



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

**Surveillance sérologique et prévention de la
toxoplasmose et de la rubéole au cours de la
grossesse**

ARGUMENTAIRE

Octobre 2009

Les recommandations et la synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2009.
© Haute Autorité de Santé – 2009

Sommaire

Abréviations	7
Méthode de travail	8
1 Méthode <i>Recommandations en santé publique</i>.....	8
1.1 Choix du thème de travail	8
1.2 Cadrage du sujet	8
1.3 Groupe de travail	8
1.4 Groupe de lecture	8
1.5 Version finale des <i>recommandations en santé publique</i>	9
1.6 Validation par le Collège de la HAS	9
1.7 Diffusion	9
1.8 Travail interne à la HAS	9
2 Gestion des conflits d'intérêts	9
3 Recherche documentaire.....	10
3.1 Méthode	10
3.2 Résultats	10
Introduction	11
Les dépistages prénatals obligatoires en France : historique et législation actuelle	13
1 La politique de dépistage prénatal obligatoire en France : historique.....	13
2 La législation actuellement en vigueur en France	14
2.1 Les dépistages prénatals obligatoires	14
2.1.1 Le décret du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal	14
2.1.2 Examens biologiques de dépistage pris en charge par l'Assurance Maladie	14
2.2 Autres dispositions législatives et réglementaires	15
2.3 La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé	15
Cadre général de l'évaluation.....	17
1 Origine de la saisine	17
2 Enjeux et questions	17
2.1 Le dépistage prénatal de la toxoplasmose	17
2.2 Le dépistage prénatal de la rubéole	19
2.2.1 Un objectif ambitieux : l'élimination de la rubéole congénitale à l'horizon 2010	19
2.2.2 Les enjeux actuels du dépistage prénatal de la rubéole	21
2.3 Questions d'évaluation	22
Objectifs et portée du document.....	23
Méthodologie.....	24
1 Définition du champ de l'évaluation	24
2 Sélection des dimensions et critères d'évaluation	24

2.1	Spécificités des dépistages prénatals	24
2.2	Choix des dimensions d'évaluation	24
2.3	Cadre méthodologique conceptuel d'évaluation retenu	25
3	Sélection des études.....	27
3.1	Revues systématiques de la littérature Eurotoxo	27
3.2	Revue de la littérature médico économique	28
3.3	Critères de sélection des études concernant le dépistage prénatal de la rubéole	29
3.3.1	Critères généraux	29
3.3.2	Critères spécifiques aux études de performance	29
	Stratégie et modalités de réalisation du dépistage prénatal de la toxoplasmose	31
1	Histoire naturelle de la maladie connue et existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale.....	31
1.1	Le toxoplasme et son cycle	31
1.1.1	<i>Toxoplasma gondii</i>	31
1.1.2	Le cycle évolutif du toxoplasme	31
1.1.3	Types génétiques et virulence	32
1.2	Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale	33
1.2.1	Mécanismes immunitaires au cours de la grossesse et chez le fœtus	33
1.2.2	Physiopathologie de l'infection placentaire et fœtale	33
1.3	Conséquences morbides	34
1.3.1	L'infection toxoplasmique chez la femme enceinte	34
1.3.2	La toxoplasmose congénitale	34
1.4	Facteurs de risque de contamination chez la femme enceinte	37
2	Importance du problème de santé	40
2.1	Principales sources de données épidémiologiques en France et leurs limites	41
2.2	Séroprévalence chez la femme en âge de procréer	42
2.3	Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse	44
2.4	Impact en termes de morbi mortalité	45
3	Existence de tests de dépistage fiables, performants, simples d'utilisation et bien acceptés par la population	48
3.1	Les techniques utilisées dans le cadre du dépistage sérologique maternel	48
3.1.1	Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti toxoplasme	48
3.1.2	Techniques sérologiques utilisées « en première intention »	48
3.1.3	Techniques complémentaires	50
3.2	Les performances des tests de sérodiagnostic	53
3.2.1	Performances des techniques de détection des IgG spécifiques	53
3.2.2	Performances des techniques de sérodiagnostic de l'infection toxoplasmique	53
4	Existence d'une prise en charge préventive ou thérapeutique efficace en cas de résultat positif du test de dépistage à la suite éventuellement d'une démarche diagnostique complémentaire clairement établie	57
4.1	La prévention primaire chez les femmes enceintes	57
4.1.1	Quelles recommandations de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte ?	57
4.1.2	Quelles connaissances et observance des mesures de prévention primaire par les femmes enceintes ?	63
4.1.3	Quelle efficacité des programmes d'éducation pour la santé ?	64
4.2	Prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection toxoplasmique récente	68
4.2.1	Principes généraux	68
4.2.2	Diagnostic prénatal de l'infection fœtale	68
4.2.3	Performance diagnostique et pronostique de l'échographie fœtale	70
4.2.4	Le traitement prénatal	71

4.2.5	Sécurité de la démarche diagnostique et thérapeutique	74
5	Mise en œuvre du programme de dépistage	79
5.1	Pratiques actuelles de dépistage et de prise en charge de l'infection toxoplasmique pergravidique et de la toxoplasmose congénitale en France	79
5.2	Programmes et pratiques de dépistage en Europe	82
5.3	Évaluation du rapport bénéfices/risques du dépistage de l'infection toxoplasmique chez la femme enceinte et examen des modalités du programme de dépistage	87
5.4	Évaluation économique du dépistage en France	89
5.4.1	Évaluation de la stratégie française de dépistage	89
5.4.2	Comparaison des différentes stratégies de dépistage de la toxoplasmose dans le contexte français	94
	Stratégie et modalités de réalisation du dépistage prénatal de la rubéole	99
1	Histoire naturelle de la maladie connue et existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale	99
1.1	Le virus de la rubéole	99
1.2	Physiopathologie de la rubéole congénitale	99
1.2.1	Transmission materno fœtale	99
1.2.2	Pathogénie de la rubéole congénitale	100
1.3	Le cas de la réinfection	100
1.4	Conséquences morbides	101
1.4.1	L'infection rubéolique chez la femme enceinte	101
1.4.2	La rubéole congénitale	101
2	Importance du problème de santé	103
2.1	Principales sources de données en France	103
2.2	Séroprévalence chez la femme en âge de procréer et couverture vaccinale	105
2.3	Incidence des séroconversions rubéoleuses au cours de la grossesse	105
2.4	Impact en termes de morbi mortalité	106
3	Existence de tests de dépistage fiables, performants, simples d'utilisation et bien acceptés par la population	107
3.1	Les techniques utilisées dans le cadre de la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole	108
3.1.1	Description des techniques sérologiques utilisées pour la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole	108
3.1.2	Performances des techniques de détermination du statut immunitaire	110
3.2	Techniques utilisées pour le diagnostic sérologique de l'infection maternelle	112
3.2.1	Techniques immunoenzymatiques de détection des IgM	112
3.2.2	Mesure de l'avidité des IgG	113
4	Existence d'une prise en charge préventive ou thérapeutique efficace en cas de résultat positif du test de dépistage à la suite éventuellement d'une démarche diagnostique complémentaire clairement établie	115
4.1	La prévention primaire chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte	115
4.1.1	Efficacité et sécurité vaccinale	115
4.1.2	Facteurs associés à l'absence d'immunité chez les femmes enceintes	120
4.1.3	Quelle efficacité des interventions visant à favoriser la vaccination en post partum ?	124
4.2	Prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection rubéolique récente	125
4.2.1	Principes généraux	125
4.2.2	Diagnostic prénatal de l'infection fœtale	125
4.2.3	Performance diagnostique et pronostique de l'échographie fœtale	126
4.2.4	Le traitement prénatal de l'infection fœtale	126
4.2.5	Sécurité de la démarche de dépistage et diagnostic	126

5	Mise en œuvre du programme de dépistage	127
5.1	Pratiques actuelles de dépistage et de prise en charge de l'infection rubéolique pergravidique et de la rubéole congénitale en France	127
5.2	Politiques et pratiques de prévention de la rubéole congénitale en Europe et dans certains pays développés	128
5.3	Évaluation du rapport bénéfice/risque du dépistage de la rubéole chez la femme enceinte et examen des modalités du programme de dépistage	132
	Considérations éthiques	135
1	Principes éthiques et dépistages prénatals	135
1.1	Le principe d'autonomie de la personne : importance de l'information apportée sur les dépistages prénatals	135
1.2	La recherche des cas et l'application des principes de bienfaisance et de non malfaisance	136
1.3	Le principe de justice	137
2	Question spécifique liée à la prise en charge d'une séroconversion toxoplasmique pergravidique	137
	Perspectives	138
	Conclusions et recommandations	139
	Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire	142
	Annexe 2. Mesures de prévention primaire de la toxoplasmose recommandées par l'Afssa, 2005	152
	Annexe 3. Éléments de réglementation	153
	Annexe 4. Résumé des caractéristiques des produits concernant l'utilisation de chacune de ces molécules au cours de la grossesse	157
	Annexe 5. Évaluation économique	159
	Références bibliographiques	165
	Participants	177

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1. Abréviations les plus courantes	
Abréviation	Libellé
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
CCNE	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CDC	<i>Centers for Disease Control and prevention</i>
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CSP	Code de la santé publique
DPN	Diagnostic prénatal
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>
Elisa	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
Ig	Immunoglobulines
IMG	Interruption médicale de grossesse
InVS	Institut de veille sanitaire
Isped	<i>IgM Immunosorbent agglutination assay</i>
ISPED	Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement
IVG	Interruption volontaire de grossesse
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
ROR	Rougeole, oreillons, rubéole
SA	Semaine d'aménorrhée
VHB	Virus de l'hépatite B
WB	<i>Western Blot</i>

Méthode de travail

1 Méthode *Recommandations en santé publique*

L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique. Les recommandations en santé publique consistent à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions et d'en préciser les modalités.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet est réalisé par les chefs de projet du Service évaluation économique et santé publique afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Une note détaillée est présentée à la commission *Évaluation économique et santé publique* (CEESP) pour validation.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Deux chefs de projet ont sélectionné, analysé et synthétisé la littérature médicale, économique et scientifique pertinente et coordonné le travail du groupe. Ils ont ensuite rédigé l'argumentaire scientifique des recommandations.

1.4 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire avant la dernière réunion du groupe de travail. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS (CEESP).

1.5 Version finale des *recommandations en santé publique*

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Évaluation économique et santé publique*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Évaluation économique et santé publique*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.7 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.8 Travail interne à la HAS

Deux chefs de projet de la HAS garantissent la conformité et assurent la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

2 Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3 Recherche documentaire

3.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projets et a été limitée aux publications en langue française et anglaise.

Elle a porté sur la période janvier 1987 – février 2009.

Les sources suivantes ont été utilisées :

- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique ;
- pour la littérature internationale : les bases de données Medline, Embase, PsycInfo et Social SciSearch ;
- la Cochrane Library
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche dans les bases de données, et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'annexe 1.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Une veille a été réalisée tout au long du projet jusqu'en août 2009.

3.2 Résultats

Nombre de références identifiées : 2755

Nombre de références analysées : 429

Nombre de références retenues : 190

Introduction

Quatre pathologies infectieuses, la toxoplasmose, la rubéole, la syphilis et l'hépatite B ainsi que l'allo-immunisation materno-fœtale anti-D, font l'objet de programmes de dépistage prénatal obligatoire en France depuis la fin des années 1970, dans le cadre d'une politique actuellement régie par les articles L. 2122-1 à 2122-5 du Code de la santé publique (CSP), le décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal¹ en fixant le contenu (1). Seul l'intérêt du dépistage sérologique obligatoire de la syphilis au cours de la grossesse a été réévalué : en mai 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé le maintien de ce dépistage universel au cours du premier examen prénatal et la réalisation d'un deuxième test au cours du 3^e trimestre de la grossesse (idéalement avant la 28^e semaine de grossesse) chez les femmes considérées comme à risque (2). Les autres programmes de dépistage n'ont fait l'objet d'aucun examen à ce jour. La Direction générale de la santé (DGS) a donc saisi la HAS afin que soient appréciés l'intérêt et la nécessité d'une mise à jour de la surveillance biologique obligatoire pour toutes les femmes enceintes, concernant la toxoplasmose, la rubéole, l'hépatite B et l'allo-immunisation materno-fœtale anti-D.

Plusieurs travaux d'importance ont été récemment produits dans le champ concerné par les présentes recommandations, en particulier à propos de la toxoplasmose congénitale. En France, le groupe de travail *Toxoplasma gondii* constitué par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a publié en décembre 2005 un rapport faisant le point des connaissances en matière de toxoplasmose humaine et animale (3). Par ailleurs, une initiative européenne associant l'*Institute of Child Health* (Royaume Uni), le *Staten Serum Institute* (Danemark) et l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED, France) a eu pour objectif, dans le cadre du projet Eurotoxo, de formaliser un consensus sur l'état de la science dans le domaine de la prévention et de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale. Des revues systématiques de la littérature ont été élaborées à cette occasion et leurs résultats présentés lors d'une conférence qui s'est tenue à Bordeaux en octobre 2005.

En décembre 2005, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a publié des recommandations sur le dépistage et la prévention de l'allo-immunisation materno-fœtale anti-D proposant un alignement des pratiques françaises sur les stratégies mises en œuvre dans la plupart des pays européens et nord américains, c'est à dire l'association d'une prévention systématique au 3^e trimestre de grossesse à la stratégie actuelle de prévention ciblée (4).

Enfin, des recommandations professionnelles ont été publiées par la HAS en juillet 2007, portant sur le suivi et l'orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées (5). Elles rappelaient les examens biologiques obligatoires au cours de la grossesse et préconisaient la réalisation des sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose lors d'une consultation préconceptionnelle.

Par ailleurs, le champ de la prévention de la rubéole congénitale a été au cours des années récentes concerné par différentes initiatives politiques. En 1998, la région Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a formulé l'objectif d'une élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale à l'horizon 2010 (6). En 2004, les administrateurs des programmes nationaux de vaccination et le groupe consultatif d'experts en matière de vaccination de la région européenne de l'OMS ont proposé d'ajouter à la stratégie d'élimination de la rubéole. Un nouveau plan stratégique d'élimination de la rougeole et de la rubéole et de prévention de la rubéole congénitale a été élaboré par le Bureau régional Europe de l'OMS pour la période 2005-2010 (7). La France a adhéré à la démarche initiée

¹ Ce décret ne résume pas l'ensemble des dépistages prénatals proposés de façon systématique en France (infection par le VIH, trisomie 21, etc.). Il ne concerne que les dépistages prénatals obligatoires.

par l'OMS et a adopté en 2005 un plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale (8). Ce plan vise en particulier à interrompre la circulation du virus de la rubéole chez les femmes en âge de procréer et à éliminer les rubéoles congénitales malformatives.

Dans ce contexte et à l'issue d'une analyse des enjeux actuels du dépistage et d'une explicitation des attentes de la DGS, deux objectifs principaux ont été définis dans le cadre de ces recommandations en santé publique :

- évaluer la pertinence d'une évolution de la stratégie et des modalités de réalisation du dépistage prénatal de la toxoplasmose ;
- évaluer la pertinence d'une évolution de la stratégie et des modalités de réalisation du dépistage prénatal de la rubéole.

L'évaluation de l'intérêt d'une modification du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'antigène HBs a fait l'objet d'un rapport d'orientation distinct.

La labélisation par la HAS des recommandations portant sur la prévention de l'allo-immunisation materno-fœtale anti-D produites par le CNGOF étant en cours d'instruction au moment de la rédaction des présentes recommandations, il est apparu opportun d'aborder dans un cadre distinct la question de l'intérêt d'une modification du calendrier des recherches d'anticorps irréguliers (RAI). Celle-ci devait donc être traitée une fois la validation méthodologique des recommandations du CNGOF réalisée. Le Comité de Validation des Recommandations a émis en mars 2009 un avis défavorable à l'attribution du label de la HAS à ces recommandations. Une actualisation est en effet apparue comme nécessaire.

Sont proposés dans ce document :

- un état des lieux concernant le dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole ;
- une évaluation de la performance des techniques utilisées dans le cadre du dépistage sérologique de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse ;
- une synthèse portant sur l'efficacité des interventions à l'issue du dépistage ;
- une appréciation de la balance bénéfices/risques du dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole ;
- une évaluation théorique du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole ;
- une réflexion sur l'acceptabilité et les questions éthiques soulevées par ces dépistages ;
- une analyse de la place de ces dépistages prénatals dans le cadre plus général de la prévention de ces pathologies.

Ce document s'intéresse à titre principal au dépistage sérologique maternel de la toxoplasmose et de la rubéole, proposé de façon systématique à toutes les femmes enceintes. Cependant, le dépistage prénatal est considéré comme la séquence complète des événements intervenant depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie. Il s'étend donc aux techniques utilisées dans le cadre du diagnostic de l'atteinte fœtale et aux interventions qui lui font suite.

Les dépistages prénatals obligatoires en France : historique et législation actuelle

Ce chapitre a pour objectif de présenter de façon brève les programmes de dépistage prénatal de la toxoplasmose, de la rubéole et de l'hépatite B tels qu'ils sont actuellement organisés en France par la loi et ses décrets d'application et qui font l'objet de la présente évaluation.

1 La politique de dépistage prénatal obligatoire en France : historique

La première proposition de mise en œuvre d'une surveillance biologique systématique des femmes enceintes séronégatives vis à vis de la toxoplasmose date de 1959 (9). Dans les années 1960 et 1970, des pratiques de dépistage sérologique de cette pathologie se sont progressivement diffusées sur une base volontaire.

La séroprévalence alors élevée de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer a facilité la mise en place d'un programme de dépistage qui apparaissait relativement simple et peu coûteux, dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose congénitale. De la même façon, la disponibilité d'un vaccin efficace contre la rubéole à partir de la fin des années 1960 pouvait justifier la détermination du statut immunitaire vis à vis du virus rubéoleux dans cette population à une époque où l'incidence de la rubéole congénitale restait élevée.

Le dépistage prénatal de la toxoplasmose et celui de la rubéole ont été progressivement mis en place à partir de la fin des années 1970 et rendus obligatoires par la loi (actuel art. L. 2122-1 CSP). En effet, mesure de santé publique établie dans l'intérêt de l'enfant, elle limite la liberté individuelle de la femme enceinte, à qui ce dépistage s'impose. Aussi, fallait-il qu'une loi en définisse le principe, pour que des mesures spécifiques puissent être prises et qui ont été précisées par les différents décrets qui se sont succédés dans le temps.

Ainsi le décret n° 78-396 du 17 mars 1978 relatif au certificat prénuptial prévoyait la mise en place d'un dépistage sérologique systématique de la toxoplasmose et de la rubéole chez toutes les femmes de moins de 50 ans, dans le cadre du certificat prénuptial (10). La circulaire DGS et DH n° 605 du 27 septembre 1983 relative à la prévention de la toxoplasmose a associé à ces dépistages la mise en œuvre de règles hygiéno-diététiques dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose congénitale (11).

Cette réglementation initiale ne prenait pas en considération l'importance croissante de la vie en couple sans mariage et celle corrélative du nombre des grossesses dans ce cadre. L'instauration d'un dépistage systématique lors de la grossesse a permis de tenir compte de l'évolution de ces pratiques sociales. La première étape a été franchie par l'arrêté du 19 avril 1985 (12) relatif aux examens médicaux pré et postnatals qui a insisté sur la nécessité de « s'attacher à définir l'état d'immunité de la future mère vis à vis de la rubéole et de la toxoplasmose ». La seconde l'a été par le décret du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal qui sont les dispositions réglementaires actuellement en vigueur (1).

2 La législation actuellement en vigueur en France

2.1 Les dépistages prénatals obligatoires

2.1.1 Le décret du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal

En application de la loi qui en impose le principe (article L. 2122-1 du Code de la santé publique (CSP)), le décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal (1) précise quels types de dépistage sont obligatoires, notamment le dépistage de la toxoplasmose et de la rubéole, avant la fin du premier trimestre de la grossesse. Il y adjoint le dépistage de l'hépatite B.

Ces examens médicaux obligatoires chez la femme enceinte dans le cadre général du suivi de la grossesse sont au nombre de sept (art. R. 2122-1 du CSP). L'article R. 2122-2 du CSP en fixe le contenu et prévoit ainsi que soient effectués :

- lors du premier examen prénatal, « les dépistages de la syphilis, de la rubéole et de la toxoplasmose en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, ainsi que la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires » ;
- « Au cours du quatrième examen prénatal (sixième mois de grossesse), un dépistage de l'antigène HBs (...) et chez les femmes à rhésus négatif ou précédemment transfusées, la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires » ;
- « Au cours des sixième et septième examens prénatals (huitième et neuvième mois de grossesse), chez les femmes à rhésus négatif ou précédemment transfusées, la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires » ;
- « En outre, la sérologie toxoplasmique sera répétée chaque mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise. »

Le décret n° 92-143 du 14 février 1992 mentionnait également les examens obligatoires dans le cadre du certificat prénuptial (article R.2121-1 du CSP). Mais ce dernier a été supprimé par l'article 8 de la loi n° 2007-1787 du 20 décembre 2007 relative à la simplification du droit (13).

Plus récemment, la circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B (14) a rappelé l'importance du dépistage prénatal de l'antigène HBs au cours de la grossesse. Elle précise qu'en cas de non réalisation de la recherche de l'antigène HBs au cours de la grossesse, celle-ci doit être effectuée dès l'admission de la femme pour l'accouchement. Elle insiste également sur l'importance de la sérovaccination des nouveau nés des mères Ag HBs positives.

2.1.2 Examens biologiques de dépistage pris en charge par l'Assurance Maladie

Tous ces examens sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (15). Cette dernière prévoit ainsi :

- pour le dépistage de la toxoplasmose dans le cas de la grossesse, un examen initial avec identification et titrage d'au moins deux isotypes différents d'immunoglobulines (dont les IgG) par au moins deux techniques différentes et un examen de contrôle sur nouveau prélèvement, en cas de taux limite ou de suspicion d'infection récente, par au

moins deux techniques différentes dont au moins une ne correspondant pas à une technique utilisée lors de l'examen initial ;

- dans le cas du suivi sérologique pour la toxoplasmose, un examen de surveillance par au moins deux techniques décelant des anticorps d'isotypes différents et un examen de contrôle reprenant en parallèle les deux sérums en cas de séroconversion ou d'augmentation significative du taux d'anticorps antitoxoplasme ;
- le diagnostic et le dépistage d'une immunité acquise contre la rubéole, par inhibition de l'hémagglutination ou *Enzyme Immunoassay* (EIA) ;
- la recherche des IgM rubéoliques si le contexte clinique et les antécédents récents la justifient (contamination supposée ou syndrome infectieux quel qu'il soit datant de moins de 4 à 5 semaines), par immunocapture quelle que soit la technique de révélation ;
- la détection de l'Ag HBs au cours du 6^e mois de grossesse par EIA avec réalisation d'un contrôle sur un 2^e prélèvement différent de celui ayant servi au dépistage, en cas de résultat positif ou douteux.

Par ailleurs, la NABM souligne dans le cas de la toxoplasmose que tous les examens doivent préciser le seuil de positivité du réactif et éventuellement du lot utilisé, et qu'à l'issue de chaque examen, le biologiste doit apporter une conclusion au médecin prescripteur sur la présence ou l'absence d'anticorps anti toxoplasme et sur l'ancienneté probable de l'infection en cas de positivité et doit proposer les modalités du suivi sérologique éventuel.

On peut constater l'absence de prise en compte par la NABM de la pratique de vérification d'une sérologie toxoplasmique initiale IgG+/IgM- par un examen de contrôle 3 semaines plus tard afin de vérifier la stabilité de leur titre.

Les examens obligatoires prévus par les articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du CSP sont pris en charge à 100 % dans le cadre de l'assurance-maternité (dès lors que la déclaration de grossesse a été effectuée).

2.2 Autres dispositions législatives et réglementaires

Les dispositions légales et réglementaires ne se limitent pas aux examens maternels de dépistage sérologique. Elles concernent également les autres étapes du dépistage (analyses biologiques dans le cadre du diagnostic prénatal, information des femmes, rôle des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), interruption de grossesse pratiquée pour motif médical) ainsi que la mise sur le marché des réactifs. Les principaux textes sont rappelés en annexe 3.

2.3 La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 marque une étape importante dans la mesure où elle a reconnu à la personne malade une série de droits (16). Elle consacre les droits attachés à la personne dans ses relations avec le système de santé et les droits reconnus en sa qualité d'usager, c'est à dire dans sa relation avec les professionnels de santé en tant qu'utilisateur de leurs services.

Elle reconnaît notamment au patient un droit d'être informé « *sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés* »².

Une novation majeure est introduite par la loi du 4 mars 2002. La personne malade étant titulaire de droits qui lui sont reconnus par la loi, celle-ci en fait le pivot du système, alors qu'auparavant c'était le médecin qui était le pivot de la relation.

La nature des règles applicables traduit ce changement central : avant 2002, le code de déontologie régissait la relation médecin-malade et c'étaient les règles propres aux

² Article 6 formulant le nouvel article L 1111-2 du Code de la santé publique.

médecins, traduisant leurs conceptions qui s'appliquaient ; depuis 2002, c'est la loi qui organise la relation, laquelle est fondée sur le système de droit commun qui postule que c'est celui qui est directement concerné qui a l'aptitude à dire comment il conçoit ses intérêts.

Cependant les droits du malade ne se bornent pas aux seules relations avec les professionnels de santé, mais concernent également sa qualité d'assuré social et d'éventuel assuré (contrats d'assurances personnelles).

La fonction de l'information que reçoit la personne malade est de lui permettre de prendre une décision, d'où le lien fait par le chapitre 1 du titre I du Livre I du CSP intitulé « information des usagers du système de santé et expression de leur volonté ». Or cette volonté s'exprime par un choix qui sera soit une acceptation (donner son consentement), soit un refus.

Il faut donc distinguer deux étapes :

- L'étape du choix, prévue à l'article L. 1111-4 CSP alinea 1 « *toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé* » ;
- L'étape de la réalisation d'un acte médical ou d'un traitement qui « *ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne (...)* ». Le professionnel de santé ne peut ainsi pas intervenir sur le patient ou lui donner un traitement sans avoir obtenu son consentement pour sa réalisation ; mais celle-ci implique au préalable que la personne ait pris la décision d'accepter l'un ou l'autre, voire les deux.

Le premier énoncé fixe les conditions du droit du patient d'exprimer sa volonté ; et, une fois celle-ci exprimée, le second fixe les conditions de l'obligation du professionnel de santé qui ne peut intervenir sur le corps d'un patient ou lui administrer un traitement sans le consentement de ce dernier.

Cadre général de l'évaluation

1 Origine de la saisine

Dans le cadre de sa saisine intitulée « Évaluation, dont évaluation médico économique, des dépistages biologiques prénatals obligatoires : toxoplasmose, rubéole, RAI », la DGS a souhaité que soit mise en œuvre une réflexion concernant la surveillance biologique obligatoire pour toutes les femmes enceintes, prévue par l'article L. 2122-1 du CSP dans les conditions fixées par les articles R.2122-1 et R.2122-2 du CSP, afin d'envisager une adaptation éventuelle de ces dernières. La demande initiale portait en particulier sur une évaluation globale des programmes de dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole et sur la validation méthodologique des recommandations sur la prévention de l'allo-immunisation materno-fœtale publiées par le CNGOF en décembre 2005 (4).

Pour les raisons indiquées dans l'introduction, la question du dépistage de l'allo-immunisation materno-fœtale anti-D devait être examinée à l'issue de la procédure de labellisation des recommandations du CNGOF par la HAS. Le comité de validation des recommandations a émis en mars 2009 un avis défavorable à l'attribution du label de la HAS à ces recommandations. Une actualisation est en effet apparue comme nécessaire.

