un accouchement souvent prématûr dans un contexte de fièvre maternelle. D'autres voies de contamination du nouveau-né sont possibles, notamment avec un point de départ cervico-vaginal [1]. Le nouveau-né s'infecte alors par ingestion du liquide amniotique contaminé par voie ascendante, ou lors de la traversée des voies génitales. La transmission nosocomiale à la maternité existe, mais reste exceptionnelle. La part des listérioses

materno-néonatales (MN) a fortement diminué entre les années 1980 et 2000, passant de près de 50 % à moins de 25 % des listérioses humaines. La listériose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis mars 1998. Le but de cet article est de décrire l'évolution de l'incidence des listérioses MN depuis 20 ans et leurs caractéristiques de 1999 à 2006.

Méthodes

Une listériose MN est définie par un isolement de Lm chez une femme enceinte, un fœtus ou un nouveau-né âgé de moins de 28 jours. Lorsqu'une souche est isolée chez une femme enceinte et chez son nouveau-né, un seul cas est comptabilisé. Les informations figurant sur la fiche de DO (département de résidence, âge, terme et issue de la grossesse, prélèvements où ont été isolés Lm) permettent de classer l'infection en :

- infection maternelle isolée (diagnostic chez une femme enceinte dont la grossesse s'est poursuivie) ;
- mort *in utero* (avortement spontané si terme de grossesse < 22 semaines d'aménorrhée (SA), mort-né si ≥ 22 SA) ;
- infection néonatale (nouveau-nés vivants dont l'infection à Lm est diagnostiquée avant le 28^e jour de vie), précoce (naissance - J6) et tardive (J7 - J27) ;

- infection foeto-néonatale : infections néonatales + mort-nés.

L'indicateur principal utilisé pour décrire l'incidence annuelle de listériose MN est le ratio : nombre de listérioses MN/nombre de naissances vivantes (nv). Cet indicateur a été estimé pour la période :

- 1986-1990 à partir des études du Laboratoire national de la santé en tenant compte du pourcentage de participation des laboratoires [2] ;
- 1999-2006 avec les données de la DO en tenant compte de l'exhaustivité de la DO estimée à 87 % par la méthode capture-recapture [3] ;
- 1992-1998 à partir des données du Centre national de référence (CNR), dont le recrutement est devenu national en 1992, lors de la première épidémie de listériose [4]. Le ratio a été calculé en tenant compte de l'exhaustivité du CNR estimée à 76 % en 1999 (nombre de listérioses MN du CNR/nombre de listérioses MN estimé par la DO).

La mère est interrogée sur son alimentation, avec un questionnaire standardisé, dans les jours suivant le diagnostic de l'infection.

Résultats

Le ratio listériose MN/100 000 nv est passé de 60 à 5 cas/100 000 nv entre 1984 et 2006, soit une réduction d'un facteur 12. La diminution a été

Pregnancy associated and neonatal listeriosis in France: trend from 1984 to 2006

Materno-neonatal (MN) listeriosis includes listeriosis diagnosed during pregnancy or the first month of life. From 1986 to 2006, the annual number of cases of MN listeriosis was decreased tenfold (550 cases/year vs 50 cases/year). Four hundred and one cases of MN listeriosis mandatorily reported to French Institute of Public Health Surveillance from 1999 to 2006 were analyzed. Depending on diagnosis and end of pregnancy, they are subdivided in three groups: neonatal listeriosis (59%), foetal death (26.5%), and maternal infection (14.5%). Foetal loss (26%) decreases according to gestational age: 75% before 22 weeks of pregnancy, 52% before 22-27 weeks, 12% between 28-31 weeks, 5% between 32-36 weeks, 1% between 37-41 weeks. Neonatal mortality (9%) also decreases according to gestational age (41% before 22-27 weeks, 19% between 28-31 weeks, 5% between 32-36 weeks, 1% between 37-41 weeks) and the nature of samples giving the diagnosis of listeriosis: neonate with invasive infection (16%), maternal infection (8%), gastric liquid (4%), superficial samples (0%). Sixty-eight per cent of the cases had consumed products which were not recommended during pregnancy. Control measures in food-production industry that have demonstrated their efficiency in MN listeriosis case reduction have to be maintained. It would be useful to evaluate the reasons for non compliance with recommendations to avoid at-risk foods.

Figure 1 Évolution de la listériose materno-néonatale en France de 1984 à 2006 / Figure 1 Materno-neonatal listeriosis in France from 1984 to 2006

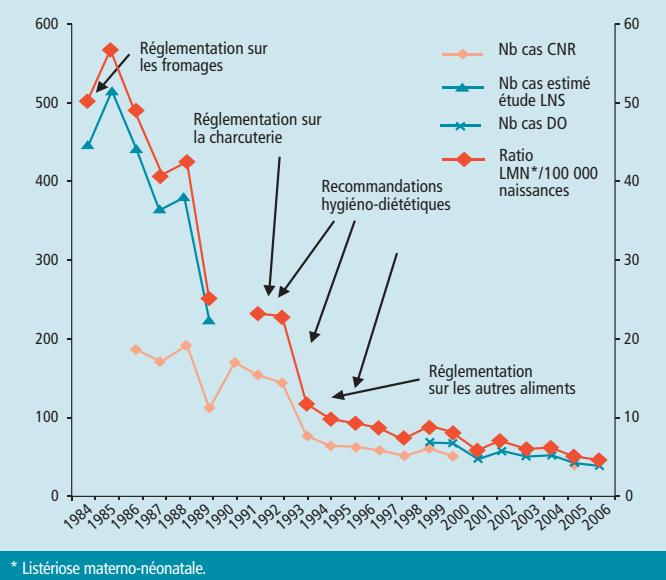
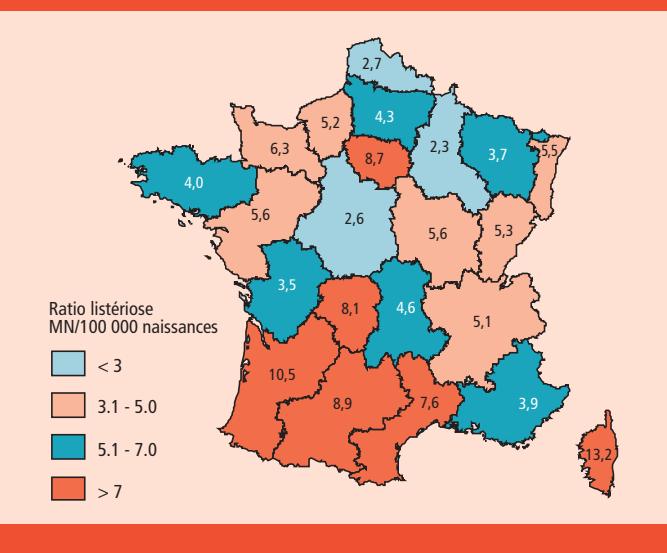


Figure 2 Répartition géographique des listérioses materno-néonatales. Source Déclaration obligatoire, 1999-2006, Institut de veille sanitaire, France
Figure 2 Geographical distribution of materno-neonatal listeriosis, French Institute for Public Health Surveillance, 1999-2006, France



particulièrement marquée entre 1986 et 1996 (ratio divisé par 6), puis elle s'est poursuivie de façon plus progressive (ratio divisé par 2 de 1996 à 2006) (figure 1).

Sur la période de 1999-2006, l'incidence de la listériose néonatale est passée de 5,5 cas à 2,4/100 000 nv avec une évolution parallèle à celle du ratio listériose MN/100 000 nv.

Sur cette période de 8 ans, 401 listérioses MN ont été déclarées avec 26,5 % de morts *in utero*, 59 % de listérioses néonatales et 14,5 % d'infections maternelles isolées (tableau 1). La distribution de l'âge des mères est voisine de celle des mères des enfants nés en 2002 (données de l'état-civil 2002). Le ratio listériose MN/100 000 nv varie selon les régions, de 2,3 à 13,2/100 000 nv, avec une médiane de 5,2/100 000 nv. Il est plus élevé dans le Sud-Ouest, en Corse et en Ile-de-France (figure 2). De 1999 à 2006, les cas sont plus fréquents pendant les périodes mai-juin-juillet-août, ainsi qu'en novembre et janvier, où la moyenne mensuelle est de 5,0 cas/mois vs 3,6 cas/mois les autres mois.

Sur 124 cas de listériose MN déclarés de 2004 à 2006, 105 mères ont été interrogées. Parmi elles, 68 % ont consommé pendant les deux mois précédant leur listériose au moins un produit dont on conseille d'éviter la consommation : fromages au lait cru (34 %), certaines charcuteries : produits en gelée, pâté et rillettes (45 %) et poissons fumés (35 %).

L'infection maternelle isolée est la forme la plus rare (15 %). La part de cette forme varie selon le terme de la grossesse avec un pic pendant la période 32-36 SA (39 % des cas) (figure 3).

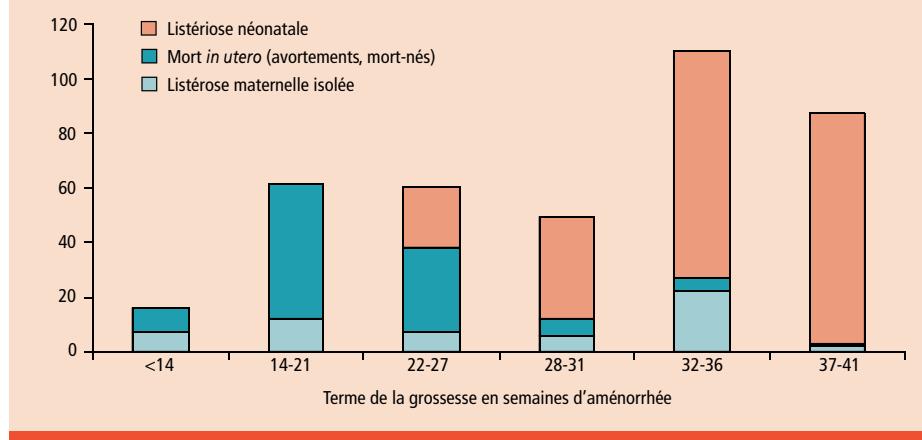
Pour les 268 cas de listériose foeto-néonatale dont le terme est ≥ 22 SA, on observe une proportion beaucoup plus importante de naissances prématu-
rées (63 %) que pour l'ensemble des naissances en France (7 % selon l'Enquête nationale périnatale 2003 : ENP-2003) [5]. La proportion de très grands prématu-
rés (22-27 SA) est de 10 % contre 0,9 % dans l'ENP-2003, celle de grands prématu-
rés (28-31 SA) de 16 % contre 0,7 % et celle

Tableau 1 Listérioses materno-néonatales en France de 1999 à 2006, source Déclaration obligatoire, Institut de veille sanitaire, France / Table 1 Materno-neonatal listeriosis reported to the French Institute for Public Health Surveillance, 1999-2006

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Mort <i>in utero</i>									
Avortement (<22 SA)	8	14	5	11	5	6	6	8	63
Mort-né (≥ 22 SA)	5	7	5	8	5	7	4	2	43
Infection néonatale									
Précoce (J0-J6)	43	30	29	27	27	29	19	20	224
Tardive (J7-J27)	0	4	0	3	3	2	1	0	13
Infection maternelle isolée									
Placenta ou hémoculture +	11	9	5	6	7	5	9	6	58
Total	67	64	44	55	47	49	39	36	401
Moyenne/an									
Incidence									
Listériose néonatale									
Listériose nv*/100 000 nv	5,5	4,1	3,6	3,7	3,7	3,8	2,5	2,4	3,7
Listériose foeto-néonatale									
Listériose (nv* + mort-nés) / 100 000 (nv* + mort-né)	6,2	4,6	4,2	4,5	4,0	4,5	2,8	2,6	4,2
Ratio									
Infection maternelle isolée/100 000 nv	1,4	1,2	0,6	0,8	0,9	0,6	1,1	0,7	0,9
Listériose MN/100 000 nv	8,6	7,9	5,5	6,9	5,9	6,1	4,8	4,3	6,3

* nv = naissances vivantes.

Figure 3 Distribution des différentes formes de listériose materno-néonatales en fonction du moment du diagnostic (en âge gestationnel), 1999-2006, Institut de veille sanitaire, France
Figure 3 Distribution of various forms of materno-neonatal listeriosis by time period of diagnoses in gestational weeks, French Institute for Public Health Surveillance, 1999-2006, France



de prématurés (32-36 SA) de 37 % contre 5,6 %. La mortalité *in utero* est différente selon le terme de la grossesse. Lorsque le terme est < 22 SA (77 listérioses MN), 58 grossesses (75 %) se sont terminées par un avortement spontané (tableau 2), avec une proportion d'avortements spontanés significativement moins élevée avant 14 SA (56 %) que de 14 à 21 SA (80 %) ($p=0,02$). Lorsque le terme est ≥ 22 SA (306 listérioses MN), le taux de mortalité fœtale diminue significativement avec l'avancement du terme de la grossesse. Il passe de 52 % à 1 % selon l'âge gestationnel (tableau 2).

Listérioses néonatales précoces (224 cas)

Quatre-vingt-treize pour cent de ces infections ont été diagnostiquées dans un délai de 48 heures suivant la naissance. En l'absence de données cliniques, les nouveau-nés ont été répartis en 4 classes selon la nature du prélèvement à l'origine du diagnostic :

- infection invasive (LCR ou hémoculture positive) : 72 cas dont 7 avec un LCR positif ;
- infection maternelle : nouveau-né sans infection invasive mais avec infection du placenta ou hémoculture positive de la mère : 87 cas dont 40 avec hémoculture positive de la mère ;
- nouveau-né avec isolement de Lm sur liquide d'aspiration gastrique (sans infection invasive et sans infection maternelle) : 48 cas ;
- nouveau-né avec diagnostic réalisé uniquement sur des prélèvements superficiels : 17 cas.

Le pronostic vital dépend de la classe de diagnostic ($p=0,02$) : 16 % de mortalité pour les nouveau-nés avec infection invasive, 8 % pour les nouveau-nés avec mère infectée, 4 % pour les nouveau-nés avec diagnostic réalisé sur liquide d'aspiration gastrique et 0 % pour les nouveau-nés avec diagnostic sur prélèvement superficiel.

La mortalité néonatale, tout comme la mortalité fœtale, diminue en fonction du terme de la grossesse : 41 % chez les très grands prématurés à 1 % chez les enfants nés à terme (tableau 3).

Si l'on analyse le pronostic en stratifiant sur le terme de la grossesse (22-27 SA et 27-41 SA), on constate que le pronostic reste lié à la nature du prélèvement à l'origine du diagnostic (tableau 3). Chez les très grands prématurés, le pronostic est grave en cas d'infection du nouveau-né ou de la mère (57 % de décès). Chez les autres nouveau-nés nés avec un terme ≥ 28 SA, le pronostic est globalement bien meilleur, avec toutefois une différence significative selon le prélèvement à

Tableau 3 Listériose néonatale précoce : répartition des cas et des décès néonataux selon l'âge gestationnel, source Déclaration obligatoire, 1999-2006, Institut de veille sanitaire, France
Table 3 Neonatal listeriosis: number of cases and neonates death by gestational age, French Institute for Public Health Surveillance, France, 1999-2006

Terme de la grossesse en SA	Inconnu	Très grand prématuré 22-27	Grand prématuré 28-31	Prématuré 32-36	> 36	Total
Nouveau-né : infection invasive	5	7	17	24	19	72
Décès		4	5	3	0	12
Mère infectée (placenta, hémoculture)	3	7	13	32	32	87
Décès		4	1	1	1	7
Nouveau-né : liquide gastrique positif	1	6	6	15	20	48
Décès		1	1	0	0	2
Nouveau-né : prélèvements superficiels positifs	1	2	1	9	4	17
Décès		0	0	0	0	0
Total listériose néonatale précoce	10	22	37	80	75	224
Décès		9	7	4	1	21
Mortalité néonatale		41 %	19 %	5 %	1 %	9 %

l'origine du diagnostic : 13 % de décès s'il y a une infection invasive du nouveau-né, 4 % en cas d'infection maternelle et 2 % en cas de diagnostic sur liquide gastrique.

Listérioses néonatales tardives (13 cas)

Les listérioses néonatales tardives représentent 5 % des infections néonatales. Sur les 13 enfants, 12 ont eu une méningite avec prélèvement du LCR positif et aucun n'est décédé. Dans 2 cas, il s'agissait d'une transmission nosocomiale à partir d'un autre nouveau-né né dans la même maternité et infecté par une souche ayant les mêmes caractéristiques selon le typage réalisé par le CNR des Listeria.

Discussion

La diminution importante du nombre de listérioses MN observée entre 1986 et 1994 est concomitante aux différentes mesures de contrôle mises en place dans la chaîne de production agro-alimentaire. Les premières mesures ont été introduites en France en 1986 lorsque les États-Unis ont imposé la norme « zéro Listeria » sur les fromages d'importation. Les autorités françaises ont alors instauré un contrôle sur les industriels exportant des fromages aux États-Unis, qui s'est généralisé en 1988 à l'ensemble des producteurs de fromages à diffusion nationale. En l'absence d'autres actions (les recommandations diététiques ont été diffusées aux femmes enceintes à partir de 1992, lors de l'épidémie nationale qui avait concerné 279 cas dont 92 listérioses MN), on peut donc considérer que ce sont principalement ces mesures qui ont permis de

diviser par deux le nombre de cas de listérioses MN entre 1984 et 1990. À partir de 1992, le contrôle a été étendu aux autres filières agro-alimentaires et l'hygiène à l'étape de distribution a été renforcée [7]. Ces mesures ont eu un impact sur la contamination des aliments vendus aux consommateurs puisque, de 1992 à 1996, la proportion d'aliments contaminés (>100 Lm/g) a diminué significativement. Ces mesures ont dû également avoir un impact sur les listérioses MN, puisque leur nombre a été divisé par 2,7 entre 1990 et 1994. Les recommandations délivrées aux femmes enceintes par voie de presse lors des épidémies de 1992-1993 ont dû également contribuer à réduire le nombre de cas, cependant, il est impossible de quantifier la part de chacune de ces actions. Entre 1994 et 2000, d'autres actions ont été entreprises, comme le retrait systématique de la vente d'aliments contaminés, l'information des médecins par l'envoi de dépliants à distribuer aux femmes enceintes. En outre, depuis 2000, une page du livre bleu remis aux femmes enceintes lors de la déclaration de grossesse est consacrée à des recommandations hygiéno-diététiques de prévention de la listériose. Parallèlement, la décroissance du nombre de listérioses MN s'est poursuivie de façon plus progressive (division des cas par 2,7 de 1994 à 2006).

La diminution du nombre de cas de listérioses MN a été observée également en Angleterre, où l'incidence était pourtant 10 fois plus faible qu'en France dans les années 1985, avec 15-20 cas/an dans les années 2000 vs environ 45 cas /an en 1985 [7].

Les disparités régionales observées, avec un gradient Nord-Sud-Ouest, sont étonnantes car elles ne sont pas retrouvées pour les autres formes de listériose. Dans les régions où le ratio listériose MN/100 000 naissances est faible, on observe une proportion de cas de listériose avec mort fœtale *in utero* plus faible (14 %) que dans les autres régions (27 %). Ce qui suggère un sous-diagnostic possible des cas de listériose lors des premiers mois de grossesse dans ces régions. Le nombre de listérioses MN étant très faible, notamment dans certaines régions peu peuplées, les fluctuations aléatoires peuvent être également à l'origine de ces disparités. Ainsi,

Tableau 2 Distribution des cas de listérioses materno-néonatales en France selon l'âge gestationnel, source Déclaration obligatoire, 1999-2006, Institut de veille sanitaire
Table 2 Distribution of materno-neonatal listeriosis cases according to gestational age, French Institute for Public Health Surveillance, 1999-2006

Age gestationnel en semaine d'aménorrhée	Inconnu	< 14	14-21	22-27	28-31	32-36	37-41	Total
Listériose maternelle isolée	2	7	12	7	6	22	2	58
Listériose fœtale (avortements, mort-nés)	5	9	49	31	6	5	1	106
Listériose néonatale	11			22	37	83	84	237
Nombre total de cas	18	16	61	60	49	110	87	401
Mortalité fœtale	28 %	56 %	80 %	52 %	12 %	5 %	1 %	26 %

Corse où le ratio listériose MN/100 000 naissances est le plus élevé, on a identifié 3 cas de listériose MN sur 8 ans.

Le pronostic des listérioses néonatales s'est considérablement amélioré. Dans une étude nationale réalisée sur la période 1970-75 sur 500 nouveau-nés vivants atteints de listériose [8], 30 % des nouveau-nés nés à terme et 36 % des prématurés étaient décédés. Dans notre étude, la mortalité est de 9 % (1 % des nouveau-nés nés à terme et 14 % des prématurés). La proportion de prématurité semble être restée stable : 63 % en 1999-2006 vs 62,5 % dans l'étude 1970-75.