Bien qu'elle ne figure pas dans la saisine initiale de la DGS, la question du dépistage prénatal du portage de l'Ag HBs a été soulevée au cours d'une réunion ultérieure avec la DGS et intégrée dans le travail d'évaluation de la HAS. Elle a fait l'objet d'un rapport d'orientation distinct.

2 Enjeux et questions

2.1 Le dépistage prénatal de la toxoplasmose

Mis en place à une époque où la séroprévalence de la toxoplasmose était très élevée, le dépistage systématique de la toxoplasmose dans le cadre de l'examen prénuptial et au cours de la grossesse n'a fait l'objet d'aucune évaluation depuis lors. La France est d'ailleurs un des rares pays européens qui propose un dispositif aussi important sous la forme d'une législation, laquelle renvoie à des dispositions réglementaires pour fixer le nombre et la nature des examens obligatoires.

La modification du contexte épidémiologique, en particulier l'augmentation du nombre de femmes en âge de procréer séronégatives et la diminution du risque de contamination pendant la grossesse, et l'évolution des techniques de dépistage comme de diagnostic confrontent le dépistage prénatal de la toxoplasmose à un certain nombre de remises en question.

La variabilité des politiques et pratiques de dépistage prénatal de la toxoplasmose en Europe et l'hétérogénéité des pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique en France révèlent la persistance d'incertitudes et d'interrogations autour des objectifs et des modalités du dépistage sérologique ainsi que de sa place dans la stratégie globale de prévention de la toxoplasmose congénitale.

► Objectifs et modalités du dépistage sérologique

La réalisation du dépistage au cours de la première consultation prénatale et l'évolution des techniques sérologiques ont entraîné un glissement progressif des objectifs assignés au dépistage de la toxoplasmose. En effet, alors qu'initialement, la vérification du statut sérologique de la femme en âge de procréer avant la grossesse devait permettre de prodiguer aux femmes séronégatives des conseils hygiéno diététiques afin de limiter si possible le risque de contamination pendant la grossesse, la découverte de tests positifs en

début de grossesse implique maintenant la mise en œuvre de techniques sérologiques plus complexes afin de dater la contamination et d'exclure une primo infection survenue précocement en début de grossesse.

Le dépistage prénatal de la toxoplasmose est ainsi la seule modalité du diagnostic d'une infection toxoplasmique au cours de la grossesse. Cependant, si la découverte d'une séroconversion au cours de la surveillance sérologique des femmes séronégatives permet d'affirmer la survenue d'une toxoplasmose en cours de grossesse, le diagnostic apparaît moins évident lorsque, au cours de la première consultation prénatale, sont détectées des IgG spécifiques associées à des IgM. Cette situation soulève des difficultés d'interprétation dès lors que la détection d'IgM spécifiques n'est pas toujours associée à une primo infection récente (détection d'IgM résiduelles). La datation de la contamination, essentielle en raison de l'association entre l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle et le risque de transmission materno fœtale, implique donc le recours à des techniques sérologiques plus complexes comme la mesure de l'avidité des IgG, par des laboratoires référents.

► **Fréquence du suivi sérologique chez les femmes séronégatives**

Une surveillance sérologique mensuelle chez les femmes séronégatives en début de grossesse a été instaurée par les articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du CSP afin de permettre le diagnostic précoce d'une séroconversion toxoplasmique et la mise en œuvre rapide d'un traitement permettant si possible de réduire le risque de transmission materno fœtale. Cependant, outre la persistance d'incertitudes concernant l'efficacité du traitement anti toxoplasmique, cette stratégie soumet un nombre de femmes enceintes de plus en plus important à des contraintes de suivi, sources possibles d'anxiété, en raison de la diminution progressive de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer.

► **Place de l'échographie fœtale dans le diagnostic prénatal (DPN)**

En cas de suspicion ou de confirmation de la survenue d'une primo infection maternelle en cours de grossesse, le diagnostic prénatal d'une atteinte fœtale repose actuellement à titre principal sur la réalisation d'une *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse à partir de la 18^e semaine d'aménorrhée (SA) et 4 semaines après la séroconversion. Un suivi échographique au moins mensuel permet également de mettre en évidence des signes en faveur d'une toxoplasmose congénitale. Cependant, une hétérogénéité des pratiques semble exister en cas de PCR positive sans lésion échographique.

► **Efficacité du traitement antitoxoplasmique et balance bénéfices/risques**

La persistance d'incertitudes concernant l'efficacité du traitement antitoxoplasmique administré pendant la grossesse ou après la naissance constitue une difficulté importante à l'origine d'une variabilité des pratiques de prise en charge. En particulier, le rapport bénéfices/risques du traitement par pyriméthamine + sulfamides par rapport à la spiramycine ou à l'abstention en cas de contamination fœtale ne peut être clairement évalué en l'absence de démonstration avec un niveau de preuve suffisant de l'efficacité de ce traitement.

► **Coût et rapport coût/efficacité du dépistage**

Selon certains experts, la France est considérée comme le pays dépensant le plus pour le dépistage de la toxoplasmose au cours de la grossesse (les travaux de Biquet *et al.* (17) rapportaient un coût du programme français de 80 millions d'euros³ en 1995). L'augmentation du nombre de femmes enceintes séronégatives en début de grossesse multiplie le nombre de tests sérologiques effectués obligatoirement dans le cadre du suivi mensuel de ces femmes ce qui pèse sur les coûts du dépistage et en modifie l'efficacité. Compte tenu de l'évolution du contexte épidémiologique et dans une logique d'allocation

³ Ces données proviennent d'une thèse de médecine de Courgenay sur l'« Évaluation du coût de la prévention et de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France » réalisée en 1997 (18).

optimale des ressources, la question du rapport coût/efficacité et plus largement du coût d'opportunité⁴ de ce dépistage se pose aujourd'hui.

► Places respectives du dépistage prénatal et de la prévention primaire

La connaissance des facteurs de risque, en particulier alimentaires et comportementaux, de contamination maternelle au cours de la grossesse permet d'envisager la mise en œuvre de programmes de prévention primaire. La vérification du statut sérologique lors de la première consultation prénatale a d'ailleurs pour objectif d'identifier les femmes séronégatives, à risque d'acquisition de la toxoplasmose, afin de leur prodiguer des conseils hygiéno-diététiques, dans cette même perspective de prévention primaire. Or le développement du programme de dépistage prénatal obligatoire de la toxoplasmose a tendu à privilégier l'objectif de diagnostic précoce des séroconversions maternelles pergravidiques au détriment de celui de la mise en œuvre de programmes d'éducation pour la santé, alors qu'existent des recommandations de prévention en direction des femmes enceintes. Le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a ainsi insisté en 2005 sur la nécessité de déployer au niveau national un effort particulier de promotion de ces recommandations après reformulation et validation (3).

D'autres mesures de prévention primaire ont été identifiées par l'Afssa dans le cadre de son rapport publié en 2005 (3). En particulier, la protection des élevages de la contamination par *Toxoplasma gondii* et la lutte contre les formes parasitaires libres ou les kystes présents dans les aliments par la mise en œuvre de procédés de préparation et de conservation des aliments ont été considérées comme des options de prévention intéressantes.

Au final, alors qu'une diminution de la toxoplasmose congénitale clinique a été constatée par certains au fil des années (19), que le contexte épidémiologique a évolué (baisse de la séroprévalence dans la population féminine en âge de procréer) et que les techniques de diagnostic précoce de la toxoplasmose congénitale en pré et postnatal se sont améliorées, on peut s'interroger sur la nécessité d'une modification radicale de la réglementation actuelle ou plutôt d'un meilleur encadrement des outils de prévention secondaire et du développement de travaux de recherche vaccinaux et thérapeutiques afin d'assurer une alternative à moyen ou à long terme.

2.2 Le dépistage prénatal de la rubéole

L'analyse des enjeux actuels du dépistage prénatal de la rubéole doit tenir compte d'un objectif ambitieux défini au niveau européen par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et adopté au niveau national : l'élimination de la rubéole congénitale à l'horizon 2010 (7).

2.2.1 Un objectif ambitieux : l'élimination de la rubéole congénitale à l'horizon 2010

► Le plan stratégique de l'OMS Europe

Parce que la rubéole est une infection à réservoir humain exclusif, pour laquelle existe un vaccin efficace (depuis 1969), l'idée d'une éradication de la rubéole congénitale a émergé au niveau international dans les années 1990 (20,21).

En 1998, la région Europe de l'OMS a formulé l'objectif d'une élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale à l'horizon 2010 : il s'agissait ainsi de ramener l'incidence du syndrome de rubéole congénitale en dessous de 1 pour 100 000 naissances (6). En 2004, les administrateurs des programmes nationaux de vaccination et le groupe consultatif d'experts en matière de vaccination de la région européenne de l'OMS ont proposé d'ajouter à la stratégie l'élimination de la rubéole. Un nouveau plan stratégique d'élimination de la

⁴ La notion de coût d'opportunité est définie par la valeur de ce que produirait l'utilisation alternative des ressources affectées à cette action si elles étaient appliquées à la production d'une autre action.

rougeole et de la rubéole et de prévention de la rubéole congénitale a été élaboré par le bureau régional Europe de l'OMS pour la période 2005-2010 (7).

Le plan stratégique de l'OMS Europe a défini une approche intégrée reposant sur deux axes principaux (6) : développement de stratégies de vaccination contre la rubéole et renforcement de la surveillance de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale.

Tout programme de prévention de la rubéole congénitale doit viser en priorité la protection des femmes en âge de procréer (22). L'élimination de la rubéole repose quant à elle sur la vaccination universelle des nourrissons et des jeunes enfants. Dès lors, dans le cadre des objectifs révisés en 2004, le plan stratégique pour la région européenne de l'OMS a recommandé de (7) :

- « Atteindre et maintenir une couverture vaccinale très élevée ($\geq 95\%$) au moyen de deux doses de vaccin contre la rougeole et d'au moins une dose de vaccin contre la rubéole, grâce à des services de vaccination systématique de qualité » ;
- « Offrir des chances d'immunisation contre la rubéole, notamment par le biais d'activités de vaccination supplémentaire, à tous les enfants, adolescents et femmes en âge de procréer vulnérables ».

La vaccination des adolescentes et femmes en âge de procréer est un complément indispensable aux programmes de vaccination des nourrissons et jeunes enfants. En effet, en l'absence du maintien d'une forte couverture vaccinale, ces derniers peuvent être à l'origine d'une augmentation du risque de susceptibilité chez les femmes en âge de procréer : la proportion de femmes en âge de procréer non immunisées contre la rubéole (car non vaccinées pendant l'enfance ou l'adolescence) risque en effet d'être plus importante qu'elle ne l'aurait été avant l'utilisation du vaccin en raison de la baisse de l'exposition au virus sauvage au cours de l'enfance (20). Des stratégies de vaccination adaptées doivent être envisagées afin d'atteindre certaines populations particulièrement vulnérables (groupes culturels ou ethniques minoritaires, groupes de nomades).

Le plan stratégique pour la région européenne de l'OMS prévoit, en parallèle, le renforcement des activités de surveillance de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale afin de permettre la détection des cas sporadiques et de surveiller l'impact du programme de vaccination (7).

► Le Plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale

La France a adhéré à la démarche initiée par l'OMS et a adopté en 2005 un plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale (8). Ce plan vise en particulier à interrompre la circulation du virus de la rubéole chez les femmes en âge de procréer et à éliminer les rubéoles congénitales malformatives. Il définit ainsi six objectifs spécifiques dont quatre concernant la rubéole (8) :

- atteindre une incidence nulle pour les syndromes de rubéole congénitale ;
- atteindre un taux d'infections rubéoleuses maternelles chez les femmes vivant en France inférieur à 1 cas pour 100 000 naissances vivantes ;
- Atteindre un niveau de couverture vaccinale à 24 mois d'au moins 95 % pour la première dose de vaccin et d'au moins 80 % pour la seconde dose, dans l'ensemble des départements ;
- atteindre un niveau de couverture vaccinale d'au moins 90 % à 6 ans pour la deuxième dose, dans l'ensemble des départements.

Il s'agit ainsi de prendre en compte les limites actuelles de la couverture vaccinale contre la rubéole, malgré les différentes évolutions du calendrier vaccinal depuis le début des années 1980. Plusieurs modifications de ce dernier ont été proposées dans le cadre de ce Plan national (8) :

- la première dose du vaccin Rougeole-oreillon-rubéole (ROR) est recommandée à 12 mois (et non plus à partir de 12 mois) ;
- la deuxième dose est recommandée au cours de la 2^e année, soit entre 13 et 24 mois, en respectant un intervalle d'au moins un mois entre deux injections ;
- deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 et après ;

- une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant ;
- la vaccination contre la rubéole pourra être effectuée en période de *postpartum* ou lors de l'examen postnatal, par les sages femmes.

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP), dans son avis du 5 juillet 2007, a recommandé la vaccination (23) :

- de tous les enfants avant 24 mois avec une première dose de vaccin à l'âge de 12 mois et une seconde dose entre 13 et 24 mois ;
- des femmes nées avant 1980 non vaccinées, en l'absence d'une grossesse⁵, lors d'une consultation de contraception ou prénuptiale ;
- des femmes séronégatives au cours de la grossesse, immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou à défaut au plus tôt après la sortie.

Dans le calendrier vaccinal 2009, le HCSP a considéré par ailleurs que les enfants pouvaient être vaccinés par un vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois (recommandé en cas d'entrée en collectivité) ; dans ce cas, la 2^e dose entre 12 et 15 mois est recommandée et suffit (24).

2.2.2 Les enjeux actuels du dépistage prénatal de la rubéole

L'augmentation progressive de la couverture vaccinale chez les femmes en âge de procréer a réduit considérablement le risque de survenue d'une infection rubéoleuse au cours de la grossesse. Le dépistage prénatal de la rubéole conserve néanmoins son intérêt pour une fraction de la population féminine non vaccinée, mal caractérisée. La baisse de l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse et des rubéoles congénitales a toutefois des conséquences sur les stratégies de dépistage et de diagnostic prénatal.

► Objectifs et modalités du dépistage sérologique

Le dépistage sérologique au cours de la première consultation prénatale a pour objectif principal de déterminer le statut immunitaire de la femme enceinte. Un second objectif lui est parfois assigné : faire le diagnostic d'une primo infection rubéoleuse en début de grossesse. À ces deux objectifs sont associées différentes questions concernant les modalités du dépistage sérologique et l'interprétation des résultats de la sérologie.

La première question porte sur le titre d'anticorps définissant l'immunité, c'est à dire garantissant la protection du sujet vis à vis des réinfections.

La seconde concerne la place des IgM spécifiques dans le schéma de dépistage sérologique. En effet, selon la réglementation, seules les IgG spécifiques doivent être recherchées dans le cadre du dépistage systématique en début de grossesse. Cependant, en raison des difficultés d'interprétation des titres d'IgG, certains laboratoires d'analyse de biologie médicale réalisent, en parallèle, une recherche des IgM. Or la présence d'IgM spécifiques n'est pas toujours liée à une primo infection rubéoleuse, notamment dans un contexte épidémiologique de diminution de l'incidence des séroconversions rubéoleuses pergravidiques. Dès lors, lorsque des IgM rubéoliques sont détectées en dehors d'un contexte clinique évocateur et en l'absence de vaccination récente, il convient de recourir à des examens complémentaires plus complexes, comme la mesure de l'avidité des IgG.

Enfin, selon l'objectif retenu, la question d'une répétition du dépistage sérologique en cours de grossesse peut se poser : en cas de séronégativité initiale, la réalisation d'une seconde sérologie vers la 20^e SA pourrait ainsi permettre de vérifier l'absence de séroconversion dans cette période critique de la grossesse.

⁵ Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

► **Vaccination en *post partum* des femmes séronégatives et programmes ciblés de vaccination en direction des sous groupes de femmes en âge de procréer vulnérables**

La place du programme de dépistage prénatal obligatoire dans le cadre des mesures de prévention de la rubéole congénitale est indissociable des stratégies vaccinales mises en œuvre afin d'atteindre l'objectif d'éradication de cette pathologie en Europe. Ainsi un des intérêts essentiels de la détermination du statut sérologique en début de grossesse est de permettre de repérer les femmes séronégatives et de leur proposer une vaccination après l'accouchement. Il semble cependant qu'un certain nombre de femmes échappent à cette vaccination en suite de couches, pour des raisons diverses (négligence, crainte des interactions entre immunoglobulines anti-D et vaccin, méconnaissance des contre indications de la vaccination, etc).

Par ailleurs, le dépistage prénatal ne peut se concevoir qu'en lien avec les programmes de vaccination en direction des sous groupes de femmes en âge de procréer considérées comme vulnérables selon la position du bureau Europe de l'OMS. Le statut de migrant a été identifié dans un certain nombre de pays développés comme associé au risque de non-immunité.

Cela soulève d'ailleurs la question du moment de réalisation du dépistage sérologique chez les femmes en âge de procréer. En effet, les sérologies rubéoliques étant souvent difficiles à interpréter au cours de la grossesse, la détermination du statut immunitaire devrait avoir lieu avant la grossesse. Ce qui permettrait de proposer une vaccination aux femmes séronégatives.

2.3 Questions d'évaluation

Au final, les questions spécifiques suivantes ont été identifiées à l'issue d'une analyse des enjeux actuels du dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole et d'une explicitation des attentes de la DGS en lien avec les membres du groupe de travail :

- En ce qui concerne le dépistage prénatal de la toxoplasmose
 - Quelle est la pertinence du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France ? Quels doivent en être les objectifs ?
 - Quels en sont le coût et l'efficacité ?
 - Quels tests de dépistage sérologique doivent être utilisés en première intention ? Comment aborder la question de la datation de l'infection chez les femmes séropositives en début de grossesse ?
 - Quel doit être le rythme de surveillance sérologique chez les femmes séronégatives ?
 - Quelle peut être la place de l'échographie fœtale dans le dépistage prénatal de la toxoplasmose ?
 - Quelle est l'efficacité des mesures de prévention primaire de la toxoplasmose ? Comment améliorer leur mise en œuvre ?
- En ce qui concerne le dépistage prénatal de la rubéole
 - Quelle est la pertinence du dépistage prénatal de la rubéole en France ? Quels doivent en être les objectifs ?
 - Quels tests de dépistage sérologique doivent être utilisés en première intention ? Comment résoudre les difficultés d'interprétation de la sérologie rubéolique dans un contexte d'amélioration de la couverture vaccinale ?
 - Faut-il mettre en œuvre une surveillance sérologique chez les femmes séronégatives et selon quel rythme ?
 - Comment améliorer la mise en œuvre de la vaccination chez les femmes séronégatives en suite de couches ?

Objectifs et portée du document

Deux objectifs généraux ont été poursuivis dans le cadre de ces recommandations en santé publique :

- évaluer la pertinence d'une évolution de la stratégie et des modalités de réalisation du dépistage prénatal de la toxoplasmose.
- évaluer la pertinence d'une évolution de la stratégie et des modalités de réalisation du dépistage prénatal de la rubéole.

Ces recommandations en santé publique ont été élaborées à la demande de la DGS afin d'éclairer l'intérêt et la nécessité d'une mise à jour de la réglementation actuelle (articles R. 2122-1 et R. 21-22-2 du CSP) qui fixe le nombre et la nature des examens dont le caractère obligatoire est édicté par la loi (art. L. 2122-1 du CSP).

Les cibles professionnelles principales de ces recommandations sont les gynécologues obstétriciens, les médecins généralistes, les gynécologues médicaux, les sages femmes, les biologistes, les pédiatres ainsi que les associations de patients et d'usagers impliquées notamment dans le champ de la périnatalité.

Méthodologie

1 Définition du champ de l'évaluation

Le dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole a été défini, dans le cadre de la présente évaluation, comme la séquence complète des événements intervenant depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie. S'il repose initialement sur la réalisation de tests sérologiques chez la femme enceinte qui constituent le cœur de l'évaluation réalisée dans le cadre des présentes recommandations, il s'étend également aux techniques utilisées pour le diagnostic de l'atteinte fœtale et aux interventions qui lui font suite et en constituent la justification. Cependant, l'accent a été mis sur l'étape initiale c'est à dire sur les **techniques sérologiques utilisées dans le cadre de la surveillance biologique obligatoire** aux conditions fixées par les articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du CSP, dès lors que celle-ci constituait le cœur de la question posée par la DGS.

La population cible correspond à l'ensemble des femmes enceintes asymptomatiques se présentant aux consultations prénatales instituées dans le cadre du suivi de la grossesse, **hors notion de contagion** (pour la rubéole) et à **l'exclusion de la survenue de signes cliniques évocateurs**. Ont été exclues du champ de ces recommandations les femmes enceintes infectées par le VIH ou immunodéprimées.

Enfin, l'évaluation réalisée a tenté d'appréhender le dépistage prénatal de ces trois pathologies infectieuses dans le cadre plus général de la stratégie globale de prévention de ces pathologies.

2 Sélection des dimensions et critères d'évaluation

2.1 Spécificités des dépistages prénatals

Les dépistages prénatals de la toxoplasmose et de la rubéole présentent la caractéristique particulière de s'adresser à des femmes enceintes non pas pour prévenir la survenue d'une maladie infectieuse bénigne chez elles mais plutôt afin d'éviter ou de limiter le risque d'une atteinte fœtale pouvant se traduire par des séquelles graves, durant la grossesse en cours ou lors d'une grossesse ultérieure (dans le cas de la rubéole). Leur évaluation implique donc de considérer aussi bien la future mère que le fœtus et le nouveau né.

2.2 Choix des dimensions d'évaluation

Malgré le souhait formulé par la DGS d'une évaluation globale de ces dépistages prénatals, il était difficile d'envisager une évaluation formalisée *a posteriori* de l'efficacité et de l'efficience de ces programmes de dépistage, en l'absence de système d'information permettant de recueillir en routine des données de résultats et en raison de la persistance d'incertitudes scientifiques concernant l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale. En revanche, il a été décidé d'évaluer le **maintien de la pertinence comme de la cohérence** de ces dépistages dont la mise en place date de plus de 30 ans.

La pertinence correspond aux liens entre les objectifs du programme de dépistage et les besoins identifiés (25) : un programme de dépistage pourra être qualifié de pertinent si ses objectifs explicites sont adaptés à la nature du problème de santé qu'il est censé prendre en charge.

La cohérence d'un programme de dépistage correspond aux liens existant entre les différentes composantes du programme mis en œuvre (25) : il s'agit donc de déterminer

l'adéquation d'une part entre les différentes composantes du programme, d'autre part entre les objectifs du programme et les moyens mis en œuvre pour les atteindre (26).

2.3 Cadre méthodologique conceptuel d'évaluation retenu

L'appréciation du maintien de la pertinence et de la cohérence des dépistages prénatals de la toxoplasmose et de la rubéole a reposé sur le recours à un cadre méthodologique conceptuel élaboré par le secrétariat scientifique du projet Eurotox pour le cas particulier de la toxoplasmose congénitale (27). Ce cadre conceptuel a été construit autour des étapes logiques du processus de prise de décision concernant la mise en place des interventions de santé publique en matière de prévention de la toxoplasmose congénitale (figure 1). Quatre grandes questions ont ainsi été identifiées qui portent sur :

- l'importance du problème de santé appréciée à partir d'indicateurs de mortalité, de morbidité ou d'incapacité ;
- la cohérence entre les objectifs de l'intervention, ses cibles et le contexte dans lequel elle s'inscrit ;
- la balance bénéfices/risques de l'intervention ;
- l'efficacité de l'intervention⁶.

Pour chacune de ces questions, la dimension d'acceptabilité de l'intervention doit être prise en compte.

Par ailleurs, le cadre conceptuel Eurotox a distingué trois questions supplémentaires dans le cas particulier de l'évaluation d'un dépistage, qui concernent :

- l'existence d'une intervention efficace à un stade préclinique de la maladie ;
- l'existence d'un stade préclinique de la maladie suffisamment long ;
- l'existence d'un test de détection de la maladie au stade préclinique, fiable, valide, simple d'utilisation et sans danger.

Différents critères d'évaluation ont été déterminés à partir de ce cadre conceptuel et des critères définis par l'OMS et actualisés par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2004 (28), pour apprécier l'intérêt d'un programme de dépistage. La démarche méthodologique adoptée a consisté à confronter les dépistages prénatals de la toxoplasmose et de la rubéole à chacun de ces critères. Ces derniers dessinent un cadre général de réflexion et n'ont pas été dès lors considérés de façon rigide.

- L'histoire naturelle de la maladie est bien connue et il existe un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale permettant une intervention.
- La maladie ciblée constitue un important problème de santé.
 - Le fardeau de la maladie a été évalué uniquement à partir des données épidémiologiques et cliniques, aucune donnée française ne permettant d'évaluer le poids de la toxoplasmose congénitale du point de vue économique.
- Il existe un test de dépistage fiable, performant, simple d'utilisation et bien accepté par la population.
 - Les critères de performance retenus dans tous les cas ont correspondu aux mesures de la performance intrinsèque et extrinsèque des tests de dépistage : sensibilité et spécificité, valeurs prédictives positive et négative.
 - La fiabilité de chaque technique de dépistage a également été évaluée à partir de sa reproductibilité et de sa répétabilité inter opérateurs.
- Il existe une prise en charge préventive ou thérapeutique efficace en cas de résultat positif du test de dépistage à la suite éventuellement d'une démarche diagnostique complémentaire clairement établie.
 - L'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale a fait l'objet d'une synthèse.
 - Les conditions de mise en œuvre d'une vaccination rubéoleuse en postpartum chez les femmes enceintes non immunes ont également été évaluées.

⁶ L'efficacité correspond au rapport entre les ressources consommées et les résultats de santé d'une intervention.

- Les modalités et la performance du diagnostic prénatal ont été appréciées.
- La sécurité du diagnostic prénatal de l'infection fœtale a pu être évaluée à partir du nombre de pertes fœtales engendrées par les techniques invasives de diagnostic prénatal ; ce nombre est lié au taux de faux positifs de la technique de dépistage prénatal et au taux de pertes fœtales de chaque type de prélèvement.
- La sécurité de la prise en charge a également été évaluée par rapport au nombre d'interruptions thérapeutiques de grossesse réalisées sur des fœtus finalement sains.
- Le profil de tolérance des traitements utilisés à l'issue du diagnostic prénatal a constitué un second critère d'évaluation de la sécurité.
- Il existe des modalités de mise en œuvre d'un programme de prévention et de dépistage avec un rapport bénéfices/risques favorable et des conséquences économiques acceptables.
 - Le rapport bénéfices/risques de chaque programme de dépistage a été apprécié en fonction des objectifs assignés au dépistage, dans la limite des données disponibles.
 - Les stratégies alternatives au dépistage prénatal (actions de prévention primaire) ont été examinées ; la place de ces stratégies et des programmes de dépistage prénatal a été discutée dans le cadre d'un réexamen des objectifs du dépistage prénatal.
 - Une évaluation économique a été réalisée dans le cas de la toxoplasmose :
 - le rapport coût/efficacité de la stratégie française de dépistage de la toxoplasmose (comparée aux autres stratégies existantes : absence de dépistage, sérologie trimestrielle, etc.) a été apprécié à travers une revue critique de la littérature ;
 - une estimation théorique du coût par femme infectée et du coût par cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqué a également été réalisée.
 - En revanche aucune évaluation économique n'a pu être réalisée pour le dépistage prénatal de la rubéole. Un éclairage économique aurait pu consister à évaluer le coût des sérologies dans le cadre du dépistage de la rubéole. Cependant, nous ne disposons pas du nombre de femmes enceintes dépistées ni du nombre de femmes vaccinées en *postpartum* ;
 - Des réflexions éthiques associées aux dépistages prénatals et plus spécifiquement aux dépistages prénatals obligatoires ont été soulevées.

Il existe une méthode destinée à appréhender les aspects éthiques dans le domaine de la santé, dans le respect d'une neutralité axiologique minimale excluant par exemple tout jugement de valeur partial. Elle correspond à l'une des dimensions de nature collective identifiées dans le cadre de l'élargissement du champ d'évaluation des technologies de santé et elle recoupe partiellement les dimensions également mentionnées de l'efficacité (rapport coût/efficacité), de l'équité et de l'égalité d'accès aux soins.

À cette forme de réflexion est associée une méthodologie de recherche documentaire spécifique : un nouveau processus de recherche bibliographique a été adopté consistant à identifier de nouvelles bases de données, puis à repérer et à sélectionner des revues spécialisées en éthique. Une recherche documentaire approfondie a donc été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques en éthique (centre de documentation du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) puis, par Internet, à l'aide du moteur de recherche disponible sur le site du *Kennedy Institute of Ethics* de l'université de Georgetown : <http://bioethics.georgetown.edu/databases/GenETHX/basicq.htm>). Seules les publications en langue anglaise et française ont été retenues.

Cette méthode doit permettre de distinguer deux types de sources et de périodiques :

- les sources qui concernent les acteurs du soin et de la recherche (médecins, pédiatres, soignants, chercheurs) dont les discours se rendent audibles à partir d'une arène où se rencontrent des intérêts divergents, mais également à partir d'un forum au sein duquel s'échangent des arguments et des raisons ;
- les sources qui concernent les observateurs du soin et de la recherche (éthiciens, bioéthiciens, philosophes, etc.) dont les discours sont plutôt formulés à partir d'un forum au sein duquel s'échangent des arguments et des raisons.

Enfin, un avis juridique a été sollicité auprès de Mme Dominique Thouvenin, professeur de droit à l'Université Paris 7 et à l'Ecole des hautes études en santé publique, concernant les fondements juridiques du caractère obligatoire des examens de prévention instaurés dans le cadre du suivi de la grossesse. Ses principales conclusions ont été intégrées dans l'argumentaire dans la présentation de la législation actuelle.

Indicateurs épidémiologiques utilisés pour apprécier le fardeau de la toxoplasmose et de la rubéole congénitales :

- la prévalence de l'infection toxoplasmique et des anticorps anti rubéole chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (définie par le nombre de femmes ayant une sérologie positive rapporté au nombre de femmes pour lesquelles un dépistage a été réalisé) ;
- l'incidence des primo infections maternelles toxoplasmiques et rubéoleuses survenues chez des femmes enceintes séronégatives en début de grossesse ;
- le taux de transmissions materno-fœtales de la toxoplasmose ou de la rubéole défini par le nombre de fœtus infectés rapporté au nombre de mères présentant une séroconversion pergravidique ;
- la prévalence de la toxoplasmose ou de la rubéole congénitale à la naissance définie par le nombre de nouveau nés infectés rapporté au nombre de nouveau nés vivants ;
- la fréquence des complications et séquelles chez l'enfant ayant une infection congénitale.

3 Sélection des études

L'évaluation du maintien de la pertinence du dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la rubéole a reposé à titre principal sur une revue systématique et critique de la littérature. La stratégie de recherche documentaire a été précisée dans la partie « Méthode de travail ». Les travaux de revue de la littérature réalisés dans le cadre du projet Eurotox ont constitué le fondement de l'analyse effectuée dans le cas du dépistage prénatal de la toxoplasmose. L'évaluation économique du dépistage prénatal de la toxoplasmose est issue principalement de l'analyse d'une thèse d'université ayant pour objectif d'évaluer les différentes stratégies de dépistage et de prise en charge de la toxoplasmose congénitale. Cette évaluation était fondée sur une revue systématique et critique de toute la littérature médico-économique publiée sur ce thème.

L'analyse de la littérature effectuée dans le cadre de l'évaluation du dépistage prénatal de la rubéole a reposé sur des critères de sélection identiques à ceux utilisés pour la toxoplasmose. Sont développés ici les critères retenus pour la sélection des études portant uniquement sur la performance des tests de dépistage sérologique, aucune littérature économique sur la rubéole n'ayant été identifiée.

3.1 Revues systématiques de la littérature Eurotox

Eurotox est une initiative européenne conjointe associant trois partenaires scientifiques : l'*Institute of Child Health* (Royaume Uni), le *Statens Serum Institut* (Danemark) et l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (France). Son objectif était de formaliser un consensus sur l'état de la science dans le domaine de la prévention et de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale. Des revues systématiques de la littérature ont été élaborées à partir de 2003 selon une méthodologie rigoureuse. Leurs résultats ont

été présentés lors d'une conférence qui s'est tenue à Bordeaux en octobre 2005. Tous les rapports du groupe Eurotox sont disponibles sur le site Internet de l'ISPD (<http://www.ispd.u-bordeaux2.fr/ACCUEIL/UK-ISPD-Accueil.htm>).

Les thématiques suivantes ont fait l'objet de revues systématiques :

- programmes de surveillance épidémiologique de la toxoplasmose congénitale en Europe ;
- fardeau de la maladie en Europe ;
- Efficacité du traitement prénatal (étude SYROCOT : *Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*) ;
- efficacité du traitement postnatal ;
- politiques et programmes de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe ;
- facteurs de risque de contamination chez la femme enceinte ;
- efficacité de la prévention primaire chez la femme enceinte ;
- performance des tests de dépistage et de diagnostic prénatal et néonatal ;
- sécurité du diagnostic prénatal ;
- efficacité du dépistage prénatal ;
- efficacité du dépistage néonatal ;
- efficacité du dépistage prénatal.

Les résultats de ces revues systématiques ont été utilisés dans le cadre de ces recommandations dès lors qu'ils permettaient d'apporter des réponses aux questions d'évaluation retenues.

Une actualisation de ces revues a par ailleurs été réalisée sur la période 2005-2008.

3.2 Revue de la littérature médico économique

La thèse d'université de Binquet (29) était le seul travail⁷ comprenant une revue systématique et critique de toutes les études médico économiques portant sur les différentes stratégies de dépistage et de prise en charge de la toxoplasmose congénitale. La qualité de cette revue critique de la littérature nous a conduit à la retenir comme fondement de notre analyse économique.

La thèse de Binquet comportait deux types de travaux :

- D'une part, une revue critique des études médico économiques publiées comparant les différentes stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale avait été réalisée. Cette première étape avait permis à l'auteur de proposer une analyse décisionnelle comparant le dépistage prénatal tel qu'il est pratiqué en France actuellement au dépistage à la naissance chez l'enfant.
- D'autre part, une deuxième partie du travail était consacrée à la présentation de cette analyse décisionnelle (hypothèses, résultats, conclusion).

Les résultats de ces travaux ont été utilisés afin d'apporter des réponses aux questions d'évaluation économique retenues.

Une actualisation de la littérature médico économique disponible a été réalisée sur la période 2006-2009 : une étude néerlandaise évaluant le poids de la toxoplasmose congénitale (31) a été identifiée et analysée.

Enfin, l'étude coût-avantage (32) à l'origine de la mise en place du dépistage prénatal de la toxoplasmose de manière systématique en France est présentée en annexe 5.

⁷ Les articles français plus récents (17,30) ont été publiés dans le cadre de cette thèse.

3.3 Critères de sélection des études concernant le dépistage prénatal de la rubéole

3.3.1 Critères généraux

Ont été sélectionnées les études originales, à l'exclusion des lettres et *abstracts* (sauf cas particulier), portant sur des thématiques en lien avec les questions identifiées et correspondant au champ d'évaluation délimité plus haut.

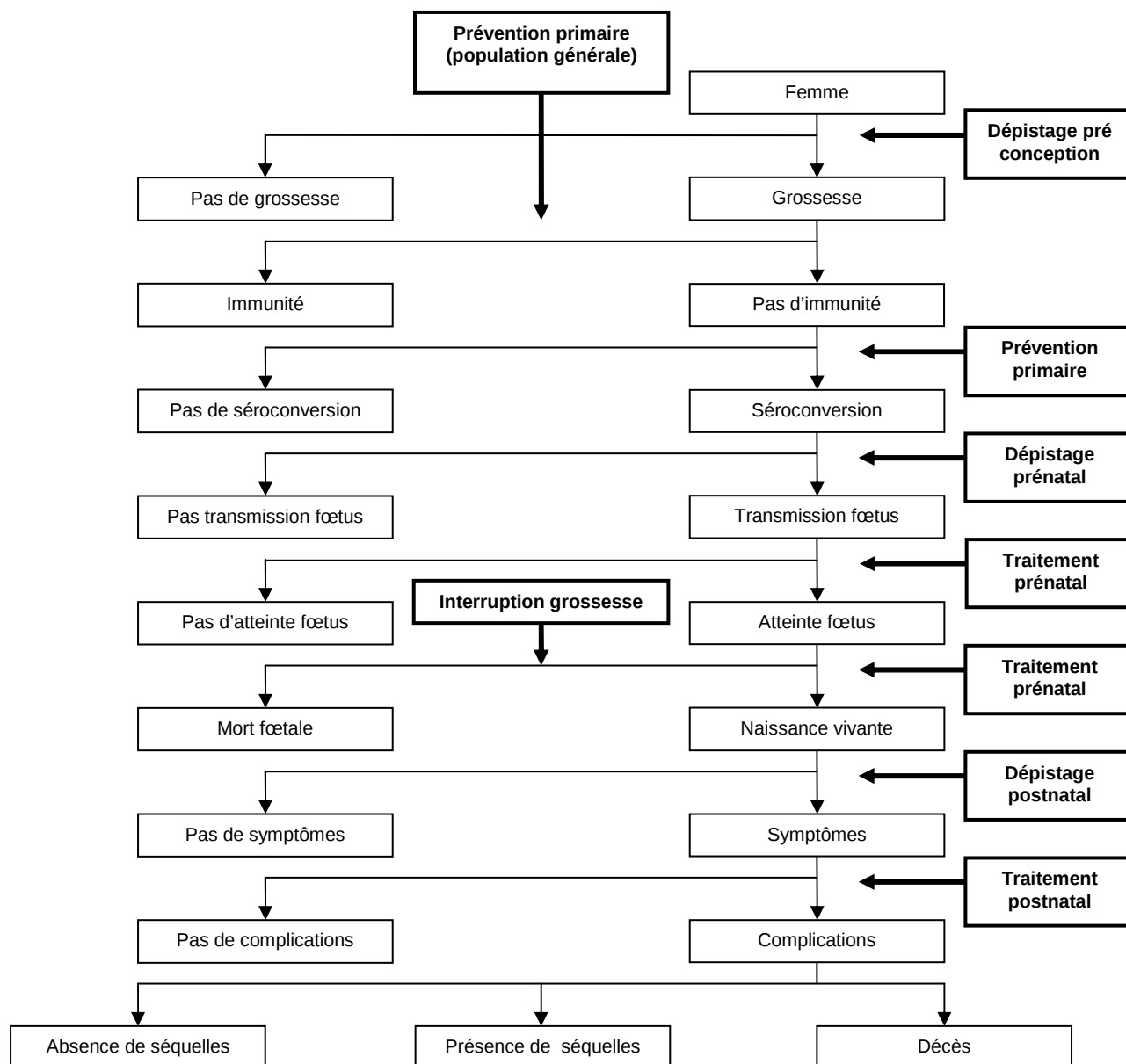
3.3.2 Critères spécifiques aux études de performance

Dans le cas de l'évaluation de la performance des tests sérologiques de dépistage, la revue de la littérature a inclus :

- les études prospectives ou rétrospectives et les études sur panels informatifs,
- évaluant un des 10 tests EIA, marqués CE et commercialisés en France, les plus fréquemment utilisés,
- par rapport à un test de référence valide (idéalement le test de neutralisation),
- selon au moins un des critères de performance retenus,
- sur une population de femmes enceintes immunocompétentes.

Figure 1. Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale et interventions envisageables d'après Eurotox, 2005 (27)

© Eurotox, 2005



Stratégie et modalités de réalisation du dépistage prénatal de la toxoplasmose

Chacun des critères définis plus haut dans le chapitre « Méthodologie » a fait l'objet d'une évaluation à partir de l'analyse critique de la littérature et des recommandations existantes dans les autres pays industrialisés, notamment en Europe.

1 Histoire naturelle de la maladie connue et existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale

Une synthèse courte portant sur l'histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale et ses conséquences morbides, ne prétendant pas à l'exhaustivité, est présentée ci-dessous. Elle est fondée principalement sur le rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa publié en décembre 2005 (3) ainsi que sur quelques revues et synthèses générales récentes retrouvées dans la littérature ou dans des ouvrages de référence (33-39). D'autres références ont été utilisées en fonction des sujets abordés.

1.1 Le toxoplasme et son cycle

1.1.1 *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire due à *Toxoplasma gondii*, protozoaire à développement intracellulaire obligatoire appartenant au *Phylum apicomplexa*, dans l'ordre des Coccidies (3,33,34).

Le toxoplasme existe sous trois formes infestantes :

- le tachyzoïte, forme de multiplication rapide lors des phases actives de l'infection, capable de pénétrer dans n'importe quel type cellulaire ;
- le bradyzoïte, au sein de kystes persistant à l'état latent durant toute la vie de l'hôte, de façon préférentielle dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et rétinienne ;
- le sporozoïte, forme infectante résultant de la sporulation dans l'oocyste qui est la forme de résistance dans le milieu extérieur.

Une des caractéristiques de *T. gondii* est sa capacité à traverser de multiples barrières biologiques (digestives, placentaires, hémato encéphaliques).

1.1.2 Le cycle évolutif du toxoplasme

Le cycle parasitaire comporte une multiplication asexuée, qui s'effectue chez les hôtes intermédiaires (mammifères dont l'homme et oiseaux) et un cycle sexué au niveau de l'épithélium digestif des hôtes définitifs (chats et autres félinés) (3,33,34).

L'hôte définitif, le chat, s'infeste par ingestion d'oocystes sporulés contenus dans des végétaux ou de l'eau souillés ou à partir de bradyzoïtes intrakystiques présents dans la viande parasitée (rongeurs, oiseaux). Les bradyzoïtes et sporozoïtes sont libérés dans la lumière intestinale où ils se transforment en tachyzoïtes. Deux cycles surviennent alors :

- un cycle intestinal d'abord asexué puis sexué aboutissant à l'excrétion d'oocystes⁸ ;
- un cycle extra intestinal asexué avec développement des bradyzoïtes au sein de formations kystiques.

Au stade d'oocystes sporulés dans l'environnement, le cycle du toxoplasme peut se poursuivre selon deux voies : répétition du cycle sexué du parasite en cas d'ingestion par un

⁸ Les oocystes ne sont excrétés par un chat qu'au cours de la primo infection toxoplasmique pendant 1 à 3 semaines.

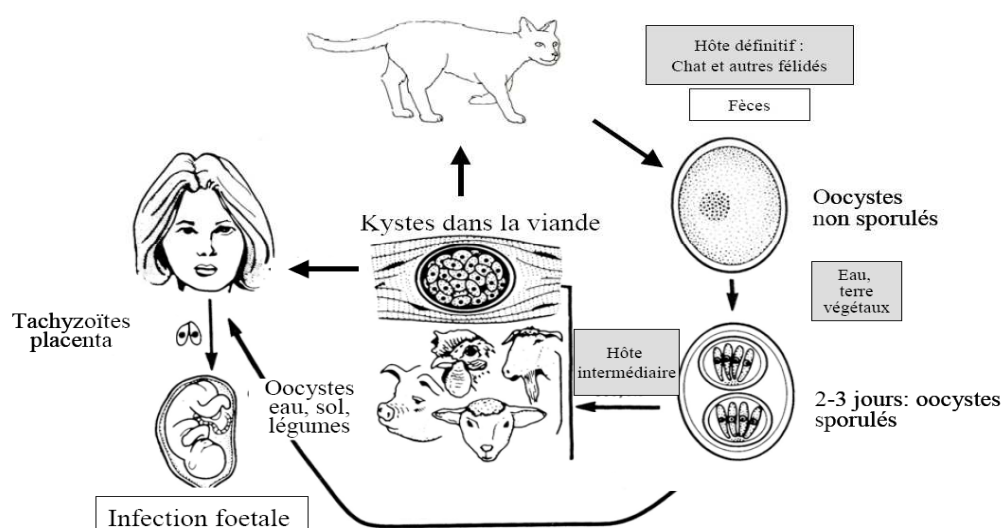
chat ou survenue du cycle de multiplication asexué si l'ingestion concerne un hôte intermédiaire (dont l'homme).

L'infestation de l'hôte intermédiaire se traduit par la libération dans l'intestin de bradyzoïtes ou de sporozoïtes qui pénètrent dans les cellules de l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes. En l'espace de quelques jours, apparaissent les bradyzoïtes puis s'installent les formations kystiques qui vont persister en particulier dans les cellules du système nerveux central et les cellules musculaires.

Ce cycle parasitaire fait apparaître plusieurs possibilités de contamination pour l'homme :

- à partir des oocystes disséminés dans l'environnement, par consommation de végétaux souillés ou d'eau contaminée ;
- à partir des kystes tissulaires présents chez les hôtes intermédiaires, par consommation de viande infectée.

Figure 2. Cycle du toxoplasme d'après Dubey et Beattie, 1988 (40).



© Taylor & Francis, 1988

1.1.3 Types génétiques et virulence

Trois génotypes principaux de toxoplasme ont été décrits (types I, II et III) (3,37). Le type II est celui le plus fréquemment retrouvé dans les collections d'isolats (plus de 80 % chez l'homme) en France.

Plusieurs biais de sélection peuvent néanmoins affecter l'analyse des souches infectant l'homme (37) :

- un biais d'échantillonnage ;
- un biais géographique, la majorité des isolats analysés provenant de cas de toxoplasmose observés en Europe (principalement en France) et en Amérique du Nord ;
- un effet « centre de référence », se traduisant par l'envoi à ces centres d'isolats de formes atypiques ou plus sévères de toxoplasmose.

Les études réalisées en France sur tous les cas de toxoplasmose congénitale observés de façon consécutive au sein d'un laboratoire mettent en évidence une responsabilité quasi exclusive du type II dans les toxoplasmoses congénitales (37). D'autres génotypes peuvent

néanmoins être responsables de toxoplasmoses congénitales. Les liens entre génotype et sévérité de la toxoplasmose congénitale ont fait l'objet d'une analyse à partir de 86 isolats issus de prélèvements d'origine fœtale ou néonatale. Si la date de contamination maternelle apparaissait comme un facteur pronostique essentiel, les toxoplasmoses asymptomatiques à la naissance ou limitées à une atteinte oculaire isolée n'étaient observées qu'avec des isolats de type II et avec les deux isolats de type III. Les souches de type I étaient associées à deux situations très contrastées : soit des toxoplasmoses congénitales graves, soit l'absence d'atteinte fœtale. Enfin, les quatre isolats atypiques étaient à l'origine de toxoplasmoses sévères.

Deux hypothèses ont été formulées concernant les liens entre pathogénie et type de souches (41) : des différences de vitesse de multiplication entre souches de type I et autres souches engendrant une immunité spécifique retardée vis à vis de certaines souches et des différences de capacité de propagation selon les souches pouvant être à l'origine de localisations différentes.

1.2 Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale

1.2.1 Mécanismes immunitaires au cours de la grossesse et chez le fœtus

Les modifications hormonales survenant au cours de la grossesse pourraient augmenter la sensibilité à l'infection toxoplasmique par diminution de la production d'interféron (IFN γ), d'interleukine 2 et de *tumor necrosis factor* (TNF α) (3,33,34,38). La production de cytokines pro inflammatoires pourrait quant à elle être à l'origine des fausses couches spontanées constatées lors des infections survenues en début de grossesse.

Chez le fœtus, l'infection toxoplasmique est favorisée par l'immaturité du système immunitaire. Au cours de la vie intra utérine, les cellules T ont une capacité limitée de reconnaissance des antigènes, à l'origine d'un état de tolérance vis à vis de l'antigène toxoplasmique. Cette tolérance immunitaire expliquerait les réactivations périodiques à l'origine des épisodes de rétinoblastome survenant au cours de la vie.

1.2.2 Physiopathologie de l'infection placentaire et fœtale

Chez une femme enceinte, le toxoplasme peut coloniser le placenta puis infecter le fœtus au cours de la phase de parasitémie (3,33,34,38). En effet, après contamination par voie digestive, le parasite est disséminé dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique. La durée de cette phase initiale de parasitémie est mal connue chez l'homme.

L'infection placentaire est un préalable nécessaire à la transmission du toxoplasme au fœtus. Elle se caractérise par une invasion du trophoblaste avec des zones de nécrose ou plus souvent un œdème des villosités et une infiltration focale ou diffuse de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes. Cependant le mécanisme et la cinétique de la transmission materno fœtale du parasite restent mal connus. Il semble que dans la majorité des cas, l'infection fœtale succède rapidement à l'infection maternelle, même si un délai de plusieurs semaines après la séroconversion maternelle est nécessaire pour mettre en évidence le parasite dans le liquide amniotique ou le sang fœtal.

L'infection fœtale est une infection disséminée, associant une parasitémie et une atteinte multiviscérale concernant principalement le foie, le cerveau, l'œil, le poumon, la rate et le cœur. Les lésions dues à la prolifération des tachyzoïtes se traduisent par des foyers nécrotiques et inflammatoires ainsi que par des atteintes thrombotiques. Des kystes intacts sont retrouvés dans le cerveau, la rétine et les muscles striés. L'atteinte cérébrale peut comporter une nécrose périventriculaire ou entourant l'aqueduc de Sylvius, associant vascularites, thromboses et calcifications. L'obstruction de l'aqueduc de Sylvius peut conduire à une hydrocéphalie.

1.3 Conséquences morbides

1.3.1 L'infection toxoplasmique chez la femme enceinte

Chez le sujet immunocompétent, la primo infection toxoplasmique est cliniquement inapparente dans 80 % des cas (3,33,34). Ce qui explique la place prépondérante de la sérologie dans le diagnostic et la datation de la contamination maternelle.

Les formes cliniques bénignes associent une asthénie, une fièvre modérée et parfois de façon plus spécifique des adénopathies peu inflammatoires localisées le plus souvent dans la région cervicale et occipitale.

Le caractère de gravité de la survenue d'une infection toxoplasmique chez la femme enceinte est lié principalement au risque encouru par le fœtus.

1.3.2 La toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale est liée à la survenue de plusieurs événements : une contamination maternelle pendant la grossesse, une localisation placentaire du toxoplasme et un passage du parasite dans la circulation fœtale. Les conséquences de l'infection sont variables, allant de la perte fœtale à une atteinte cérébrale sévère ou au contraire à une forme infra clinique.

► Risque de transmission materno fœtale et sévérité de l'atteinte en fonction de l'âge gestationnel

Si le risque de transmission materno fœtale augmente avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle, la gravité de l'atteinte fœtale décroît en fonction du terme de la grossesse (tableau 2) (3,33,34). Ainsi au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, l'infection fœtale survient dans 4 % à 14 % des cas mais se traduit dans la majorité des cas par une forme sévère ou une perte fœtale. À l'inverse, lors du 3^e trimestre de la grossesse, le passage transplacentaire se produit dans plus de 50 % des cas mais n'est à l'origine le plus souvent que d'une forme infraclinique. Au final, le risque de transmission materno fœtale au cours de la grossesse est estimé autour de 30 % (33).

Tableau 2. Risques de transmission materno fœtale et sévérité de l'atteinte fœtale selon le terme de la grossesse d'après Dunn et al., 1999 (42)

Âge gestationnel à l'infection maternelle (SA)	Survenue infection congénitale (IC 95 %), %	Proportion formes symptomatiques (IC 95 %), %	Survenue formes symptomatiques quand statut infectieux non connu, %
13	6 [3-9]	61 [34-85]	4
26	40 [33-47]	25 [18-33]	10
36	72 [60-81]	9 [4-17]	7

SA : semaine d'aménorrhée

► Formes cliniques

La forme clinique majeure de la toxoplasmose congénitale, forme historique devenue très rare, associe rétinocoroïdite, hydrocéphalie et calcifications intracrâniennes. Cependant, la maladie peut prendre des formes extrêmement variées et est caractérisée par son potentiel évolutif imprévisible. Ces deux traits expliquent l'hétérogénéité des cas rapportés dans la littérature. La fréquence et la gravité des lésions recensées dans les études peuvent par ailleurs varier en fonction du mode de recrutement des patientes, de la prescription d'un traitement prénatal ou non ou de la durée de suivi des enfants.

Malgré la diversité des atteintes cliniques dans la toxoplasmose congénitale, quatre formes principales ont été décrites (3,33) :

- la toxoplasmose congénitale infraclinique qui est la situation la plus fréquemment rencontrée, mais qui peut être associée à la survenue de lésions oculaires au cours des premières années de vie⁹ ou à leur récurrence plus tardive ;
- la toxoplasmose congénitale d'expression modérée qui se traduit par une atteinte oculaire périphérique sans diminution de l'acuité visuelle avec association éventuelle de calcifications intracrâniennes sans expression clinique et dont le pronostic, bon, est dominé par le risque de survenue de récurrences oculaires ;
- la toxoplasmose congénitale sévère associant une atteinte oculaire (rétinochoroïdite maculaire, microphthalmie, cataracte) avec baisse de l'acuité visuelle, une hydrocéphalie d'intensité variable et plus rarement une microcéphalie avec calcifications intracrâniennes, et une déficience intellectuelle plus ou moins sévère ;
- la toxoplasmose congénitale disséminée, très rarement observée, se traduisant par une atteinte diffuse de l'organisme avec lésions cutanées (exanthème maculo-papuleux ou purpura), un ictère avec hépatomégalie, une pneumopathie, des troubles endocriniens.

► Incidence des complications pédiatriques

La revue systématique réalisée dans le cadre du projet Eurotoxo et portant sur l'incidence des complications chez les enfants atteints de toxoplasmose congénitale a inclus 20 études de cohorte publiées entre 1986 et 2003 dans neuf pays européens dont une seule a été considérée comme remplissant les critères de représentativité (43). La durée moyenne de suivi variait entre 12 et 72 mois. Le nombre d'enfants inclus était compris entre 3 et 327.

Les trois complications les plus fréquemment retrouvées étaient la rétinoblastose, les calcifications intracrâniennes et l'hydrocéphalie.

L'incidence de la rétinoblastose variait en fonction de la durée de suivi : elle était comprise entre 17,5 % et 25,6 % dans les cinq études françaises ayant inclus plus de 100 enfants infectés. Une déficience visuelle n'était pas systématiquement retrouvée en cas de rétinoblastose.

Parmi les six études incluant plus de 50 enfants infectés, l'incidence des calcifications intracrâniennes variait entre 6,3 % et 10,6 %. Elle ne différait pas selon la durée du suivi. L'incidence de l'hydrocéphalie était évaluée dans quatre des six études précédentes et estimée entre 0 % et 1,8 %.

D'autres complications telles que la méningo-encéphalite, la microphthalmie, le strabisme, l'épilepsie ou la surdité étaient rapportées mais dans des études ayant inclus des effectifs très réduits d'enfants.

Depuis 2003, cinq études évaluant l'incidence des complications pédiatriques dans la toxoplasmose congénitale ont été publiées : deux de ces études ont été réalisées en France, les trois autres sont issues du projet européen *European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis* (EMSCOT) (44-48). Il convient de signaler que les données d'incidence des complications pédiatriques dans les études françaises comme dans l'étude EMSCOT portent sur des populations dépistées et traitées, ce qui n'est pas forcément le cas dans les études américaines.