Bien que le nombre de cas ait fortement diminué (50 cas/an de 1999 à 2006 contre 500 cas en 1986), la listériose au cours de la grossesse reste toujours sévère du fait d'un mauvais pronostic en termes de mortalité fœtale, de prématurité et de mortalité néonatale. En moyenne, la listériose aura été à l'origine chaque année de 1999 à 2006 de 8 avorte-

ments spontanés, 5 morts fœtales, 3 morts néonatales et de 15 prématurés dont 5 grands prématurés (< 32 SA).

Il importe donc de maintenir les mesures de contrôle de la filière agro-alimentaire qui ont montré leur efficacité. Il est également important de diffuser l'information sur les précautions permettant d'éviter la listériose. En effet, la majorité des femmes enceintes atteintes de listériose ont consommé des produits qui devraient être supprimés de leur alimentation selon les recommandations figurant dans le carnet de santé maternité [9]. Pour une meilleure application de ces recommandations, il serait utile d'évaluer pourquoi celles-ci ne sont pas suivies.

Références

- [1] Rocourt J. Listériose humaine : aspects cliniques et épidémiologiques, Le Cahier Technique du Biologiste. 1988, 29-45.
- [2] Goulet V, Rebiere I, Mamet JP, Miegeville AF, Courtieu AL. Surveillance de la listériose humaine en France de 1987 à 1989 à partir d'un réseau de laboratoires. Compte-rendu de
- [3] Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, De Valk H. La surveillance de la listériose en France en 2001, Bull Epidemiol Hebd 2004; (9):33-4
http://www.invs.sante.fr/beh/2004/09/beh_09_2004.pdf.
- [4] Jacquet C, Martin P, Rocourt J. Listériose humaine en France en 2001. Données du Centre National de Référence des Listeria. Feuilles de Biologie. 2002; (245):84-6.
- [5] Blondel B, Supernant K, Mazeaubrun Ch, Bréart G. Enquête Nationale Périnatale 2003, Février 2005 Rapport accessible à <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm>.
- [6] Goulet V, de Valk H, Pierre O, Stainer F, Rocourt J, Vaillant V, Jacquet C, Desenclos JC. Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. Emerg Infect Dis. 2001 Nov-Dec; 7(6):983-9.
- [7] Listeria monocytogenes human cases in residents of England and Wales reported to the Health Protection Agency Centre for Infections, 1983-2006.
http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/listeria/data_ew.htm.
- [8] Humbert G, Duval Cl, Fessard Cl, Meunier M, Ledoux A. Les listérioses en France. Résultats d'une enquête nationale (824 cas). Med Mal Inf. 1976; (9bis):60-70.
- [9] http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/carnet_maternite/carnet_maternite.pdf.

Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité

Nathalie Jourdan-Da Silva (n.jourdan@invs.sante.fr)¹, Denise Antona¹, Caroline Six², Scarlett Georges¹, Véronique Goulet¹, Philippe Judlin³, Daniel Lévy-Bruhl¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Sud, Marseille, France 3 / Collège national des gynécologues obstétriciens de France (CNGOF), Paris, France

Résumé /Abstract

Introduction – Le streptocoque du groupe B (SGB) est la bactérie la plus fréquemment en cause dans les infections graves du nouveau-né. Nous présentons les données d'incidence des infections néonatales (IN) à SGB en France de 1997 à 2006 et les résultats d'une enquête menée en 2005 sur les pratiques de prévention en maternité, suite aux recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).

Méthodes – Les données d'incidence des IN à SGB proviennent d'Epibac, réseau de laboratoires hospitaliers participant à la surveillance des infections invasives bactériennes. L'enquête de pratiques en maternité a été effectuée par téléphone sur un échantillon de 53 maternités, stratifié sur leur statut, leur activité et leur inter-région d'implantation.

Résultats – L'incidence des IN précoces à SGB a diminué en France, passant d'une estimation à 0,69 pour 1 000 naissances vivantes en 1997 à 0,47 en 2002, et 0,23 en 2006 (0,28 : incidence corrigée pour l'exhaustivité), alors que celle des infections néonatales tardives est restée stable (tout comme celle des infections globales). L'enquête en maternité a montré que la quasi-totalité des maternités avait un protocole de prévention, utilisant le dépistage systématique du portage vaginal en fin de grossesse avec antibio-prophylaxie *per partum* pour les porteuses du SGB (92 %), avec une application systématique dans 87 % des maternités.

Conclusion – Ces résultats sont en faveur d'un impact positif de l'application des recommandations de prévention des IN précoces à SGB. Il faut toutefois rester vigilant vis-à-vis d'une émergence possible de bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés, ou d'une modification de l'écologie des bactéries à l'origine des infections néonatales.

Neonatal group B streptococcus infections in France: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards

Introduction – Group B streptococcus (GBS) is the primary pathogen causing neonatal sepsis. This paper presents the incidence of GBS neonatal infections (GBSNI) in France from 1997 to 2006, and the results of a survey conducted in 2005 in maternity wards on prevention practices following recommendations from the ANAES (National Agency for the Health Accreditation and Evaluation).

Methods – Incidence data on GBSNI were collected through a hospital laboratory network (EPIBAC) participating in the surveillance of invasive bacterial infections. A telephone survey on prevention practices was conducted on a 53 maternity wards sample, stratified on their status, activity and geographical setting.

Results – The incidence of early onset GBSNI (EOGBSNI) decreased in France, from 0.69 per 1,000 living births estimated in 1997 to 0.47 in 2002, and 0.23 in 2006 (0.28, when including completeness of reporting), although late onset GBSNI incidence remains stable (as well as the total GBS infections incidence). The survey showed that nearly all the maternity wards had a written prevention protocol, recommending vaginal screening for carriage of GBS during the last weeks of gestation and *per partum* antibiotic prophylaxis given to GBS carriers (92%); this was systematically applied in 87% of the maternity wards.

Conclusion – These results are in favour of a positive impact of prevention practices on EOGBSNI. However, there are concerns that bacterial resistance to antibiotics used may emerge or a change in the ecology of the pathogens involved in neonatal sepsis.

Mots clés / Key words

SGB, infection néonatale, surveillance, prévention / GBS, neonatal infection, surveillance, prevention

Introduction

Le streptocoque du groupe B (SGB) ou *Streptococcus agalactiae* est une des bactéries les plus fréquemment en cause dans les infections graves du nouveau-né et constitue un problème de santé publique, en raison du risque de décès foudroyant et des possibles séquelles neurologiques ou pulmonaires [1]. L'origine de ces infections néonatales est dans la très grande majorité des cas le portage vaginal maternel, avec une prévalence de la colonisation maternelle estimée proche de 10 % en France pendant la grossesse [2,3].

Afin de lutter contre ces infections néonatales, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains ont émis en 1996 des premières recommandations, laissant au clinicien le choix quant aux critères devant conduire à l'administration d'une antibiothérapie en *perpartum* : soit un résultat positif d'un dépistage systématique du SGB effectué entre les 35 et 37^e semaines de gestation, soit une situation à risque de contamination materno-fœtale, identifiée à partir de signes cliniques durant le travail. Ces recommandations ont été revues en 2002 en ne retenant plus que le dépistage prénatal, suite à la publication des résultats d'une étude comparant ces deux stratégies [1,4].

En 1997, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a recommandé le dépistage systématique du portage vaginal puis, en 2001, l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé¹) l'a intégré dans ses recommandations pour la pratique clinique concernant la prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal [2,5].

Cet article présente les données du réseau Epibac décrivant l'incidence des infections néonatales à SGB de 1997 à 2006, ainsi que les résultats d'une enquête menée en 2005 dans un échantillon représentatif des maternités françaises sur les pratiques de prévention des infections néonatales à SGB.

Matériel et méthodes

Données d'incidence

Recueil de données

Les données proviennent d'Epibac, réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers participant à la surveillance des infections invasives bactériennes. Pour chaque isolement d'une bactérie dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR), les variables recueillies sont le site et la date de prélèvement, la date de naissance et le sexe du patient. La description complète du réseau et la méthodologie de cette surveillance basée sur un recueil mensuel de données fournies par les laboratoires volontaires sont disponibles sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/Epibac/default.htm>. L'analyse porte sur les infections à SGB néonatales (survenues durant la première semaine de vie : infection néonatale précoce ou INP) ou les trois semaines suivantes (infection néonatale tardive ou INT), pendant la période de 1997 à 2006.

Tableau 1 Taux de couverture par le réseau Epibac des entrées en médecine et en pédiatrie/néonatalogie par année, 1997-2006, France / Table 1 Coverage rate from the EPIBAC Network of medicine and pediatrics/neonatology admissions, 1997-1996, France

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Taux de couverture Epibac entrées médecine (%)	64	65	73	70	75	74	78	79	79	79
Taux de couverture Epibac entrées pédiatrie/ néonatalogie (%)	69	70	75	74	78*	77*	82*	83*	83*	83*

* En faisant l'hypothèse que le ratio entre les 2 couvertures (d'environ 1,05 en faveur des entrées en pédiatrie) s'était maintenu après l'année 2000.

Méthode d'estimation du nombre total de cas et de l'incidence

De 1997 à 2000, l'incidence des infections néonatales à SGB a été estimée en rapportant la proportion du « nombre de cas notifiés/nombre d'admissions en pédiatrie et néonatalogie dans les établissements ayant participé au recueil mensuel d'Epibac les 12 mois de l'année », au nombre total d'admissions en pédiatrie et néonatalogie de l'ensemble des établissements de France métropolitaine. Ces dernières données sont issues de la base SAE (Statistique annuelle des établissements) de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). Depuis 2001, l'information sur le type de services, en particulier ceux de pédiatrie et néonatalogie, n'est plus accessible dans la base SAE, ces services étant inclus dans les services de médecine. De 1997 à 2000, le taux de couverture par le réseau Epibac des entrées en médecine était toujours inférieur à celui des entrées en pédiatrie/néonatalogie la même année. Pour estimer après 2000 le taux de couverture des laboratoires Epibac pour les entrées en pédiatrie et néonatalogie, nous avons considéré que le ratio entre les deux couvertures (d'environ 1,05 en faveur des entrées en pédiatrie) s'était maintenu après 2000 (tableau 1).

Les taux d'incidence des INP et INT à SGB ont été calculés en rapportant le nombre estimé de cas annuels au nombre de naissances vivantes en France métropolitaine (données Insee). Les intervalles de confiance à 95 % autour de ces estimations ont été calculés sur la base de la loi de Poisson.

L'exhaustivité du réseau Epibac a été évaluée à travers plusieurs études qui ont mis en évidence au sein du réseau Epibac une sous-notification des souches isolées, estimée autour de 20 % sur la période 2000-2005 [6]. Ce phénomène n'a pas pu être pris en compte pour étudier les tendances, faute d'estimation de la sous-notification au cours des années antérieures à 2000.

Enquête en maternité

Une enquête portant sur les pratiques de prévention des infections néonatales à SGB auprès des maternités de France métropolitaine a été effectuée en 2005 avec le soutien du CNGOF.

Un échantillon stratifié de 53 maternités (soit 8,4 % des 633 maternités de France métropolitaine) a été tiré au sort à partir de la base SAE 2004 (Drees) [7,8]. La stratification a été faite sur le statut de la maternité (publique, privée sous objectif quantifié national (OQN), privée sous dotation globale (DG)), l'inter région téléphonique (1 à 5) et la taille de la

maternité, afin d'avoir au moins 1 maternité dans chacune des strates.

Aucune maternité, publique ou privée, avec moins de 500 accouchements/an n'existe dans la base SAE 2004 pour l'inter région 1 (Île-de-France). En cas de non participation, la maternité suivante sur la liste de tirage au sort était interrogée.

L'enquête a été réalisée par téléphone, en utilisant un questionnaire standardisé, auprès des chefs de service, des médecins du service, des surveillantes ou des sages-femmes référentes (pour les structures privées).

Les informations recueillies concernaient :

- les pratiques du service : existence d'un protocole de prévention des infections néonatales à SGB, raison de ce choix, utilisation systématique ou non du protocole,
- la notion d'une diminution des infections néonatales à SGB et d'une augmentation éventuelle des infections néonatales à *E. coli* depuis la mise en place des recommandations.

De plus, était recueillie toute remarque sur le protocole ou sa mise en place, ou sur les infections à SGB en maternité.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Stata et ont pris en compte la stratification initiale.

Résultats

Données d'incidence : réseau Epibac

Proportion des infections néonatales précoces et tardives à SGB

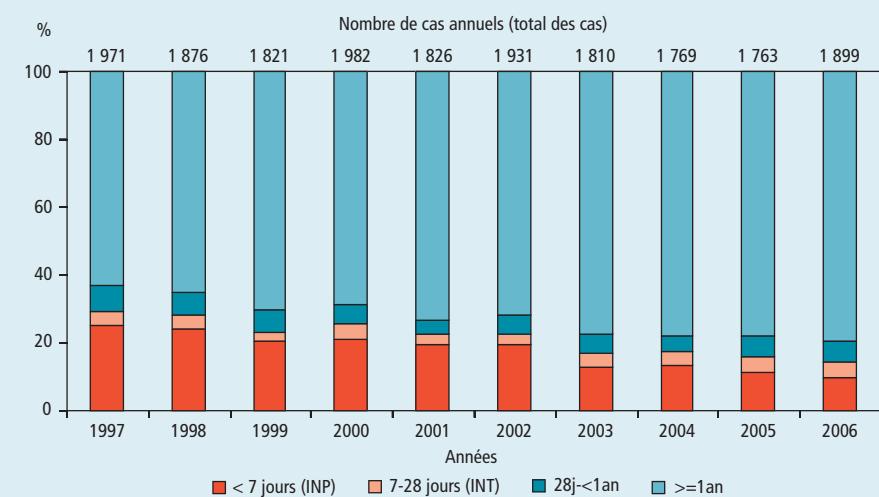
Entre 1997 et 2002, l'incidence globale des infections invasives à SGB en France est restée stable, oscillant entre 3 et 3,5 pour 100 000 habitants (soit entre 1 800 et 2 000 cas par an, données redressées, non corrigées pour l'exhaustivité). Les INP représentaient entre 20 et 25 % de la totalité des infections invasives à SGB. Depuis 2003, cette proportion a diminué progressivement pour atteindre 10 % en 2006. Les INT représentent environ 4 % des infections invasives, quelle que soit la période considérée. Chez les enfants de moins de 1 an, jusqu'en 2002, les INP représentaient environ 70 % des infections invasives à SGB, puis cette proportion diminue pour ne plus représenter que 48 % en 2006 (figure 1).

Évolution de l'incidence des INP et INT de 1997 à 2006

L'incidence annuelle des INP à SGB est restée relativement stable entre 1997 et 2002, passant de 0,69 [IC95 % : 0,63-0,75] à environ 0,46 pour 1 000 naissances vivantes [IC95 % : 0,41-0,51], soit de 503 cas en 1997 à 351 en 2002. Depuis 2003, on observe une diminution nette de l'incidence qui

¹ L'Anaes est devenue depuis Haute autorité de santé (HAS).

Figure 1 Évolution des proportions d'infections chez les nouveau-nés (précoce-INP, et tardives-INT) et chez les enfants âgés de moins d'1 an sur la totalité des notifications d'infections à SGB, réseau Epibac, France 1997-2006 / *Figure 1 Trends of infections rates in neonates (early (INP) and late neonatal (INT) infections) and in children under one year of age out of the total number of Group B streptococcus infections, EPIBAC Network, France, 1997-2006*



atteint 0,23 pour 1 000 naissances vivantes en 2006 [IC95 % : 0,19-0,26], soit 180 cas (figure 2). Les méningites comptent en moyenne pour 11 % des INP (extrêmes 7 à 14 %), contre 89 % pour les bactériémies isolées.

Avec un chiffre moyen de 70 cas par an, l'incidence annuelle des INT à SGB est restée stable entre 1997 et 2006, soit 0,10 pour 1 000 naissances (extrêmes : 0,06/1 000 en 1999 et 0,12/1 000 en 2000). Les méningites contribuent en moyenne pour 45 % des INT (extrêmes 34 % à 59 %).

Les données de mortalité dont nous disposons² montrent que le nombre de décès dus aux infections néo-natales à SGB est passé de 15 en 2000 à 5 en 2005 (Codes P360 et P361 en CIM10).

Enquête de pratiques de prévention en maternité

Un total de 63 maternités a été joint pour obtenir 53 maternités avec la répartition désirée. En cas de

refus de participer (3), de délais de réponse trop longs (4), de difficulté de désigner la personne répondante (2) ou de difficultés pour joindre la maternité (1), la maternité suivante sur la liste de tirage au sort a donc été interrogée. Pour 6 d'entre elles, le questionnaire a été envoyé par la poste ou par fax (refus de répondre par téléphone).

Le répondant était le chef de service (43 %), la surveillante (32 %), un autre médecin (16 %), le pédiatre (2 %), une sage-femme (4 %) et dans 3 % des cas le répondant n'a pas été identifié.

En 2005, la quasi-totalité des maternités avait un protocole de prévention des infections à SGB (98,3 % [IC95 % : 87,9-99,8]).

La plupart des maternités (48 sur 52, soit 92,4 % [IC95 % : 79,7-97,4]) utilise le protocole recommandé par l'Anaes en 2001 (dépistage systématique du portage vaginal en fin de grossesse avec antibioprophylaxie *per partum* pour les porteuses du SGB). Un dépistage systématique associé à une antibioprophylaxie pour les femmes porteuses du SGB uniquement s'il existe des signes d'infection

durant le travail est cité par 2 des répondants (2,7 % [IC95 % : 0,6-11,0]) et une décision d'antibiothérapie basée sur le risque (sans notion de dépistage) citée par 2 (4,8 %, [IC95 % : 1,1-18,4] des répondants.

L'information sur l'année de mise en place du protocole n'a été recueillie que pour 19 maternités : 7 utilisent le protocole depuis 1997 ou avant, 5 depuis une date comprise entre 1998 et 2001, et 7 depuis 2002 ou après.

Les principales raisons d'utilisation de ce protocole sont décrites dans le tableau 2. Pour respectivement 77 % [IC95 % : 59-89] et 3 % [IC95 % : 0,4-18] des maternités, le protocole a été mis en place en concertation avec l'équipe pédiatrique ou avec le réseau auquel appartient la maternité.

Tableau 2 Principales raisons d'utilisation du protocole de prévention des infections néonatales à streptocoque B citées par les répondants, enquête auprès de maternités, 2005, France / *Table 2 Main reasons for using the prevention protocol for Streptococcus B neonatal infections reported by respondents, maternity survey, 2005, France*

	Pourcentage %	IC 95 %
Protocole recommandé par :		
Anaes	23	[13-37]
CNGOF	6	[1-20]
Autres	8	[1-19]
Protocole validé par les maternités du réseau	19	[8-37]
Demande des pédiatres	4	[1-17]
Habitudes du service	10	[3-33]
Utilisé depuis « longtemps »	9	[4-21]
Revue de littérature	9	[3-24]
Gravité des infections à SGB	6	[1-13]

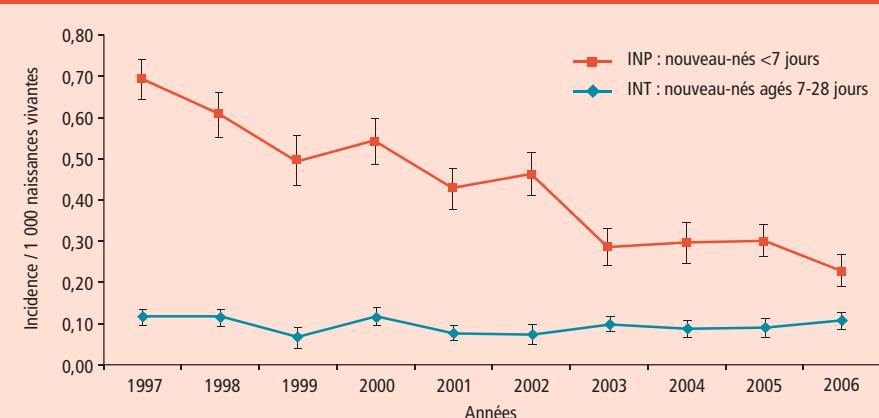
La grande majorité des répondants (87 % [IC95 % : 73-94]) déclarait que le protocole de prévention du service était appliqué de façon systématique. Les principales raisons de non application systématique étaient : un suivi de grossesse en ville (30 % [IC95 % : 7-70]), un oubli de prescription de la part du médecin (10 % [IC95 % : 2-45]), un oubli par la femme de faire réaliser le prélèvement (5 % [IC95 % : 0,5-38]) et un refus par les femmes d'être suivies durant leur grossesse (7 % [IC95 % : 0,6-47]).

L'application du protocole était, à l'intérieur de la structure de soins, personne-dépendante dans 12 % [IC95 % : 4-31] des cas et personne-dépendante pour le prélèvement vaginal uniquement pour 10 % [IC95 % : 4-24] des cas. Pour la grande majorité des maternités privées avec suivis de grossesses extérieurs à l'établissement, l'application du protocole était personne-dépendante pour le prélèvement vaginal, mais l'antibiothérapie est systématique en *per partum* si les résultats du prélèvement vaginal sont connus et positifs.

Près d'un tiers des répondants (31 % [IC95 % : 18-48]) déclaraient voir moins d'infections néonatales à SGB dans leur service depuis la mise en place du protocole, 26 % estimaient, à partir de données chiffrées, qu'il y en avait effectivement moins, 16 % [IC95 % : 7-31] n'ont pas vu d'évolution particulière, 4 % [IC95 % : 1-12] ne savaient pas et 5 % [IC95 % : 1-14] ne pouvaient répondre

² Données Inserm CepidC, www.cepidc.vesinet.inserm.fr, données 2005 encore provisoires.

Figure 2 Évolution de l'incidence des infections néonatales à streptocoque B, réseau Epibac, France 1997-2006 / *Figure 2 Incidence trends of Group B streptococcus neonatal infections, EPIBAC Network, France, 1997-2006*



à ce stade car la mise en place du protocole était trop récente et ce type d'infection rare.

Seuls 9 % des répondants [IC95 % : 3-21] ont eu l'impression d'une augmentation des infections néonatales à *E. coli* depuis la mise en place du protocole ; 55 % [IC95 % : 39-71] n'ont pas observé d'augmentation, les autres n'ayant pas d'avis.

D'un point de vue qualitatif, les remarques concernant la prévention des infections néonatales à SGB (citées par 45 des 53 répondants) peuvent être classées en 3 types :

1- Des commentaires plutôt « négatifs » sur l'utilisation du protocole recommandé par l'Anaes (20 répondants) : « trop d'antibiotiques » (et une hyper-médicalisation de la grossesse et de l'accouchement), un risque d'allergie (faible mais existant), le coût « humain » (avec une faible prévalence de ces infections et un protocole « lourd » à mettre en œuvre), une surcharge de travail pour le personnel, des faux négatifs rassurant faussement, l'inadaptation aux prématurés, un doute sur l'utilité du protocole (surtout pour les populations précaires n'ayant pas accès au prélèvement vaginal), et la difficile adhésion de tous (surtout pour les établissements privés) ;

2 - Des commentaires plutôt « positifs » sur l'utilisation de ce protocole (12 répondants) : efficace (« diminution des transferts en réanimation néonatalogie depuis », « aucun décès dû au SGB depuis », « moins, voire aucun bébé sous antibiothérapie depuis », « plutôt facile à mettre en œuvre », « devenu une habitude pour le personnel », « rassurant pour le personnel d'avoir un résultat de prélèvement vaginal »). Les recommandations de prévention sont aussi considérées comme « prudentes et raisonnables », « avec le meilleur rapport efficacité/coût » ;

3 - Enfin, des commentaires « neutres » (13 répondants) : « nécessité d'une plus large diffusion des recommandations, en particulier le prélèvement systématique en fin de grossesse, auprès des médecins généralistes et des gynécologues libéraux », « nécessité de rappeler que le traitement antibiotique de la mère pendant la grossesse est inefficace », une « utilité à évaluer les pratiques ».

Discussion

Au cours de ces dix dernières années, l'incidence des infections néonatales précoces à SGB a diminué en France, de façon marquée depuis 2003, alors que l'incidence globale et celle des infections néonatales tardives sont restées stables. Ce constat est en faveur d'un impact positif de l'application des recommandations de prévention de ces infections durant l'accouchement proposées depuis 1997 et renforcées par l'Anaes en 2001.

Les estimations d'incidence des infections néonatales à SGB fournies par Epibac comportent une certaine incertitude. D'une part, la couverture exacte du réseau pour les admissions en pédiatrie ne peut être calculée depuis 2001. Cependant, l'impact de cette incertitude est vraisemblablement très faible. Dans l'hypothèse alternative à celle considérée, selon laquelle l'augmentation progressive du taux de couverture des laboratoires Epibac pour les

entrées en médecine observée de 1997 à 2000 aurait conduit, à partir de 2001, à des couvertures identiques entre les services de médecine et ceux de pédiatrie/néonatalogie, l'incidence des INP à SGB en 2006 aurait été de 0,24 pour 1 000 naissances au lieu de 0,23 pour 1 000 naissances. D'autre part, le défaut d'exhaustivité du recueil de données au sein d'Epibac n'a pas été pris en compte, ce qui a conduit à une probable sous-estimation des taux d'incidence réels. Cependant, cette sous-notification, qui ne dépasse pas 20 % des cas et est vraisemblablement peu variable dans le temps, ne peut avoir affecté de manière notable l'analyse des tendances. Appliquée aux données de 2006, ce taux de sous-notification permettrait d'estimer le nombre de cas d'INP à SGB à 225, soit une incidence de 0,28 cas pour 1 000 naissances vivantes [IC95 % : 0,25-0,32], et celui des INT à 105 soit une incidence de 0,13 cas pour 1 000 naissances vivantes [IC95 % : 0,11-0,16].

Si les données recueillies par le réseau Epibac sont insuffisantes pour attribuer cette diminution à cette seule stratégie, les résultats de l'enquête de pratiques effectuée en 2005 dans les maternités françaises confortent cette hypothèse : elle a montré que la grande majorité des maternités en France, quel que soit leur statut, a mis en place un protocole de prévention de ces infections, le plus souvent celui recommandé. Les données recueillies sont en faveur d'une adhésion plutôt bonne des maternités au protocole. Plus de la moitié des répondants estime que les infections néonatales à SGB sont moins fréquentes depuis sa mise en place. La majorité des cliniciens n'a pas signalé d'augmentation des infections à *E. coli*.

Cette diminution de l'incidence des INP a été également observée dans les pays ayant mis en place ces recommandations en Europe, ainsi qu'en Australie et aux États-Unis. Ainsi, en Suisse, une étude rétrospective a montré une baisse de moitié de l'incidence des INP entre 1997 et 2002, de 1 à 0,53 cas pour 1 000 naissances vivantes [9]. De même aux Pays-Bas, l'incidence est passée de 0,54 à 0,36 cas pour 1 000 naissances vivantes entre 1997-8 et 1999-2001 [10]. Aux USA, une diminution de même ampleur a été observée, passant de 0,47 cas/1 000 naissances vivantes en 1999-2001 à 0,32 cas/1 000 naissances vivantes en 2003, stable depuis [11]. Toutefois, une analyse plus précise a montré des disparités entre groupes ethniques avec une tendance à l'augmentation du nombre des cas dans la population afro-américaine en 2004 et 2005, alors que l'incidence continue à décroître dans le reste de la population (en 2005 : incidences respectives : 0,50 cas vs 0,22 cas pour 1 000 naissances vivantes). Ce dernier chiffre est proche de l'incidence d'INP estimée actuellement en France.

Le dépistage systématique des femmes enceintes vis-à-vis du SGB, ainsi que l'antibiothérapie en *perpartum* des femmes porteuses du SGB, sont les mesures les plus efficaces contre les INP. Par contre, leur impact sur les INT n'est pas établi, probablement en raison d'une transmission post-natale. Ces mesures doivent toutefois s'accompagner d'une

vigilance constante en ce qui concerne l'émergence possible de bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés, ou une modification possible de l'écologie des bactéries à l'origine des infections néonatales. Ainsi une augmentation des INP à *E. coli* a été décrite chez les prématurés sans, à ce jour, qu'un lien puisse être fait avec la réduction de l'incidence des INP à SGB [12,13], mais cela justifie une surveillance de ces infections. Enfin, l'utilisation de vaccins est une perspective à envisager pour l'avenir, plusieurs candidats vaccins étant actuellement à l'étude.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les médecins, sages-femmes et infirmières qui ont accepté de répondre à l'enquête téléphonique, ainsi que le Professeur Quentin pour son expertise en tant que CNR des streptocoques en 2005.

Références

- [1] Schrag SJ, Zell ER, Stat M et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002; 347:233-9.
- [2] Lejeune C, Jaby-Sargent MP, Floch-Tudal C. Infections néonatales précoces graves à streptocoque du groupe B: étude multicentrique rétrospective de l'incidence et des facteurs de risque. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1995; 24(6):644-50.
- [3] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Septembre 2001. Disponible à : <http://www.has-sante.fr>.
- [4] CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised recommendations from CDC. *MMWR* 2002; 51 (N° RR-11).
- [5] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Infections cervicovaginales et grossesse (1997). Recommandations pour la pratique clinique. Disponible à : <http://www.cngof.asso.fr>.
- [6] Perrocheau A. La surveillance des infections invasives à méningocoques en France en 2000. Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à 3 sources. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/iim_france_2000/iim_france_2000.pdf.
- [7] Buisson G. Le réseau des maternités entre 1996 et 2000. Études et Résultats (Drees), n° 225, mars 2003. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er-pdf/er225.pdf>.
- [8] Audric S, Buisson G, Haury B. La spécialisation des établissements de santé en 2002. Etudes et Résultats (Drees), n° 374, février 2005. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er-pdf/er374.pdf>.
- [9] Renner RM, Renner A, Schmid S, Hoesli I, Nars P, Holzgreve W, Surbek DV. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal (GBS) sepsis. *J Perinat Med*. 2006; 34(1):32-8.
- [10] Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PC, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA, Kollée LA. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007; 92(4):271-6.
- [11] CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations. United States, 2003-2005. *MMWR* 2007; 56 (28):701-5. Disponible à : <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5628.pdf>.
- [12] Wendel GD, Leveno KJ, Sanchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, Siegel JD. Prevention of neonatal group B streptococcal diseases: a combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:618-26.
- [13] Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E; National Institute of Child Health and Human Development. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(7):635-9.

Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ?

Nathalie Nicolay, Anne Gallay (a.gallay@invs.sante.fr), Alice Bouyssou-Michel, Javier Nicolau, Caroline Semaille
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé /Abstract

Contexte – La résurgence de la syphilis avec des cas rapportés chez les femmes en âge de procréer en France fait craindre la réémergence des cas de syphilis congénitale (SC).

Objectif – Décrire les cas de SC rapportés dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) en 2004.

Méthode – Tous les cas d'enfants âgés de moins de 1 an avec un diagnostic de SC en 2004 ont été extraits de la base nationale du PMSI. Un cas était défini comme un cas certain ou un cas probable sur la base de la définition des *Centers for Disease Control américains*. Les informations concernant la mère et l'enfant ont été recueillies anonymement.

Résultats – Six cas parmi les 16 identifiés étaient des cas probables. Deux d'entre eux étaient des enfants adoptés nés hors France. Pour les 4 cas retenus, le diagnostic de syphilis chez la mère a été fait tardivement au cours du troisième trimestre de grossesse. Trois mères sont nées à l'étranger, la notion de difficultés d'intégration sociale et de grossesse non désirée a été rapportée pour deux mères.

Discussion – Le nombre de cas de SC diagnostiqués en France en 2004 est très faible comparativement aux 767 816 naissances vivantes survenues cette même année. La situation sociale et culturelle des populations vulnérables peut constituer une barrière à l'accès aux soins anténataux. Le dépistage de la syphilis et l'identification des situations à risque pendant la grossesse demeurent une priorité.

Mots clés /Key words

Syphilis, syphilis congénitale, dépistage, grossesse, surveillance / *Syphilis, congenital syphilis, screening, pregnancy, surveillance*

How many cases of congenital syphilis were there in the French National Hospital Database in France in 2004?

Context – Because of the surge of syphilis infection in France among women of childbearing age, the emergence of congenital syphilis (CS) cases is feared.

Objective – To describe the cases of CS identified in the French National Hospital Database (PMSI) in 2004.

Method – All cases of children under one year of age with a diagnosis of CS were extracted from the PMSI database in 2004. We used the *Centers for Disease Control case definition of CS* to classify cases as probable or certain. Information from mothers and cases was collected on an anonymous basis.

Results – Six cases out of the 16 potential cases were defined as probable. Two cases were adopted children born abroad. For the four concerned cases, the diagnosis of syphilis in mothers was confirmed late in the last term of pregnancy. Three mothers were born abroad, and for two mothers, social integration difficulties and unwanted pregnancy were reported.

Discussion – The number of cases of congenital syphilis identified in the PMSI database in 2004 is very low compared to the 767,816 live births of the same year. The social and cultural status of vulnerable people could prevent the access to the prenatal care system. The screening of syphilis and identification of women at risk are still a priority during pregnancy.

Introduction

L'existence de traitements efficaces contre la syphilis et le suivi des grossesses avec un dépistage systématique ont eu pour conséquence la disparition de la syphilis congénitale (SC) du paysage des maladies infectieuses des pays industrialisés. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé estime chaque année que le nombre de cas de syphilis chez la femme enceinte est responsable d'au moins un demi-million de SC parmi les nouveau-nés et d'un autre demi-million de fausses couches et d'enfants mort-nés, principalement dans les pays en développement. En France, comme dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest, l'incidence de la syphilis en population générale est en augmentation depuis les années 2000 (date de la levée de la Déclaration obligatoire des maladies vénériennes) [1]. Ces cas surviennent principalement en population masculine homosexuelle, mais des cas ont été rapportés chez les femmes en âge de procréer, avec pour possible risque une réémergence de la SC dans notre pays. Notre étude a pour objectif d'estimer le nombre de cas de SC nés en France et pris en charge à l'hôpital en 2004.

Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective des cas de SC enregistrés dans la base du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) en France en 2004. Tous les séjours correspondant à des patients âgés de moins de 1 an et dont le diagnostic principal ou associé de sortie codé dans la base était une SC ont été retenus pour l'étude. La 10^e Classification internationale des maladies (CIM 10) est utilisée par les cliniciens pour coder les séjours de leurs patients : neuf codes se rapportent directement à la SC (tableau 1). Tous ces codes ont été retenus pour sélectionner les séjours, puis les dossiers correspondant à chacun des séjours.

Les médecins des Départements d'information médicale des hôpitaux où ont été identifiés les séjours ont documenté anonymement les variables suivantes à partir des dossiers correspondants : le sexe et l'âge du patient, la date d'hospitalisation, le diagnostic de SC, le lieu de naissance de l'enfant, le terme de la grossesse, le dépistage maternel de la syphilis au cours de la grossesse, la date du dépistage, le traitement maternel de la syphilis au

cours de la grossesse et le lieu de naissance de la mère.

En l'absence de définition de cas de SC en France, les définitions établies par les *Centers for Disease Control and Prevention américains* (CDC) ont été retenues pour l'inclusion des cas [2].

Tableau 1 Dixième Classification internationale des maladies : codes utilisés pour l'extraction des séjours pour syphilis congénitale, France, 2004 / Table 1 Tenth International Classification of Diseases: codes used to extract hospital stays for congenital syphilis, France, 2004

Diagnostic CIM-10	Code
Syphilis Congénitale précoce, symptomatique	A50.0
Syphilis Congénitale précoce, latente	A50.1
Syphilis Congénitale précoce, non spécifique	A50.2
Syphilis Congénitale tardive, oculopathie	A50.3
Syphilis Congénitale tardive (neurosyphilis juvénile)	A50.4
Autre Syphilis Congénitale tardive, symptomatique	A50.5
Syphilis Congénitale tardive, latente	A50.6
Syphilis Congénitale tardive, non spécifique	A50.7
Syphilis Congénitale, non spécifique	A50.9

Tableau 2 Cas non confirmés de syphilis congénitale, d'enfants âgés de moins de 1 an, identifiés dans la base Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), France, 2004 / *Table 2 Non confirmed cases of congenital syphilis of children under one year of age, identified in French National Hospital Database (PMSI), France, 2004*

Cas	Âge au diagnostic	Sexe*	Tests sérologiques et autres examens à visée diagnostique de syphilis congénitale**	Dépistage de la syphilis chez la mère	Traitemen t reçu par la mère	Lieu de naissance de la mère
1	À la naissance à terme	F	TPHA – / VDRL – à la naissance IgM négatives Autres examens : radio des os longs / échographie abdominale normales	Syphilis antérieure à la grossesse	Traitemen t curatif reçu avant la grossesse	Inconnu
2	À la naissance à terme	F	TPHA – / VDRL –	TPHA + / VDRL + au 8 ^e mois de grossesse	3 doses d'Extencilline à une semaine d'intervalle reçues avant l'accouchement	Europe de l'Est
3	1 mois	M	TPHA – / VDRL – à la naissance Contrôle sérologique effectué à un mois négatif	Pas de suivi de grossesse TPHA + / VDRL + à l'accouchement Hépatite B active	Non	Inconnu (Gens du voyage)
4	À la naissance à terme	M	TPHA – / VDRL – à la naissance	TPHA + / VDRL + au cours de la grossesse (terme exact inconnu)	3 doses d'Extencilline à une semaine d'intervalle reçues avant l'accouchement	Département français d'Amérique
5	À la naissance à terme	M	TPHA – / VDRL –	↗ TPHA entre le 1 ^{er} trimestre et l'accouchement ***	Extencilline à l'accouchement	Département français d'Amérique

* Masculin (M) - Féminin (F).

** TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Test (TPA) - VDRL : Veneral Disease Research Laboratories (VDL).

*** Pas d'information sur le VDRL.

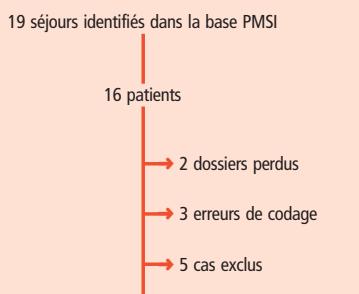
Un cas était défini comme :

- cas « certain » si *Treponema pallidum* était identifié dans un prélèvement effectué chez le nouveau-né ou dans le placenta ;
- cas « probable » si le cas répondait à l'un des critères suivant :
 - un antécédent de syphilis maternelle au cours de la grossesse et des signes cliniques chez l'enfant ; ou
 - un test sérologique syphilitique positif (TSS), en pratique le *Treponema pallidum* Hemagglutination Test (TPHA) associé à des signes cliniques de SC ou à des examens paracliniques anormaux (un autre test sérologique positif par exemple dont le test sérologique non tréponémique, *Veneral Disease Research Laboratories* (VDRL)).

Résultats

En 2004, dix-neuf séjours correspondant à un diagnostic principal ou associé de SC ont été identifiés dans la base PMSI. Ces dix-neuf séjours correspondent à seize cas (quatre séjours correspondaient à un même patient, figure 1).

Figure 1 Cas de syphilis congénitale (SC), âgés de moins de 1 an, identifiés dans la base PMSI, France, 2004 / *Figure 1 Cases of congenital syphilis (CS) under one year old, and identified in the French National Hospital Database (PMSI), France, 2004*



Deux dossiers n'ont pu être identifiés. Parmi les 14 cas restants, trois codages étaient erronés et le diagnostic de SC n'a pas été retenu pour 5 cas (tableau 2). Les 6 cas restants avaient un diagnostic de « SC probable » (tableau 3), tous avaient une sérologie syphilitique positive (TPHA+ / VDRL+). Deux enfants âgés de 2 et 8 mois étaient des enfants adoptés nés en Afrique du Nord ; l'un d'eux avait un syndrome de West. Aucune information sur le suivi prénatal de la mère n'était disponible. Les 4 autres cas probables étaient nés en France ; toutes les mères ont été dépistées positives au cours du troisième trimestre de grossesse, dont 2 au moment de l'accouchement. Deux mères ont été traitées avant l'accouchement. Deux enfants sont nés prématurés, l'un deux avait une foetopathie grave avec hépatomégalie. À l'exception d'un enfant né d'une mère originaire d'un Département français d'Amérique, les autres étaient nés de mères nées à l'étranger (une en Europe et deux hors Europe). Leur date d'arrivée en France, leur statut social et leur facilité d'accès aux soins étaient inconnus. Des difficultés d'intégration sociale, une grossesse non désirée et un désintérêt pour la grossesse étaient rapportés pour 2 mères (tableau 3).

Discussion

Cette étude originale permet d'estimer pour la première fois, à partir de la base nationale du PMSI, le nombre de cas de SC survenus en France sur une année (2004). Les dix-neuf séjours identifiés dans la base PMSI correspondaient à seize cas. Aucun cas ne répondait à la définition de « cas certain » et 6 cas ont été classés « SC probable » au regard de la définition retenue [2]. Parmi ces 6 cas, 2 enfants adoptés étaient nés en Afrique du Nord et 4 enfants sont nés en France. Le nombre de cas de SC identifiés dans la base nationale du PMSI est très faible en 2004 au regard des 767 816 naissances vivantes recensées en France la même année. Ces cas sont survenus alors que la mère n'a pas été dépistée pour la syphilis au cours de sa grossesse ou l'a été tardivement au cours du dernier trimestre.

Le nombre de cas de SC identifiés en 2004 a pu être sous-estimé. Lors de l'accouchement, la vérification d'un dépistage de la syphilis au cours de la grossesse n'est pas systématique et le risque d'un sous-diagnostic des cas de SC est probable compte-tenu des formes asymptomatiques ou des signes cliniques peu spécifiques. Au Royaume-Uni, parmi les 9 enfants porteurs de SC diagnostiqués entre 1994 et 1998, un seul avait des signes cliniques [3]. Dans notre étude, 2 des 4 enfants nés en France étaient prématurés avec présence patente d'autres signes cliniques (foetopathie) pour l'un. Les 2 autres nouveau-nés étaient asymptomatiques. De plus, nous n'avons retenu que les cas âgés de moins de 1 an pour cette étude. Le diagnostic de SC précoce peut être retenu jusqu'à l'âge de 2 ans et même jusqu'à l'adolescence, on parle alors de SC tardive. Cependant, un seul cas supplémentaire âgé entre 1 et 2 ans a été identifié dans la base PMSI en 2004. Enfin, la base n'est pas à l'abri d'erreurs de codage et les cas qui n'ont jamais été hospitalisés ne sont pas enregistrés dans la base. En outre, l'étude n'a pris en compte que les enfants nés vivants avec une SC et ne tient pas compte des fausses couches spontanées et des morts-nés imputables à une SC.