L'analyse des résultats de la cohorte lyonnaise des enfants nés de mères infectées en cours de grossesse fournit des informations complémentaires concernant le pronostic de cette infection (44). Cette étude prospective a inclus 1 506 femmes enceintes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et ayant bénéficié d'une prise en charge identique dans un même centre, sur la période 1988-2001. A la naissance, les enfants ont été examinés et traités de façon homogène. Ils ont été suivis sur une période médiane de 6 ans.

⁹ Si la survenue de lésions oculaires retardées au cours des 2 premières années de vie concernait 58 % des lésions diagnostiquées dans la cohorte lyonnaise, 13 % des premières lésions oculaires apparaissaient entre 2 et 5 ans, 24 % entre 5 et 10 ans et 5 % après 10 ans.

Au total, 53 grossesses ont eu comme issue, soit une fausse couche spontanée (n=22 dont 6 infections toxoplasmiques prouvées), soit une interruption médicale de grossesse (n=27 dont 16 infections prouvées), soit un enfant mort né (n=4 dont 3 infections prouvées). Les 1 453 grossesses ayant évolué jusqu'au terme ont donné lieu à la naissance de 1 466 enfants vivants. Parmi ceux-ci, 1 384 (94 %) ont pu être examinés afin de confirmer ou d'infirmer une toxoplasmose congénitale : une infection a pu être diagnostiquée chez 358 enfants (26 %) dont 327 ont été suivis sur une durée de plus de 6 mois. Les tableaux 3 et 4 détaillent les manifestations cliniques recensées chez ces enfants au cours du suivi.

Tableau 3. Manifestations cliniques recensées dans une cohorte de 327 enfants infectés nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et suivis pendant au moins 6 mois d'après Wallon *et al.*, 2004 (44).

Manifestations cliniques	N (%)
Infections infracliniques	232 (70,9 %)
Infections patentes	95 (29,1 %)
Atteinte du système nerveux central* dont :	35 (10,7 %)
- calcifications cérébrales	32
- hydrocéphalie	6
- microcéphalie	1
Lésions oculaires isolées	60 (18,3 %)

* 19 de ces enfants présentaient également une lésion oculaire.

Tableau 4. Lésions oculaires recensées dans une cohorte de 327 enfants infectés nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et suivis pendant au moins 6 mois d'après Wallon *et al.*, 2004 (44).

Lésions oculaires	N (%)
Pas de lésion oculaire	248 (76 %)
Lésions oculaires	79 (24 %)
Localisation :	
- périphérique	38 (48 %)
- maculaire	31 (39 %)
- péripapillaire	8 (10 %)
- péripapillaire et maculaire	2 (3 %)
Côté :	
- atteinte unilatérale	55 (70 %)
- atteinte bilatérale	24 (30 %)
Nombre de lésions :	
Un œil	55 (70 %)
1 lésion	46 (59 %)
2 lésions	5 (6 %)
3 lésions	4 (5 %)
Les 2 yeux	24 (30 %)

Le pronostic visuel de la toxoplasmose congénitale a été également évalué par Tan *et al.* et Kieffer *et al.* dans le cadre de deux études de cohorte (prospective et rétrospective) (47,48). Kieffer *et al.* ont cherché à identifier, de façon rétrospective, les facteurs de risque de survenue d'une rétinocoroïdite au cours des 2 premières années de vie dans une population de 335 enfants¹⁰ atteints de toxoplasmose congénitale diagnostiquée dans le cadre du dépistage sérologique prénatal et traitée dans trois centres en France (48) : 36 enfants (12 % - IC95 % [8,5-16,2]) avaient présenté des lésions de rétinocoroïdite ; il s'agissait de lésions maculaires unilatérales chez 13 d'entre eux¹¹.

Tan *et al.* ont quant à eux estimé le risque de déficience visuelle en lien avec la présence de lésions rétinocoroïdiennes dans une cohorte prospective multicentrique européenne ayant inclus 281 enfants atteints de toxoplasmose congénitale suivis sur une durée médiane de 4,8 ans (47). Des lésions rétinocoroïdiennes avaient été diagnostiquées chez 49 enfants (17 %) parmi lesquels 32 présentaient au moins une lésion affectant le pôle postérieur et 7 des lésions bilatérales du pôle postérieur. Vingt enfants étaient atteints de rétinocoroïdite bilatérale. L'acuité visuelle a pu être mesurée chez 33 des 49 enfants présentant des lésions rétinocoroïdiennes et chez 29 des 39 enfants présentant une lésion du pôle postérieur : 31 enfants sur 33 avaient une vision normale (21/23 enfants avec une lésion du pôle postérieur et 10/10 enfants avec une lésion périphérique) ; le risque de déficience visuelle était multiplié par 3,06 (IC95 % [1,16-9,28]) en cas de lésion du pôle postérieur. Les auteurs concluaient à la rareté des déficiences visuelles bilatérales sévères chez les enfants atteints de toxoplasmose congénitale. Cependant, la mesure de l'acuité visuelle n'avait pu être réalisée que chez 74 % des enfants. Par ailleurs l'analyse ne pouvait prendre en compte l'effet d'un éventuel traitement.

Enfin, dans le cadre de l'étude de cohorte prospective multicentrique EMSCOT, aucune association significative n'a été mise en évidence entre la toxoplasmose congénitale et la survenue d'une altération du développement comportemental, cognitif et moteur à 3 ans (en dehors d'une déficience visuelle) (46). En revanche, les parents des enfants infectés étaient significativement plus anxieux que ceux des enfants non infectés¹² (OR=3,01 [IC 95 % : 1,84-4,94]).

Au final, la toxoplasmose congénitale est une infection caractérisée par un très grand polymorphisme sur le plan clinique et une gravité très diverse. Les formes mono symptomatiques et inapparentes sont les plus fréquentes mais sont susceptibles d'évoluer secondairement avec l'apparition de lésions oculaires de survenue parfois tardive. La fréquence des lésions visuelles dépistées dépend cependant de la qualité du suivi ophtalmologique. Par ailleurs, le manque de données sur le développement psychomoteur et la qualité de vie des enfants atteints doit être souligné.

1.4 Facteurs de risque de contamination chez la femme enceinte

Une revue systématique portant sur les facteurs de risque alimentaires et comportementaux associés à la contamination par *Toxoplasma gondii* chez la femme enceinte a été réalisée dans le cadre du projet Eurotox (49). Elle a inclus cinq études comparatives publiées entre 1996 et 2000, dont quatre portaient sur des femmes enceintes ayant contracté une infection toxoplasmique en cours de grossesse et une était conduite chez des femmes en âge de procréer. Quatre études étaient des enquêtes cas témoins plus particulièrement exposées au risque de biais d'information tandis que la 5^e était une étude transversale. Les études étaient effectuées dans sept pays européens dont la France. Une analyse multivariée était réalisée dans toutes les études. En revanche des différences existaient entre les études en

¹⁰ 35 enfants étaient perdus de vue.

¹¹ Dans ce sous groupe, l'acuité visuelle de l'œil atteint était inférieure à 1/10^e chez 5 enfants et comprise entre 1,5 et 7/10^e chez les 8 autres.

¹² Quand l'analyse était restreinte aux centres français, l'association n'était plus significative.

termes de critères de sélection, d'effectifs ou de mode de recueil des données. Elles pouvaient expliquer les divergences de résultats obtenus par les différentes études.

Au final, un facteur de risque a été identifié de façon très concordante par l'ensemble des études incluses dans cette revue systématique : la consommation de viande insuffisamment cuite (OR compris selon les études entre 1,6 [IC 95 % : 1,2-2,1] et 11,4, $p=0,005^{13}$). Plusieurs types de viande étaient concernés : bœuf, mouton, agneau et de façon plus inconstante porc.

Les autres facteurs de risque mis en évidence de façon moins homogène incluaient :

- la consommation de légumes et de fruits crus non ou mal lavés (OR compris entre 2,4, $p=0,03$ et 3,1 [IC 95 % : 1,0-19,9] ; $n = 2$ études) ;
- le nettoyage de la litière (OR = 5,5, $p= 0,02$; $n = 1$) ;
- la possession d'un chat (OR = 4,5 [IC 95 % : 1,0-19,9] ; $n = 1$) ;
- le jardinage (OR compris entre 1,8 [IC 95 % : 1,2-2,7] et 2,0 [IC 95 % : 1,1-3,7] ; $n= 2$) ;
- les voyages hors d'Europe et d'Amérique du Nord (OR=2,3 [IC 95 % : 1,3-4,1] ; $n = 1$).

Une étude multicentrique européenne a estimé en 2000 la fraction de risque attribuable aux principaux facteurs de risque : 30 % à 63 % des séroconversions toxoplasmiques étaient liées à la consommation de viande insuffisamment cuite et 6 % à 17 % à un contact avec de la terre.

Le rapport de l'Afssa a proposé également une synthèse de la littérature concernant les facteurs de risque alimentaires de survenue d'une toxoplasmose au cours de la grossesse (3). Six études ont été incluses dans cette revue : les cinq études retenues dans la revue systématique réalisée dans le cadre du projet Eurotox ainsi qu'une étude transversale réalisée en Suisse en 1987 et portant sur 280 mères avec des titres élevés d'IgG sur sang de cordon et 279 mères témoins sélectionnées de façon aléatoire parmi les mères séronégatives. Les conclusions étaient identiques à celles formulées par la revue systématique d'Eurotox (49).

Les résultats de l'étude réalisée par Baril *et al.* en France en 1995 font l'objet d'une présentation détaillée (50). Cette étude cas témoins a porté sur 80 femmes enceintes ayant séroconverti au cours de leur grossesse et 80 femmes enceintes séronégatives le jour de l'inclusion des cas. Un appariement était effectué sur le terme et le lieu d'habitation. L'intervieweur et les participantes avaient connaissance de leur statut. En analyse multivariée, seuls les facteurs suivants étaient associés au risque d'infection toxoplasmique :

- consommation de bœuf insuffisamment cuit (OR=5,5 [IC 95 % : 1,1-27]) ;
- consommation fréquente de légumes crus en dehors du domicile (OR = 3,1 [IC 95 % : 1,2-7,7]) ;
- Mauvaise hygiène des mains (OR = 4,5 [IC 95 % : 1,7-11,7]).

Aucune association statistiquement significative n'était retrouvée avec les autres facteurs étudiés (possession d'un chat et consommation d'agneau mal cuit), en raison d'un probable manque de puissance.

Enfin, d'autres sources potentielles de contamination ont été suspectées. Certains arguments indirects permettent ainsi d'évoquer la consommation de lait cru de chèvre, d'eau de boisson ou de coquillages et de produits de la mer (3).

Au final, même si les résultats des études incluses dans ces revues systématiques doivent être interprétés avec précaution en raison des différences méthodologiques existant entre elles et de leur qualité variable, trois types de facteurs alimentaires et comportementaux semblent être associés avec le risque d'acquisition de la toxoplasmose chez des femmes enceintes ou en âge de procréer : la consommation de viande insuffisamment cuite, la consommation de crudités insuffisamment nettoyées et la mauvaise hygiène des mains

¹³ Sont présentés les OR avec leur intervalle de confiance à 95 % quand ils étaient disponibles ou avec le degré de significativité en l'absence d'intervalle de confiance.

(contact avec de la terre), la possession d'un chat et le nettoyage de sa litière de façon plus inconstante.

Si un faisceau d'arguments permet de désigner la consommation de viande insuffisamment cuite comme étant le facteur le plus probable à l'origine de la plupart des infections toxoplasmiques chez l'homme en France, le nombre limité d'études récentes, le manque de sensibilité de la détection du parasite dans les denrées alimentaires et l'environnement et la méconnaissance possible d'autres sources de contamination ne permettent pas de préciser la part respective des différentes modalités d'infection par ingestion de toxoplasme.

Synthèse générale sur le 1^{er} critère

L'association entre la fréquence de la transmission materno fœtale et la sévérité de l'atteinte fœtale d'une part et le terme de la grossesse d'autre part a été clairement établie : si le risque de transmission materno fœtale augmente avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle, la gravité de l'atteinte fœtale décroît en fonction du terme de la grossesse. Ainsi à 13 SA, l'infection fœtale survient dans 6 % des cas mais se traduit dans la majorité des cas par une forme sévère ou une perte fœtale. À l'inverse, à 36 SA, le passage transplacentaire se produit dans plus de 70 % des cas mais n'est à l'origine le plus souvent que d'une forme infraclinique.

En revanche, plusieurs éléments déterminant l'histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale restent mal connus : les liens entre type génétique et virulence de *T. gondii*, la durée de la phase initiale de parasitémie chez la mère, le mécanisme et la cinétique de la transmission materno fœtale du parasite.

Par ailleurs, l'histoire « naturelle » de la maladie a été largement modifiée par la stratégie de prise en charge globale de la grossesse en France. Ainsi les formes de toxoplasmose congénitale graves à la naissance sont dorénavant rares. De même l'évolution post natale apparaît globalement favorable : les formes infra cliniques, les plus fréquentes, sont susceptibles d'évoluer secondairement avec l'apparition retardée de lésions oculaires mais qui s'accompagnent rarement de déficiences visuelles bilatérales sévères. Cependant, le manque de données sur le développement psychomoteur des enfants présentant une atteinte du système nerveux central et de façon plus générale sur la qualité de vie des enfants atteints doit être souligné.

Enfin, certains facteurs de risque de contamination alimentaires et comportementaux ont été identifiés, en particulier la consommation de viande insuffisamment cuite et de fruits et légumes mal nettoyés. Cependant, la persistance d'incertitudes sur les sources de contamination ne permet pas de préciser actuellement en France la part respective des différentes modalités d'infection par ingestion de toxoplasme. En revanche, l'identification de ces facteurs de risque de contamination permet de proposer une prévention et une information aux femmes enceintes séronégatives.

2 Importance du problème de santé

L'importance du problème de santé publique constitué par cette pathologie peut être appréciée à partir de sa fréquence, de sa gravité et de son coût.

Quelques éléments de cadrage épidémiologique sont présentés dans ce chapitre afin d'éclairer les enjeux du dépistage prénatal de la toxoplasmose. Il ne s'agit cependant pas de réaliser un panorama exhaustif de l'épidémiologie de cette infection en France. Dans cet objectif, on renverra le lecteur au rapport publié par l'Afssa sur le sujet en 2005 (3), qui constitue une source essentielle à laquelle il est fait référence abondamment dans le présent chapitre, ainsi qu'aux publications de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Bien que la mise en place du dépistage systématique de la toxoplasmose en France date de 1978 dans le cadre du certificat prénuptial et de 1985 dans le cadre des examens prénatals, l'épidémiologie de l'infection toxoplasmique, notamment chez les femmes en âge de procréer, reste mal connue (3). Il n'existe pas en effet à ce jour de système de notification des cas de séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse, seuls les cas de toxoplasmose congénitale le sont depuis récemment, mais sans caractère obligatoire. Cela constitue une limite majeure dès lors qu'une évaluation de l'efficacité du programme de dépistage prénatal de la toxoplasmose est envisagée.

L'évaluation de l'importance du problème de santé comprend également une estimation du poids économique de la pathologie¹⁴. Aucune étude française évaluant le poids de la toxoplasmose congénitale n'a été identifiée. En revanche, Havelaar *et al.* (31), qui ont évalué le poids de la toxoplasmose congénitale aux Pays Bas, ont fait une hypothèse d'estimation pour la France. Les auteurs ont utilisé des données internationales (et en particulier des données françaises telles que les données de chorioretinites tardives) pour effectuer leur estimation. Les résultats étaient exprimés en années de vie ajustées sur l'invalidité : *Disability-Adjusted Life Year* (DALY). Le DALY est le seul indicateur quantitatif, (exprimé en années) du fardeau réel d'une maladie donnée. Il reflète, sur une période de temps donnée, la somme totale des années de « bonne santé » perdues (*lost years*) résultant soit de mortalité prématurée, soit d'invalidité (*disability*).

Un DALY peut être considéré comme une année de vie « en bonne santé » perdue. La somme des DALYs pour la population, ou le poids de la maladie, est considérée comme la mesure de l'écart entre l'état de santé présent et un état de santé idéal où la population entière vit à un âge avancé sans maladie ni incapacité. Les DALYs pour une maladie ou un état de santé correspondent à la somme des années de vie perdues dues à la mortalité prématurée dans la population et aux années de vie perdues dues à l'incapacité.

Le poids de la toxoplasmose congénitale aux Pays Bas était estimé à 620 ans selon les auteurs. Ce résultat était principalement causé par 39 % de pertes fœtales, et 29 % de chorioretinite. Les auteurs estimaient un poids de la toxoplasmose congénitale deux fois plus élevé pour la France.

Cette étude comportait cependant plusieurs limites :

- L'incidence de la toxoplasmose congénitale aux Pays Bas n'était pas bien connue ;
- Les auteurs ont rencontré des difficultés pour estimer l'incidence des manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale sur la base des éléments trouvés dans la littérature et leur estimation finale est fondée sur des données en provenance de différents pays ce qui peut constituer un biais dans l'analyse.
- L'estimation française était approximative et non détaillée. Les auteurs justifiaient cette estimation française en expliquant 1) que l'incidence de la toxoplasmose congénitale

¹⁴ Estimer le poids économique d'une pathologie consiste à quantifier, en termes monétaires, l'ensemble des charges de cette pathologie pour les patients, leur famille et la société. Le calcul des coûts de la pathologie renseigne sur sa part dans les dépenses de santé et permet d'identifier les postes de prise en charge les plus coûteux.

en France était estimée à 600 cas par an, cette incidence (de 8,2 cas pour 10 000 naissances vivantes) correspondant à 50 % de plus qu'aux Pays-Bas ; et 2) que le taux de pertes fœtales était très élevé en France à cause de la politique de dépistage mise en place.

- Par ailleurs, cette étude privilégie le poids de la pathologie du point de vue du patient alors qu'une réelle évaluation du poids de la pathologie tient également compte du coût supporté par les familles et la société.

2.1 Principales sources de données épidémiologiques en France et leurs limites

Le rapport de l'Afssa a proposé en 2005 une synthèse des principales sources de données épidémiologiques sur la toxoplasmose au cours de la grossesse en France (3). Les plus importantes sont rappelées ci-dessous :

- La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a pu être estimée par deux études réalisées dans le cadre des enquêtes nationales périnatales de 1995 et 2003.
- L'incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse a été évaluée par des études réalisées auprès de femmes enceintes bénéficiant d'un dépistage sérologique et par des études de modélisation à partir des données de séroprévalence par âge chez des femmes en âge de procréer.
- Les données de morbi mortalité sont issues du Pprogramme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), des bilans d'activité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) analysés par l'Agence de la biomédecine et de la cohorte mise en place au CHU de Lyon et incluant tous les enfants nés de mères ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse.

Par ailleurs, le Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose a mis en place, en 2007, en collaboration avec l'InVS, un système de surveillance reposant sur la notification des cas de toxoplasmose congénitale. Quatre objectifs ont été formulés :

- estimer la prévalence totale¹⁵ de la toxoplasmose congénitale en France ;
- déterminer le nombre de cas de toxoplasmose congénitale symptomatique et le nombre de cas de toxoplasmose congénitale sévère au moment du diagnostic ;
- suivre la tendance de la maladie ;
- effectuer des comparaisons entre la prévalence totale de la maladie en France et dans d'autres pays européens.

À la suite de plusieurs enquêtes menées en 2006 et 2007, le format d'un dispositif de surveillance reposant sur un réseau de laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale et de 80 laboratoires d'analyses de biologie médicale réalisant de façon plus occasionnelle le diagnostic de confirmation de cette pathologie en période néo ou post natale a été retenu (51). Sont inclus les nouveau nés, les mort nés, les produits d'interruption médicale de grossesse (IMG) après diagnostic prénatal de toxoplasmose congénitale ainsi que les nourrissons jusqu'à 12 mois dont la mère a présenté une infection toxoplasmique pergravidique. Un cas de toxoplasmose congénitale a été défini comme un sujet dont l'infection a été diagnostiquée en France à partir des critères suivants : détection de *T. gondii* ou de son ADN dans les tissus ou les liquides biologiques et/ou détection d'une réponse immunitaire spécifique contre la toxoplasmose chez le nouveau né ou le nourrisson. Ce système de surveillance, dont les premiers résultats sont présentés ci-dessous, permet d'estimer la prévalence totale de la toxoplasmose congénitale en France. En revanche, ni l'incidence de la toxoplasmose congénitale (en l'absence du recensement des fausses couches spontanées consécutives à une infection toxoplasmique maternelle de début de grossesse¹⁶) ni celle de ses complications pédiatriques ne peuvent être estimées à partir de

¹⁵ La prévalence totale correspond à la fréquence des cas de toxoplasmose congénitale, nés vivants, mort nés et interruptions de grossesse.

¹⁶ Ce qui semble de toute façon hors de portée de tout système de surveillance.

ce système. Par ailleurs, tous les cas de toxoplasmose congénitale ne sont pas obligatoirement recensés.

► Limites des données disponibles

Si la séroprévalence de la toxoplasmose a pu être estimée au niveau national à partir d'un échantillon aléatoire et représentatif de femmes enceintes (n = 13 459 en 1995 et n = 15 108 en 2003) dans le cadre des enquêtes nationales périnatales avec un taux de complétude des informations recueillies situé entre 93,0 % et 98,3 %, les données sérologiques étaient issues de résultats de laboratoires d'analyses de biologie médicale utilisant des techniques et des réactifs différents dont la sensibilité pouvait varier (3). Une autre limite est liée aux difficultés d'interprétation des résultats de la sérologie toxoplasmique, qui ont pu inciter certains biologistes à déclarer des femmes comme séronégatives afin qu'elles bénéficient d'un suivi sérologique au cours de la grossesse.

Les études réalisées auprès de femmes enceintes bénéficiant d'un dépistage sérologique dont les résultats ont été utilisés pour estimer l'incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse ont reposé sur des méthodologies différentes ce qui rendait les comparaisons difficiles : différences concernant la définition d'une séroconversion toxoplasmique (séroconversions certaines, probables ou possibles selon les cas), portant sur la durée de suivi ou sur les caractéristiques des populations étudiées.

Les études fondées sur des modélisations ont reposé sur certaines hypothèses qui pouvaient introduire des biais dans les estimations produites d'incidence des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse : homogénéité de l'incidence sur l'ensemble des classes d'âge, utilisation de données de prévalence anciennes. Ces études fournissent des résultats d'incidence théorique dans une population dont la structure d'âge est identique à celle des femmes enceintes.

Les données de morbidité issues du PMSI doivent être interprétées avec précaution dès lors qu'elles ne reflètent que les séjours hospitaliers pour lesquels un diagnostic principal de toxoplasmose congénitale (code P37.1 dans la Classification internationale des maladies (CIM-10)) a été indiqué. Non seulement des cas non confirmés ultérieurement peuvent être comptabilisés¹⁷, mais également les complications ophtalmologiques de la toxoplasmose congénitale ne nécessitant pas d'hospitalisation échappent souvent à ce système.

Enfin, il convient de signaler que les données disponibles ne permettent pas d'apprécier certaines conséquences, notamment ophtalmologiques, de l'infection toxoplasmique, nécessitant un suivi à très long terme.

2.2 Séroprévalence chez la femme en âge de procréer

La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et en âge de procréer a diminué de manière importante en France depuis 1960 (3).

Les premières études effectuées en région parisienne dans les années 1960 l'estimaient à 84 %. Dans la première étude nationale réalisée en 1982, la séroprévalence était mesurée à 66 %. Elle a continué à diminuer depuis : elle était de 54,3 % en 1995 et de 43,8 % en 2003, dans le cadre des études menées au cours de l'enquête nationale périnatale (3).

L'étude réalisée par l'InVS en 2003 a mis en évidence une association significative entre la séroprévalence de la toxoplasmose et plusieurs variables (51) :

- l'âge (31,0 % chez les femmes âgées de 14 à 19 ans vs 58,2 % entre 40 et 54 ans) ;
- le nombre de grossesses (39,4 % en cas de 1^{ère} grossesse vs 46,1 % chez les multigestes) ;
- le niveau d'étude (41,9 % chez les femmes ayant un niveau d'étude inférieur au baccalauréat vs 46,8 % chez celles avec un niveau supérieur) ;

¹⁷ Ce n'est plus le cas actuellement.

- la région (29,5 % dans l'est de la France vs 54,8 % dans les DOM et 52,7 % en région parisienne) ;
- la nationalité (44 % en cas de nationalité française vs 48,3 % chez les femmes originaires d'Afrique du Nord et 48,5 % chez celles d'Afrique sub saharienne) ;
- la catégorie socio professionnelle (41,2 % chez les ouvrières vs 50,6 % chez les cadres).

En analyse multivariée, les principaux facteurs associés à la prévalence étaient l'âge et la région (tableau 5). Les disparités régionales peuvent être expliquées par les habitudes alimentaires ou certains facteurs géoclimatiques (températures, précipitations, altitude), l'humidité et la chaleur favorisant la conservation des oocystes dans le sol et participant ainsi au maintien d'une prévalence élevée.

Tableau 5. Facteurs associés à la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de nationalité française en 2003 d'après l'Institut de veille sanitaire (51)

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

* Zone d'études et d'aménagement du territoire

Si la baisse de la séroprévalence peut être en partie liée à différents facteurs techniques et méthodologiques (changement des tests sérologiques utilisés, évolution du seuil de positivité retenu), on considère néanmoins que le contexte épidémiologique de la toxoplasmose en France a connu un changement réel au cours des 40 dernières années (3). Ces modifications peuvent être expliquées par les changements survenus dans l'alimentation des chats et par l'évolution des habitudes alimentaires chez l'homme (diffusion de la consommation de viande congelée, baisse de la consommation de viande saignante).

Enfin, si la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et en âge de procréer en France a connu une baisse progressive, elle demeure néanmoins plus élevée que dans les pays du nord de l'Europe (pays scandinaves et Grande Bretagne) où elle est inférieure à 30 % (tableau 6).

Tableau 6. Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et en âge de procréer dans différents pays européens d'après Eurotox, 2008 (52) et l'Afssa, 2005 (3)

Pays	Période d'étude	Schéma d'étude	Taille de la population	Méthode sérologique*	Séroprévalence
Allemagne	1989-1990	Cohorte	2 104	Elisa	41,6 %
Autriche	1997	ND	4 601	différentes	42,0 %
Belgique	1991-2001	Cohorte	16 541	ND	48,7 %
Danemark	1992-1996	Cohorte	89 873	Elisa	27,8 %
Espagne	1995-1998	ND	3 547	ND	39,5 %
Finlande	1988-1989	Cohorte	16 733	Elisa	20,3 %
Grèce	1998-2003	Cohorte	5 532	Elisa, IFI	29,4 %
Hongrie	1987-1996	Cohorte	21 952	Elisa	64,8 %
Italie	1996-2000	Cohorte	8 061	Elisa, DA	34,4 %
Norvège	1992-1993	Transversale	35 940	Elisa	10,9 %
Pays Bas	1999	ND	500	Elisa	31,0 %
Pologne	1998-2000	Cohorte	2 628	Elisa, CFT	43,7 %
République tchèque	1982-1994	Cohorte	45 860	Elisa, IFI	40,0 %
Roumanie	1988-1995	ND	11 170	IFI, DA	41,5 %
Royaume Uni	1992	Transversale	13 328	Elisa, DA	8,1 %
Slovénie	1996-1999	Cohorte	21 270	IFI	33,6 %
Suède	1997-1998	Cohorte	40 978	IFI	18,0 %
Suisse	1990-1991	Transversale	9 059	Elisa, CFT	46,1 %
Yougoslavie	1988-1991	ND	1 157	DT	77,4 %

* Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay ; IFI : immunofluorescence indirecte ; DA : agglutination directe ; CFT : fixation du complément ; DT : dye test ; ND : non déterminé.

Ne sont présentés dans ce tableau que les résultats des études les plus récentes ou considérées comme les plus importantes et les plus valides.

2.3 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse

Six études réalisées auprès de femmes enceintes séronégatives ayant bénéficié d'un suivi sérologique et publiées entre 1965 et 1996 ont été recensées dans le cadre du rapport de l'Afssa (3).

L'incidence des séroconversions toxoplasmiques certaines et probables observée par Desmonts *et al.* en 1965 (53), sur des populations de femmes séronégatives suivies dans des maternités parisiennes, variait entre 30 et 44 pour 1 000. Soit une incidence de 5 à 7 pour 1 000 pour l'ensemble des grossesses.

Les estimations d'incidence publiées depuis 1978 étaient proches, comprises entre 2,4 et 6,0 pour 1 000 grossesses. L'estimation obtenue par Ancelle *et al.* en 1996 (54) est considérée comme la plus appropriée dès lors qu'elle est la plus récente et surtout la seule à se fonder sur un échantillon représentatif de femmes enceintes au niveau national : incidence de 2,4 à 5,8 pour 1 000 grossesses et proportion de séroconversions estimée entre 5,4 à 13,2 pour 1 000 femmes enceintes séronégatives.

Deux modèles ont également été utilisés pour estimer l'incidence de la toxoplasmose en cours de grossesse en France (3). En appliquant le modèle élaboré par Papoz *et al.* en 1983 (55) aux données issues de l'enquête nationale périnatale 1995, une incidence théorique moyenne de séroconversions a été estimée à 9,4 pour 1 000 femmes d'âge identique à l'âge

de la population des femmes enceintes. Un 2^e modèle, le modèle catalytique¹⁸, a été utilisé en se fondant sur les résultats de séroprévalence de l'Enquête nationale périnatale 2003 : l'incidence moyenne annuelle de séroconversions au cours de la grossesse était estimée à 3,0 pour 1 000 (chez des femmes en âge de procréer de structure d'âge identique à celle de la population des femmes enceintes).

Au final, l'incidence estimée des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse a connu une évolution majeure (3). Si l'incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes séronégatives était estimée à environ 40 cas pour 1 000 femmes séronégatives en 1960, elle était comprise entre 5,4 et 13,2 cas pour 1 000 femmes séronégatives en 1995. La séroprévalence ayant diminué de façon importante pendant la même période, le nombre de femmes séronégatives a augmenté et le nombre d'infections toxoplasmiques rapporté à l'ensemble des grossesses restait situé entre 2,4 et 5,8 cas pour 1 000 grossesses en 1995. Depuis 1995, cette diminution s'est poursuivie : entre 1995 et 2003, le taux d'incidence modélisée a diminué de 17,6 % chez les femmes âgées de 20 ans et de 8,3 % chez les femmes âgées de 40 ans (56).

2.4 Impact en termes de morbi mortalité

L'Afssa a cherché à évaluer l'impact en termes de morbi mortalité de la toxoplasmose en cours de grossesse, dans son rapport publié en 2005 (3). Des estimations du nombre annuel de fausses couches spontanées, d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), d'IMG, de mort nés, de nouveau nés atteints de toxoplasmose congénitale et d'enfants atteints de séquelles de la toxoplasmose congénitale ont été proposées, issues de l'exploitation de différentes sources de données présentées plus haut. Certaines ont pu être actualisées dans le cadre du présent travail.

Par ailleurs, les premiers résultats issus du système de surveillance de la toxoplasmose congénitale sont présentés, en particulier le nombre total de cas diagnostiqués en 2007 et notifiés, le nombre d'IMG et de morts fœtales *in utero* ainsi que le nombre d'enfants atteints symptomatiques à la naissance (Source : CNR - InVS - données en cours de publication).

► Estimations de la prévalence totale de la toxoplasmose congénitale

Selon les résultats du système de surveillance de la toxoplasmose congénitale, 272 cas ont été notifiés sur la période de mars 2007 à mars 2008, correspondant aux diagnostics portés en 2007. Sur ce total, 234 enfants étaient nés vivants, 6 IMG et 5 morts fœtales *in utero* ou morts nés étaient recensées et aucune information n'était disponible sur l'enfant pour les 27 derniers cas. **La prévalence totale de la toxoplasmose congénitale est donc estimée, pour l'année 2007, à 0,33 pour mille naissances. La prévalence de la toxoplasmose congénitale à la naissance (en considérant les enfants vivants) pour cette même année est de 0,29 pour mille naissances.**

► Estimations de la mortalité fœtale

Les estimations de la mortalité fœtale associée à la survenue d'une toxoplasmose en cours de grossesse avaient été obtenues par extrapolation à partir des données issues de la cohorte lyonnaise dans le cadre des travaux du groupe de travail de l'Afssa (3). Le nombre annuel de fausses couches spontanées était ainsi évalué à 14 en 2000, le nombre d'IVG à 11¹⁹ et celui de mort nés à 5.

¹⁸ Le principe du modèle catalytique se fonde sur l'expression du taux d'incidence comme le produit de deux fonctions paramétriques, l'une étant fonction de l'âge de chaque femme et l'autre du temps calendaire. L'estimation des paramètres du modèle utilise la méthode de maximisation de la vraisemblance.

¹⁹ Le nombre d'IVG établi à partir des données de la cohorte lyonnaise est peut-être sous estimé dès lors que les pratiques locales reposant sur une organisation en réseau facilitent l'information des praticiens ce qui peut limiter le recours à des IVG.

L'analyse des résultats du système de notification de la toxoplasmose congénitale a mis en évidence sur la période mars 2007 à mars 2008 (diagnostics posés en 2007) :

- 6 IMG (dont 2 pour hydrocéphalie dont une avec calcifications intracrâniennes associées, 2 pour calcifications intracrâniennes, 1 sans échographie et 1 avec échographie normale) ;
- 4 morts fœtales *in utero* (avec échographie pathologique dans tous les cas) ;
- 1 mort né (à 23 SA avec échographie pathologique).

Le nombre d'IMG consécutives à un diagnostic prénatal d'infection toxoplasmique peut également être estimé à partir du bilan d'activité des CPDPN. En 2007, ce chiffre atteignait 9 (pour un nombre de fœtus atteints estimé à 115 sur un total de 1 414 fœtus étudiés) (57).

► **Estimation du nombre annuel de toxoplasmoses congénitales et du nombre annuel de complications pédiatriques chez les nouveau nés vivants**

Le nombre annuel de nouveau nés vivants atteints de toxoplasmose congénitale avait été estimé à partir de deux sources par le groupe de travail de l'Afssa en 2005 : le nombre estimé de séroconversions toxoplasmiques maternelles en cours de grossesse et le nombre de fœtus ayant eu un diagnostic prénatal de toxoplasmose (3). À partir de ces résultats, le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa avait considéré qu'il était raisonnable d'estimer le nombre de toxoplasmoses congénitales à la naissance autour de 600 en 2000.

Cependant, les résultats issus du système de surveillance des cas de toxoplasmose congénitale semblent indiquer une prévalence annuelle plus faible chez les nouveau nés vivants avec 234 cas diagnostiqués et rapportés en 2007. Sur ce total, 206 enfants étaient asymptomatiques à la naissance et 28 présentaient des atteintes cliniques :

- 17 enfants avec atteintes neurologiques : 15 avec calcifications intracrâniennes (dont 11 avec calcifications intracrâniennes isolées) et 3 avec une hydrocéphalie (dont 1 avec calcifications intracrâniennes associées) ;
- 12 enfants avec une chorioretinite (4 avec une chorioretinite maculaire, 3 une chorioretinite périphérique et 5 une chorioretinite non précisée) bilatérale dans 2 cas ;
- parmi eux, 3 enfants avaient une forme neuro oculaire (calcifications intracrâniennes et chorioretinite maculaire dans 1 cas, bilatérale dans 1 cas et unilatérale périphérique dans 1 cas) ;
- 2 enfants présentaient une atteinte clinique autre (lésion oculaire non chorioretinite, autre anomalie sans précision).

Parmi les 28 enfants symptomatiques à la naissance, 7 présentaient une forme sévère (3 une hydrocéphalie et 4 une chorioretinite maculaire) et 21 une forme modérée.

Ainsi, la prévalence de la toxoplasmose congénitale symptomatique en France pour l'année 2007 est de 0,03 pour mille naissances, la prévalence des formes sévères de toxoplasmose congénitale est de 0,01 pour mille naissances.

Il faut par ailleurs noter que le système de surveillance des cas de toxoplasmose congénitale fournit une estimation du nombre de chorioretinites à la naissance. Le nombre total de chorioretinites au cours de la vie n'est donc pas disponible et pourrait être extrapolé à partir des résultats de la cohorte lyonnaise²⁰.

²⁰ Selon les données de la cohorte lyonnaise, sur les 234 cas diagnostiqués et rapportés en 2007, on peut estimer que 56 présenteraient une chorioretinite.

Synthèse générale sur le 2^e critère

Deux évolutions majeures caractérisent l'épidémiologie récente de la toxoplasmose congénitale en France :

- une diminution importante de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer ;
- une probable baisse de l'incidence des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse (mais mesurée à partir d'études reposant sur des modélisations en population générale chez des femmes de structure d'âge identique à celle des femmes enceintes).

En 2007, 272 cas de toxoplasmose congénitale (dont 7 formes graves, hydrocéphalie et chorioretinite maculaire ainsi que 5 morts fœtales *in utero*) ont été diagnostiqués et recensés par le système de notification mis en place par le CNR toxoplasmose en lien avec l'InVS. Six IMG ont été réalisées après diagnostic prénatal d'une infection toxoplasmique. Parmi les 234 enfants nés vivants pour lesquels l'information était disponible, 206 étaient asymptomatiques à la naissance et 28 présentaient des atteintes cliniques, sévères dans 7 cas. Parmi ces enfants, les atteintes neurologiques représentaient 17 cas (3 hydrocéphalies et 11 calcifications intracrâniennes isolées), les atteintes oculaires 12 cas (chorioretinite maculaire dans 4 cas) ; 3 enfants présentaient à la fois des lésions neurologiques et oculaires.

La prévalence totale de la toxoplasmose congénitale est donc estimée, pour l'année 2007, à 0,33 pour mille naissances. La prévalence de la toxoplasmose congénitale à la naissance (en considérant les enfants vivants) pour cette même année est de 0,29 pour mille naissances.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier certaines conséquences, notamment ophtalmologiques, de l'infection toxoplasmique, nécessitant un suivi à long terme des enfants atteints.

La tendance à la diminution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer devrait se traduire par une augmentation du nombre de femmes enceintes séronégatives et donc une augmentation du nombre de tests sérologiques dans le cadre du suivi de la grossesse. Par ailleurs, la baisse du nombre de cas de toxoplasmose congénitale doit être soulignée.

3 Existence de tests de dépistage fiables, performants, simples d'utilisation et bien acceptés par la population

3.1 Les techniques utilisées dans le cadre du dépistage sérologique maternel

Le premier temps du dépistage prénatal repose sur l'utilisation de tests de dépistage sérologiques chez la femme enceinte. L'interprétation des résultats obtenus repose sur la connaissance de la cinétique d'apparition et d'évolution des différents anticorps spécifiques.

3.1.1 Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti toxoplasme

Quatre classes d'anticorps spécifiques sont impliquées dans la réponse immunitaire suscitée par le contact avec les antigènes toxoplasmiques (33,34,58).

Les IgM sont les premiers anticorps synthétisés au cours de l'infection toxoplasmique. Elles apparaissent en règle générale 7 à 15 jours après la contamination. Le pic est atteint en une à 4 semaines (mais parfois jusqu'à 18 semaines). Ces anticorps peuvent être détectés pendant 6 mois en moyenne par les techniques *Enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) et pendant plus d'un an (et jusqu'à plusieurs années) en *IgM Immunosorbent agglutination assay* (ISAGA).

Les IgG peuvent être détectées dès la 2^e semaine après l'infection par des techniques comme le *dye-test* et l'immunofluorescence indirecte (IFI), plus tardivement vers la 4^e semaine avec les méthodes Elisa. Le pic est atteint en 4 à 8 semaines en IFI et *dye-test*, 8 à 12 semaines en Elisa (mais jusqu'à 32 semaines). Un plateau plus ou moins prolongé (6 à 8 mois) est alors observé. La décroissance des IgG s'effectue alors lentement pour atteindre des taux faibles persistant toute la vie.

Les IgA apparaissent de façon un peu retardée par rapport aux IgM au cours du 1^{er} mois suivant l'infection, et de façon inconstante. Leur production maximale survient 2 à 3 mois après la contamination. Elles disparaissent ensuite plus rapidement que les IgM.

Enfin, des IgE peuvent apparaître à des taux faibles, au cours d'une infection aiguë. Mais elles disparaissent rapidement. Actuellement aucune technique de détection commercialisée n'est disponible.

3.1.2 Techniques sérologiques utilisées « en première intention »

De nombreuses techniques sérologiques pour la détection des anticorps anti toxoplasme sont actuellement disponibles. La plupart des laboratoires ont recours actuellement en routine à des trousse commercialisées reposant sur des techniques immuno enzymatiques (3). D'autres techniques sont utiles pour résoudre certaines difficultés d'interprétation de la sérologie toxoplasmique.

► Techniques immuno enzymatiques

Les techniques reposant sur des réactions immuno enzymatiques comprennent les tests Elisa (34,59). Ces trousse standardisées permettent de détecter des anticorps IgG, IgM ou IgA.

Il s'agit de tests facilement réalisables, automatisés, dont les performances ont été progressivement améliorées au cours des années. Leurs résultats ne sont cependant pas superposables d'un réactif à l'autre ni avec les autres techniques : la nature des antigènes et le mode de révélation expliquent ces différences. L'Afssaps, en collaboration avec le groupe

de travail du pôle sérologie du CNR de la toxoplasmose, a ainsi recommandé, en novembre 2008 (60) :

- de ne pas comparer ou interpréter conjointement les titres obtenus avec des trousse différentes ;
- d'utiliser une même trousse, dans le cadre des suivis sérologiques, afin d'interpréter la cinétique des taux d'anticorps.

Ces techniques immuno enzymatiques reposent sur l'utilisation d'antigènes solubles. La fixation des anticorps de l'individu sur les antigènes du kit est révélée par une anti globuline humaine anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgA marquée par une enzyme.

► Autres techniques

Dye-test ou test de lyse des toxoplasmes

Premier test développé pour le sérodiagnostic de l'infection toxoplasmique, le *dye-test* de Sabin et Feldman est encore à ce jour considéré comme le gold standard (34,59). Il repose sur l'observation microscopique de la lyse des toxoplasmes vivants sensibilisés par la présence d'anticorps spécifiques. Il s'agit d'une technique très spécifique qui détecte rapidement les anticorps en début d'infection (principalement des IgG dirigées contre des antigènes membranaires). Cependant, la complexité de sa mise en œuvre le réserve à quelques laboratoires spécialisés.

Immunofluorescence indirecte

La technique d'immunofluorescence indirecte repose sur l'utilisation de toxoplasmes inactivés déposés sur des lames de verre (34). La révélation des anticorps dirigés contre des antigènes membranaires est réalisée par addition d'antiglobulines humaines marquées par de l'isothiocyanate de fluorescéine. La lecture se fait au moyen d'un microscope à fluorescence.

Cette technique détecte les IgG et les IgM selon l'antiglobuline utilisée. Elle présente l'avantage d'être très spécifique en ce qui concerne la détection des IgG mises en évidence plus précocement que par les techniques immuno enzymatiques. La courbe d'évolution des anticorps détectés est superposable à celle obtenue par le *dye-test*. Cependant, la lecture est dépendante de l'opérateur d'où une part de subjectivité et elle est consommatrice de temps.

Réaction d'agglutination directe

Cette technique, simple de réalisation, repose sur la mise en présence d'une suspension de toxoplasmes formolés et du sérum du patient (34). En présence d'anticorps anti toxoplasme, un voile d'agglutination se forme. L'utilisation du 2-mercaptoéthanol permet de rendre la réaction spécifique pour la détection des IgG²¹.

Deux variantes de ce test existent. La première, plus fréquemment utilisée actuellement car présentant une meilleure sensibilité, comporte une préparation de toxoplasmes préalablement soumis à un traitement par trypsine révélant un plus grand nombre d'antigènes : elle se révèle particulièrement intéressante pour les sérums présentant de faibles taux d'IgG. La seconde variante, pratiquée avec un antigène traité à l'acétone, est utile pour apprécier le stade de l'infection.

Hémagglutination indirecte

Cette technique utilise la fixation d'un antigène soluble sur des hématies (34). Elle ne permet la détection des IgG qu'avec retard au début de l'infection. Elle ne doit pas être employée pour mettre en évidence des IgM.

²¹ Elle élimine les IgM.

Réaction d'agglutination de particules de latex sensibilisées

Reposant sur un principe comparable à celui de l'hémagglutination, elle utilise des particules de latex revêtues d'antigènes solubles (34). Il s'agit d'une technique qualitative de réalisation simple et rapide. Elle manque néanmoins de spécificité, car elle détecte l'ensemble des immunoglobulines sériques. Elle ne répond donc pas aux règles de la NABM.

Méthodes par immunocapture

Les techniques d'immunocapture sont particulièrement utiles pour la détection des IgM et des IgA spécifiques (34).

Après immunocapture des IgM contenues dans le sérum du patient par une antiglobuline humaine antichaîne μ fixée sur un support, puis adjonction de l'antigène toxoplasmique, une réaction antigène anticorps se produit qui peut être quantifiée de différentes manières. Dans l'ISAGA (IgM *Immunosorbent agglutination assay*), la révélation des IgM anti toxoplasme se fait par addition de suspensions de toxoplasmes à différentes concentrations. C'est la méthode la plus sensible pour la détection des IgM spécifiques. Ces dernières peuvent être retrouvées jusqu'à un an après l'infection.

Des tests de détection des IgA reposant sur ces principes d'immunocapture existent également.

3.1.3 Techniques complémentaires

La mesure de l'avidité des IgG par méthode immuno-enzymatique est une technique d'une grande utilité pour la datation d'une infection toxoplasmique en début de grossesse (3). L'avidité correspond à l'intensité de la liaison entre antigènes et anticorps. Elle augmente au cours de la réponse immunitaire humorale. L'utilisation d'un agent perturbant la liaison antigène anticorps (comme l'urée) aura peu d'effet sur la liaison des anticorps de forte avidité alors qu'elle provoquera la dissociation des anticorps de faible avidité.

La détermination de l'avidité des IgG est particulièrement utile en cas de détection d'IgG et d'IgM sur un premier prélèvement réalisé lors de la première consultation prénatale, avant la fin du 1^{er} trimestre de la grossesse. Elle permet en effet souvent de conclure au caractère pré conceptionnel ou non de l'infection. L'index d'avidité des IgG est bas dans les infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé dans les infections anciennes. Cependant, des index d'avidité bas pouvant être retrouvés chez certains individus en cas d'infection chronique, seule l'observation d'un index élevé permet d'exclure une infection récente.

La mesure de l'avidité des IgG requiert une quantité minimum d'IgG. Par ailleurs, l'interprétation des valeurs varie selon le test.

La datation de l'infection toxoplasmique peut également être réalisée au moyen d'une technique reposant sur la différence de titres d'agglutination de toxoplasmes ayant subi des traitements différents, utilisée par certains laboratoires (3).

Les tableaux 7 et 8 énumèrent les réactifs actuellement utilisés en France pour le titrage des IgG anti toxoplasme et la détection des IgM spécifiques (61).

Tableau 7. Réactifs utilisés pour le dépistage des IgG anti toxoplasme en France d'après l'Afssaps, 2006 (61)

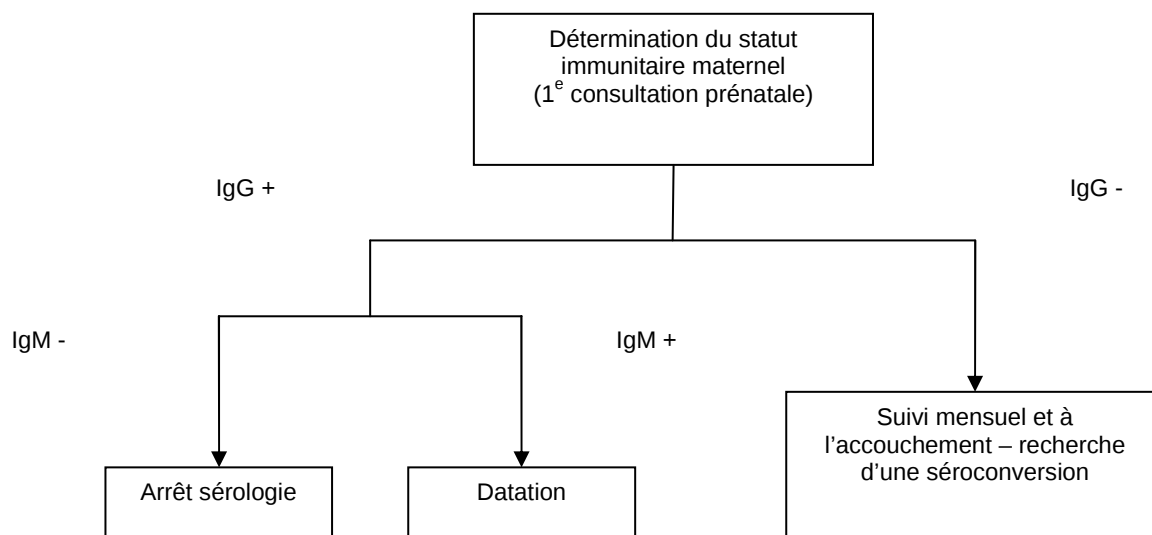
Réactifs	Nombre d'utilisateurs
Techniques d'immuno-enzymologie	2 313 (79,8 %)
BIOMERIEUX Vidas Toxo IgG	971
ABBOTT AxSYM Toxo IgG	740
BECKMAN COULTER ACCESS Toxo IgG	179
BAYER ToxoG/Advia Centaur	90
BIOMERIEUX Vidia Toxo IgG	61
BECKMAN COULTER DXI Toxo IgG	55
DPC France Immulite 2000 toxoplasmose G	51
ROCHE Elecsys/Modular Toxo G	38
BIORAD Platelia Toxo IgG	32
ROCHE Cobas Core Toxo IgG EIA II	28
BIOMERIEUX Vidas Toxo Compétition	25
DIASORIN Liaison Toxo IgG	13
DPC France Immulite toxoplasmose 2000	8
ORTHO CLIN DIAG Vitros Toxo IgG	8
DADE BEHRING Enzygnost Toxoplasmose IgG	7
ABBOTT IMX Toxo IgG version 2	6
DIASORIN ETI-Toxo-G6Plus	1
Techniques au latex	395 (13,7 %)
FUMOUE Toxolatelx	271
BIORAD Pastorex Toxo	85
INSTR. LABORATORY Toxocell latex	23
SERVIBIO Servitex Toxo	16
Hémagglutination	78 (2,7 %)
FUMOUE Toxo-HAI	78
Immunofluorescence indirecte	54 (1,9 %)
BIOMERIEUX Toxo-spot IF	52
BIOMERIEUX Antigène Toxo lyophilisé	2
Agglutination sensibilisée	43 (1,5 %)
BIOMERIEUX Toxo screen DA	43
Immunoturbidimétrie	5 (0,2 %)
INSTR. LABORATORY Quantex toxo	5
Réactif non précisé	10 (0,3 %)
	2 898 (100,0 %)

Tableau 8. Réactifs utilisés pour la détection des IgM anti toxoplasme en France d'après l'Afssaps, 2006 (61)

Réactifs	Nombre d'utilisateurs
Techniques d'immunoenzymologie	2 290 (92,7 %)
BIOMERIEUX Vidas Toxo IgM	990
ABBOTT AxSYM Toxo IgM	735
BECKMAN COULTER ACCESS Toxo IgM	182
BAYER ToxoM/Advia Centaur	84
BECKMAN COULTER DXI Toxo IgM	55
DPC France Immulite 2000 toxoplasmose M	52
BIOMERIEUX Vidas Toxo IgM	51
ROCHE Elecsys/modular Toxo M	35
ROCHE Cobas Core Toxo IgM EIA	31
BIORAD Platelia Toxo IgM	30
BIOMERIEUX Vidas Toxo Compétition	15
DIASORIN Liaison Toxo IgM	10
DPC France Immulite toxoplasmose M	7
ABBOTT IMX Toxo IgM version 2	6
DADE BEHRING Enzygnost Toxoplasmose IgM	5
DIASORIN ETI toxoK-M Reverse Plus	2
Techniques au latex	69 (2,8 %)
FUMOUE Toxolateral	44
BIORAD Pastorex Toxo	19
SERVIBIO Servitex Toxo	3
INSTR. LABORATORY Toxocell latex	3
Hémagglutination	48 (1,9 %)
FUMOUE Toxo-HAI	48
Immunofluorescence indirecte	27 (1,1 %)
BIOMERIEUX Toxo-spot IF	27
ISAGA	23 (0,9 %)
BIOMERIEUX Toxo ISAGA	23
Agglutination sensibilisée	2 (0,1 %)
BIOMERIEUX Toxo screen DA	2
Immunoturbidimétrie	2 (0,1 %)
INSTR. LABORATORY Quantex toxo	2
Réactif non précisé	10 (0,4 %)
	2 471 (100,0 %)

La figure 3 résume les différentes étapes du dépistage sérologique maternel.

Figure 3. Étapes du dépistage sérologique maternel de la toxoplasmose au cours de la grossesse.



3.2 Les performances des tests de sérodiagnostic

3.2.1 Performances des techniques de détection des IgG spécifiques

Aucune synthèse récente n'a été retrouvée concernant la performance des techniques de détection des IgG spécifiques.

Une évaluation des performances de l'ensemble des réactifs marqués CE et disponibles sur le marché français est en cours sous la conduite du CNR toxoplasmose et devrait être publiée en 2009.

3.2.2 Performances des techniques de sérodiagnostic de l'infection toxoplasmique

Une synthèse des résultats de la revue systématique réalisée dans le cadre du projet Eurotox portant sur les performances des techniques de sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte est présentée dans ce chapitre (62). Dix études ont été sélectionnées au terme du processus de vérification des critères d'inclusion²² sur un total de 133, publiées entre 1985 et 2005. Seules trois étaient des études de cohorte prospectives réalisées sur des échantillons représentatifs de populations de femmes enceintes recrutées de façon consécutive. Neuf études étaient conduites en Europe et une aux Etats Unis. Une étude multicentrique européenne a évalué les performances de 20 techniques de détection des IgG, IgM, IgA et IgE spécifiques ainsi que de mesure de l'avidité des IgG (63). Huit études ont porté spécifiquement sur les techniques de mesure de l'avidité des IgG.

Au final, la qualité des études incluses était hétérogène. Seules cinq études sur dix avaient un score supérieur à 2 (sur 4)²³. Parmi les études de qualité faible, deux manquaient de précision dans l'estimation du moment de survenue de l'infection, trois étaient conduites sur des populations non représentatives et une avait recours à plusieurs tests de référence.

²² Les critères d'inclusion étaient les suivants : études originales ou méta analyses, dans des populations de femmes enceintes, fœtus, nouveau nés et enfants, évaluant les performances des techniques de sérodiagnostic de la toxoplasmose congénitale, par rapport à un test de référence clairement défini.

²³ Le score de qualité était construit à partir de 4 items : représentativité de la population ciblée, taux de perdus de vue acceptable, qualité du test de référence, procédure d'aveugle.