Des études antérieures ont montré que le risque de SC est accru lorsque les consultations anténatales sont tardives ou en l'absence de soins maternels anténataux [4,5]. Il en résulte un diagnostic de syphilis tardif voire absent chez la mère et, par conséquent, un traitement inadéquat pour prévenir une contamination foetale [6,7]. Des facteurs de risque similaires ont été identifiés dans notre étude. Le diagnostic de syphilis chez la mère a été fait tardivement (au cours du 3^e trimestre ou au moment de l'accouchement) pour les 4 enfants nés en France, dont 2 du fait d'un accouchement prématuré. Une mère n'a eu aucune consultation anténatale. En France, 3 consultations prénatales minimales avec un dépistage de la syphilis au cours du 1^{er} trimestre sont obligatoires et la prise en charge par la sécurité sociale pour une grossesse à terme est de cent

Tableau 3 Cas de syphilis congénitale probable, âgés de moins de un an, identifiés dans la base Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), France, 2004 / **Table 2** Confirmed cases of congenital syphilis under one year of age identified in the French National Hospital Database (PMSI), France, 2004

Cas	Âge au diagnostic	Sexe*	Diagnostic de syphilis congénitale***	Dépistage de la syphilis en cours de grossesse	Traitemenr reçu par la mère au cours de sa grossesse	Lieu de naissance de la mère
1	À la naissance à terme	M	TPHA + / VDRL +	TPHA+ / VDRL +	2 doses d'Extencilline à une semaine d'intervalle avant l'accouchement	Europe de l'Est
2	Prématuré 33 SA**	M	TPHA + / VDRL + Fta-IgM +	1 ^{re} consultation prénatale à 29 SA avec : TPHA + / VDRL + - Grossesse non désirée	3 doses d'Extencilline à une semaine d'intervalle	Europe du Sud
3	Prématuré 32 SA**	F	Foetopathie avec hépatomégalie TPHA + / VDRL +	Admise à l'hôpital avec menace d'accouchement prématuré avec TPHA + / VDRL + - Grossesse suivie en ville par médecin généraliste Dépistage au 1 ^{er} trimestre inconnu	Jamais traitée	Moyen-Orient
4	Inconnu	M	Pas de signes cliniques 2 TPHA + / VDRL + réactifs à 1 semaine d'intervalle 2 ^e titre augmenté / 1 ^{er}	TPHA + / VDRL + à l'accouchement Difficultés sociales	Refusé	Département français d'Amérique
5	8 mois	F	Retard de croissance Syndrome de West TPHA + / VDRL +	Inconnu	Inconnu	Afrique du Nord
6	2 mois	M	Signes cliniques inconnus TPHA + / VDRL +	Inconnu	Inconnu	Afrique du Nord

* Masculin (M) - Féminin (F).

** Semaines d'aménorrhée.

*** TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Test (TT) - VDRL : Veneral Disease Research Laboratories (TNT).

pour cent. Ce système devrait limiter le nombre de grossesses non suivies. Cependant, des facteurs culturels, les barrières linguistiques, des difficultés financières ou une situation irrégulière sur le territoire peuvent constituer un véritable frein aux consultations anténatales [8,9]. Dans notre étude, des conditions socioculturelles particulières pouvaient expliquer le déficit de recours aux soins prénatals : trois mères nées dans un pays étranger étaient migrantes et une avait des difficultés d'insertion sociale. Le refus du traitement pour une mère et le désintérêt de la grossesse pour une autre mère suggéraient des situations psychosociales difficiles [10].

En France, comme dans la plupart des autres pays développés, la réémergence de la syphilis touche surtout les hommes homosexuels [1]. Cependant, le nombre de cas rapportés chez les femmes a presque triplé entre 2001 et 2006 [1]. La forte contagiosité de la syphilis et la forte proportion de personnes n'utilisant pas systématiquement de préservatifs lors de rapports orogénitaux (90 % des hétérosexuels et 98 % des homosexuels) sont des conditions favorisant la transmission de la syphilis [1]. Dans un contexte social difficile, à l'occasion d'une migration, les femmes en situation de vulnérabilité pourraient être particulièrement affectées [11]. Si un minimum de consultations anténatales est requis, la qualité des soins donnés a une importance majeure. En présence de facteurs de risque d'acquisition d'une syphilis, les praticiens devraient se poser la question de l'opportunité du dépistage de la syphilis à chaque consultation [12,13]. Ainsi, en plus du nombre minimum de consultations prénatals exigées par la loi, la Haute autorité de santé recommande un second dépistage de la syphilis au cours de la 28^e semaine de grossesse chez les femmes à risque ou celles dont le parti-

naire a des comportements sexuels à risque, ou lors de l'accouchement si le dépistage n'a pas été fait antérieurement [13].

En France, le faible nombre de cas de SC identifiés suggère que la prise en charge des femmes enceintes est efficace. Dans ce contexte, le faible taux d'incidence de la SC ne peut être utilisé comme indicateur de la transmission de la syphilis en population générale, contrairement à certains pays tels que les États-Unis ou les pays d'Europe de l'Est. Cependant, étant donné les taux d'incidence croissants de la syphilis en population générale, une réémergence des cas de SC est à craindre, surtout chez les femmes dont la situation sociale et culturelle peut être à l'origine d'une perte de chance d'entrer en contact avec le système de soins. Le dépistage de la syphilis pendant la grossesse et l'identification des situations à risque demeurent une priorité. Malgré leurs limites, les données du PMSI permettront de suivre les tendances évolutives du nombre annuel de cas de SC rapportés dans la base. Ces données, disponibles avec deux ou trois années de retard par rapport à l'année en cours, ne peuvent être utilisées pour un signalement prospectif. Les médecins obstétriciens et les pédiatres devraient être sensibilisés sur le risque de SC en France. Le signalement prospectif des cas de SC par les maternités, complété par une enquête descriptive de chaque cas, permettra de documenter les circonstances de contamination chez la mère et le suivi de la grossesse. Ces éléments contribueront à renforcer la prévention et la prise en charge de la syphilis auprès des populations particulièrement exposées. Cette stratégie s'impose face à une maladie grave, avec le coût élevé de la prise en charge des enfants survivant avec des séquelles, mais évitable par un traitement simple et coût-efficace de la mère.

Références

- [1] Bouyssou A, Gallay A, Janier M, Dupin N, Halioua B, Alcaraz I et al. Surveillance de la syphilis en France, France 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. Bull Epidemiol Hebd. 2008; 5-6:39-42.
- [2] Centers for Disease Control. Syphilis, Congenital (*Treponema pallidum*) 1996 case definition. Disponible en 2007 à l'adresse : <http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/syphiliscurrent.htm>.
- [3] Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N, Webster JP et al. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. BMJ. 1998; 317:1617-9.
- [4] Cross A, Luck S, Patey R, Sharland M, Rice P, Chakraborty R. Syphilis in London circa 2004: new challenges from an old disease. Arch Dis Child. 2005; 90:1045-6.
- [5] Trepka MJ, Bloom SA, Zhang G, Kim S, Nobles RE. Inadequate syphilis screening among women with prenatal care in a community with a high syphilis incidence. Sex Transm Dis. 2006; 33:670-4.
- [6] Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM, Stein AT. Congenital syphilis: identification of two distinct profiles of maternal characteristics associated with risk. Sex Transm Dis. 2004; 31:33-7.
- [7] Simms I, Ward H. Congenital syphilis in the United Kingdom. Sex Transm Infect. 2006; 82:1.
- [8] Blondel B, Marshall B. Poor antenatal care in 20 French districts: risk factors and pregnancy outcome. J Epidemiol Community Health. 1998; 52:501-6.
- [9] Blondel B. Pourquoi y a t il encore des grossesses peu ou pas suivies en France ? Les dossiers de l'obstétrique. 1996; 241:3-7.
- [10] Muller P, Colombani F, Azi M, Belleoud A, Perino C, Chaud P, et al. Épidémie de syphilis en Guadeloupe en 2001 : lien avec la précarité sociale et la consommation de crack. Bull Epidemiol Hebd. 2002; 48:241-2.
- [11] Tridapalli E, Capretti MG, Sambri V, Marangoni A, Moroni A, D'Antuono A, et al. Prenatal syphilis infection is a possible cause of preterm delivery among immigrant women from Eastern Europe. Sex Transm Infect. 2007; 83:102-5.
- [12] Mandelbrot L, Marcollet A. Syphilis et grossesse. Rev Prat. 2004; 54:392-5.
- [13] Haute autorité de santé. Évaluation a priori du dépistage de la syphilis en France – recommandations en santé publique. 2007; p. 284. Consulté en janvier 2008 à : <http://www.has-sante.fr>.

Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003

Franck Berger (desp.valecole@wanadoo.fr)¹, Véronique Goulet², Yann Le Strat², Jean-Claude Desenclos²

1 / École du Val-de-Grâce, Saint-Mandé, France 2 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Introduction – La toxoplasmose se transmet par ingestion d'aliments contaminés ou par contact avec un chat infecté. Lors de la grossesse, la toxoplasmose peut provoquer chez le fœtus des atteintes oculaires ou plus rarement des lésions neurologiques sévères, potentiellement fatales. Les objectifs de cette étude étaient d'estimer la prévalence et l'incidence de la toxoplasmose en 2003 chez les femmes en âge de procréer, et d'étudier les facteurs sociodémographiques associés à la toxoplasmose.

Sujets et méthodes – La population d'étude est composée de toutes les femmes de l'Enquête nationale périnatale 2003 (ENP 2003). Une analyse multivariée a été réalisée sur plusieurs variables socio-économiques. Un modèle mathématique utilisant des données de séroprévalence des deux enquêtes nationales périnatales (ENP 1995 et 2003) a permis d'estimer les taux d'incidence par âge et par région.

Résultats – Parmi les 15 108 femmes enceintes incluses dans l'ENP 2003, la prévalence de la toxoplasmose était de 43,8 %. Cette prévalence augmentait avec l'âge, était élevée dans le Sud-Ouest (50 %), en région parisienne (52,7 %), dans les DOM (54,8 %) et basse dans le Nord-Est (29,5 %). Elle était plus basse dans les zones géographiques plus froides et augmentait avec la consommation de viande ovine. Entre 1995 et 2003, la prévalence et le taux d'incidence ont chuté de près de 20 %. En 2003, le taux d'incidence a été estimé entre 6 et 7 pour 1 000 femmes enceintes, selon leur âge, mais ce taux varie beaucoup entre les régions.

Discussion – La prévalence de la toxoplasmose a fortement baissé sur période de sept ans. Si cette baisse devait se poursuivre, une évaluation de la pertinence du programme de prévention actuel devra être envisagée.

Mots clés / Key words

Toxoplasmose, femme enceinte, prévalence, enquêtes nationales périnatales / Toxoplasmosis, pregnant women, prevalence rate, national perinatal surveys

Toxoplasmosis in pregnant women in France: trends in seroprevalence and incidence, and associated factors, 1995-2003

Introduction – *Toxoplasma infection can be transmitted by contaminated food or infected cats. During pregnancy, it may cause ocular lesions, and less frequently, severe neurologic lesions potentially lethal for foetus. The aims of this study were to estimate toxoplasmosis seroprevalence and incidence in women of childbearing age in France in 2003, and to identify sociodemographic variables associated with seropositivity for toxoplasmosis.*

Subjects and methods – *The study population consisted of all women included in the 2003 National Perinatal Survey (NPS 2003). The association of several socio-economic variables with seroprevalence was tested by multi-variable analysis. Incidence rates were estimated by modelling of age and region-specific seroprevalence data from the NPS 1995 and NPS 2003.*

Results – *In 2003, the overall seroprevalence of toxoplasmosis of the study population (15,108 pregnant women) was 43.8%, and increased with age. The seroprevalence was higher in the South-West (50%), in the Paris area (52.7%), and in overseas departments (54.8%). It was lower in colder areas, and increased in areas with high ovine consumption. Between 1995 and 2003, toxoplasmosis prevalence and incidence rate decreased by nearly 20%. The estimated incidence for women of childbearing age was between 6 and 7/1000 women depending on their age. Rates differed notably from one region to the other.*

Discussion – *Toxoplasmosis prevalence rate has decreased notably in seven years. If this trend was to persist, the relevance of the French antenatal screening program should be reassessed.*

Introduction

Toxoplasma gondii est un protozoaire intra-cellulaire responsable de la toxoplasmose. L'homme peut se contaminer en consommant des produits souillés par des oocystes, comme des végétaux (légumes, fruits) mais aussi de l'eau [1,2]. Les jeunes enfants peuvent s'infecter en ingérant accidentellement de la terre contaminée. La contamination peut se faire aussi en mangeant de la viande insuffisamment cuite contenant des kystes.

Chez la femme enceinte, une primo-infection peut être à l'origine d'une toxoplasmose congénitale, potentiellement mortelle pour le fœtus ou à l'origine de séquelles neurologiques et ophtalmologiques.

En 1978, les autorités sanitaires françaises ont instauré un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale. Depuis 1992, il comprend une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives depuis la déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

En France, le nombre de grossesses non menées à terme consécutives à une contamination fœtale a été estimé à environ 50 en 2000. Le nombre annuel de cas de toxoplasmose congénitale a été estimé

en 2000, il serait compris entre 400 et 800, dont 100 à 200 développeraient des séquelles, essentiellement oculaires [3].

La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes était d'environ 80 % dans les années 1960 [4] et autour de 66 % [5] dans les années 1980. La séroprévalence varie d'un pays à l'autre, les prévalences inférieures à 30 % s'observent principalement en Amérique du Nord [6], en Grande-Bretagne [7], en Scandinavie [8] et en Asie du Sud-Est [9]. Des séroprévalences supérieures à 60 % s'observent principalement en Afrique [10-13] et en Amérique latine [14,15]. En France, il existe une forte disparité régionale [16,17]. Cette différence régionale a été observée également aux États-Unis et au Pays-Bas [6,18]. Des facteurs géo-climatiques (température, hygrométrie, altitude) seraient à l'origine de ces différences, ainsi que des comportements alimentaires différents [6]. En France, une corrélation positive entre la prévalence et les zones géographiques où prédomine la consommation de viande de mouton a été mise en évidence en 1995, lors d'une enquête périnatale portant sur 13 459 femmes enceintes [19].

Les objectifs de cette étude étaient : 1) d'estimer la prévalence et l'incidence de la toxoplasmose en 2003 chez les femmes en âge de procréer ; 2) d'étudier les facteurs sociodémographiques associés à l'infection toxoplasmique ; 3) de comparer les données de 2003 avec celles de 1995 afin d'analyser l'évolution de la prévalence et de l'incidence au cours de cette période.

Sujets et méthodes

Le recueil des données sur la toxoplasmose a été intégré dans l'Enquête nationale périnatale réalisée en 2003 (<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/enquete.pdf>). Il s'agissait d'une enquête transversale sur un échantillon de naissances françaises. L'échantillon était exhaustif et portait sur l'ensemble de la population des femmes en fin de grossesse pendant une semaine donnée. Les données ont été recueillies par questionnaire standardisé, administré individuellement.

La population de l'étude concernait l'ensemble des femmes en fin de grossesse admises dans les services d'obstétrique, de gynécologie (avortements tardifs) et de chirurgie (césariennes et avortements

tardifs) du territoire français (métropole et outre-mer) en octobre 2003. Les mères d'enfants nés en dehors de ces services et transférées ensuite en maternité ont également été incluses. Les femmes ayant accouché d'enfants vivants ou mort-nés, après au moins 22 semaines d'aménorrhée, et les femmes dont l'enfant ou le fœtus pesait au moins 500 grammes à la naissance ont été retenues.

Un questionnaire a été rempli pour chaque naissance. En cas de naissances multiples, un seul questionnaire a été inclus dans l'analyse. Les informations relatives à l'accouchement et à l'état de l'enfant à la naissance ont été collectées à partir du dossier médical. Les caractéristiques sociodémographiques des mères et le déroulement de la surveillance prénatale ont été obtenus par entretien avec les mères avant leur sortie de la maternité. Lorsque les maternités ou les mères refusaient de participer, les items recueillis dans le certificat de santé du huitième jour étaient consultés.

En l'absence d'anticorps antitoxoplasmes lors du dernier contrôle dans le dossier médical, la femme était considérée comme séronégative. Elle était séropositive si la présence d'anticorps spécifiques (IgG, IgM) lors du dernier contrôle sérologique était indiquée. Les données sur la sérologie étaient renseignées selon quatre items : absence d'anticorps, présence d'anticorps spécifiques (IgG, IgM), examen non fait, statut non connu. Les résultats d'analyse portant sur la sérologie n'ont inclus que les mères dont le statut sérologique étaient connu (absence d'anticorps ou présence d'anticorps spécifiques). En 2003, le résultat sérologique de 230 mères étaient inconnu, soit 1,5 % des mères incluses (1,1 % en 1995).

Le test du Chi 2 a été utilisé pour la comparaison des prévalences selon les différentes variables étudiées. Pour les variables quantitatives, le test t de Student a été utilisé, ainsi que le test de Kruskal-Wallis. Le logiciel Stata™ 8.2 Statistics/Data Analysis a été utilisé pour l'analyse statistique.

Les comparaisons de séroprévalence, selon le lieu de résidence puis selon le lieu de résidence et l'année de l'enquête, ont été réalisées après standardisation directe sur l'âge. La population de l'échantillon de 2003 a servi de population de référence pour la standardisation.

Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique. En raison d'interactions significatives entre la nationalité et différentes variables d'intérêt, l'analyse multivariée a été stratifiée sur la nationalité. Seules les femmes de nationalité française et d'Afrique du Nord ont été étudiées. Les taux d'incidence ont été estimés à partir d'un modèle mathématique utilisant des données de séroprévalence des deux enquêtes nationales périnatales réalisées en 1995 et 2003. Ce modèle, appelé modèle catalytique [20], s'est inspiré de l'approche proposée par Ades [21]. Son principe est d'exprimer le taux d'incidence comme le produit de deux fonctions paramétriques, l'une étant fonction de l'âge de chaque femme et l'autre fonction du temps calendrier. Les paramètres du modèle sont estimés en maximisant la fonction de vraisemblance. Pour chaque région administrative métropolitaine, différents modèles ont été testés et le modèle ayant la meilleure adéquation a été retenu. Le logiciel S-plus a été utilisé pour estimer ces taux d'incidences qui peuvent être calculés pour différents âges et pour différentes années. Cependant, les variances des taux d'incidence ne pouvant pas être calculées rigoureusement, les intervalles de confiance ne sont pas présentés.

Résultats

En 2003, l'échantillon comprenait 15 378 enfants et 15 108 mères. L'âge moyen des mères était de

29,2 ans (extrêmes : 14-54). Il variait selon les régions, de 28,3 ans dans le Nord à 30,2 ans en région parisienne. Chez 33,9 % des femmes, il s'agissait d'une première grossesse. Le niveau d'étude était supérieur au baccalauréat chez 41,6 %, et 54,1 % des mères vivaient en couple, mariées ou pacsées (tableau 1). La profession du ménage la plus représentée, « employé », concernait 36,7 % des ménages.

Prévalence en 2003

La séroprévalence était de 43,8 % (tableau 1). Elle augmentait linéairement avec l'âge (test de tendance, $p<0,001$). Elle augmentait également avec la gestité et le niveau d'études. La séroprévalence était significativement plus faible dans l'Est de la France (29,5 %) et plus élevée dans les DOM

(54,8 %) et en région parisienne (52,7 %). La séroprévalence était significativement différente selon la nationalité de la mère. La séroprévalence était significativement plus élevée chez les cadres (50,6 %) (tableau 1).