► Techniques de détection des IgM, IgA et IgE spécifiques

Seuls les résultats de l'étude multicentrique européenne de Roberts *et al.* (63) publiée en 2001 sont détaillés (tableau 9) : il s'agit de la seule étude évaluant les performances de techniques de détection des IgM, IgA et IgE spécifiques et de différentes combinaisons de ces réactifs dont la qualité méthodologique a été considérée comme bonne. Les performances de 20 réactifs ont été mesurées sur un panel de 276 échantillons sériques de sujets (femmes enceintes et adultes hors grossesse) chez lesquels un diagnostic de toxoplasmose avaient été réalisé il y a moins de 3 mois ($n = 73$), entre 3 et 12 mois ($n = 49$) et plus de 12 mois ($n = 154$). Le test de référence était constitué par une séroconversion (première sérologie négative suivie par la détection d'IgG spécifiques sur un second échantillon) ou un *dye-test*. Un total de 195 combinaisons de réactifs a été évalué.

Tableau 9. Performances des techniques de détection des IgM, IgA et IgE dans le sérodiagnostic d'une infection toxoplasmique récente chez les femmes enceintes d'après Roberts *et al.*, 2001 (63)

Techniques	Nb de centres	Sensibilité (infection aiguë)	Spécificité (convalescence)	Spécificité (infection ancienne)
IgM				
Elisa	2	98 %	14-19 %	88-89 %
ISAGA	4	74-100 %	5-40 %	61-92 %
IF	1	93 %	43 %	92 %
IgA				
Elisa	3	49-90 %	4-27 %	86-99 %
ISAGA	3	68-86 %	6-34 %	65-92 %
WB	1	39 %	29 %	44 %
IgE				
ISAGA	1	53 %	53 %	94 %

Nb: nombre; Elisa : *Enzyme-linked immunoabsorbent assay* ; ISAGA : *IgM Immunosorbent agglutination assay* ; IF : immunofluorescence ; WB : *western blot*

Au final, toutes les techniques Elisa et ISAGA de détection des IgM présentaient une sensibilité supérieure à 98 %, à l'exception d'une. La sensibilité des techniques de détection des IgA et des IgE était en retrait. La spécificité de l'ensemble des réactifs dans le cas du diagnostic d'une infection ancienne était médiocre ne dépassant pas 92 % (sauf pour deux réactifs Elisa IgA). Aucune combinaison n'était capable de distinguer une infection récente d'une infection survenue entre 3 et 12 mois. En revanche, l'utilisation séquentielle de techniques de détection des IgG, des IgM et de réactifs de mesure de l'avidité des IgG permettait d'obtenir d'excellentes performances diagnostiques (sensibilité au moins égale à 96 % et spécificité autour de 96 %).

► Mesure de l'avidité des IgG

Huit études citées dans la revue systématique Eurotoxo (62) ont évalué la performance des techniques de mesure de l'avidité des IgG. Cependant, la définition de l'indice bas d'avidité variait selon les études (entre 20 % et 50 %), ce qui rendait la comparaison des résultats difficile.

La sensibilité d'un indice faible d'avidité des IgG dans le cas du diagnostic d'une infection toxoplasmique récente datant de 3 à 5 mois était comprise entre 97 % et 100 % (pour un seuil de 20 %), à l'exception d'une étude. Cependant la spécificité était faible chez des patients ayant été infectés dans les 4 à 12 mois précédents, comprise entre 0 % et 37 %. Un indice faible d'avidité ne peut donc distinguer de façon valide une infection récente acquise dans les 4 mois précédents d'une infection plus ancienne survenue au cours des 4 à 12 mois précédents. En revanche, la mesure d'un indice élevé d'avidité des IgG permet d'éliminer une infection récente : un indice supérieur à 20 % était retrouvé parmi 73 % des échantillons sériques de femmes enceintes avec des IgM spécifiques et un titre élevé au *dye-test*. La valeur prédictive négative d'un indice bas a pu être évaluée dans trois études de cohorte prospective sur échantillons représentatifs : elle variait entre 67 % et 87 %.

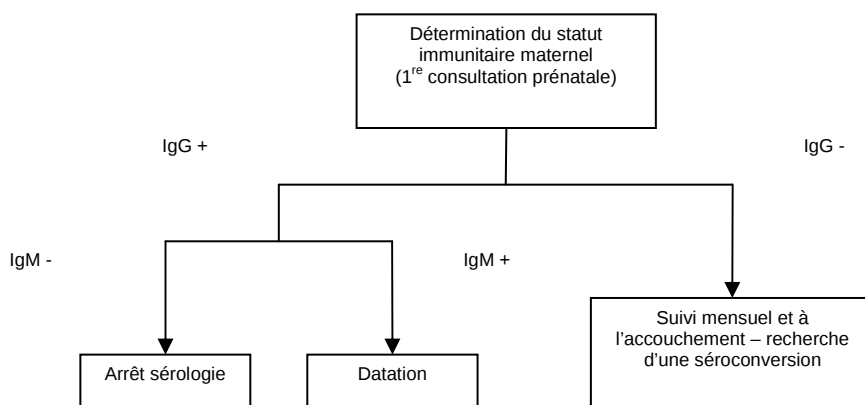
À l'issue de leur analyse, les auteurs de la revue systématique (62) ont considéré la mesure de l'avidité des IgG comme une technique performante pour le diagnostic d'une infection toxoplasmique aiguë chez les femmes enceintes. Mais seule la mesure d'un indice élevé d'avidité des IgG permet d'éliminer une infection récente.

Par ailleurs, Wallon *et al.* ont rappelé, en 2001, l'intérêt de la sérologie toxoplasmique à l'accouchement chez les femmes séronégatives pendant la grossesse (64). Toutes les patientes pour lesquelles la sérologie toxoplasmique réalisée le jour de l'accouchement était positive alors que la dernière sérologie effectuée pendant la grossesse était négative ont été recensées de façon rétrospective dans trois centres français (Paris, Lyon et Marseille) sur une période cumulée de 257 mois. Soixante-six infections ont été diagnostiquées grâce au prélèvement réalisé au moment de l'accouchement : chez 60 femmes, la dernière sérologie négative avait été effectuée au cours du 9^e mois de grossesse ; le suivi avait été incomplet chez les 6 autres. Les explorations complémentaires réalisées chez les 66 nouveau nés et le suivi sérologique au cours des 3 premiers mois de vie a permis de diagnostiquer une toxoplasmose congénitale chez 47 enfants (71 %). Aucun ne présentait d'atteintes neurologiques ou ophtalmologiques décelables à la naissance.

Soulignant les bénéfices associés au diagnostic et au traitement précoces des enfants contaminés en fin de grossesse, mis en évidence par leur étude, Wallon *et al.* ont conclu à la nécessité que soit pratiquée à l'accouchement de façon systématique une sérologie toxoplasmique chez toute femme non immunisée, quelle que soit la date du dernier contrôle (64).

Synthèse générale sur le 3^e critère

Le dépistage sérologique de la toxoplasmose au cours de la grossesse s'inscrit actuellement dans l'algorithme général suivant :



Pour la détermination du statut immunitaire maternel vis à vis du toxoplasme, les réactifs de détection des IgG spécifiques actuellement disponibles apparaissent performants, fiables et simples d'utilisation. Une étude en cours réalisée par le CNR toxoplasmose permettra d'améliorer les connaissances sur les performances relatives des techniques Elisa utilisées par les laboratoires d'analyses de biologie médicale.

La datation de l'infection toxoplasmique maternelle en cas de détection d'IgG et d'IgM spécifiques à l'occasion de la première consultation prénatale repose sur la mesure de l'avidité des IgG. Un indice élevé d'avidité des IgG réalisé au cours du 1^{er} trimestre permet d'éliminer une infection récente en début de grossesse.

Le diagnostic d'une séroconversion pergravidique chez la femme enceinte en cas de séronégativité initiale repose sur l'utilisation séquentielle de techniques sérologiques de détection des IgG et des IgM spécifiques.

La détermination du statut immunitaire maternel vis à vis du toxoplasme avant la conception permettrait de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies toxoplasmiques au cours de la grossesse.

Un algorithme d'interprétation des sérologies toxoplasmiques pendant la grossesse est en cours d'élaboration sous l'égide du CNR toxoplasmose et devrait être publié en 2009.

4 Existence d'une prise en charge préventive ou thérapeutique efficace en cas de résultat positif du test de dépistage à la suite éventuellement d'une démarche diagnostique complémentaire clairement établie

4.1 La prévention primaire chez les femmes enceintes

Chez les femmes séronégatives en début de grossesse, l'objectif est d'éviter la survenue d'une primo infection toxoplasmique en cours de grossesse. L'intervention envisagée repose sur la connaissance des facteurs de risque alimentaires et comportementaux de contamination par le toxoplasme. Elle peut prendre la forme de conseils et de programmes d'éducation à la santé précisant les précautions à prendre vis à vis de certains aliments notamment.

4.1.1 Quelles recommandations de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte ?

Différentes recommandations ont été publiées en France et dans les pays développés, visant à prévenir la survenue d'une primo infection toxoplasmique chez les femmes enceintes. Une évaluation de la pertinence de ces recommandations a été effectuée par le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa en 2005 (3).

► Les recommandations formulées par les autorités sanitaires françaises

Les autorités sanitaires françaises ont publié à deux reprises depuis 1978 des recommandations de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte. En 1983, la circulaire DGS/DH n°605 du 27 septembre 1983 relative à la prévention de la toxoplasmose demandait aux médecins de distribuer à toute femme enceinte séronégative une lettre d'information-type comportant certaines recommandations (11). En 1996, après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, une nouvelle liste de recommandations a été publiée dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire, à partir des résultats de l'étude cas témoins de Baril *et al.* (50). Elles sont rappelées ci-dessous :

- Bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval), c'est à dire une cuisson d'au moins 65° C dans toute l'épaisseur de la viande. Éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour le gibier).
- Lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail. Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table. Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pendant la grossesse pour éviter la transmission de la toxoplasmose.
- Éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chat (comme les bacs des litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau de Javel²⁴.
- Éviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner. Se laver les mains après les activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants.

Depuis lors, aucune nouvelle recommandation n'a été formulée par les autorités sanitaires.

²⁴ Cette dernière recommandation a depuis été modifiée car les oocystes sont résistants à l'eau de Javel.

► **Synthèse des principales recommandations internationales**

Une revue des recommandations produites depuis 2000 par les principales institutions et agences nationales d'évaluation dans les pays occidentaux (États-Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande, pays de l'Union européenne) a permis de distinguer trois recommandations ayant abordé la question de la prévention primaire de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont élaboré en 2000, à l'issue d'un *workshop* national réunissant 30 experts représentant le milieu universitaire, les associations professionnelles, des institutions de recherche, des centres de santé et des agences fédérales, des recommandations selon une méthodologie non spécifiée (65). Les préconisations suivantes ont été adoptées :

- Afin de prévenir la toxoplasmose et les autres infections alimentaires, les aliments devraient être cuits à des températures adaptées. Un thermomètre alimentaire permettant de mesurer la température interne des viandes cuites devrait être utilisé afin de s'assurer d'une cuisson homogène. Le bœuf, l'agneau et le veau devraient être cuits à des températures minimales de 145 °F (soit 63 °C), le porc et le gibier à des températures de 160 °F (soit 71°C) et la volaille à 180 °F (soit 82°C).
- Les fruits et les légumes devraient être pelés ou lavés à grande eau avant consommation.
- Les planches de découpe, plats, ustensiles et les mains devraient être lavés à l'eau chaude savonneuse après tout contact avec de la viande crue, de la volaille, du poisson ou des fruits ou des légumes non lavés.
- Les femmes enceintes devraient porter des gants lors du jardinage et en cas de contact avec de la terre ou du sable. Après jardinage ou tout contact avec de la terre ou du sable, les mains doivent être lavées à grande eau.
- Les femmes enceintes devraient éviter de changer la litière de chat si possible. Sinon, il convient de porter des gants et de se laver les mains à grande eau. Il convient de changer la litière tous les jours dans la mesure où les oocystes ne deviennent infectieux qu'au bout de plusieurs jours. Il convient d'encourager les femmes enceintes à garder leurs chats à l'intérieur de l'habitation et de ne pas approcher des chats errants. Les chats devraient être nourris uniquement avec une alimentation industrielle ou très cuite.
- L'éducation pour la santé des femmes en âge de procréer devrait comprendre des informations sur la prévention de la toxoplasmose. Les professionnels de santé devraient informer les femmes enceintes au sujet de l'hygiène alimentaire et de la prévention de l'exposition aux déjections félines au cours de la première consultation prénatale.
- Des efforts devraient être poursuivis par le gouvernement et l'industrie agro alimentaire concernant la réduction du toxoplasme dans la viande.

En 2004, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), en Belgique, a publié des recommandations portant sur les soins prénatals à partir d'une revue systématique de la littérature (66). Les mesures de prévention primaire de la toxoplasmose chez la femme enceinte étaient abordées. Le KCE a ainsi considéré que la prévention primaire semblait efficace et que toutes les femmes enceintes non immunisées devaient être informées en routine des mesures de prévention (grade B). Ces dernières n'étaient pas détaillées.

En 2008, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), au Royaume Uni, a proposé une révision des recommandations publiées en 2003 et portant sur le suivi de la grossesse (67). Fondées sur une méthodologie rigoureuse, ces recommandations citent les principales mesures de prévention qui doivent faire l'objet d'une information auprès des femmes enceintes :

- se laver les mains avant de manipuler des aliments ;
- laver à grande eau tous les fruits et légumes, y compris les salades en sachet, avant de les consommer ;
- cuire complètement les viandes et les plats frais tout prêts ;

- porter des gants et se laver à grande eau les mains après tout contact avec de la terre et toute activité de jardinage ;
- éviter tout contact avec les déjections félines dans les litières pour chat ou dans le sol.

► **Évaluation de la pertinence des recommandations actuelles de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte**

Le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa a examiné en 2005 la pertinence des recommandations actuelles de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte (3). Il a confronté chacune des mesures préconisées dans la liste établie en 1996 aux résultats des études portant sur les facteurs de risque alimentaires et comportementaux associés à la contamination par le toxoplasme au cours de la grossesse. Deux catégories de mesures ont été distinguées : les mesures indispensables dont l'efficacité est prouvée et les autres mesures étayées par un niveau de preuve considéré comme insuffisant.

Parmi les **mesures indispensables** :

- Cuisson de la viande
 - La consommation de viande mal cuite est un facteur de risque de contamination retrouvée dans toutes les études.
 - La nature des viandes associées aux risques les plus élevés est plus sujette à discussion.
 - Il convient d'insister sur l'importance de cuire la viande dans toute son épaisseur à une température de 67 °C.
 - L'efficacité de la cuisson au four à micro ondes pour détruire les kystes n'est pas démontrée.
- Lavage des mains
 - Une mauvaise hygiène des mains est un facteur de risque de contamination retrouvé dans deux études.
 - Le contact avec la terre a également été incriminé dans une étude.
 - On peut en rapprocher la mauvaise hygiène des ustensiles de cuisine.
- Lavage des crudités
 - La consommation de crudités est un facteur de risque de contamination, surtout si elles sont souillées par de la terre.
 - Il convient de souligner l'importance du lavage à grande eau des fruits et des légumes consommés crus (radis, salade, fraises, champignons).
- Précautions vis à vis du chat
 - Il convient particulièrement d'éviter la manipulation de la litière de chat.
 - Le port de gants et le nettoyage à l'eau bouillante des bacs des litières sont dans tous les cas impératifs.
 - L'alimentation exclusive du chat avec des aliments industriels pourrait constituer une précaution utile.

Parmi les **mesures d'efficacité probable** :

- Congélation de la viande
 - La congélation au delà de -12 °C permet de détruire les kystes.
 - La viande surgelée de façon industrielle peut être consommée sans risque, alors que la congélation familiale peut être insuffisante pour détruire les kystes.
 - La surgélation des végétaux est inefficace vis à vis des oocystes.

Parmi les **mesures à confirmer** car insuffisamment étayées par des preuves :

- Consommation de viande marinée, salée ou fumée
 - La consommation de viande marinée, salée ou fumée doit être *a priori* évitée.
 - La salaison et la fumaison industrielles sont probablement efficaces mais les procédures artisanales sont aléatoires.

- Consommation de volaille
 - Le risque de contamination n'est pas nul mais n'a pas été évalué en France.

Parmi les **mesures relevant de la précaution** mais dont l'efficacité formelle n'a pas été démontrée :

- Consommation de crudités en restauration hors foyer
 - La prise de repas en dehors du domicile a été identifiée comme facteur de risque dans une étude.
- Consommation de fruits de mer
 - Parfois évoquée comme une source possible de contamination, elle n'a jamais été à l'origine d'infections toxoplasmiques chez l'homme.
 - Il pourrait néanmoins être recommandé d'éviter la consommation de mollusques crus par mesure de précaution.
- Consommation de lait de chèvre cru
 - Elle a été à l'origine de quelques cas de toxoplasmose.
 - Il paraît raisonnable de l'éviter.
- Lutte contre les insectes

Parmi les **mesures devant faire l'objet d'une vigilance et d'une évaluation complémentaire** :

- Consommation d'eau de boisson
 - Le rôle de l'eau comme source de contamination a été démontré.
 - En l'absence de données épidémiologiques, des études devraient être menées permettant de quantifier ce risque en France.

Parmi les **mesures envisageables** :

- Vaccination systématique des animaux de boucherie
 - Le vaccin actuel ne garantit pas la protection des moutons contre l'infection.
 - Son efficacité chez les autres animaux devra être évaluée.
 - Le coût d'une telle mesure devra être pris en compte.
- Vaccination systématique des chats
 - Une telle mesure ne serait efficace que si elle était pratiquée chez les très jeunes chats et de façon systématique.
 - Il faudrait néanmoins prendre en compte le coût d'une telle mesure et la difficulté à atteindre les chats errants.
- Vaccination des femmes à risque
 - Aucun vaccin antitoxoplasmique n'est actuellement disponible chez l'homme.
- Immunisation naturelle chez l'homme
 - L'incitation à la consommation de viande peu cuite chez les enfants afin qu'ils acquièrent la toxoplasmose se heurte à des problèmes médicaux et éthiques.

Parmi les **mesures récusées** :

- Traitement prophylactique des femmes enceintes séronégatives par des médicaments anti parasitaires

Parmi les **mesures inefficaces** et les **idées fausses** :

- Ne sont pas à risque :
 - la consommation de poisson ;
 - les griffures de chat ;
 - la consommation de lait de vache et de fromages.

- Ne constituent pas une garantie supplémentaire :
 - l'utilisation de l'eau vinaigrée pour le lavage des végétaux ;
 - l'utilisation de l'eau de Javel pour le nettoyage de la litière du chat ;
 - l'analyse des selles du chat ou de sa sérologie.

Au final, une synthèse actualisée des principales recommandations pour la prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte a été proposée par le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa (3) (tableau 10).

Tableau 10. Principales recommandations pour la prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte d'après le rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa, 2005 (3)

Recommandations indispensables		Précisions
Hygiène personnelle	Se laver les mains : - surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné ; - avant chaque repas.	Brossage des ongles conseillé
Hygiène domestique	Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre. Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants.	Faire particulièrement attention aux jeunes chats, surtout s'ils chassent, et aux chats errants.
Hygiène alimentaire	Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier). En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige, et ne laisse échapper aucun jus rosé. Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.	Une viande bien cuite correspond à une température à cœur comprise entre 68°C et 72 °C. Éviter la cuisson des viandes au four à micro ondes. Précautions particulièrement renforcées pour les végétaux constamment souillés par de la terre et consommés crus (radis, salade, fraises, champignons)
Recommandations complémentaires		Précisions
Congélation	La congélation des denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18 °C (surgélation) permet la destruction des kystes et peut être proposée comme recommandation complémentaire de prévention.	
Repas en dehors du domicile	Ne consommer de la viande que bien cuite. Éviter les crudités. Préférer les légumes cuits.	
Autres recommandations (relevant de la précaution)		Précisions
Aliments déconseillés	Lait de chèvre cru. Viande marinée, saumurée ou fumée Huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.	Risque exceptionnel mais avéré. Risque potentiel. Risque hypothétique à confirmer.

4.1.2 Quelles connaissances et observance des mesures de prévention primaire par les femmes enceintes ?

Au delà de l'élaboration de recommandations concernant la prévention de l'infection toxoplasmique au cours de la grossesse, il convient de s'assurer de leur diffusion auprès des professionnels de santé, notamment impliqués dans la santé périnatale, et d'évaluer leur impact auprès des femmes enceintes. Par ailleurs, on doit noter qu'aucune étude n'a été recensée, qui évaluait l'impact psychologique et alimentaire de la mise en œuvre des mesures de prévention primaire par les femmes enceintes.

► Connaissance des facteurs de risque de contamination par les professionnels de santé

Peu de données sont disponibles en France, portant sur la connaissance par les professionnels de santé des facteurs de risque de contamination et des mesures de prévention primaire de la toxoplasmose au cours de la grossesse.

Une étude réalisée auprès de médecins généralistes en Bourgogne par Binquet a mis en évidence une mauvaise connaissance des modes de contamination par ces derniers (29). Ils étaient ainsi près de 74 % à considérer une griffure de chat comme un facteur de risque et 23 % à invoquer le rôle de la consommation de fromage cru. Cependant le faible taux de réponse (25 %) et l'absence de comparaison entre participants et non participants (dans cette enquête anonyme) doivent inciter à une certaine prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Deux études transversales conduites aux États-Unis en 1999 et 2005 (68,69) ont également révélé les limites des connaissances des professionnels de santé dans ce domaine. L'étude de Kravetz et Federman mettait notamment en évidence la mauvaise hiérarchisation des facteurs de risque de contamination par les praticiens²⁵ et leur surestimation du poids des contacts avec les chats (69). Les auteurs concluaient à la nécessité de renforcer l'information auprès des professionnels de santé, en particulier des médecins de famille et des internistes.

► Connaissance des mesures de prévention primaire par les femmes enceintes

Quatre études citées dans le rapport de l'Afssa et publiées en France dans les années 1990 ont évalué le niveau de connaissance par les femmes enceintes des mesures de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse (3). Si dans trois de ces études, le niveau de connaissance a été considéré comme satisfaisant, seules 35 % des femmes interrogées pouvaient citer deux modalités de prévention de la toxoplasmose dans la 4^e. Les femmes séronégatives étaient mieux informées que les femmes immunisées dans deux études ; il n'existait pas de différence entre ces groupes dans une 3^e.

Plusieurs différences de méthode pouvaient expliquer ces résultats divergents : différences dans les circonstances de l'enquête et l'origine des participantes, dans le mode d'administration du questionnaire, dans le type de questions posées.

Une étude conduite aux États-Unis en 2002 auprès de femmes enceintes volontaires recrutées parmi la patientèle de médecins membres de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) a également mis en évidence les incertitudes concernant la place des différents facteurs de risque de contamination (70). Le rôle des chats était ainsi cité en premier. En revanche, le niveau de connaissance des autres facteurs de risque de contamination et des moyens de prévention était faible. Le niveau de connaissance des modes de contamination était associé au niveau d'éducation, à l'âge et à l'origine ethnique.

²⁵ Il s'agissait d'un échantillon aléatoire de 49 obstétriciens, 40 internistes et 13 médecins de famille.

► **Application des mesures de prévention primaire par les femmes enceintes**

Une seule étude française citée dans le rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* a évalué, en 1994, le degré d'application des mesures de prévention de la toxoplasmose par les femmes enceintes séronégatives en début de grossesse (3). Elles étaient seulement 17 % à avoir observé de façon satisfaisante ces mesures. Aucune association significative n'était retrouvée entre le degré d'application des mesures de prévention d'une part et l'âge, la parité ou la catégorie socio professionnelle d'autre part. En revanche, les comportements de prévention étaient associés au niveau de connaissances des femmes.

4.1.3 Quelle efficacité des programmes d'éducation pour la santé ?

L'efficacité des mesures ou programmes d'éducation pour la santé dans le cadre de la prévention primaire de la toxoplasmose au cours de la grossesse a fait l'objet d'une revue systématique par le groupe Eurotox (71). Quatre articles et deux travaux non publiés ont été inclus²⁶ dès lors qu'il s'agissait d'études comparatives évaluant l'effet de programmes d'éducation en santé sur les connaissances, les comportements des femmes enceintes et le taux d'infections toxoplasmiques. La méthodologie et les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 11 (72-77). L'étude française a fait l'objet d'un examen particulier.

²⁶ Représentant un total de quatre études.

Tableau 11. Études évaluant l'efficacité de programmes d'éducation en santé en matière de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse d'après Gollub *et al.* pour EUROTOXO, 2008 (71)

Étude	Schéma d'étude Environnement	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Carter <i>et al.</i> , 1989 (72) Canada	Essai contrôlé randomisé (randomisation au niveau des classes) Agence de santé publique dans l'Ontario offrant des cours prénatals	432 femmes enceintes ayant complété le questionnaire initial 285 femmes ayant complété le questionnaire post intervention (groupe intervention : 122 sujets / groupe contrôle : 163 sujets)	Module additionnel de 10 min délivré par des professionnels formés, au sein d'un programme standard d'une heure, comprenant un poster et 3 brochures	Connaissances Comportements auto déclarés	Changement dans le comportement d'hygiène du chat ($p < 0,05$) Pas de changement dans le comportement d'hygiène alimentaire ou personnelle	Manque possible de puissance Taux de pertues de vue importants mais non différentiels Echantillon défini de façon rétrospective à partir des sujets ayant complété les questionnaires initiaux et de suivi Nombre de femmes séronégatives non cité
Pawlowski <i>et al.</i> , 2001 (73) Pologne	Étude transversale répétée 4 services d'obstétrique de la région de Poznan sélectionnés de façon randomisée	4 311 femmes enceintes (période 1991- 1992) 1 246 femmes (1995-1996) 2 710 femmes (1997)	Activités éducatives dans le cadre des cours des collèges et lycées Formation d'infirmières pour les soins prénatals ambulatoires 2 brochures d'une et 15 pages pour les femmes enceintes Conférences médicales Discussions au sein de « clubs de femmes enceintes »	Connaissances Comportements Taux de femmes dépitées	Changement significatif du niveau des connaissances entre 1991 et 1997 (ainsi qu'entre 1996 et 1997 pour les mêmes femmes entre le prénatal et le <i>post- partum</i>) Comportements préventifs rapportés par plus de femmes (55 %) que niveaux élevés de connaissances (45 %) Taux de séroprévalence 44 %	Taux de refus de participation non cité Valeur de chaque élément de l'intervention difficile à apprécier Non-prise en compte de facteurs associés avec le niveau de connaissance (âge, niveau d'éducation, grossesse antérieure) dans l'analyse multivariée

Tableau 11. Études évaluant l'efficacité de programmes d'éducation en santé en matière de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse d'après Gollub *et al.* pour EUROTOXO, 2008 (71)

Étude	Schéma d'étude Environnement	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Foulon <i>et al.</i> , 2000 (74) Breugelmans <i>et al.</i> , 2004 (75) Belgique	Etude avant après (en 3 phases) Consultations externes d'une maternité universitaire à Bruxelles	Phase 1 : 2 986 femmes enceintes (1 403 séronégatives) Phase 2 : 8 300 femmes enceintes (3 605 séronégatives) Phase 3 : 16 541 femmes enceintes (8 492 séronégatives)	Phase 1 : pas de recommandations particulières Phase 2 : distribution d'une liste d'instructions écrites, expliquée par le médecin Phase 3 : distribution d'un feuillet détaillé expliqué par le médecin + discussion avec la sage femme au cours des consultations prénatales à mi grossesse	Taux de séroconversion	Phase 1 : 1,43 % Phase 2 : 0,53 % Phase 3 : 0,09 % Diminution du risque Phases 1-2 : 63 % (p=0,001) Phases 2-3 : 92 % (p<0,001)	Pas de groupe contrôle parallèle Pas de changement dans la séroprévalence à Bruxelles au cours de l'étude (≈50 %) mais baisse de l'incidence en Europe sur la même période
Nguyen, 2004 (76) Wallon <i>et al.</i> , 2006 (77) France	Essai contrôlé randomisé (en <i>cluster</i>) en double aveugle Maternités de 7 départements de la Région Rhône-Alpes	Groupe intervention : 1 953 femmes enceintes Groupe contrôle : 837 femmes enceintes	Distribution d'une brochure et d'une bande audio aux femmes enceintes Pas de formation spécifique des médecins	Connaissances Comportements auto déclarés Taux de séroconversion	Changements significatifs (mais faibles) du niveau de connaissances Pas d'association significative entre comportements et assignation à un groupe Pas de différence significative dans les taux de séroconversions	Manque possible de puissance pour la mise en évidence d'une différence significative au niveau des taux de séroconversion Intérêt uniquement porté aux comportements préventifs « parfaits » pouvant masquer des différences entre les groupes Taux de pertues de vue élevés et différentiels entre les groupes Échantillon défini de façon rétrospective à partir des sujets ayant complété les questionnaires initiaux et de suivi

► **Étude contrôlée, randomisée, multicentrique française**

L'essai contrôlé randomisé Évaluation du Risque, Information, Sensibilisation (ERIS) a évalué l'effet d'un programme prénatal d'éducation sur la toxoplasmose sur l'incidence des séroconversions en cours de grossesse, le niveau de connaissance, les attitudes et comportements de prévention des femmes enceintes (76). Menée en 1994 et 1995 dans sept départements de la région Rhône-Alpes, cette étude a concerné 5 023 femmes enceintes séronégatives recrutées durant le 1^{er} trimestre de la grossesse par l'intermédiaire de médecins généralistes et gynécologues obstétriciens. Une randomisation en grappes des centres participants était effectuée :

- dans le groupe intervention (n = 3 268), les femmes recrutées ont reçu un matériel audiovisuel éducatif comportant une information spécifique sur la toxoplasmose²⁷, en plus des conseils habituellement prodigués ;
- dans le groupe témoin (n = 1 755), les femmes incluses n'ont bénéficié d'aucune autre information que celle habituellement fournie par leur médecin.

L'analyse n'a pris en compte que les femmes ayant effectivement rempli les questionnaires initiaux et de suivi : 1 953 femmes sur 3 268 dans le groupe intervention (soit 60 %) et 837 femmes sur 1 755 dans le groupe témoin (soit 48 %). Par ailleurs, les changements de comportement au sein des deux groupes de femmes enceintes étaient évalués en comparant les comportements de respect total et absolu des mesures de prévention à des comportements plus hétérogènes (incluant un non respect ponctuel de ces mesures mais également le non respect absolu).

À l'inclusion, 92 % des femmes enceintes connaissaient le risque d'infection lié à la consommation de viande de bœuf mal cuite, 90 % le risque associé à la consommation de salade mal lavée et 82 % le risque lié à la manipulation de la litière d'un chat. En revanche, la prévention liée au lavage des mains après la manipulation de viande crue n'était connue que de 55 % des femmes. Par ailleurs, elles étaient 88 % à déclarer avoir lavé des légumes et des fruits destinés à être mangés crus. Mais parmi les 97 % ayant mangé au moins une fois de la viande, seules 55 % avaient toujours consommé cette viande bien cuite.

À la fin de l'étude, une amélioration significative mais faible du niveau de connaissance des femmes concernant la toxoplasmose et sa prévention a été constatée parmi celles :

- incluses dans le groupe intervention ;
- possédant une bonne connaissance de la maladie à l'inclusion ;
- ayant un niveau d'éducation supérieur au baccalauréat ou une profession intellectuelle ou intermédiaire.

En revanche, aucune association n'était mise en évidence entre les comportements de prévention et l'affectation à un groupe. Les modifications de comportements étaient associées au niveau de connaissance et aux attitudes en matière de prévention à l'inclusion. Enfin, la faible incidence des séroconversions au cours de la grossesse dans les deux groupes (13/2 591 dans le groupe intervention vs 4/1 358 dans le groupe témoin ; $p=0,35$) n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative selon le groupe d'affectation.

Au final, les rares études comparatives évaluant l'effet d'une intervention d'éducation pour la santé sur les connaissances, les comportements et le risque de séroconversion toxoplasmique au cours de la grossesse étaient confrontées à d'importants biais méthodologiques qui limitaient la portée des résultats obtenus. Sur les quatre études incluses, deux ne disposaient pas d'un groupe contrôle parallèle, ce qui ne permettait pas d'exclure l'influence d'autres facteurs non pris en compte : déclin de la prévalence de l'infection au cours du temps, changement dans les méthodes diagnostiques, augmentation de la connaissance des risques liés à la toxoplasmose au cours de la grossesse chez les

²⁷ Il s'agissait d'une brochure de 20 pages comprenant 4 pages d'informations sur la transmission de la toxoplasmose et sa prévention et d'une bande audio rapportant la conversation entre un médecin et sa patiente et les questions le plus fréquemment posées sur le sujet.

femmes indépendamment de la prise en charge prénatale. De même, les deux études contrôlées randomisées ont recouru à des modalités de recrutement et de randomisation des femmes enceintes qui limitaient les conclusions qui pouvaient être tirées des résultats obtenus. En effet, seules ont été prises en compte dans l'analyse les femmes ayant répondu au questionnaire aux deux temps du suivi. Le maintien de la comparabilité initiale des deux groupes n'était donc pas assuré en raison des taux de pertes de vue différentiels, ce qui réduisait les bénéfices de la randomisation. Enfin, d'importants facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte.

Pour toutes ces raisons, les résultats des études incluses ne peuvent être interprétés que comme fournissant des éléments préliminaires suggérant l'intérêt des programmes d'éducation pour la santé en matière de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse. Le manque de preuves solides a incité les auteurs de la revue systématique à recommander la mise en œuvre d'un essai contrôlé randomisé :

- évaluant l'efficacité de techniques comportementales d'éducation pour la santé ;
- sur une population de femmes enceintes à haut risque d'infection toxoplasmique ;
- dans une zone où la prévalence et l'incidence de la toxoplasmose seraient élevées ;
- et idéalement en l'absence de toute autre mesure de prévention de la toxoplasmose congénitale.

4.2 Prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection toxoplasmique récente

4.2.1 Principes généraux

Bien que certaines de ses modalités restent soumises à une certaine variabilité, la prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection toxoplasmique récente repose sur deux axes principaux : la recherche d'une contamination fœtale et l'appréciation du degré de sévérité de cette atteinte d'une part et la mise en œuvre d'un traitement prénatal d'autre part.

4.2.2 Diagnostic prénatal de l'infection fœtale

Une fois l'infection maternelle diagnostiquée et datée, il convient de déterminer s'il existe une atteinte fœtale.

Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale peut être réalisé en période anténatale, à la naissance et par un suivi de l'enfant (3).

Le diagnostic prénatal, proposé en cas de séroconversion maternelle ou de suspicion d'infection en cours de grossesse, a pour objectifs de déterminer l'existence d'une contamination fœtale et d'apprécier le degré d'atteinte du fœtus. Il repose sur la mise en évidence du toxoplasme dans le liquide amniotique par des techniques de biologie moléculaire et d'inoculation à la souris. Par ailleurs une surveillance échographique permet de rechercher des signes évocateurs.

À la naissance, la mise en évidence du toxoplasme dans le placenta et le sang de cordon par des techniques de biologie moléculaire et d'inoculation à la souris est associée à des techniques sérologiques par détection d'anticorps synthétisés par l'enfant.

Enfin, même en cas de négativité du bilan à la naissance, une surveillance sérologique chez l'enfant est poursuivie au cours des premiers mois de vie, jusqu'à négativation sérologique.

► Techniques de détection directe

Méthodes de biologie moléculaire

Le diagnostic prénatal de la toxoplasmose a connu d'importantes évolutions grâce à l'introduction des techniques de biologie moléculaire, en particulier la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR, appliquée à des prélèvements de liquide amniotique à partir de la 18^e SA (et 4 semaines après la séroconversion) (33,34). La PCR peut également

être réalisée à partir de prélèvements de placenta ou de sang de cordon dans le cadre du diagnostic de la toxoplasmose congénitale à la naissance.

Le gène B1, répété 35 fois dans le génome du toxoplasme, et la séquence Rep 529 sont généralement choisis comme cible de l'amplification génique. Cependant, chaque laboratoire applique sa propre technique. Aucune trousse commercialisée n'est disponible actuellement en France.

Si la PCR présente de bonnes performances, elle est confrontée à certaines difficultés techniques, en particulier au risque de contamination des échantillons par les produits d'amplifications antérieures, ce qui impose une organisation adaptée du laboratoire.

Depuis quelques années, l'utilisation d'une technique de PCR quantitative en temps réel se développe, permettant la détection rapide de produits d'amplification et l'hybridation des sondes spécifiques en moins de 2 heures (59). Elle réduit le risque de contamination en éliminant le besoin de manipuler les produits d'amplification et permet la quantification de l'ADN présent dans les échantillons par comparaison avec une gamme étalon. Par ailleurs, le choix des sondes et des amorces étant plus limité, la diminution du nombre de protocoles d'amplification efficace devrait réduire l'hétérogénéité des résultats constatée avec la PCR qualitative. Plusieurs équipes ont développé et évalué des protocoles de PCR quantitative pour la détection du toxoplasme (78) : les résultats des premières études apparaissent prometteurs et permettent d'identifier les séquences cibles préférentielles (séquence du gène B1 et séquence RE de 529 pb). Une étude montre que la PCR quantitative réalisée avec la séquence RE est plus sensible que celle effectuée avec le gène B1 (79). Il reste cependant à démontrer la valeur pronostique de la charge parasitaire dans le cadre du diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale²⁸ et à déterminer les conséquences de l'utilisation d'une telle technique sur la prise en charge clinique des patientes présentant une séroconversion en cours de grossesse.

Inoculation à la souris

La technique d'isolement du toxoplasme par inoculation à la souris reste la méthode diagnostique de référence (33,34). Après inoculation des prélèvements pathologiques aux souris, le développement d'une infection ne peut le plus souvent être mis en évidence qu'après 3 à 4 semaines par la détection d'anticorps spécifiques et confirmé par la découverte de kystes dans leur cerveau. Si l'inoculation à la souris fournit donc des résultats tardifs, elle présente l'avantage d'une bonne sensibilité et d'une excellente spécificité. Elle permet ainsi de confirmer les résultats obtenus par les techniques de biologie moléculaire. Elle permet en outre d'isoler les souches et de les conserver dans un but de recherche épidémiologique.

Examen direct

La détection directe du toxoplasme par coloration de *May Grunwald Giemsa* ou par immunofluorescence peut être réalisée à partir de liquide amniotique ou de biopsies diverses (33). Cependant, elle manque de sensibilité en raison du faible nombre de toxoplasmes présents. Elle n'est pas pratiquée en routine.

Culture cellulaire

La culture est effectuée sur des cellules fibroblastiques (type MRC5) (3). Mais si cette technique est relativement rapide (3 à 5 jours), sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et de la biologie moléculaire. Elle est actuellement abandonnée.

► Performances des techniques de diagnostic prénatal de l'infection fœtale

Une synthèse des performances des techniques de diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale est présentée. Elle est issue de la revue systématique effectuée sur la période 1985-2005 dans le cadre du projet Eurotox (62).

²⁸ Selon Romand *et al.*, il semble exister une corrélation entre la charge parasitaire et la sévérité de l'atteinte fœtale (80).

Treize études prospectives ont été incluses, dont trois étaient multicentriques. Seules cinq études avaient un score de qualité supérieur à 2²⁹. Parmi les études de qualité méthodologique faible, toutes utilisaient plusieurs tests de référence, six études étaient confrontées à un biais de sélection avec un taux de perdus de vue élevé ou l'absence d'information sur le suivi et quatre à un biais d'incorporation ou de classification.

La sensibilité de la PCR qualitative était comprise entre 64 % et 82 % dans les études de bonne qualité méthodologique (69 % à 71 % dans l'étude avec les effectifs les plus importants). Elle augmentait en fonction de l'âge gestationnel au moment de la séroconversion mais n'était pas influencée par le traitement prénatal. La spécificité variait entre 93 % et 100 % (96 % à 99 % dans l'étude avec les effectifs les plus importants). En combinant la PCR avec la technique d'isolement du toxoplasme par inoculation à la souris, les performances atteignaient 91 % à 94 % pour la sensibilité et 97 % à 99 % pour la spécificité.

Une étude prospective récente réalisée par Thalib *et al.* dans 9 centres européens dont 7 centres français et incluse dans la revue systématique Eurotoxo a évalué les performances diagnostiques de la PCR qualitative sur liquide amniotique en fonction de plusieurs paramètres cliniques, en particulier l'âge gestationnel au moment de la séroconversion maternelle et l'existence d'un traitement prénatal (81). Les résultats de cette étude bien construite et conduite sur le plan méthodologique et portant sur 678 enfants nés vivants sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12. Performances de la PCR qualitative sur liquide amniotique pour le DPN de la toxoplasmose congénitale en fonction de l'âge gestationnel d'après Thalib *et al.*, 2005 (81)

Terme à la séroconversion	Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	RV positif (IC 95 %)	RV négatif (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)
0-14 SA	33 % [7-70]	99 % [98-100]	116 [13,32-1010]	0,67 [0,42-1,06]	75 % [22-98]	98 % [96-99]
15-27 SA	80 % [47-85]	97 % [92-99]	24,77 [10,34-59,36]	0,20 [0,11-0,36]	88 % [74-96]	94 % [89-97]
≥ 28 SA	68 % [66-81]	91 % [57-99]	7,48 [1,13-49,42]	0,35 [0,19-0,64]	94 % [71-99]	56 % [31-78]
Total	71 % [61-81]	98 % [97-99]	52,21 [24,69-110,4]	0,29 [0,21-0,41]	89 % [78-95]	96 % [93-97]

RV : rapport de vraisemblance ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; DPN : diagnostic prénatal ; SA : semaine d'aménorrhée

Au final, la détection de l'ADN du toxoplasme par PCR qualitative sur liquide amniotique constitue un outil essentiel dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale, grâce à des performances qui peuvent être considérées comme bonnes, notamment entre 15 et 27 SA. La grande diversité des protocoles utilisés par les laboratoires conduit cependant à une grande hétérogénéité des résultats selon les centres (78) : Pelloux a ainsi conclu à la nécessité d'un contrôle de qualité externe pour tous les laboratoires utilisant la PCR dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (82).

4.2.3 Performance diagnostique et pronostique de l'échographie fœtale

Une surveillance échographique régulière en cours de grossesse vise à rechercher des signes évocateurs de toxoplasmose congénitale (35,59) :

- dilatation des ventricules cérébraux ;
- hépatomégalie ;
- ascite ;

²⁹ Le score de qualité était construit à partir de 4 items : représentativité de la population ciblée, taux de pertes de vue acceptable, qualité du test de référence, procédure d'aveugle.

- calcifications intracrâniennes ;
- retard de croissance intra utérin.

Les lésions le plus fréquemment retrouvées à l'échographie sont les atteintes cérébrales (83) : les dilatations ventriculaires sont habituellement bilatérales et symétriques et peuvent apparaître en l'espace de quelques jours à partir des cornes occipitales ; les calcifications intracrâniennes, correspondant à des foyers de nécrose, parfois peu calcifiés, sont souvent plus difficiles à visualiser. Une toxoplasmose congénitale peut également être associée à des images intestinales hyperdenses, une augmentation de l'épaisseur du placenta, des hyperdensités intra hépatiques, une hépatomégalie, une ascite ou un épanchement pleural ou péricardique. Les anomalies échographiques peuvent être confirmées ou précisées par une IRM cérébrale fœtale.

Cependant l'absence d'anomalies échographiques ne permet pas d'exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale.

Aucune étude spécifique n'a été retrouvée évaluant les performances de l'échographie fœtale pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale ou mesurant la valeur pronostique des signes échographiques³⁰. Cependant il semble que la valeur prédictive négative de l'échographie fœtale soit excellente au vu des quelques études disponibles.

Ainsi dans une étude prospective non contrôlée réalisée par Berrebi *et al.* et portant sur 163 femmes enceintes ayant séroconverti entre 8 et 26 SA et ayant bénéficié d'un traitement prénatal, les 27 enfants infectés nés vivants et pour lesquels la surveillance échographique bihebdomadaire n'avait pas révélé d'hydrocéphalie étaient asymptomatiques et avaient un développement psychomoteur normal à la dernière consultation de suivi (entre 15 et 71 mois) (84). Berrebi *et al.* ont évalué plus récemment le pronostic clinique postnatal en cas d'infection toxoplasmique fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse et en l'absence de signe échographique au cours de la surveillance prénatale (85). Parmi les 36 enfants infectés recrutés dans 12 centres français et suivis sur une durée moyenne de 50 mois, 8 présentaient des signes cliniques de toxoplasmose congénitale : 7 enfants avaient une chorioretinite et/ou une dilatation ventriculaire modérée avec développement psychomoteur normal ; 1 seul présentait une toxoplasmose congénitale sévère (avec chorioretinite bilatérale, convulsions et retard psychomoteur).

Bien que ces résultats doivent être interprétés avec prudence dès lors qu'ils sont issus d'études prospectives ou rétrospectives non contrôlées soumises notamment à des biais d'information, ils mettent en évidence l'évolution le plus souvent favorable de la toxoplasmose congénitale, même en cas d'infection au cours du premier trimestre de la grossesse, en l'absence d'anomalie échographique et dans le cadre de la prise en charge thérapeutique actuelle.

4.2.4 Le traitement prénatal

► Hypothèses logiques

En cas de survenue d'une toxoplasmose en cours de grossesse, le traitement a deux objectifs (3) : d'une part réduire le risque de transmission materno fœtale et d'autre part limiter les conséquences d'une atteinte fœtale.

Un traitement prénatal est entrepris dès le diagnostic d'une infection maternelle en cours de grossesse et avant même qu'une infection fœtale ne soit prouvée. En cas de toxoplasmose congénitale, le traitement est poursuivi après la naissance sur une période prolongée dans le but de réduire la fréquence et la gravité des complications neurologiques et ophtalmologiques.

Deux hypothèses logiques fondent ainsi la stratégie thérapeutique actuelle en cas d'infection toxoplasmique maternelle. La première repose sur le concept de « time lag » (86) : l'infection

³⁰ Dans l'étude de Kieffer *et al.* citée plus haut, la survenue d'une rétinocoroïdite au cours des 2 premières années de vie était cependant associée à la présence de calcifications cérébrales à l'échographie à la naissance chez des enfants traités pour une toxoplasmose congénitale (HR =4,3 IC 95 % [1,9-10]) (48).

placentaire au cours de la phase de parasitémie et le passage du parasite dans la circulation fœtale surviendraient plusieurs semaines après la contamination maternelle. L'existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'atteinte placentaire et fœtale permettrait la mise en œuvre d'un traitement afin de réduire le risque de transmission materno fœtale du parasite. Selon la seconde hypothèse, l'instauration d'un traitement antibiotique prénatal précocement permettrait de limiter les conséquences d'une atteinte fœtale en réduisant le nombre de parasites dans les tissus du fœtus ou le liquide amniotique.

► Efficacité

Synthèse des connaissances

Une synthèse des connaissances concernant l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale est proposée, fondée à titre principal sur la méta-analyse réalisée dans le cadre du projet Eurotox (87).

Une revue systématique avait été publiée en 1999 (dans le BMJ) et 2000 (dans la base *Cochrane*), avec l'objectif d'évaluer l'efficacité du traitement prénatal sur le risque de transmission materno fœtale et sur le degré de l'atteinte fœtale (88,89). Elle relevait l'absence d'essais contrôlés randomisés et constatait l'inconsistance des résultats des études contrôlées et la non comparabilité des groupes traités et témoins.

Le groupe Syrocot (*Systematic review on congenital toxoplasmosis*) a donc réalisé une méta-analyse sur données individuelles afin d'évaluer l'effet des modalités de mise en œuvre du traitement prénatal (moment d'instauration et type de traitement) sur le risque de toxoplasmose congénitale et ses manifestations cliniques chez l'enfant avant 1 an (87). Étaient incluses toutes les études de cohorte de femmes chez qui une infection toxoplasmique avait été diagnostiquée au cours de la grossesse dans le cadre d'un dépistage systématique et dans lesquelles certaines données étaient recueillies³¹. Pour l'analyse de l'effet du traitement sur les conséquences cliniques chez l'enfant, les études reposant sur un dépistage néonatal ont également été retenues si au moins un examen ophtalmoscopique ou d'imagerie intracrânienne avait été réalisé au cours de la première année de vie. La recherche bibliographique a porté sur la période 1985 à 2005.

L'analyse des effets du traitement prénatal a exclu les femmes qui avaient bénéficié d'un diagnostic prénatal ou avaient débuté le traitement avant le diagnostic de séroconversion afin d'éviter un biais de sélection lié aux cas orientés. Était comparé l'effet de différents moments d'instauration du traitement (intervalles de temps entre la séroconversion et l'initiation du traitement) et de cinq stratégies thérapeutiques (pas de traitement, spiramycine seule débutée dans les 5 semaines, spiramycine débutée 5 semaines ou plus après la séroconversion, pyriméthamine-sulfonamides et spiramycine suivie de pyriméthamine-sulfonamides) sur la transmission materno fœtale et sur le risque de manifestations cliniques chez l'enfant (lésions oculaires, intracrâniennes). L'âge gestationnel au moment de la séroconversion a été pris en compte dans l'ensemble des analyses³².

Au final, aucun essai contrôlé randomisé n'a été retrouvé. Vingt-six cohortes européennes ont été incluses dans la revue, correspondant à 1 745 femmes enceintes infectées et 691 nouveau nés vivants infectés. Après l'exclusion de 24 femmes qui avaient débuté le traitement avant la date documentée de séroconversion, le taux de transmission materno fœtale en fonction de l'âge gestationnel à la séroconversion a été estimé à 15 % [IC 95 % : 13-17] à 13 SA, 44 % [IC 95 % : 40-47] à 26 SA et 71 % [IC 95 % : 66-76] à 36 SA.

³¹ Date de prélèvement du dernier test sérologique de dépistage négatif et du premier test positif, date de début du traitement, date de l'accouchement ou des dernières règles, statut infectieux sur la base de tests sérologiques après l'âge de 11 mois.

³² Les autres facteurs d'ajustement incluaient la latitude du centre d'étude et la période d'étude.

Les analyses principales ont concerné 1 438 femmes enceintes infectées traitées durant leur grossesse (issues de 18 cohortes) et 398 nouveau nés. Le risque de transmission materno fœtale diminuait en fonction du délai d'initiation du traitement (OR=0,94 par semaine [IC 95 % : 0,90-0,98] ; référence = femmes traitées plus de 8 semaines après la séroconversion). Par rapport aux femmes traitées plus de 8 semaines après la séroconversion, celles ayant bénéficié d'un traitement plus précoce avaient un risque de transmission materno fœtale plus faible, en particulier en cas d'initiation du traitement prénatal dans les 3 premières semaines. Le type de traitement n'avait en revanche pas d'effet sur le risque de transmission.

Les risques de manifestations cliniques chez l'enfant ne différaient pas de façon significative selon qu'un traitement prénatal avait été mis en place ou non. Aucune différence n'était retrouvée en fonction du type de traitement, sauf en ce qui concerne les enfants de mères traitées par spiramycine suivie de pyriméthamine-sulfonamides qui avaient un risque plus élevé de manifestations cliniques qu'en cas de traitement par pyriméthamine-sulfonamides seuls (ce dernier résultat pouvant correspondre à un biais d'indication). Le délai d'initiation du traitement ne modifiait pas non plus le risque de manifestations cliniques.

Les auteurs de cette méta analyse soulignaient la difficulté d'une conclusion ferme à partir des résultats obtenus, la mise en évidence d'un faible effet protecteur du traitement prénatal débuté précocement après la séroconversion par rapport à la transmission materno fœtale pouvant être liée à des facteurs confondants. Ils insistaient sur l'intérêt d'un large essai contrôlé randomisé, seul capable de répondre à la question des bénéfices cliniques du traitement prénatal (87).

Limites des études observationnelles

La limite principale de la méta analyse réalisée dans le cadre du projet Eurotox réside dans les limites méthodologiques des études observationnelles incluses. Le groupe Syrocot a en effet relevé sept types de biais pouvant affecter ces études (90) :

- Biais de sélection
 - Le choix du groupe de référence influence la validité des estimations de l'effet du traitement ainsi que la généralisation des résultats. Les sujets témoins devraient ainsi être comparables aux sujets traités en ce qui concerne les principaux facteurs prédictifs de survenue de la maladie.
 - Dans le cas de la toxoplasmose congénitale, l'inclusion de femmes orientées vers un centre de référence pour tests sérologiques sur la base d'un diagnostic prénatal tendra à introduire une erreur systématique dans l'estimation de l'effet du traitement (surestimation ou sous estimation selon qu'elles auront été considérées comme traitées ou non).
- Biais d'indication
 - Un tel biais survient dans le cas où un traitement est prescrit pour des motifs liés au critère de jugement.
 - Dans le cas de la toxoplasmose congénitale, l'instauration d'un traitement par spiramycine suivie de pyriméthamine-sulfonamides peut être associée à des effets négatifs dès lors que ce traitement est souvent prescrit quand on considère que le fœtus a un risque élevé d'être infecté.
- Biais de confusion lié à l'âge gestationnel à la séroconversion
 - L'âge gestationnel au moment de la séroconversion étant un facteur associé au risque de transmission materno fœtale, l'estimation de l'effet du traitement sera biaisée en l'absence d'ajustement sur ce facteur.
- Biais dû à la détermination de l'âge gestationnel à la séroconversion
 - Il est parfois difficile de déterminer avec précision le moment de survenue de la séroconversion maternelle au cours de la grossesse.
 - L'absence de prise en compte de cette incertitude sur l'âge gestationnel à la séroconversion dans un modèle explicatif de l'effet du traitement aboutira à des estimations biaisées.
- Erreurs de classification

- Des erreurs dans la mesure du critère de jugement (présence ou absence d'une toxoplasmose congénitale par exemple) exposent à des biais de classification (différentielle ou non différentielle).
- Dans le cas de la toxoplasmose congénitale, des biais de classification différentielle peuvent intervenir dès lors que les enfants qui ont le moins bon pronostic (fœtus infectés au début de la grossesse) auront une probabilité plus importante d'être suivis et traités en périodes pré et postnatale.
- Biais d'attrition
 - Un biais d'attrition survient en cas de perte de vue de certains sujets. Lorsque la durée du suivi varie en fonction du type de traitement, l'estimation de l'effet du traitement peut être biaisée.

Au final, si de nombreuses études de cohorte ont été publiées depuis 1985 dans ce domaine, elles sont confrontées à des biais importants qui limitent la portée de leurs résultats. Seul un essai contrôlé randomisé permettra d'apporter une réponse définitive à la question de l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale. Un projet de recherche, sous la direction du Pr Laurent Mandelbrot, chef du service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Louis-Mourier, a été soumis dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2009. Cet essai contrôlé, randomisé, sans insu, en deux groupes parallèles, a pour objectif principal de comparer l'efficacité et la tolérance de pyriméthamine + sulfadiazine vs spiramycine après séroconversion maternelle pendant la grossesse pour réduire le taux de transmissions à l'enfant de *Toxoplasma gondii*.