Analyse multivariée

Il existait une interaction significative entre la nationalité et l'âge ($p<0,001$). En effet, la prévalence augmentait avec l'âge chez les mères de nationalité française et d'Afrique du Nord, alors qu'elle était stable chez les femmes d'autres nationalités. Une analyse séparée sur la nationalité a donc été réalisée ; seules les femmes de nationalité française et d'Afrique du Nord ont été étudiées. Pour les femmes de nationalité française, les variables « zone de résidence » ($p<0,01$) et « âge » ($p<0,001$) étaient

Tableau 1 Distributions des femmes enceintes et séroprévalence de la toxoplasmose selon les caractéristiques étudiées, ENP, France, 2003 / Table 1 Distribution of pregnant women and toxoplasmosis seroprevalence according to studied characteristics, NPS, France, 2003

2003	Effectifs (N=15 108)		Séroprévalence					
	N	%	N	% ^a	IC 95 %	OR brut	IC 95 %	p
Sérologie	14 704	97,3	6 443	43,8	[43,0-44,6]			
Âge (années)								<0,001
< 20	435	2,9	420	31,0	[26,5-35,4]	1,0		
20-24	2 411	16,3	2 333	33,0	[31,1-34,9]	1,1	[0,9-1,4]	
25-29	4 899	33,0	4 793	40,7	[39,3-42,1]	1,5	[1,2-1,9]	
30-34	4 709	31,7	4 600	47,2	[45,7-48,6]	2,0	[1,6-2,5]	
35-39	1 979	13,3	1 931	56,9	[54,7-59,1]	2,9	[2,3-3,7]	
> 39	415	2,8	399	58,2	[53,3-63,0]	3,1	[2,3-4,2]	
Total	14 848	100,0	14 476					
Nombre de grossesses								<0,001
Une	5 098	33,9	4 967	39,4	[38,0-40,8]	1,0		
Au moins deux	9 928	66,1	9 683	46,1	[45,1-47,0]	1,3	[1,2-1,4]	
Total	15 026	100,0	14 650					
Niveau d'études								<0,001
> Bac	5 960	41,6	5 869	46,8	[45,6-48,1]	1,0		
Terminale	3 108	21,7	3 049	41,5	[39,7-43,2]	0,8	[0,7-0,9]	
Secondaire	4 698	32,8	4 595	42,4	[40,9-43,8]	0,8	[0,8-0,9]	
Primaire	565	3,9	537	39,7	[35,6-43,8]	0,7	[0,6-0,9]	
Total	14 331	100,0	14 050					
ZEAT^b								<0,001
Est	1 134	7,7	1 117	29,5	[26,9-32,2]	1,0		
Centre-Est	1 667	11,3	1 602	36,0	[33,6-38,3]	1,3	[1,1-1,6]	
Ouest	1 833	12,4	1 816	37,2	[34,9-39,4]	1,4	[1,2-1,7]	
Nord	1 036	7,0	1 025	41,2	[38,2-44,2]	1,7	[1,4-2,0]	
Bassin parisien	2 391	16,2	2 330	42,9	[40,9-44,9]	1,8	[1,5-2,1]	
Méditerranée	1 582	10,7	1 503	45,8	[43,3-48,3]	2,0	[1,7-2,4]	
Sud-Ouest	1 320	8,9	1 295	50,0	[47,3-52,8]	2,4	[2,0-2,8]	
Région parisienne	3 197	21,7	3 113	52,7	[51,0-54,5]	2,7	[2,3-3,1]	
DOM	609	4,1	595	54,8	[50,8-58,8]	2,9	[2,4-3,6]	
Total	14 769	100,0	14 396					
Nationalité								<0,001
France	12 853	87,9	12 622	44,0	[43,2-44,9]	1,0		
Autre Europe	377	2,6	364	35,7	[30,8-40,7]	0,7	[0,6-0,9]	
Afrique du Nord	611	4,2	580	48,3	[44,2-52,4]	1,2	[1,0-1,4]	
Autre Afrique	354	2,4	338	48,5	[43,2-53,9]	1,2	[1,0-1,5]	
Autre	421	2,9	395	34,4	[29,7-39,1]	0,7	[0,5-0,8]	
Total	14 616	100,0	14 299					
Situation familiale								<0,001
Seules	1 247	8,6	1 199	42,5	[39,7-45,3]	1,0		
Couples non mariés	5 405	37,4	5 310	41,8	[40,5-43,2]	1,0	[0,9-1,1]	
Couples mariés ou pacsés	7 825	54,1	7 662	45,6	[44,5-46,7]	1,1	[1,0-1,3]	
Total	14 477	100,0	14 171					
Situation professionnelle du ménage^c								<0,001
Cadre	2 561	17,7	2 516	50,6	[48,7-52,6]	1,0		
Artisan, commerçant	1 329	9,2	1 298	44,7	[42,0-47,4]	0,8	[0,7-0,9]	
Profession intermédiaire	2 716	18,8	2 678	44,8	[42,9-46,7]	0,8	[0,7-0,9]	
Employé	5 309	36,7	5 198	41,5	[40,1-42,8]	0,7	[0,6-0,8]	
Ouvrier	1 745	12,1	1 700	41,2	[38,8-43,5]	0,7	[0,6-0,8]	
Sans profession	806	5,6	768	42,1	[38,6-45,6]	0,7	[0,6-0,8]	
Total	14 466	100,0	14 158					

^a Pourcentage de femmes positives.

^b Zones d'études et d'aménagement du territoire - Région parisienne : Ile-de-France - Bassin parisien : Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Picardie.

^c Profession la plus « élevée » des deux partenaires (profession actuelle ou dernière profession exercée).

Tableau 2 Analyse multivariée chez les femmes enceintes de nationalité française ENP, 1995-2003
Table 2 Multivariate analysis in French pregnant women, NPS 1995-2003

	2003 Nationalité française N = 12 259			1995 Nationalité française N = 10 839		
	ORa	IC 95 %	p	ORa	IC 95 %	p
Âge						
<20	1,0			1,0		
20-24	1,1	[0,9-1,4]	<0,001	1,1	[0,8-1,6]	
25-29	1,6	[1,2-2,1]		1,4	[1,0-1,9]	
30-34	2,0	[1,5-2,6]		1,8	[1,3-2,5]	
35-39	2,9	[2,2-3,9]		2,0	[1,4-2,8]	
>39	3,3	[2,3-4,7]		2,6	[1,7-4,0]	
Nombre de grossesses						
Une	1,0		0,04	1,0		
Au moins deux	1,1	[1,0-1,2]		1,1	[1,0-1,2]	0,04
Niveau d'études						
> Bac (référence)	1,0		0,1	1,0		
Terminale	0,9	[0,8-1,0]		0,9	[0,8-1,1]	
Secondaire	1,0	[0,9-1,1]		1,0	[0,9-1,2]	
Primaire	0,7	[0,5-1,0]		1,2	[0,9-1,5]	
ZEAT ^a						
Est	1,0		<0,001	1,0		
Centre-Est	1,3	[1,1-1,6]		1,2	[1,0-1,5]	
Ouest	1,4	[1,2-1,7]		1,6	[1,3-1,9]	
Nord	1,8	[1,5-2,2]		2,2	[1,8-2,7]	
Bassin parisien	1,9	[1,6-2,2]		2,0	[1,7-2,4]	
Méditerranée	2,1	[1,7-2,5]		2,1	[1,7-2,5]	
Sud-Ouest	2,5	[2,1-3,0]		2,7	[2,2-3,2]	
Région parisienne	2,8	[2,4-3,4]		3,2	[2,7-3,7]	
DOM	3,1	[2,5-4,0]		3,1	[2,3-4,2]	
Situation professionnelle du ménage ^b						
Cadre	1,0		0,07	1,0		<0,001
Artisan, commerçant	1,0	[0,8-1,1]		0,7	[0,6-0,9]	
Profession intermédiaire	0,9	[0,8-1,0]		0,7	[0,7-0,8]	
Employé	0,8	[0,7-0,9]		0,7	[0,6-0,8]	
Ouvrier	0,9	[0,8-1,1]		0,7	[0,6-0,9]	
Sans profession	0,9	[0,7-1,2]		0,7	[0,6-1,0]	

^aZones d'études et d'aménagement du territoire - Région parisienne : Ile-de-France - Bassin parisien : Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Picardie.

^b Profession la plus « élevée » des deux partenaires (profession actuelle ou dernière profession exercée).

fortement associées à la prévalence après ajustement sur les autres variables (tableau 2). Les trois zones géographiques associées à une prévalence basse étaient les zones « Est » (référence), « Centre-Est » (ORa=1,3) et « Ouest » (ORa=1,4) ; à l'opposé, les trois zones associées à une prévalence élevée étaient les « DOM » (ORa=3,1), la « Région parisienne » (ORa=2,8) et le « Sud-Ouest » (ORa=2,5). Le modèle a été appliqué aux femmes d'Afrique du Nord, aucune variable n'était alors significativement associée à la prévalence.

Après standardisation sur l'âge, le ratio de prévalences entre la région parisienne et l'Est était de 1,7 (51,6/29,8).

Taux d'incidence en 2003

Le taux d'incidence pour 1 000 femmes enceintes en 2003 a été estimé par le modèle mathématique à 7,2 pour les femmes âgées de 20 ans, 6,1 pour les 30 ans et 6,3 pour les 40 ans. Mais ce taux d'incidence varie selon les régions géographiques et l'âge. Il est inférieur à 1/1 000, quel que soit l'âge des femmes, en Alsace, Picardie et Corse. Le taux d'incidence pour 1 000 femmes enceintes est compris, pour les femmes âgées de 20 ans à 40 ans, entre 4 et 0,5 en Ile-de-France ; entre 7,5 et 10,5 dans les régions Franche-Comté, Rhône-Alpes, Centre ; entre 11 et 20 en Aquitaine et entre 20 et 68 dans le Limousin.

Enquête nationale périnatale de 1995

En 2003 les femmes étaient en moyenne plus âgées qu'en 1995 (29,2 ans vs 29,0 ans ; p<0,001) et la

séroprévalence de la toxoplasmose était moins élevée (43,8 % vs 54,3 %).

Les variables significativement associées à la toxoplasmose en 2003 ont été utilisées pour l'analyse des données de 1995. Cette analyse n'a porté que sur les femmes de nationalité française pour les mêmes raisons qu'en 2003. Les variables associées à une prévalence élevée étaient les mêmes que celles identifiées à partir de l'échantillon de 2003. Comme en 2003, les deux zones géographiques métropolitaines les plus fortement associées à une prévalence élevée étaient la région parisienne (ORa=3,2) et le Sud-Ouest (ORa=2,7) (tableau 2). La prévalence augmentait avec l'âge (p<0,001).

Il existait une interaction entre l'année d'enquête et l'âge (p interaction <0,01). L'analyse de l'OR associé à l'année d'enquête a mis en évidence

l'indépendance de cette variable par rapport aux autres variables vis-à-vis de la prévalence de la toxoplasmose. Il était alors permis de calculer de façon simple un ratio de prévalence 2003/1995 qui était égal à 0,74 [0,71-0,77] chez les moins de 30 ans et de 0,83 [0,81-0,86] chez ceux plus âgés. La baisse de la prévalence de la toxoplasmose entre 1995 et 2003 a donc été plus marquée chez les femmes de moins de 30 ans que chez celles les plus âgées.

Modélisation de la prévalence et de l'incidence entre 1995 et 2003

Les évolutions de la prévalence et du taux d'incidence au cours du temps peuvent être estimées par le modèle mathématique. Concernant la prévalence, la diminution entre 1995 et 2003 est comprise entre 17,4 % pour les femmes âgées de 20 ans et 13,1 % pour les femmes âgées de 40 ans, comme illustré au tableau 3. L'amplitude de cette baisse varie également selon les régions géographiques et c'est en Alsace que la baisse est la plus marquée, allant de 25,8 % chez les femmes âgées de 40 ans à 32,5 % chez les 20 ans. La baisse de la prévalence est d'environ 20 % en Basse-Normandie, Bretagne, Ile-de-France, Nord-Pas-de-Calais, Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Pays-de-la-Loire, Picardie et Poitou-Charentes. Les autres régions ont connu une diminution d'environ 15 %. Seul le Limousin a une prévalence en 2003 plus élevée que lors de l'enquête de 1995.

Le taux d'incidence a diminué entre 1995 et 2003 de 17,6 % chez les femmes âgées de 20 ans et de 8,3 % chez les femmes de 40 ans comme indiqué au tableau 4. La décroissance du taux d'incidence au cours de cette période a été d'autant plus faible que les femmes étaient âgées. La figure 1 montre que le taux d'incidence estimé chez les femmes de 40 ans était moins élevé que chez les femmes de 30 ans entre 1995 et 1998, puis que cette situation s'est inversée. Hormis dans le Limousin, la baisse du taux d'incidence est observée dans toutes les régions administratives. Cependant cette baisse est variable : entre 28 % et 36 % de baisse en Alsace, Basse-Normandie, Picardie, Ile-de-France et Nord-Pas-de-Calais, entre 20 % et 28 % dans les régions Bretagne, Centre, Champagne-Ardenne, Haute-Normandie, Languedoc-Roussillon, Lorraine, Midi-Pyrénées, Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Pays-de-la-Loire, Poitou-Charentes. La figure 2 indique l'évolution du taux d'incidence entre 1995 et 2003 pour 1 000 femmes enceintes âgées de 20, 30 et 40 ans.

Discussion

En 2003, la séroprévalence de la toxoplasmose était de 43,8 %. En huit ans, la diminution de la préva-

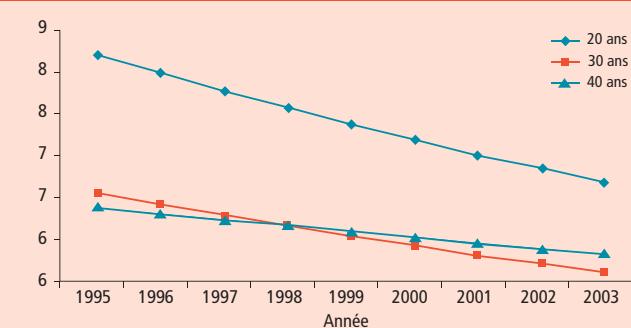
Tableau 3 Prévalence estimée en fonction de l'année et de l'âge des femmes enceintes, ENP, France, 1995-2003 / Table 3 Estimated prevalence by year and age among pregnant women, NPS, France, 1995-2003

	20 ans	25 ans	30 ans	35 ans	40 ans
1995	37,6 %	44,7 %	51,7 %	58,6 %	65,4 %
1996	36,7 %	43,7 %	50,6 %	57,6 %	64,3 %
1997	35,8 %	42,7 %	49,6 %	56,5 %	63,2 %
1998	35,0 %	41,8 %	48,6 %	55,4 %	62,2 %
1999	34,2 %	40,8 %	47,6 %	54,4 %	61,1 %
2000	33,4 %	39,9 %	46,6 %	53,3 %	60,0 %
2001	32,6 %	39,0 %	45,6 %	52,3 %	58,9 %
2002	31,8 %	38,1 %	44,6 %	51,2 %	57,9 %
2003	31,0 %	37,3 %	43,7 %	50,2 %	56,8 %
Évolution 2003/1995	-17,4 %	-16,5 %	-15,5 %	-14,4 %	-13,1 %

Tableau 4 Taux d'incidence estimé en France pour 1 000 femmes en fonction de l'année et de l'âge, ENP, 1995-2003 / *Table 3 Estimated incidence rate in France per 1 000 women by year and age, NPS, 1995-2003*

	20 ans	25 ans	30 ans	35 ans	40 ans
1995	8,74	7,66	7,05	6,82	6,92
1996	8,52	7,49	6,92	6,72	6,84
1997	8,31	7,33	6,79	6,61	6,76
1998	8,11	7,17	6,67	6,52	6,68
1999	7,92	7,02	6,55	6,42	6,61
2000	7,73	6,88	6,43	6,33	6,54
2001	7,55	6,73	6,32	6,24	6,47
2002	7,37	6,60	6,21	6,16	6,41
2003	7,20	6,46	6,11	6,08	6,34
Évolution 2003/1995	-17,6 %	-15,7 %	-13,4 %	-10,9 %	-8,3 %

Figure 1 Taux d'incidence estimé en fonction de l'année et de l'âge des femmes, ENP, France, 1995-2003 / *Figure 1 Estimated incidence rate by year and age among women, NPS, France, 1995-2003*



lence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer était proche de 20 %.

Les principaux facteurs associés à la prévalence étaient l'âge et la région. En France la prévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de nationalité française augmente avec l'âge, cette relation avait déjà été observée en 1995 [17].

En 2003 comme en 1995, les trois zones où la prévalence était la plus élevée étaient la région parisienne, les DOM et le Sud-Ouest, et celles où la prévalence était la moins élevée l'Est, le Centre-Est et l'Ouest (figure 3).

Ces disparités régionales pourraient avoir un lien avec des habitudes alimentaires ou des facteurs géo-climatiques, l'humidité et la chaleur favorisant la conservation des oocystes dans le sol et participant ainsi au maintien d'une prévalence élevée [6,22]. Les moyennes annuelles des températures et des précipitations ont été recueillies auprès de Météo France afin d'étudier le rôle des facteurs climatiques dans l'association entre la prévalence de la toxoplasmose et le lieu de résidence. Elles ont été calculées à partir des données mesurées sur 30 ans (1971 à 2000), dans chaque département. La prévalence de la toxoplasmose augmentait significativement avec la température ($r=0,35$; $p=0,0005$), elle diminuait significativement lorsque le nombre moyen annuel de jours avec une température inférieure à -5 °C (NAMJ<-5 °C) augmentait ($r=-0,38$; $p=0,0001$). Il n'existe pas d'association significative entre la prévalence de la toxoplasmose et les précipitations. Les températures et les précipitations ont été mesurées dans une ville par département et ne reflètent donc le climat que d'une partie du département. De plus, les facteurs géo-climatiques ne sont probablement pas les seuls facteurs associés à la prévalence de la toxoplasmose puisque les deux départements où l'on trouve les prévalences les plus extrêmes (Creuse : 18,7 % ; Dordogne : 60,6 %) sont géographiquement proches avec des données climatiques similaires (Creuse : T° moy : 10,5 °C ; NAMJ<-5 °C : 13,2 jours ; Dordogne : T° moy. : 12,1 °C ; NAMJ <-5 °C : 13,2 jours).

Il semble exister une certaine analogie entre la variation géographique de la séroprévalence du cheptel ovin et celle observée chez les femmes avec une prévalence plus faible (31 %) chez le mouton dans le Nord-Est et l'Ouest et plus élevée ($\geq 72\%$) en Aquitaine, à Paris et en Côte-d'Or (source : Agence française de sécurité sanitaire des aliments-Afssa). Il convient cependant de rester prudent à propos de ces résultats étant donné qu'il s'agit d'enquêtes non représentatives du cheptel.

En France, une enquête sur les facteurs de risque de contamination lors de la grossesse avait montré le rôle important de la consommation de viande de mouton ou de bœuf pas ou insuffisamment cuite et la consommation de crudités hors du domicile [23]. L'analyse des données de prévalence de l'ENP 1995 avait montré une corrélation positive entre la consommation régionale de viande de mouton et la prévalence de la toxoplasmose [19]. Le mouton fait partie des animaux ayant une prévalence élevée située autour de 30 % [24]. En prenant les mêmes découpages géographiques que ceux utilisés par l'Office de l'élevage (inter-régions Secodip), on

constate que les zones où la séroprévalence humaine de la toxoplasmose est élevée sont celles où la consommation de viande ovine est la plus importante (figures 4 et 5).

L'auto approvisionnement en viande ovine a chuté depuis une vingtaine d'années (<http://www.vienne.chambagri.fr/Reperes/Filières/ViandeOvine.htm>). Ceci et le maintien de l'approvisionnement en viande ovine auprès de pays à faible endémicité comme le Royaume-Uni (La filière Ovine Caprine en France, www.office-elevage.fr) ont probablement participé à la baisse de la prévalence de la toxoplasmose. Il existe de plus des mesures de contrôle

Figure 2 Évolution du taux d'incidence au cours du temps pour 1 000 femmes enceintes âgées de 20 et 40 ans, ENP, France, 1995-2003 / *Figure 2 Evolution of incidence rate over time per 1,000 pregnant women aged 20 and 40 years, NPS, France, 1995-2003*

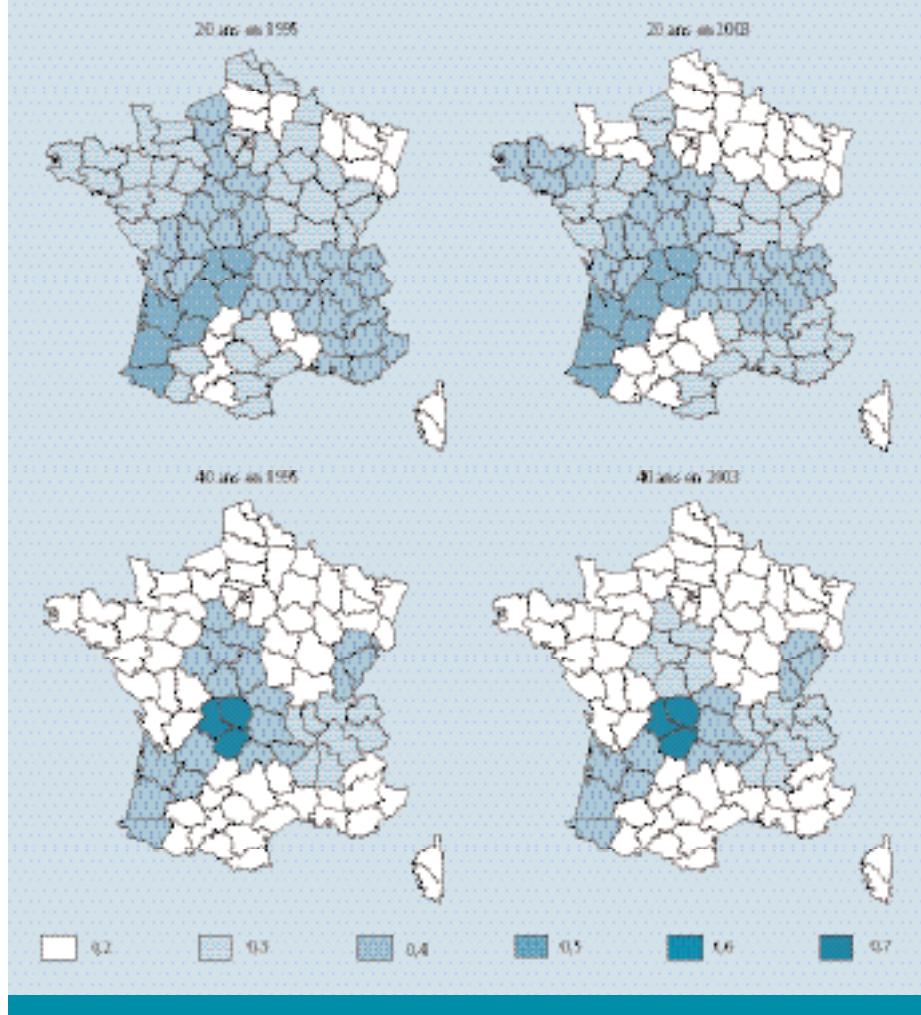


Figure 3 Prévalence de la toxoplasmose chez les femmes, standardisée sur l'âge, par région, ENP, France 2003 / **Figure 3** Prevalence of toxoplasmosis among women, age adjusted, by region, NPS, France 2003

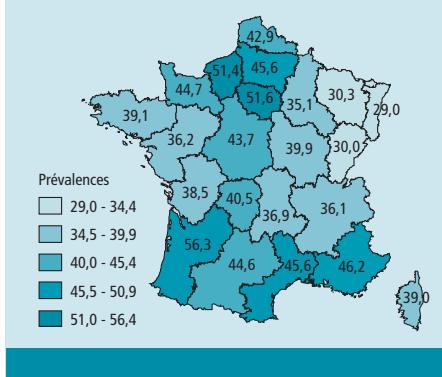


Figure 4 Prévalence de la toxoplasmose chez les femmes, standardisée sur l'âge, par inter-région, ENP, France 2003 / **Figure 4** Prevalences of toxoplasmosis among women, age adjusted, by SECODIP inter-region, NPS, France, 2003

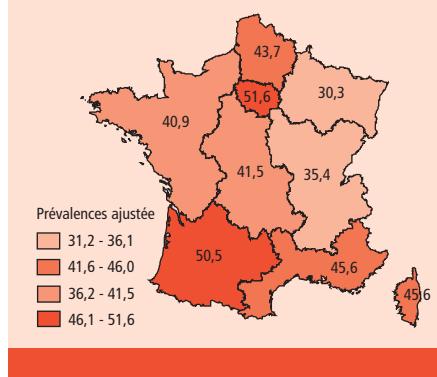
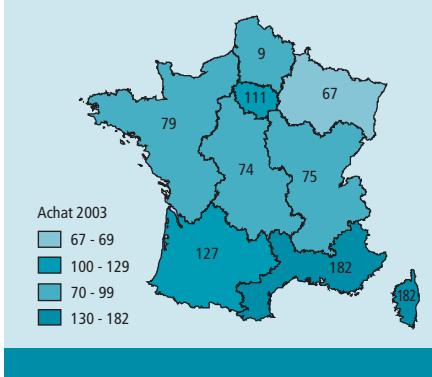


Figure 5 Indice d'achat de viande ovine par personne par inter-région, ENP, France, 2003 / **Figure 5** Ovine meat buying grading by person by SECODIP inter-region, NPS, France, 2003



de la toxoplasmose animale [25,26] qui, si elles sont appliquées, devraient contribuer à la baisse de la prévalence chez l'animal, donc à une baisse de l'exposition pour l'homme.

La prévalence de la toxoplasmose était plus élevée chez les cadres, or, selon l'Office de l'élevage, les sujets appartenant à une catégorie socio-professionnelle (CSP) élevée consomment plus de viande ovine que les autres.

La prévalence augmente avec le nombre de grossesses, indépendamment de l'âge. Une étude menée au Brésil entre 1997 et 1999 a montré qu'une grossesse rendait les femmes plus vulnérables au protozoaire [27]. De plus, il est possible que les enfants rapportent, de leurs activités extérieures, de la terre contenant des oocystes, augmentant le risque de contamination maternelle.

La baisse de la prévalence entre 1995 et 2003 variait selon la nationalité. La diminution de la prévalence chez les femmes d'Afrique du Nord vivant en France n'était que de 6 % contre 21 % pour les femmes de nationalité française. Il faut cependant noter que les habitudes alimentaires, malgré une adaptation des habitudes culinaires des expatriés à celles du pays d'accueil, diffèrent selon les pays. Les Maghrébins installés en France consomment moins de viande, mais plus de viande de mouton et moins de produits laitiers que les Français [28].

En 2003 la prévalence a diminué par rapport à 1995 chez les femmes de nationalité française. La baisse a été plus marquée chez les moins de 30 ans par rapport aux sujets plus âgés. L'interaction entre l'année de l'étude et l'âge pourrait être le reflet d'une évolution différente du risque de contracter la toxoplasmose dans le temps, avec une plus forte diminution du risque chez les plus jeunes.

L'incidence estimée dans cette étude est celle d'une population de femmes en âge de procréer et non pas l'incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse. Si les femmes enceintes séronégatives suivent les recommandations de prévention, l'incidence de la toxoplasmose lors de la grossesse devrait être plus faible que l'incidence estimée. Si l'on considère l'année 1995, on voit en effet que l'incidence estimée dans cette étude (8,7-6,8/1 000 femmes selon l'âge dans le tableau 4) est supérieure à l'incidence observée au cours de la grossesse lors de l'ENP 1995 (2,4 à 6,6 / 1 000 naissances selon si l'on considère uniquement les séroconversions certaines, ou si l'on rajoute les toxoplasmoses probables et possibles) [17].

Malgré une baisse de la prévalence de la toxoplasmose observée en France, cette dernière reste plus élevée que dans les pays du reste du nord de l'Europe. Cependant, si cette baisse devait se poursuivre, une évaluation de la pertinence du programme de prévention actuel devra être envisagée. En effet, le rapport coût-efficacité du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte est en hausse constante puisque le coût du dépistage augmente du fait de la baisse de la prévalence (augmentation du nombre de tests) pour un nombre de toxoplasmoses congénitales relativement stable (augmentation de la population sensible mais diminution de l'incidence).

Cependant en 2003, plus d'une femme sur deux est susceptible d'être contaminée lors de sa grossesse. Il est donc important, pour diminuer le nombre de toxoplasmoses congénitales, de bien promouvoir les mesures de prévention à respecter pendant la grossesse et de s'assurer de la bonne diffusion et compréhension des messages auprès de femmes enceintes.

Remerciements

B. Blondel et K. Supernat de l'unité Inserm 149 pour leur collaboration, ainsi qu'à T. Ancelle et P. Beaudéau pour leurs conseils. A Météo France pour nous avoir donné accès aux bases de données climatiques. A E. Laurent pour son aide.

Le rapport en 2003 : séroprévalence et facteurs associés » est disponible à l'adresse suivante <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/toxoplasmosis>.

Références

- [1] Bowie WR, King AS, Werker DH et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. Lancet. 1997; 350:173-7.
- [2] Benenson MW, Takafuji ET, Lemon SM et al. Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. N Engl J Med. 1982; 307:666-9.
- [3] Toxoplasmosis : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* ». Maisons-Alfort: Afssa, Décembre 2005; 318 p.
- [4] Desmonts G, Couvreur J, Ben Rachid MS. Le toxoplasme, la mère et l'enfant. Arch Fr Pediatr. 1965; 22:1183-200.
- [5] 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.
- [6] Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M et al. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol. 2001; 154:357-65.
- [7] Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by Toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the U.K. J Infect. 1998; 36:189-96.
- [8] Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii among pregnant women in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79:824-9.
- [9] Nissapatorn V, Noor Azmi MA, Cho SM et al. Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. J Obstet Gynaecol. 2003; 23:618-24.
- [10] Bouratbine A, Siala E, Chahed MK et al. Sero-epidemiologic profile of toxoplasmosis in northern Tunisia. Parasite. 2001; 8:61-6.
- [11] El Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O et al. Maternal and neonatal prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus (CMV) antibodies and hepatitis-B antigens in an Egyptian rural area. J Trop Pediatr. 1996; 42:154-7.
- [12] Faye O, Leye A, Dieng Y, Richard-Lenoble D et al. La toxoplasmose à Dakar. Sondage séroépidémiologique chez 353 femmes en âge de procréer. Bull Soc Pathol Exot. 1998; 91:249-50.
- [13] Guebre-Xabier M, Nurilign A, Gebre-Hiwot A et al. Sero-epidemiological survey of *Toxoplasma gondii* infection in Ethiopia. Ethiop Med J. 1993;31:201-8.
- [14] Diaz-Suarez O, Estevez J, Garcia M et al. Seroepidemiology of toxoplasmosis in a Yucpa Amerindian community of Sierra de Perija, Zulia State, Venezuela. Rev Med Chil. 2003; 131:1003-10.
- [15] Fuente MC, Bovone NS, Cabral GE. Prophylaxis of prenatal toxoplasmosis. Medicina (Buenos-Aires). 1997; 57:155-60.
- [16] Immunité et infections toxoplasmiques de la femme enceinte en France (Laboratoire national de la Santé - Année 1983). Bull Epidemiol Hebd. 1984; 51:2-3.
- [17] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Bull Epidemiol Hebd. 1996; 227-9.
- [18] Kortbeek LM, De Melker HE, Veldhuijzen IK et al. Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. Epidemiol Infect. 2004; 132:839-45.
- [19] Ancelle T. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Réseau National de Santé Publique; 1995.
- [20] Muench H. Catalytic models in epidemiology. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1959.
- [21] Ades AE, Nokes DJ. Modeling age-specific and time-specific incidence from seroprevalence toxoplasmosis. Am J Epidemiol. 1993; 137, 1022-34.
- [22] Barbier D, Ancelle T, Martin-Bouyer G. Seroepidemiological survey of toxoplasmosis in La Guadeloupe, French West Indies. Am J Trop Med Hyg. 1983; 32:935-42.
- [23] Baril L, Ancelle T, Goulet V et al. Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. Scand J Infect Dis. 1999; 31:305-9.
- [24] Blewett DA. The epidemiology of ovine toxoplasmosis. I. The interpretation of data for the prevalence of antibody in sheep and other host species. Br Vet J. 1983; 139:537-45.
- [25] Afssa. Rapport du groupe de travail « Alimentation animale et sécurité sanitaire des aliments ». Maisons-Alfort : Afssa, 2000.
- [26] Chartier C, Mallereau M.-P. Efficacité vaccinale de la souche S48 de *Toxoplasma gondii* vis-à-vis d'une infection expérimentale chez la chèvre. Ann Méd Vét. 2001; 145:202-9.
- [27] Avelino MM, Campos D Jr., Parada JB et al. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in women of childbearing age. Braz J Infect Dis. 2004; 8:164-74.
- [28] HCSP. Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France. HCSP; 2000.

La toxoplasmose congénitale : mise en place d'un dispositif de surveillance en France

Lisa King (l.king@invs.sante.fr)¹, Isabelle Villena², Thierry Ancelle³, Martine Wallon⁴, Patricia Garcia⁵, Philippe Thulliez⁶, Véronique Goulet¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Centre national de référence de la toxoplasmose, Hôpital Maison Blanche, Reims, France

3 / Hôpital Cochin, Faculté de médecine Paris-Descartes, Paris, France 4 / Hôpital de la Croix Rousse, Hospices civils de Lyon, Lyon, France 5 / Hôpital de la Conception, Marseille, France

6 / Institut de puériculture, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – Le programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale existe en France depuis 1978, mais aucune donnée n'est disponible sur le nombre de cas annuel. Afin d'estimer l'importance périnatale de cette maladie et de suivre l'impact du programme de prévention, une surveillance a été mise en place en 2007.

Méthodes – En 2006, un groupe de travail *ad hoc* a recommandé une surveillance basée sur les laboratoires comme système le plus adapté aux objectifs. Des multiples enquêtes ont été réalisées afin de définir le réseau de déclarants et d'optimiser l'exhaustivité de la surveillance.

Résultats – Le dispositif de surveillance retenu, « ToxoSurv », repose sur les laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal et des laboratoires d'analyse de biologie médicale confirmant occasionnellement le diagnostic de cette maladie en période néonatale ou post-natale. Les cas sont déclarés au Centre national de référence de la toxoplasmose via Internet ou sur fiche papier. Les données de surveillance feront l'objet d'un rapport annuel destiné aux professionnels de santé concernés.

Conclusion – Le système de surveillance de la toxoplasmose congénitale est actif depuis juin 2007. Il permettra dès 2008 de disposer de données de prévalence valides sur la toxoplasmose congénitale en France.

Congenital toxoplasmosis: implementation of a surveillance system in France

Introduction – The national prevention programme for congenital toxoplasmosis in France has been in place since 1978; however no data is available concerning the annual number of cases. In order to estimate the perinatal burden of this infection, and to follow the impact of the national prevention programme, a surveillance system was implemented in 2007.

Methods – In 2006, an ad-hoc working-group recommended a laboratory-based surveillance system as being the most adapted for the surveillance of this infection. Several surveys were undertaken, in order to define the network of contributors, and optimise the exhaustivity of the surveillance

Results – The surveillance system put in place, « ToxoSurv », is based on a network of laboratories specialised in prenatal diagnosis and medical biology laboratories that occasionally perform a confirmatory diagnosis of this infection during the neonatal and postnatal periods. Cases are declared to the National Reference Centre for Toxoplasmosis via the Internet or by the sending of a paper form. The data produced by this surveillance will be used to produce an annual report destined for concerned health professionals.

Conclusion – The surveillance system for congenital toxoplasmosis has been active since June 2007. It will provide valid prevalence data for congenital toxoplasmosis in France starting from 2008.

Mots clés / Key words

Toxoplasmose congénitale, femme enceinte, fœtus, nouveau-né, enfant, séroconversion, surveillance, prévalence / Congenital toxoplasmosis, pregnant woman, foetus, newborn, child, seroconversion, surveillance, prevalence

Introduction

La toxoplasmose est une infection transmissible à l'homme, fréquente et due à un parasite protozoaire ubiquitaire [1]. Généralement bénigne, elle peut cependant être grave lors de transmission transplacentaire au fœtus. L'évolution de la toxoplasmose congénitale est variable : avortements spontanés, formes généralisées ou neurologiques sévères, lésions oculaires, formes infracliniques [2,3]. Au cours du premier trimestre de grossesse, l'infection fœtale est rare (< 6 % des cas) mais conduit dans la majorité des cas à une forme cliniquement sévère (hydrocéphalie, microcéphalie, encéphalite, retard psychomoteur) ou à une perte fœtale [3-5]. Les principales études conduites depuis 1960 en France montrent une baisse de la séroprévalence chez les femmes en âge de procréer de 84,0 % en 1960 à 54,3 % en 1995, puis à 43,8 % en 2003 [6-8]. L'étude d'Ancelle *et al* [7] au sein de l'Enquête nationale périnatale de 1995 a permis d'estimer, selon la définition de cas retenue, l'incidence entre 2,4 et 6,6 pour 1 000 naissances en France.

La France a mis en place un programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale depuis 1978, imposant une surveillance des femmes séro-négatives pendant la grossesse. Cette surveillance sérologique est réalisée par la plupart des laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM). Le

diagnostic biologique de toxoplasmose congénitale peut être effectué à différents moments. Au cours de la grossesse, l'analyse du liquide amniotique réalisée chez les femmes présentant des sérologies évocatrices d'une infection évolutive, par un laboratoire agréé pour le diagnostic prénatal, permet de poser le diagnostic de toxoplasmose congénitale chez le fœtus. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale peut également être fait à la naissance ou pendant la première année de vie.

La toxoplasmose congénitale est considérée en France comme un problème de santé publique important du fait des séquelles cliniques potentiellement sévères chez les enfants infectés en l'absence de diagnostic et de traitement approprié. Jusqu'en 2007, aucune donnée n'était disponible au niveau national sur le nombre de cas annuel, ni sur le nombre de formes cliniques avec séquelles.

Les objectifs de la surveillance de toxoplasmose congénitale sont les suivants : estimer la prévalence totale en France, suivre la tendance de cette prévalence et dénombrer la proportion de cas sévères (hydrocéphalie, microcéphalie, encéphalite, chorio-rétinite maculaire). Cette surveillance permettra d'apprécier l'importance de la toxoplasmose congénitale par rapport aux autres infections périnatales et de disposer d'un indicateur d'impact du programme français de prévention de la toxoplasmose.

Les cas faisant l'objet de cette surveillance seront les nouveau-nés, les mort-nés (≥ 22 semaines d'aménorrhée), les produits d'interruption médicale de grossesse après diagnostic prénatal de toxoplasmose congénitale et les nourrissons jusqu'à 12 mois, dont la mère a présenté une infection toxoplasmique en cours de grossesse. Un cas de toxoplasmose congénitale est défini comme un sujet dont l'infection a été détectée en France et dont le diagnostic d'infection toxoplasmique a été confirmé biologiquement par au moins :

- la détection de *T. gondii* ou de son ADN dans les tissus ou liquides biologiques ;
- ou la détection d'une réponse immunitaire spécifique contre la toxoplasmose chez le nouveau-né ou le nourrisson.

Afin d'élaborer le dispositif de surveillance le plus adapté aux objectifs définis, l'Institut de veille sanitaire (InVS), en collaboration avec le Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose, a conduit une réflexion en janvier 2006 avec des professionnels impliqués dans le diagnostic de cette maladie et la prise en charge des enfants atteints.

Méthodes

Trois modalités de surveillance potentielles ont été discutées : la déclaration obligatoire (DO), les registres de morbidité et les réseaux de LABM. Les points

forts et les points faibles de ces dispositifs ont été étudiés. La mise en œuvre d'une DO a été exclue comme modalité adaptée, du fait du nombre très important d'interlocuteurs potentiels à inclure, notamment les pédiatres libéraux qui ne sont pas habituellement sollicités pour effectuer des DO, avec pour conséquence un taux de déclaration insuffisant et difficile à évaluer. La modalité de surveillance par les registres de morbidité existe déjà en France pour surveiller les malformations congénitales de manière exhaustive au niveau local. Du fait de la rareté de l'infection, le registre devrait couvrir plusieurs régions ou être national. Les registres nécessitent des frais de fonctionnement très élevés et sont de ce fait réservés aux pathologies ne pouvant être surveillées par une autre modalité. Une surveillance basée sur les laboratoires plutôt que sur les cliniciens a semblé être le meilleur système à mettre en place, tant en termes de spécificité (la certitude biologique des cas identifiés) que de faisabilité (le nombre limité d'interlocuteurs à inclure dans le système). Afin d'évaluer la pertinence de cette approche, quatre enquêtes par questionnaire ont été réalisées.

Enquête 1

Cette enquête visait les 22 laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal qui réalisent la majorité des diagnostics de toxoplasmose congénitale en France. Ces laboratoires, qui font majoritairement partie du réseau des laboratoires spécialisés du CNR de la toxoplasmose, ont tous été d'accord pour participer. Un questionnaire leur a été envoyé pour mieux connaître leur fonctionnement. Ce questionnaire permettait également de connaître le nombre de diagnostics réalisés en 2003, estimant le poids de leur contribution à la surveillance.

Enquête 2

Un dispositif de surveillance basé sur un réseau de LABM doit impliquer les laboratoires réalisateurs du sérodiagnostic de la toxoplasmose chez le nouveau-né. L'objectif de cette deuxième enquête était d'évaluer la proportion de LABM réalisant ce type de sérodiagnostic, afin d'estimer le nombre des LABM déclarants potentiels. Un échantillon aléatoire de 378 LABM hospitaliers et privés parmi les 2 444 enregistrés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose a été enquêté par questionnaire. Les résultats ont été extrapolés à l'ensemble des LABM en tenant compte du plan de sondage.

Ces deux enquêtes préliminaires ont confirmé la faisabilité d'un dispositif de surveillance basé sur un réseau de LABM. Les enquêtes suivantes visaient l'identification des interlocuteurs et l'optimisation de l'exhaustivité de la surveillance.

Enquête 3

Afin d'identifier concrètement les déclarants parmi les 2 444 LABM enregistrés à l'Afssaps, un questionnaire leur a été adressé à tous en août 2006. Ce questionnaire avait pour objectif de recenser les LABM qui effectuaient le diagnostic de confirmation de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né et de préciser les techniques utilisées pour effectuer ce diagnostic. Une relance écrite et téléphonique a été réalisée auprès de ceux qui n'avaient pas répondu.

Enquête 4

Les LABM ayant déclaré effectuer le diagnostic de confirmation chez le nouveau-né ont été invités à participer à la surveillance en avril 2007 par l'envoi d'un questionnaire de participation. Afin d'estimer le poids de leur contribution à la surveillance, une question portait sur le nombre de cas diagnostiqués en 2006. Un échantillon de laboratoires non répondants a été joint par téléphone pendant l'été 2007 afin d'identifier les raisons de non-réponse.

Résultats

Enquête auprès des laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal (enquête 1)

Le taux de participation pour cette enquête a été de 95 % (21/22). Les laboratoires répondants ont réalisé 243 diagnostics de toxoplasmose congénitale en 2003, dont 46 % réalisés en période pré-natale et 54 % réalisés à ou après la naissance (amniocentèse non réalisée ou négative chez la mère).

Enquête auprès d'un échantillon des LABM effectuant le séro-diagnostic de la toxoplasmose (enquête 2)

Le taux de participation pour cette enquête a été de 67 % (252/378). La proportion des LABM effectuant des tests de diagnostic chez les nouveau-nés de mères ayant présenté une séroconversion est de 43 % [IC95 % : 36-50]. Les LABM ont estimé traiter chacun approximativement 5 prélèvements chaque année [IC95 % : 4-7]. Soixante-dix pour cent [IC95 % : 63-76] des LABM transmettent les sérum de nouveau-né en cas de positivité à des laboratoires spécialisés pour confirmation.

Enquête auprès de l'ensemble des 2 444 LABM effectuant le sérodiagnostic de la toxoplasmose (enquête 3)

Le taux de réponse pour cette enquête a été de 74 % (1 819/2 444). La proportion des laboratoires déclarant effectuer le diagnostic de confirmation de toxoplasmose congénitale chez les nouveau-nés était de 16 % (285/1819). La technique la plus citée pour la confirmation était la détection d'IgM ou d'IgA par immunocapture à la naissance et pendant la première semaine de vie (34 %, n=119). Trois cent vingt-huit (52 %) des 625 LABM relancé ont répondu au questionnaire. Aucun déclarant supplémentaire n'a été identifié.

Enquête pour la participation des LABM à la surveillance (enquête 4)

Parmi les 285 LABM réalisateurs du diagnostic de confirmation chez les nouveau-nés et ayant été invités à participer au système :

- 116 (41 %) ont répondu : 76 (66 %) souhaitaient participer et 40 ne le souhaitaient pas (27 d'entre eux (68 %) ont justifié leur refus en déclarant qu'ils n'effectuaient pas ce diagnostic eux-mêmes et qu'ils transmettaient leurs prélèvements). Parmi les 70 laboratoires souhaitant participer et ayant répondu à la question posée sur le nombre des toxoplasmoses congénitales diagnostiquées, 9 (13 %) avaient diagnostiqué 18 cas au total chez des nouveau-nés en 2006 ;

- 169 n'ont pas répondu. Parmi eux, 124 (73 %) laboratoires répartis dans 50 départements en France métropolitaine et outre-mer ont été interrogés téléphoniquement. Une transmission des prélèvements vers des laboratoires plus spécialisés pour confirmer le diagnostic chez le nouveau-né est effectuée par 119 laboratoires (94 %). Cette enquête a permis d'identifier 4 déclarants potentiels.

Ces enquêtes ont permis de constater que la majorité des cas de cette maladie est diagnostiquée par les laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal et qu'un nombre restreint des LABM réalise le diagnostic de confirmation en période néonatale ou post-natale. Un dispositif de surveillance basé sur les laboratoires agréés et complété par ces LABM a donc semblé le plus adapté aux objectifs de surveillance.

Tous les laboratoires identifiés comme déclarants potentiels ont accepté de participer à la surveillance. Cela correspond à un nombre total de 115 laboratoires déclarants (32 laboratoires faisaient partie du réseau CNR de la toxoplasmose, 3 laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal hors réseau CNR et 80 LABM). D'après les informations recueillies au cours de ces enquêtes, (243 diagnostics réalisés par les laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal en 2003 et 18 diagnostics réalisés dans les autres laboratoires en 2006), on peut estimer que le nombre actuel de toxoplasmoses congénitales en France avoisine 265 cas par an.

Description du dispositif de surveillance retenu

Les enquêtes réalisées en 2006 et 2007 ont permis de proposer un dispositif de surveillance pour la toxoplasmose congénitale s'appuyant sur un réseau de laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal et d'une centaine de LABM. Les laboratoires ayant accepté de participer au système font partie d'un réseau nommé « ToxoSurv ». Ce projet a reçu un avis favorable de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) en mai 2007. Un dispositif de déclaration à deux niveaux a été retenu. Le premier niveau concerne les 35 laboratoires spécialisés susceptibles de diagnostiquer la majorité des cas. Ils déclarent leurs cas via Internet en utilisant une application de saisie sécurisée du logiciel appelé « Voozanoo »¹ (EpiConcept™). Cette application permet d'identifier les doublons déclarés par des laboratoires multiples. Le second niveau du système comprend les 80 LABM effectuant occasionnellement le diagnostic de confirmation de cette maladie en période néonatale ou post-natale. Ils notifient les cas via une fiche papier anonymisée. Les fiches papiers sont transmises au CNR de la toxoplasmose qui les vérifie, les saisit et gère la base nationale de surveillance. Deux modes de notification ont été élaborés, l'un pour la déclaration de cas diagnostiqués en période anténatale, et l'autre pour la déclaration de cas diagnostiqués en période néonatale ou postnatale.

Discussion

Ce dispositif de surveillance basé sur un réseau de laboratoires a été considéré comme le plus adapté aux objectifs pour plusieurs raisons, notamment le nombre restreint d'interlocuteurs à inclure dans le

¹ <http://www2.voozanoo.net/tiki-index.php>

système, la certitude biologique des cas identifiés et la possibilité d'avoir une bonne exhaustivité de recensement des cas. Dans le cadre de ce travail, plusieurs enquêtes ont été réalisées afin d'optimiser l'exhaustivité du système. Tous les laboratoires susceptibles d'effectuer un diagnostic de cette maladie ont été ciblés par questionnaire et les laboratoires n'ayant répondu à aucune enquête ont été également relancés. Les relances téléphoniques et écrites réalisées auprès des ces laboratoires n'ont pas identifié de déclarants potentiels supplémentaires. On peut donc considérer que les 300 LABM enregistrés à l'Afssaps pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose et non joignables, correspondant à 12 % de l'effectif total, comprennent très peu de déclarants potentiels voire aucun.

Cette surveillance permettra de déterminer la prévalence totale de la toxoplasmose congénitale en France. Les avortements spontanés consécutifs à une toxoplasmose maternelle du début de grossesse ne pouvant être répertoriés, on ne peut pas réellement estimer l'incidence de la toxoplasmose congénitale. La même problématique existe pour les malformations congénitales, dont l'indicateur pour la surveillance, retenu par consensus international (réseau EUROCAT [9]), est la prévalence totale des malformations congénitales. Les critères d'EUROCAT ont été utilisés pour définir la prévalence totale des toxoplasmoses congénitales.

Un rapport publié par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) en 2005 a estimé, à partir des enquêtes réalisées antérieurement, que le nombre total d'enfants nés vivants avec une infection congénitale serait compris entre 463 et 729 par an [2], chiffre plus élevé que l'estimation approximative de 265 cas par an faite à la suite des enquêtes réalisées au sein de ce travail. Même en tenant compte de la nature approximative de cette dernière estimation faite à partir des données issues de ce travail, il nous semble que les chiffres

du rapport de l'Afssa ont probablement été surestimés. Les données issues de cette surveillance permettront d'avoir pour la première fois des chiffres de la prévalence totale qui ne seront pas basés seulement sur des extrapolations des données de séroprévalence ou des données issues des résultats diagnostic anténatal.

Dans 80 à 90 % des cas, la contamination du fœtus ne se traduit pas cliniquement à la naissance [10]. Le dispositif de surveillance actuel ne recensera pas les cas avec atteintes neurologiques et oculaires qui se développeront tardivement dans l'enfance (>12 mois) ou à l'adolescence (réactivation de lésions préexistantes ou nouvelles lésions). Cependant, une approche exhaustive ne semble pas possible étant donné le nombre très important d'interlocuteurs potentiels impliqués dans l'identification de tels cas, y compris des pédiatres libéraux, des médecins généralistes, des médecins scolaires et des ophtalmologues. Des enquêtes de cohorte à partir d'un sous-échantillon des toxoplasmoses congénitales identifiées pourront être envisagées ultérieurement.

Conclusion

Les enquêtes réalisées afin d'élaborer un dispositif de surveillance de la toxoplasmose congénitale à partir des laboratoires ont permis d'identifier tous les déclarants potentiels. Ce système de surveillance permettra donc d'obtenir des données de prévalence totale de toxoplasmose congénitale valides pour la France. Le CNR de la toxoplasmose, conjointement à l'InVS, effectuera une analyse annuelle des données agrégées et produira un rapport destiné aux professionnels de santé concernés.

Une phase pilote a été mise en œuvre entre janvier et mai 2007 et la surveillance a commencé en juin 2007, avec une saisie rétrospective des cas diagnostiqués pendant les cinq premiers mois de l'année. Le bilan de cette première année de surveillance sera réalisé au cours du deuxième semestre 2008.

Remerciements

Pour leur contribution à ce travail, les auteurs remercient : les membres du Comité de pilotage « Surveillance de la toxoplasmose congénitale » : A. Berrebi, C. Binquet, A. Brezin, I. Fischer, H. de Valk et V. Vaillant, les membres du pôle épidémiologie du CNR de la Toxoplasmose : B. Carme, M.L. Dardé, F. Pratlong, P. Marty et M.H. Bessières, tous les LABM sollicités pour ce travail et E. Laurent pour un support technique.

Références

- [1] Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.) editors. *Principles and practice of infectious diseases*, 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: pp. 2858-88.
- [2] Groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa. *Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, décembre 2005. (Consulté le 13 décembre 2007) et disponible sur <http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>.
- [3] Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. *Toxoplasmosis*. In: Remington JS, Klein JO (ed.). *Infectious diseases of the foetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: pp. 205-346.
- [4] Dunn D, Wallon M, Peyron F, Perssonen E, Peckham C, Gilbert R. *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling*. Lancet. 1999; 353: 1829-33.
- [5] Desmonts G, Couvreur J. *Toxoplasmose congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation*. Sem Hôp Paris. 1986; 62:1418-22.
- [6] Desmonts G, Couvreur J, Alison F, Baudelot J, Gerbeaux J, Lelong J. *Étude épidémiologique sur la toxoplasmose : de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine*. Rev Fr Etudes Clin Biol. 1965; 10(9):952-58.
- [7] 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 Epidémiol Hebd. 1996; 51:227-9.
- [8] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, De Valk H, Desenclos JC. *La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés*. Rapport d'étude InVS (94415 St-Maurice) 2007. (Consulté le 13 décembre 2007) et disponible sur <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/toxoplasmose/toxoplasmose.pdf>.
- [9] EUROCAT. Prevalence rates. (Consulté le 26 février 2008) et disponible sur <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/surveillance/prevalencerates.html>.
- [10] Montoya J, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. Lancet. 2004; 363(9425):1965-76.

Enquête sur les infections maternofoetales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005

Isabelle Parent du Châtelet (i.parent@invs.sante.fr)¹, Liliane Grangeot-Keros², Yann Le Strat¹, Annie Leblond¹, Caroline Six¹, Daniel Lévy-Bruhl¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France

Résumé/Abstract

Entre novembre 2004 et janvier 2005, une enquête nationale prospective a été conduite afin d'estimer l'incidence des infections maternelles et congénitales à cytomégalovirus (CMV) détectées pendant la grossesse ou à la naissance. Elle visait également à décrire les contextes cliniques et biologiques qui ont conduit les cliniciens à réaliser la recherche de l'infection à CMV.

Tous les laboratoires réalisant les tests d'avidité ou la recherche directe du virus en France ont été contactés pour transmettre à l'Institut de veille sanitaire des données agrégées sur les diagnostics d'infections à CMV posés chez des femmes enceintes, les fœtus ou les nouveau-nés au cours de la période d'étude. Une notification individuelle des cas était faite par un sous-échantillon de laboratoires. Pour ces cas, les données démographiques et cliniques étaient collectées auprès des cliniciens.

Epidemiology of materno-fetal CMV infections detected during pregnancy or at birth in mainland France, November 2004-January 2005

From November 2004 to January 2005, a national prospective laboratory based study was undertaken to estimate the incidence of maternal cytomegalovirus (CMV) infections and infections acquired by foetuses and diagnosed during pregnancy or at birth and to describe clinical or biological features that led clinicians to request CMV testing.

All French laboratories performing IgG avidity and/or virus detection were asked to provide aggregated data on results indicating a CMV infection in pregnant women, foetuses or neonates during the study period. Case-based

Un total de 75 infections congénitales a été identifié à travers le sous-échantillon de laboratoires. Parmi elles, 21 étaient symptomatiques (8 confirmées à l'examen anatopathologique et 13 par l'examen clinique des nouveau-nés) et des anomalies échographiques ont été détectées pendant la grossesse pour 70 % de ces cas. Le nombre annuel d'infections congénitales détectées pendant la grossesse ou à la naissance a été estimé à 277 [IC95% : 204-349]. Parmi ces cas, on estime que 30 [IC95% : 23-37] ont conduit à des interruptions de grossesse avec examen anatopathologique abnormal et 46 [IC95% : 33-59] à la naissance d'enfants symptomatiques, ce qui correspond à un taux d'incidence de 6 nouveau-nés atteints pour 10^5 naissances vivantes [IC95% : 4-8].

Sur la période d'étude, 110 primo-infections maternelles (PIM) ont été identifiées, la plupart d'entre elles (73 %) suite à un dépistage sérologique systématique. Le nombre annuel de PIM détectées a été estimé à 545 [IC95% : 490-600].

L'enquête a mis en évidence une diversité des pratiques dans le suivi des PIM et la pratique de l'amniocentèse. Cependant, nos résultats permettent d'estimer que la majorité des infections congénitales symptomatiques sont détectées en France, pendant la grossesse ou à la naissance. Les données de l'enquête, avec des données complémentaires sur le suivi des nouveau-nés infectés, sont utiles pour compléter l'analyse sur l'intérêt du dépistage maternel et/ou néonatal systématique en France.

Mots clés / Key words

Cytomégalovirus, infection congénitale, France / Cytomegalovirus, congenital infection, France

notifications were done by a sub-sample of laboratories and demographic and clinical data were secondarily collected from clinicians.

Seventy five congenital infections were identified through the laboratories sub-sample. Twenty-one cases were symptomatic (8 confirmed by foetal pathologic examination and 13 with symptoms present at birth), and ultrasound abnormalities were detected during pregnancy in 70% of the cases. The annual incidence of congenital infections diagnosed during pregnancy or at birth was estimated at 277 cases [CI95%: 204-349]. Among them, we estimated that 30 [CI95%: 23-37] led to pregnancy terminations with pathologic examinations and 46 [CI95%: 33-59] to symptomatic CMV infected newborns at risk of sequelae corresponding to an incidence rate of 6 per 10^5 live births [CI95%: 4-8].

A total of 110 primary maternal infections (PMI) were identified during the study period. Most of them (73%) were diagnosed through systematic maternal screening. The annual incidence of PMI detected was estimated at 545 [CI95%: 490-600].

The study underlined the diversity of practices regarding maternal infection follow-up and antenatal diagnosis. However, our results allow estimating that most of the symptomatic CMV congenital infections that occur in France are diagnosed, during pregnancy or at birth. These data, with additional data on clinical follow up of infected newborns are useful for completing the analysis of the relevance of systematic screening in pregnant women and/or newborns in France.

Introduction

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une infection fréquente et dans la plupart des cas asymptomatique chez le sujet immunocompétent. Comme d'autres virus du groupe des *Herpesviridae*, le CMV peut s'installer chez l'hôte sous forme latente après une primo-infection et des épisodes de réactivation peuvent survenir par la suite. L'homme est le seul réservoir de ce virus et sa transmission se fait par contact avec des sécrétions corporelles (salive, urine, sperme, larmes...).

Une infection survenant en cours de grossesse peut être transmise au fœtus et le CMV représente la cause la plus fréquente des infections congénitales dans les pays industrialisés [1]. On estime la séroprévalence du CMV autour de 50 % chez les femmes enceintes en France [2,3]. Parmi les femmes séronégatives, l'incidence des primo-infections varie entre 0,6 et 1,4 % et la transmission au fœtus se fait dans 30 à 50 % des cas [4,5].

L'infection congénitale à CMV se traduit dans environ 10 % des cas par des anomalies à la naissance, la forme la plus grave étant l'atteinte multiviscérale définie comme la maladie des inclusions cytomégaliasques. La majorité des enfants symptomatiques à la naissance gardent des séquelles neurosensorielles et 5 à 10 % des nouveau-nés infectés et asymptomatiques développent dans les premiers mois de vie des troubles neurosensoriels, notamment auditifs, ou de développement psychomoteur [6-8]. L'importance des infections maternelles et congénitales à CMV reste peu documentée en France. Le dépistage systématique ou ciblé de l'infection chez la femme enceinte n'est pas recommandé, en raison notamment de l'absence de thérapeutique anti-virale validée en prénatal, l'absence de consensus quant à la prise en charge de la primo-infection maternelle, les aspects pratiques et éthiques liés au

diagnostic (anxiété, fausses couches iatrogènes liées à l'amniocentèse, interruptions de grossesse injustifiées, performances non optimales des tests diagnostiques) prédominant sur les risques de séquelles graves [9]. Cependant, une augmentation importante du nombre de sérologies CMV a été observée entre 2001 et 2002 (source : actes de biologie remboursés en 2003 et 2004 par le régime général de l'assurance maladie).

Dans ce contexte, une enquête a été conduite en France métropolitaine afin d'estimer le nombre annuel et les caractéristiques des primo-infections maternelles et infections congénitales qui étaient détectées pendant la grossesse ou à la naissance, et de décrire en partie les pratiques actuelles des biologistes et cliniciens pour le diagnostic et la prise en charge de la grossesse.

Méthodes

La méthodologie est détaillée dans le rapport consultable sur site Internet de l'InVS (http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/index.html).

Identification des cas

Sachant que les tests d'avidité des IgG anti-CMV sont pratiqués dans 98 % des cas de suspicition de primo-infections maternelles (pré-enquête InVS non publiée), l'enquête a recensé entre novembre 2004 et janvier 2005 le nombre de diagnostics (IgM, PCR et culture) en faveur d'une infection maternofœtale à CMV chez les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés (données agrégées mensuelles). Ce recensement a été effectué auprès de l'ensemble des laboratoires identifiés comme faisant les tests d'avidité des IgG anti-CMV (liste fournie par les laboratoires commercialisant ces tests) et/ou le diagnostic virologique direct par culture ou PCR (n=213).

Parmi les 213 laboratoires, 71, identifiés lors de la pré-enquête, ont contribué à une notification individuelle de tous les cas présentant les critères biologiques de primo-infection ou d'infection congénitale sur cette période (tableau 1). Deux questionnaires (un pour la femme enceinte et un pour le fœtus ou le nouveau-né) étaient adressés aux cliniciens ayant suivi la grossesse et/ou pris en charge les nouveau-nés pour recueillir des données sociodémographiques, biologiques, paracliniques et cliniques. Pour les primo-infections maternelles, était recherchée la notion de diagnostic d'une infection congénitale symptomatique ou asymptomatique. Pour les infections congénitales, était recherchée la notion d'une infection maternelle (primaire ou secondaire) dépistée pendant la grossesse.

Estimation de l'incidence

L'estimation des nombres de primo-infections maternelles et d'infections congénitales a pris en compte le nombre de cas diagnostiqués pour la 1^{re} fois sur la période d'enquête et notifiés par les 71 laboratoires et la proportion de diagnostics en faveur d'une infection maternofœtale à CMV posés par ces laboratoires par rapport au nombre total estimé en France à partir des résultats de l'enquête auprès des 213 laboratoires. L'estimation annuelle a reposé sur l'hypothèse d'une absence de saisonnalité de l'infection à CMV.

Classification des cas

Les cas notifiés ont été classés en fonction du type d'infection maternelle et selon le statut infectieux congénital (tableau 1).

Résultats

Parmi 304 notifications reçues pendant les trois mois d'enquête, 147 cas ont été inclus dans l'analyse : 81 présentaient les critères de primo-infection

maternelle (PIM), 22 ceux d'une infection foetale et 44 ceux d'une infection du nouveau-né (soit 66 infections congénitales). La majorité des cas exclus présentaient des résultats sérologiques ne permettant pas de conclure à une primo-infection maternelle et sont décrits dans le rapport (http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/index.html).

Parmi les 81 infections maternelles notifiées, le suivi prospectif a été documenté pour 35 grossesses et a montré l'existence d'une infection congénitale pour 9 d'entre elles (26 %).

Parmi les 66 infections congénitales notifiées, le suivi rétrospectif des dossiers a permis de documenter l'existence d'une PIM pour 29 cas, une réinfection pour 4 cas et le type d'infection n'a pas été déterminé pour 33 cas (résultats biologiques ne permettant pas de faire la distinction entre primo-infection ou infection secondaire ou parce qu'il n'y avait pas eu de sérologies maternelles).

Au total, en prenant en compte l'ensemble des informations recueillies, la classification finale des 147 cas selon le statut infectieux maternel a identifié 110 primo-infections maternelles, 4 infections secondaires et 33 infections indéterminées. La classification en fonction du statut infectieux du foetus ou du nouveau-né a identifié 75 infections congénitales.

Infections congénitales

Contexte du diagnostic

Parmi les 75 infections congénitales identifiées, le diagnostic a été posé en anténatal par amniocentèse pour 28 (37 %), par détection du virus lors de l'examen du produit d'expulsion après mort foetale *in utero* pour 1 cas (1 %) et à la naissance pour 46 cas (62 %).

Les circonstances qui ont conduit l'équipe médicale à rechercher ce diagnostic ont été documentées pour 63 cas (84 %) : l'infection congénitale a été diagnostiquée par amniocentèse pour 68 % (17/25) des cas pour lesquels des anomalies échographiques du foetus avaient été détectées pendant la grossesse, contre 24 % (9/38) des cas pour lesquels aucune anomalie échographique n'était rapportée ($p < 0,001$) (tableau 2). Pour 13 cas (20 %), le diagnostic biologique de l'infection congénitale a été posé à la naissance et n'a pas été précédé d'un diagnostic sérologique de PIM, ni de la détection d'anomalies échographiques des foetus ou d'anomalies cliniques des nouveau-nés : pour 7 on retrouvait des sérologies maternelles sans preuve du diag-

Tableau 1 Définition des cas d'infections maternofœtales à CMV, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 1 Case definition for materno-fetal CMV infections, France, November 2004-January 2005

Statut infectieux maternel	
Primo-infection	Deux des trois critères : - IgM positives - Séroconversion - Index d'avidité des IgG évoquant une infection récente
Infection secondaire (réinfection ou réactivation)	- Immunité préconceptionnelle datée (IgG détectées au moins 3 mois avant le début de grossesse) et - Diagnostic d'infection congénitale du foetus ou du nouveau-né
Type d'infection indéterminé	- Résultats sérologiques maternels incomplets ou pas de sérologie maternelle et - Diagnostic d'infection congénitale du foetus ou du nouveau-né
Statut infectieux congénital	
Infection du foetus	Détection du virus ou de l'ADN viral dans le liquide amniotique (LA), le sang foetal (SF) ou dans un produit d'expulsion
Infection du nouveau-né (âgé de moins de 2 semaines)	Détection du virus ou de l'ADN viral dans un liquide biologique (urines, salive, sang, LCR) ou IgM positives après 4 jours de vie
Infection congénitale symptomatique	
	- Infection du foetus ou du nouveau-né et - Diagnostic de maladie des inclusions cytomégaliques (MIC) ou - Présence d'au moins une anomalie en faveur d'une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né* ou lors de l'examen anatomopathologique du foetus**

* Pétéchies, purpura, ictere avec hyperbilirubinémie conjuguée, hépatosplénomégalie, thrombocytopénie, microcéphalie, chorioretinite, calcifications intracrâniennes.

** Anomalies macroscopiques et/ou inclusions virales multiviscérales.

nostic de PIM et pour les 6 autres, le diagnostic a sans doute été fait dans le cadre d'une recherche systématique.

Types d'infection transmise *in utero*

Des antécédents de sérologies maternelles ont été trouvés pour 45 des 66 infections congénitales notifiées. Une primo-infection maternelle était retrouvée pour 29 d'entre elles (64 %), une infection secondaire (réinfection ou réactivation) pour 4 cas (9 %) et pour 12 cas les résultats sérologiques ne permettaient pas de faire la distinction entre primo-infection et infection secondaire (27 %).

Issues des grossesses

L'issue des grossesses a été renseignée pour 73 infections congénitales détectées (97 %) et parmi elles, 14 interruptions médicales de grossesses (IMG) ont été réalisées (19 %) (tableau 3). Pour 13 d'entre elles (93 %), des anomalies échographiques évocatrices d'une infection congénitale à CMV avaient été dépistées. Ces IMG concernaient

54 % des grossesses au cours desquelles le diagnostic anténatal était positif (14/26).

Présence de signes évocateurs d'une infection congénitale à CMV

Lorsqu'il y a eu interruption de grossesse ou mort foetale *in utero* (15 cas), un examen anatomopathologique a été effectué dans 11 cas et documenté pour 9. Il était pathologique pour 8 cas (89 %) (tableau 4). Pour les 6 cas sans résultat anatomopathologique, des anomalies échographiques évoquant le CMV avaient été relevées pendant la grossesse.

Pour 48 des 58 nouveau-nés (83 %), l'examen clinique a été précisément documenté et était pathologique pour 13 cas. Un nouveau-né présentait les caractéristiques de la maladie des inclusions cytomégaliques (MIC) et est décédé. La notion de microcéphalie a été documentée pour 5 cas (10 %), d'hypotrophie sévère pour 9 cas (19 %), la présence d'anomalies hématologiques pour 9 cas (19 %). Pour

Tableau 2 Circonstances de diagnostic pour les infections congénitales à CMV, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 2 Circumstances of diagnosis for congenital CMV infections, France, November 2004-January 2005

	Diagnostic posé en anténatal n (%)	Diagnostic posé à la naissance n (%)	Total n (%)
Signes d'appel échographiques	8 (30)	5 (14)	13 (21)
PIM et signes d'appel échographiques	9 (35)	3 (8)	12 (19)
PIM	9 (35)	13 (35)	22 (35)
Signes cliniques évocateurs du CMV à la naissance	0 (0)	3 (8)	3 (5)
Autres	0 (0)	13 (35)	13 (20)
Total	26 (100)	37 (100)	63 (100)

Tableau 3 Infections congénitales à CMV - Issues des grossesses selon la pratique et le résultat de l'amniocentèse, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 3 Congenital CMV infections - Pregnancy outcomes according to amniocentesis practice and results, France, November 2004-January 2005

Issues des grossesses	Pratique d'une amniocentèse					Total n (%)	
	Oui			Résultat Non Inconnu	Total n (%)		
	Résultat positif	Résultat négatif	Résultat Inconnu				
IMG*	14	0	0	0	0	14 (19,0)	
MFIU**	0	0	0	1	0	1 (1,5)	
Accouchement	12	2	1	37	6	58 (79,5)	
Total	26	2	1	38	6	73 (100,0)	

* Interruption médicale de grossesse.

** Mort foetale *in utero*.

3 nouveau-nés parmi les 10 avec dossier clinique incomplet, des anomalies échographiques évoquant le CMV avaient été relevées pendant la grossesse.

Suivi post-natal

Les examens paracliniques pratiqués juste après la naissance ont été documentés pour 52 nouveau-nés infectés : 20 (38 %) ont bénéficié d'un examen audiométrique dans les jours qui ont suivi la naissance et cet examen a mis en évidence une surdité pour 2 cas ; 31 (59 %) ont bénéficié d'un fond d'œil qui était pathologique dans 1 cas, 42 (81 %) ont bénéficié d'une échographie transfontanellaire qui a révélé des anomalies chez 6 d'entre eux ; et 6 d'une IRM (12 %) qui s'est révélée anormale dans un cas.

Estimation du nombre annuel de nouvelles infections congénitales

Le nombre annuel d'infections maternelles à CMV donnant lieu à une transmission fœtale et détectées en cours de grossesse ou à la naissance a été estimé à 277 cas par an [IC95 % : 204-349] dont 76 [IC95 % : 56-95] symptomatiques. Ces chiffres correspondent à un ratio de 36 [IC95 % : 27-45] infections congénitales pour 10^5 naissances vivantes (NV) et de 10 [IC95 % : 7-12] infections congénitales symptomatiques pour 10^5 NV.

Si l'on exclut les interruptions de grossesse dont le nombre est estimé à 64 [IC95 % : 50-78], le nombre annuel de nouveau-nés vivants infectés détectés est estimé à 213 [IC95 % : 154-271] soit un taux d'incidence de 28 pour 10^5 NV [IC95 % : 20-35]. Le nombre de nouveau-nés vivants infectés symptomatiques a été estimé à 46 [IC95 % : 33-59] soit 6 pour 10^5 NV [IC95 % : 4-8].

L'hypothèse que la mise en évidence d'un tableau de foetopathie diagnostiquée à l'échographie était de pronostic défavorable et précurseur d'une ou plusieurs manifestations cliniques de l'infection a été faite afin de corriger la sous-estimation liée aux dossiers incomplets. Le nombre d'infections congénitales symptomatiques estimé passe à 113 [IC95 % : 84-141]. Si on exclut les interruptions de grossesse (52 [IC95 % : 41-62]), le nombre de nouveau-nés infectés symptomatiques passe à 61 cas par an [IC95 % : 43-79] soit 8 pour 10^5 NV [IC95 % : 6-10].

Primo-infections maternelles

Caractéristiques sociodémographiques

L'âge des femmes enceintes et la parité étaient disponibles pour respectivement 106 et 73 des 110 PIM détectées. L'âge moyen et médian des femmes était de 30 ans (extrêmes : 17-41) et pour 31 % (23/73) il s'agissait d'une première grossesse.

Tableau 4 Infections congénitales à CMV - Présence de signes évocateurs de l'infection en fonction de l'issue des grossesses, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 4 Congenital CMV infections - Case distribution according to the presence of clinical findings suggestive of congenital infection and the pregnancy outcomes, France, November 2004-January 2005

	Présence de signes évocateurs d'une infection à CMV			
	Non n (%)	Oui n (%)	Examen non fait ou résultat inconnu n (%)	Total n (%)
Produit fœtal (examen anatomopathologique)	1 (7)	8 (53)	6 (40)	15 (100)
Nouveau-né à la naissance	35 (60)	13 (23)	10 (17)	58 (100)
Total	36 (49)	21 (29)	16 (2)	73 (100)

Parmi 59 femmes pour lesquelles l'information était disponible, on retrouvait la présence d'un enfant de moins de 3 ans vivant dans le foyer pendant la grossesse ou un contact professionnel avec des enfants en bas âge pour 42 femmes d'entre elles, soit 71 %.

Circonstances du diagnostic

En reprenant les motifs ou les contextes de prescriptions des différentes sérologies faites au cours de la grossesse, on a observé que les diagnostics des 110 PIM ont été posés dans le cadre d'un dépistage systématique pour 80 cas (72 %) ; dans un contexte de contagion ou de signes cliniques maternels dans 15 cas (14 %) ; devant la découverte d'anomalies échographiques du fœtus dans 15 cas (14 %).

Recherche d'une transmission fœtale

Devant un diagnostic de PIM, la pratique d'une amniocentèse n'apparaissait pas systématique et a concerné 48 % des 77 grossesses renseignées. Ce pourcentage était de 47 % lorsque le diagnostic de PIM était fait dans un cadre systématique, de 67 % lorsqu'il y avait notion d'anomalies découvertes à l'échographie et de 33 % lorsqu'il y avait notion de signe clinique ou contagion isolé (tableau 5).

La pratique de l'amniocentèse était de 58 % lorsque le terme de l'infection estimé correspondait à la période périconceptionnelle ou aux deux premiers trimestres de grossesse (33/57), alors qu'elle n'est pas retrouvée au-delà (0/10). Cette différence était statistiquement significative après ajustement sur les circonstances de diagnostic maternel ($p<0,005$).

Estimation du nombre annuel de nouvelles PIM

Le nombre de PIM diagnostiquées par année chez des femmes enceintes a été estimé à 545 cas par an [IC95 % : 490-600]. Le taux d'incidence a été approximé par le ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes qui était de 71 pour 10^5 [IC95 % : 63-78]. Ce ratio

était plus élevé chez les femmes de 15-19 ans. Toutes ces jeunes femmes étaient primipares (tableau 6).

Discussion

Notre enquête a estimé à 277 [IC95 % : 204-349] le nombre d'infections congénitales à cytomégavirus diagnostiquées en cours de grossesse ou à la naissance en France métropolitaine sur une année. Environ une soixantaine d'entre elles (64 ; IC95 % : 50-78) conduisent à une interruption de grossesse ; la plupart avaient fait l'objet d'un diagnostic de foetopathie à l'échographie anténatale et/ou d'un examen anatomopathologique anormal. Parmi 213 [IC95 % : 154-271] nouveau-nés infectés estimés, 46 [IC95 % : 33-59] sont symptomatiques à la naissance et donc à risque de séquelles graves ; ce nombre passe à 61 [IC95 % : 43-79] si on ajoute, lorsque l'état du nouveau-né n'avait pas été renseigné, ceux pour lesquels l'échographie anténatale était pathologique.

Nos résultats ne reposent pas sur la mise en œuvre d'une intervention avec recherche systématique du CMV chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés et ne concernent donc que les cas d'infections maternelles et congénitales à CMV détectés en France et non l'incidence réelle. Ils permettent aussi de mieux appréhender, dans la pratique actuelle, les infections diagnostiquées notamment dans des contextes de sévérité ou de pratique individuelle du dépistage.

Il est très difficile d'estimer, à partir de calculs théoriques prenant en compte des données de séroconversions maternelles et/ou de prévalence néonatale, le nombre réel d'infections congénitales survenant en France. En fonction des auteurs, il se situe entre 1 500 et 3 000 [1,9], ce qui permet de considérer qu'entre 5 et 20 % des infections congénitales à CMV sont identifiées pendant la grossesse ou à la naissance.

Tableau 5 Répartition des primo-infections maternelles à CMV en fonction de la pratique d'un diagnostic anténatal par amniocentèse et des circonstances de diagnostic de l'infection maternelle, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 5 Distribution of CMV maternal primary infections according to amniocentesis realisation and context of diagnosis, France, November 2004-January 2005

Diagnostic PIM	Réalisation d'une amniocentèse
Dépistage	22 / 47 (47 %)
Signes cliniques / contagage	5 / 15 (33 %)
Anomalies échographiques	10 / 15 (67 %)
Total	37 / 77 (48 %)

Tableau 6 Ratio annuel des primo-infections maternelles à CMV détectées pendant la grossesse sur les naissances vivantes en fonction de l'âge maternel, France / Table 6 Annual ratio of CMV primary maternal infections detected during pregnancy/live births by maternal age groups, France

	Ratio PIM* / 10^5 naissances vivantes	IC 95 %
15-19 ans	210,4	[190,5 – 230,3]
20-24 ans	46,5	[42,2 – 50,8]
25-29 ans	73,8	[66,2 – 81,3]
30-34 ans	78,1	[69,4 – 86,7]
35-39 ans	77,2	[70,5 – 84,0]

* Primo-infection maternelle.

En 1997, Jouk *et al.* estimaient à 104 [IC95 % : 55-242] le nombre d'infections congénitales entraînant des séquelles graves en France chaque année [10]. Ces chiffres sont proches de notre estimation d'infections congénitales symptomatiques corrigée pour les données manquantes, prenant en compte les nouveau-nés mais également les fœtus en cas d'interruption de grossesse (113 [IC95 % : 84-141]). On peut donc estimer que plus de 50 % des infections congénitales symptomatiques à CMV sont détectées.

Le dépistage échographique prénatal, notamment au cours du second trimestre, est à l'origine d'une partie importante de diagnostics d'infections congénitales symptomatiques, plus des deux tiers des diagnostics par amniocentèse se faisant dans ce contexte. Même si les données ne permettent pas de reconstituer précisément le suivi des grossesses, les anomalies échographiques qui ont conduit à une amniocentèse étaient multiples (17 cas), alors que celles qui n'ont pas conduit à une amniocentèse étaient isolées (8 cas), à l'exception d'un enfant né avec une maladie des inclusions cytomégaliques (MIC) dont l'échographie à 31 semaines d'aménorrhée était pluripathologique et qui n'avait pas bénéficié d'un dépistage anténatal.

Une étude allemande a montré une forte valeur prédictive positive de l'association d'anomalies échographiques avec un diagnostic anténatal positif pour le risque de MIC, mais la sensibilité du dépistage échographique varie selon le terme de grossesse et le type de dommage causé par l'infection congénitale [11]. Dans notre enquête, on retrouvait des anomalies échographiques pour 70 % des infections symptomatiques. Les types d'anomalies, connus pour n'être pas spécifiques, n'ont pas été recueillis par le questionnaire d'enquête. Pour les autres cas non dépistés à l'échographie, les manifestations à la naissance relevaient majoritairement d'hypotrophies avec anomalies biologiques et/ou neurosensorielles (un cas présentait cependant une microcéphalie).

Plus de la moitié des diagnostics anténataux positifs ont conduit à des interruptions de grossesse qui concernaient essentiellement des cas pour lesquels la sévérité et le risque de séquelles graves étaient documentés notamment par l'échographie. Ces cas auraient sans doute conduit à la naissance d'enfants symptomatiques puisqu'on retrouve des anomalies anatomopathologiques dans près de 90 % des cas. En l'état actuel, il semble que la naissance de près de la moitié des cas d'infections congénitales symptomatiques détectées est évitée par une interruption de grossesse. Parmi les 13 enfants qui sont nés infectés et symptomatiques, 6 présentaient des anomalies sévères (MIC ou microcéphalie).

Le suivi clinique et paraclinique des nouveau-nés infectés n'a été documenté que pour les jours qui ont suivi la naissance. Certains chiffres peuvent apparaître faibles, comme la pratique d'un examen audiométrique (moins de 40 %), mais le manque d'informations collectées sur les consultations ultérieures ne permet pas d'interpréter ces résultats. La surveillance post-natale des nouveau-nés infectés, notamment asymptomatiques, qui permet une prise en charge précoce des déficits auditifs, ainsi que les données récentes sur des traitements antiviraux spécifiques de l'infection congénitale à CMV, pourraient conduire à revoir l'intérêt d'un dépistage néonatal [12].

L'enquête a retrouvé des facteurs d'exposition professionnelle ou familiale à de jeunes enfants dans plus de 70 % des cas de primo-infections maternelles. Ces facteurs figurent dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 8 mars 2002 relatif aux recommandations d'hygiène pour la prévention du CMV chez les femmes enceintes. Nous avons observé un ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes 3 fois plus élevé que la moyenne chez les femmes de 15-19 ans, toutes primipares et pour lesquelles la contamination par voie sexuelle pourrait être le principal mode de transmission [13]. Le plus faible taux d'infection chez les 20-24 ans peut s'expliquer par une moindre fréquence des contacts avec des enfants que pour les femmes plus âgées qui ont des enfants au domicile.

Conclusion

Les résultats de notre enquête ne sont pas en faveur d'un poids des infections congénitales plus important pour la santé publique que celui considéré lors de l'expertise qui avait conclu en défaveur d'un dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse.

Notre enquête a permis d'estimer que la majorité des infections congénitales symptomatiques étaient, dans la pratique actuelle, détectées pendant la grossesse ou à la naissance. Il semble que les naissances de près de la moitié de ces infections congénitales symptomatiques sont évitées par une interruption de grossesse.

L'enquête a également montré une diversité des pratiques actuelles, notamment dans le suivi sérologique des grossesses, la pratique de l'amniocentèse et la recherche de l'infection à la naissance en vue d'une détection précoce d'atteintes neurosensorielles. L'ensemble de ces informations pourrait être utilisé pour compléter l'évaluation de l'intérêt du dépistage maternel de l'infection à CMV dans le cadre d'études médico-économiques, en particulier si l'utilisation des traitements antiviraux était validée en prénatal [14].

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des biologistes et des cliniciens qui ont participé à l'enquête et transmis les données. Ils remercient également les Professeurs Y. Aujard (Hôpital R. Debré, Paris), F. Freymuth (CHU Clemenceau, Caen), P. Lebon (Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris) et le Docteur F. Jacquemard (Institut de Puériculture, Paris), membres du comité de pilotage, ainsi que Mme M. Debruyne (Pasteur-Cerba) pour leur contribution à l'élaboration du protocole et au suivi de l'étude, Messieurs E. Manck (Biomérieux) et T. Vidalenc (Dade Behring) pour leur contribution à l'élaboration de la liste des laboratoires réalisant les tests d'avidité des IgG anti-CMV en France.

Références

- [1] Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougatéf A, Foulin W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med*. 1999; 27(2):116-21.
- [2] Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology* 1998; 41(4-5):158-62.
- [3] Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol*. 1998; 14(2):147-52.
- [4] Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol*. 2001; 21(1):47-55.
- [5] Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. 1986; 256(14):1904-8.
- [6] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(2):93-9.
- [7] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Apr; 57(4):245-56.
- [8] Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child*. 1982; 136(10):896-901.
- [9] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomegalovirus chez la femme enceinte en France, septembre 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf.
- [10] Jouk PS, Cans C, Gratacap-Cavallier B. Infections à cytomegalovirus à la naissance : quelle fréquence ? *Presse Med*. 1997; 26(6):277.
- [11] Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. 2001; 21(5):362-77.
- [12] Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med*. 2005; 33(4):364-51.
- [13] Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders KW, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *CID*. 2006 (43):1143-51.
- [14] Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2007 (9):1113-21.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

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

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS

Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Amélie Cochet, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ;

Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Éric Jouglard, Inserm CépiDc ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinné-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex

Tél : 01 55 12 53 25/26

Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : redactionbeh@invs.sante.fr

Tarifs 2007 : France et international 52 € TTC

Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr

Imprimerie : Maulde & Renou

16-18, quai de la Loire - 75019 Paris