4.2.5 Sécurité de la démarche diagnostique et thérapeutique

► Sécurité du DPN et conséquences psychologiques

La démarche de dépistage et de diagnostic prénatal peut être associée à deux catégories d'effets indésirables : les effets indésirables liés à la technique de prélèvement fœtal dans le cadre du DPN (amniocentèse) et les conséquences psychologiques du dépistage prénatal. Une revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre du projet Eurotox a concerné ces deux aspects (91). Elle a inclus toutes les études pertinentes publiées jusqu'en mai 2005. En l'absence d'études spécifiques évaluant les conséquences psychologiques du dépistage prénatal de la toxoplasmose congénitale, la revue de la littérature a retenu les études publiées sur le sujet dans le contexte du dépistage prénatal de la trisomie 21. En effet, même si les contextes diffèrent, les auteurs ont considéré que des problématiques similaires pouvaient être rencontrées. Les résultats des études présentées doivent cependant être interprétés avec précaution.

Sécurité de l'amniocentèse

Le DPN d'une atteinte fœtale en cas de séroconversion maternelle en cours de grossesse implique le recours à des techniques de prélèvement fœtal, à titre principal l'amniocentèse. Cette amniocentèse étant réalisée à partir de la 18^e SA, seuls les risques associés au prélèvement de liquide amniotique au cours du 2^e trimestre de la grossesse sont évoqués³³. Le principal risque associé à cet examen est le risque de perte fœtale ou d'accouchement prématuré après 22 SA.

Risque de perte fœtale

Un seul essai contrôlé randomisé, publié en 1986 (92), a évalué les risques de perte fœtale associés à l'amniocentèse, dans une population de femmes enceintes à bas risque âgées de 25 à 34 ans. Le taux de perte fœtale a été estimé à 1,0 % [IC 95 % : 0,3-1,5] en comparaison avec le groupe contrôle.

Plus récemment, Seeds (93) a réalisé une méta analyse à partir des données d'environ 70 000 amniocentèses issues d'études contrôlées et non contrôlées. Étaient considérées

³³ À l'exclusion de l'amniocentèse précoce.

toutes les pertes fœtales survenant entre le prélèvement amniotique et 28 SA. Le taux de perte fœtale était estimé à 0,6 % [IC 95 % : 0,31-0,90] lorsque n'étaient retenues que les études contrôlées avec guidage échographique de l'amniocentèse et à 0,33 % [IC 95 % : 0,09-0,56] lorsque toutes les études étaient considérées. Il convient d'ajouter à ce chiffre le taux de pertes fœtales spontanées (estimé à 1,08 % chez les sujets témoins) pour obtenir le taux de pertes fœtales total.

Risques infectieux

D'après la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), le risque infectieux au moment de l'amniocentèse (chorio amnionite voire septicémie) est estimé entre 1 et 2 pour 3 000 interventions (94). Entre 10 % et 50 % des pertes fœtales se produisant après l'amniocentèse seraient liées à des infections minimales, au moment de l'intervention, accompagnées d'une élévation des taux de cytokines dans le liquide amniotique (94).

Une infection peut être liée à une effraction accidentelle de l'intestin, à une contamination par des micro organismes présents sur la peau ou sur la sonde ou le gel d'échographie (95). Le respect des règles d'hygiène est donc essentiel.

Risques pour le fœtus

Selon la SOGC, des préjudices corporels graves par piqûre d'aiguille de prélèvement seraient rarement infligés au fœtus au moment de l'amniocentèse, qu'elle soit, ou non, guidée par échographie (hémorragies, lésions abdominales, oculaires ou intracrâniennes, mort fœtale) (94). Les blessures le plus fréquemment associées à l'amniocentèse correspondent à des cicatrices cutanées ou des fossettes.

Il existe également un risque d'allo immunisation fœto maternelle, dont la prévention repose sur l'administration d'immunoglobulines au moment de la procédure chez les femmes Rh négatif.

Par ailleurs, une étude danoise a rapporté une augmentation du risque de syndrome de détresse respiratoire du nouveau né après amniocentèse (1,8 % contre 0,8 % dans le groupe contrôle) (92).

Enfin, la réalisation d'un prélèvement fœtal après 20 SA pourrait être associée à une augmentation du risque de prématurité.

Complications mineures

D'après la SOGC, sont considérés comme complications mineures de l'amniocentèse : la fuite de liquide amniotique, les saignements, les contractions utérines et les douleurs abdominales. Ces complications se produiraient à la suite de 1 % à 5 % des interventions et seraient généralement spontanément résolutive (94).

Facteurs associés aux complications de l'amniocentèse

Plusieurs facteurs associés à la survenue des complications de l'amniocentèse ont été mis en évidence. Certains sont liés à la procédure elle-même : nombre de placements de l'aiguille, prélèvement de liquide hémorragique ou trouble, positionnement transplacentaire de l'aiguille³⁴. D'autres sont liés aux antécédents obstétricaux et aux caractéristiques cliniques des femmes : âge maternel élevé, antécédent de 3 ou plus interruptions de grossesse, fausse couche du 2^e trimestre, hémorragie, fuite de liquide amniotique ou rupture des membranes au cours d'une grossesse antérieure.

D'après les travaux du *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) au Royaume Uni en 2005 (95), les études sur la survenue de complications (pertes fœtales en particulier) en fonction de l'expérience des professionnels après la réalisation d'une amniocentèse posent un certain nombre de problèmes d'interprétation en raison de biais (il s'agit essentiellement d'études descriptives) et étant donné l'évolution des techniques. Ainsi, s'il est possible de dire que des opérateurs très entraînés auraient un meilleur taux de réussite avec un risque plus faible de pertes fœtales, il n'est pas possible de définir des

³⁴ Pour certaines études seulement.

seuils annuels de procédures à réaliser pour lesquels les compétences seraient acquises et/ou maintenues.

Le RCOG recommande donc une formation adaptée avant la réalisation d'amniocentèses ou de choriocentèses (grade B) et l'évaluation des compétences par le moyen d'audits de pratiques (accord professionnel) (95).

Effets secondaires psychologiques du dépistage et du diagnostic prénatal

Le dépistage et le diagnostic prénatal sont associés, dans la littérature portant sur le dépistage de la trisomie 21, à divers effets secondaires psychologiques le plus souvent négatifs (anxiété principalement) mais aussi positifs (réassurance) (91).

Dans le cas de la toxoplasmose congénitale, une anxiété importante et parfois non justifiée peut être générée par le processus de dépistage et de diagnostic prénatal. Ainsi la datation de la contamination maternelle est parfois délicate lorsque des IgG et des IgM spécifiques sont détectées sur le premier prélèvement sérique réalisé en début de grossesse. Or l'acquisition de l'infection avant la conception élimine tout risque de toxoplasmose congénitale³⁵. De même, la répétition des tests sérologiques au cours du suivi des femmes enceintes séronégatives expose à un risque statistique plus élevé de faux positifs. Par ailleurs dans le cas où un diagnostic d'infection fœtale est établi, une incertitude demeure concernant le pronostic. Si le diagnostic d'infection fœtale est négatif, un diagnostic définitif excluant une toxoplasmose congénitale ne pourra être posé qu'après négativation des sérologies au cours des premiers mois de vie.

Si la littérature a analysé principalement les effets délétères du dépistage, il convient de préciser qu'il existe aussi des conséquences positives du dépistage : la réassurance des femmes sur la santé de leur enfant lorsque le dépistage est négatif, la possibilité de prendre des décisions éclairées sur l'issue de la grossesse et la préparation à l'issue de la grossesse quelle qu'elle soit.

Les études réalisées dans le contexte du dépistage de la trisomie 21 ont identifié différents effets psychologiques délétères associés aux résultats du dépistage prénatal et à la procédure d'amniocentèse.

L'impact psychologique d'un résultat faux positif a en particulier fait l'objet de plusieurs évaluations. Les femmes ayant reçu un résultat initialement positif avaient un niveau d'anxiété plus élevé que les femmes ayant reçu un résultat négatif ainsi que des attitudes plus négatives vis à vis de la grossesse et de leur enfant. En cas de résultat négatif du DPN, l'anxiété reviendrait à son niveau initial mais ce résultat n'a pas été retrouvé dans toutes les études.

La réalisation de l'amniocentèse génère également une anxiété importante.

Les études recensées sont cependant peu explicites sur le niveau d'information qui a été donné aux femmes au moment du dépistage de sorte qu'il est difficile de tirer des conclusions fermes.

Une seule étude a évalué les conséquences psychologiques d'un résultat faux négatif sur les parents. Hall *et al.* (96) ont comparé le niveau d'adaptation de trois groupes de parents dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 179 familles d'enfants atteints de trisomie 21. Parmi elles : 86 avaient eu un résultat faux négatif lors du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre, 59 ne s'étaient pas vu offrir le dépistage et 34 avaient refusé d'y participer.

Les résultats ont révélé un « stress » significativement plus important chez les mères ayant eu un résultat faux négatif et des attitudes plus négatives envers leurs enfants que les autres femmes dans les premiers mois de la naissance. Globalement, les parents ayant reçu un résultat faux négatif avaient plus de difficultés à s'adapter à leur situation lors de la naissance de l'enfant atteint. Toutefois 2 à 6 ans après la naissance de l'enfant, cet effet négatif était très modéré.

³⁵ Des exceptions ont néanmoins été rapportées.

Enfin, l'analyse de la littérature met en évidence les bénéfices psychologiques associés à la fourniture d'une information claire et adaptée et d'un soutien émotionnel avant et au décours du dépistage. Celle-ci permettrait de réduire les niveaux d'anxiété et faciliterait un choix éclairé concernant l'issue de la grossesse. Cependant, en raison des incertitudes persistantes concernant le dépistage et le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale, la délivrance d'une information adaptée est confrontée à des difficultés certaines.

Au final, le dépistage prénatal de la toxoplasmose congénitale peut être associé à certaines réactions psychologiques négatives, notamment à une anxiété. Ces effets secondaires négatifs peuvent néanmoins être réduits par la fourniture d'une information adaptée, tâche qui peut se révéler difficile dans le cas de la toxoplasmose congénitale. Ces conclusions se fondent cependant sur des données peu nombreuses pour le cas de la toxoplasmose congénitale.

► Effets indésirables des traitements

Dans le cadre du traitement prénatal, le choix des molécules repose d'une part sur leur action sur *T. gondii* et leurs propriétés pharmacocinétiques et dynamiques et d'autre part sur leur profil de tolérance (3). Les médicaments reconnus actifs à l'heure actuelle sur le toxoplasme comprennent les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique (pyriméthamine, sulfadiazine et sulfadoxine) et les macrolides (spiramycine).

Une revue de la littérature dont l'objectif était d'évaluer les effets secondaires associés à ces quatre molécules a été réalisée dans le cadre du projet Eurotox (97). Elle s'est fondée sur l'ensemble des données disponibles en 2005 dans les bases de données bibliographiques spécifiques (Reporisk®), le système français de pharmacovigilance, les études portant sur l'efficacité du traitement postnatal et quelques sources complémentaires proposées par des experts.

Au final, seule la spiramycine peut être utilisée au 1^{er} trimestre de la grossesse en raison de l'effet tératogène des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique en début de gestation. Ces derniers sont par ailleurs à l'origine d'effets indésirables hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie), justifiant l'administration systématique d'acide folinique et/ou des réactions d'hypersensibilité (rash cutané, épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson). Cependant, la fréquence de certains de ces effets indésirables reste mal connue, en particulier les torsades de pointe pour la spiramycine, les réactions d'hypersensibilité dans le cas des sulfonamides ainsi que les effets hématologiques et la tératogénicité en ce qui concerne la pyriméthamine.

Le résumé des caractéristiques du produit concernant l'utilisation de chacune de ces molécules au cours de la grossesse est rappelé dans l'annexe 4.

Synthèse générale sur le 4^e critère

Trois types d'intervention peuvent être envisagés en fonction des résultats du dépistage sérologique maternel.

L'identification des facteurs de risque alimentaires et comportementaux de contamination par le toxoplasme permet d'envisager l'élaboration et la diffusion de recommandations de prévention primaire auprès des femmes enceintes séronégatives. Si actuellement seuls des éléments préliminaires suggèrent l'efficacité des programmes d'éducation pour la santé en matière de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse, une information adaptée des femmes avant la conception et au cours de la grossesse par les différents professionnels de santé impliqués dans le champ de la périnatalité apparaît essentielle. Les mesures de prévention primaire identifiées par le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa doivent constituer le cœur des recommandations en direction des femmes enceintes. Elles devraient également être rappelées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la périnatalité.

La stratégie de prise en charge en cas de séroconversion maternelle en cours de grossesse implique le recours au diagnostic prénatal, afin de déterminer l'existence d'une contamination fœtale et d'apprécier le degré d'atteinte du fœtus. La démarche diagnostique repose d'une part sur le recours à des techniques de biologie moléculaire et d'inoculation à la souris après prélèvement de liquide amniotique (à partir de 18 SA et 4 semaines au moins après la date d'infection) et d'autre part sur une surveillance échographique à la recherche de signes évocateurs. En combinant la PCR avec la technique d'isolement du toxoplasme par inoculation à la souris, les performances diagnostiques apparaissent très bonnes. Les performances de l'échographie fœtale pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale et la valeur pronostique des signes échographiques sont, quant à elles, mal connues. Cependant en l'absence d'anomalie échographique, même en cas d'infection au cours du premier trimestre de la grossesse, les données disponibles mettent en évidence l'évolution le plus souvent favorable de la toxoplasmose congénitale, dans le cadre de la prise en charge actuelle. Enfin, même en cas de négativité du diagnostic à la naissance, une surveillance sérologique chez l'enfant doit être poursuivie jusqu'à négativation des sérologies. En cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse, un traitement est actuellement proposé afin d'une part de réduire le risque de transmission materno fœtale et d'autre part de limiter les conséquences d'une atteinte fœtale. Cependant, de nombreuses incertitudes persistent actuellement concernant l'efficacité d'une telle intervention et ses modalités. Si un faible effet protecteur du traitement prénatal débuté précocement après la séroconversion a été mis en évidence par

rapport à la transmission materno fœtale, seul un large essai contrôlé randomisé s'avérera capable de répondre à la question des bénéfices cliniques du traitement prénatal.

Enfin, comme pour toute démarche de diagnostic prénatal, il convient de tenir compte des événements indésirables liés aux techniques de prélèvement fœtal utilisées (perte fœtale principalement) ainsi que des effets indésirables associés aux traitements médicamenteux, en particulier aux inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique.

5 Mise en œuvre du programme de dépistage

Afin d'évaluer la mise en œuvre du programme de dépistage prénatal de la toxoplasmose, une description des pratiques actuelles de dépistage en France et en Europe est proposée dans un premier temps. Le coût du programme de dépistage a également été analysé. Une synthèse de la balance bénéfices/risques d'un tel dépistage est enfin proposée, ainsi que son évaluation économique.

5.1 Pratiques actuelles de dépistage et de prise en charge de l'infection toxoplasmique pergravidique et de la toxoplasmose congénitale en France

En l'absence de données disponibles concernant les pratiques du dépistage sérologique maternel de la toxoplasmose en France, il n'est pas possible de vérifier le respect de l'obligation de contrôle de la sérologie toxoplasmique au moment du 1^{er} examen prénatal. Cependant, une estimation peut être réalisée à partir des données « BIOLAM » 2007 présentant des informations détaillées sur les actes de biologie médicale remboursés au cours de l'année 2007 par le régime général en France métropolitaine, hors sections locales mutualistes.

Les dépenses de biologie du régime général en France métropolitaine et hors sections locales mutualistes représentaient, en 2007, 70,9 % du total des dépenses de biologie pour l'ensemble des régimes d'Assurance maladie, France entière. Ces données correspondent aux actes de biologie réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif. Le champ de ces données ne couvre pas les actes réalisés en établissements de santé publics en hospitalisation ou en consultations externes.

Selon les données disponibles, en 2007, 580 428 sérodiagnostics initiaux (code NABM 1430) ont été réalisés ; le nombre de tests de suivi était de 1 844 243 (code NABM 1432).

Les pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques une fois dépistées sont caractérisées par une certaine variabilité, notamment en cas de contamination précoce au cours du 1^{er} trimestre.

Dans une enquête transversale réalisée, entre juillet et septembre 2001, auprès de 30 services de parasitologie rattachés à des centres hospitaliers³⁶ (dont l'Institut de Puériculture de Paris) effectuant la confirmation des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques, Biquet *et al.* ont cherché à décrire les pratiques en cas de séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte (98). Quatre attitudes faisaient l'objet d'une investigation : circonstances conduisant à conseiller une IMG, conduite préconisée en cas de

³⁶ Cinq centres ont été exclus de l'analyse dès lors qu'ils ont répondu ne pas intervenir dans la prise en charge des séroconversions toxoplasmiques.

séroconversion survenant dans les 10 premières SA, indications et modalités de surveillance des traitements, rythme de surveillance échographique.

Les pratiques de DPN pouvaient varier parmi les 25 centres inclus dans l'analyse. Ainsi, en cas de séroconversion maternelle avant 6 ou 8 SA, 5 services ne recommandaient pas la réalisation d'une amniocentèse mais la prescription de spiramycine jusqu'à l'accouchement. Si la PCR était positive sans lésion à l'échographie, 16 équipes proposaient le renforcement du traitement et 3 une IMG. Enfin, 16 centres recommandaient la réalisation d'une échographie par mois et 6 tous les 15 jours. Ce rythme bimensuel était appliqué en cas de PCR positive par 3 de ces 6 centres. Dans les autres services, l'échographie était effectuée toutes les 3 à 5 semaines.

Sur le plan de la prise en charge thérapeutique, des divergences de pratiques étaient également retrouvées. Si une IMG était proposée par tous les centres en cas de lésions échographiques, 4 équipes recommandaient l'interruption de grossesse en cas de séroconversion au cours du 1^{er} trimestre (n= 2), avant 26 SA (n=1) ou selon les souhaits des parents (n=1) si la PCR était positive, quel que soit le résultat du suivi échographique. Par ailleurs, la prescription d'un traitement renforcé (pyriméthamine + sulfamides) variait selon les centres. Si elle était systématique en remplacement (n=24) ou en complément (n=1) de la spiramycine en cas d'atteinte fœtale confirmée, elle était également envisagée par 11 équipes en cas d'infection maternelle tardive (au-delà de 28 SA ou de 36 SA selon les centres), sans diagnostic prénatal préalable. De plus, le choix des molécules dans le cadre du traitement renforcé (pyriméthamine + sulfadiazine ou sulfadoxine) pouvait être laissé à l'appréciation du prescripteur (n=3), ou plus encadré (14 centres recommandant la prise de pyriméthamine + sulfadiazine et 8 celle de pyriméthamine + sulfadoxine). L'association pyriméthamine + sulfadiazine était prescrite sans interruption jusqu'à l'accouchement dans 9 centres et en cures de 3 à 4 semaines par les autres avec prescription de spiramycine dans l'intervalle pour 10 services. Le traitement par pyriméthamine + sulfadoxine était prescrit en continu à l'exception de 2 centres qui préconisaient une cure unique de 4 semaines. Enfin tous les protocoles recommandaient une supplémentation par acide folinique en cas de traitement par pyriméthamine + sulfamides ainsi qu'une surveillance systématique de l'hémogramme (selon un rythme variant de 1 fois par semaine à 1 fois par mois).

Une enquête complémentaire de pratiques anonyme a été conduite en 2002 auprès des praticiens libéraux de la région Bourgogne (médecins généralistes et gynécologues obstétriciens notamment) par Biquet dans le cadre d'un travail de thèse (29). Étaient évaluées la perception et les attitudes de ces praticiens devant une séroconversion maternelle en cours de grossesse afin de déterminer le protocole le plus répandu de prise en charge des patients concernés.

Les gynécologues obstétriciens interrogés³⁷ étaient rarement confrontés à l'éventualité d'une contamination en cours de grossesse : 73 % rencontraient un cas par an en moyenne depuis leur installation. Près des deux tiers des gynécologues obstétriciens adressaient leur patiente de façon systématique à un centre de référence en cas de séroconversion pergravidique et 10 % en fonction des résultats du DPN. Plus de 84 % des praticiens interrogés considéraient qu'une amniocentèse devait être réalisée en cas de séroconversion au 1^{er} trimestre, 88 % en cas de séroconversion au 2^e trimestre et 53 % en cas de séroconversion au 3^e trimestre. Plus de 96 % auraient prescrit de la spiramycine en première intention en cas de séroconversion maternelle à 4 mois de grossesse. Une interruption de grossesse devait être discutée pour 19 % des gynécologues obstétriciens en cas de contamination au cours du 1^{er} mois, pour 13 % en cas de contamination au cours du 2^e mois et pour 6 % en cas de contamination au cours du 3^e mois. Par ailleurs, 88 % des praticiens interrogés considéraient qu'une IMG pouvait être envisagée en cas de DPN positif et en présence de lésions échographiques, quelle que soit la date de contamination maternelle. Enfin, en cas de séroconversion à 20 semaines de grossesse et de DPN positif sans lésions

³⁷ Le taux de participation était de 34 % (32/94). Plus de 56 % des praticiens ayant répondu étaient des femmes. Près de 72 % exerçaient en Côte-d'Or.

échographiques, 50 % des gynécologues obstétriciens répondaient que le traitement par spiramycine devait être maintenu jusqu'à l'accouchement quand ils étaient 41 % à considérer que la prescription de pyriméthamine + sulfamides devait être privilégiée.

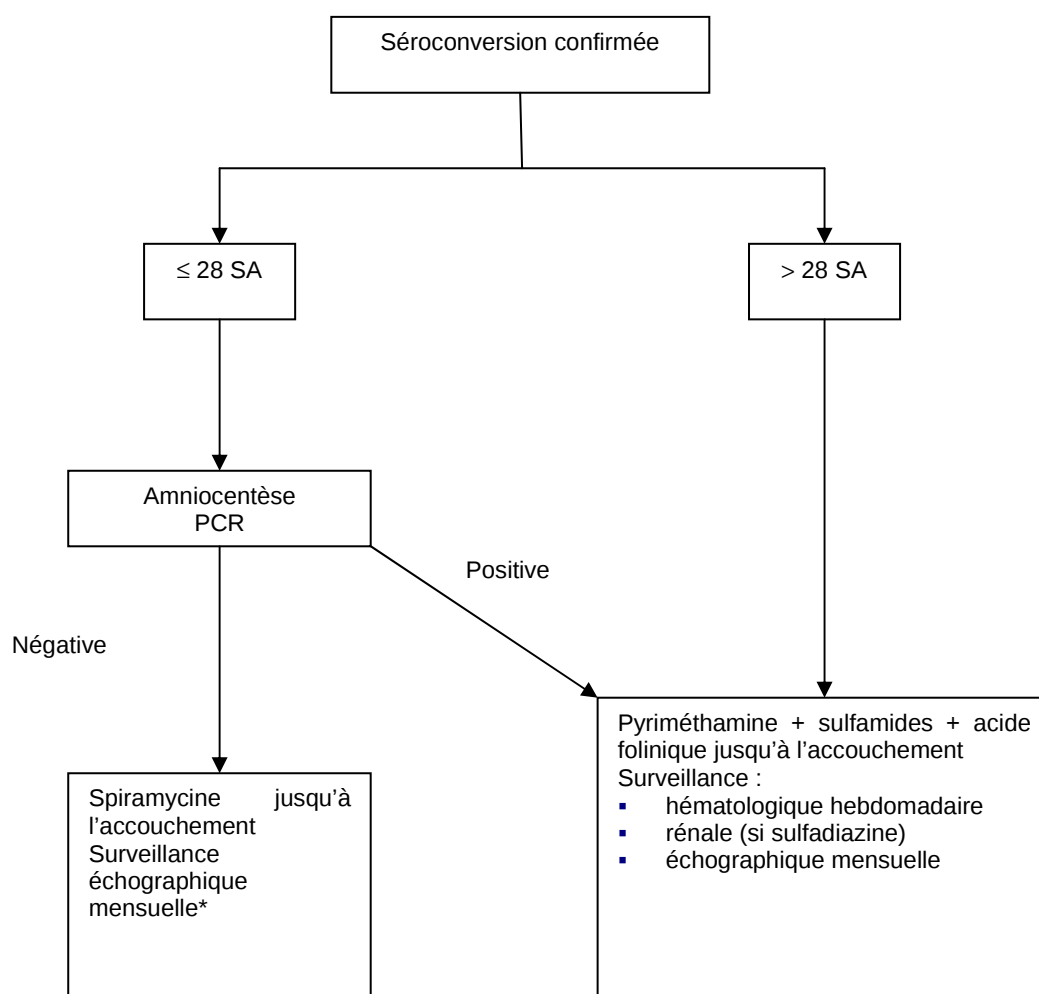
Les 388 médecins généralistes participants³⁸ ont été interrogés sur la perception qu'ils pouvaient avoir de la toxoplasmose ainsi que sur la prise en charge d'une séroconversion toxoplasmique pergravidique. Plus de 52 % des praticiens considéraient qu'une interruption de grossesse pouvait être envisagée en cas de contamination maternelle du 1^{er} mois, 39 % en cas de contamination maternelle du 2^e mois et 27 % en cas de contamination maternelle du 3^e mois. Elle pouvait également être conseillée en cas de DPN positif et en présence de lésions échographiques pour 78 % d'entre eux et en l'absence de lésions échographiques pour près de 20 %, quelle que soit la date de contamination maternelle. Par ailleurs, près de 84 % des médecins généralistes participants prescrivaient de la spiramycine en cas de séroconversion maternelle avérée à 4 mois de grossesse (pour 55 % d'entre eux, jusqu'à l'accouchement, pour 18 % pour une durée inférieure à 2 mois). La prescription de pyriméthamine + sulfamides ne concernait que 5 % des praticiens.

Au final, malgré une certaine variabilité des pratiques de prise en charge de la séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte, notamment en cas de contamination précoce au cours du 1^{er} trimestre, il semble qu'un certain consensus puisse être dégagé à partir notamment des attitudes recommandées par les centres de référence. La figure 4 résume les pratiques de prise en charge les plus fréquentes dans 25 centres de référence en 2001 en France (98) ; ces pratiques ont pu évoluer depuis.

Une réunion consensuelle des enseignants de parasitologie et mycologie médicales en 2003 associant 23 centres a défini une conduite à tenir différente proposant l'amniocentèse pour toute séroconversion en cours de grossesse quel que soit le trimestre (données non publiées).

³⁸ Sur un total de 1 556 praticiens interrogés (soit un taux de réponse de 25 %).

Figure 4. Synthèse des pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques les plus courantes dans 25 centres de référence en 2001 en France d'après Binquet et al., 2004 (98)



* En cas de lésion échographique, une interruption de grossesse peut être discutée.

© Masson, 2004

5.2 Programmes et pratiques de dépistage en Europe

Les politiques et programmes de dépistage existant en Europe et dans d'autres pays développés diffèrent assez largement de la surveillance sérologique mise en place en France. Une enquête a été réalisée en 2005 auprès de 36 pays européens dans le cadre du projet Eurotox afin de décrire les politiques définies au niveau national et les pratiques adoptées en routine pour la prévention de la toxoplasmose congénitale (99). Elle a mis en évidence l'hétérogénéité des programmes de dépistage³⁹ :

- Cinq pays ont mis en place officiellement un dépistage prénatal obligatoire ou systématique, avec surveillance sérologique des femmes séronégatives sur un rythme mensuel (France, Italie) ou trimestriel (Autriche, Lituanie, Slovaquie).

³⁹ Parmi les 27 pays européens ayant répondu à l'enquête (75 %).

- Seul le Danemark a recommandé et adopté un programme de dépistage néonatal systématique.
- Trois pays ont recommandé de ne pas réaliser de dépistage systématique de la toxoplasmose en cours de grossesse (Angleterre et pays de Galles, Écosse et Pays Bas) et aucune recommandation n'a été formulée dans 18 pays ; il existe cependant des programmes locaux de dépistage dans certains de ces pays (dépistage prénatal : Belgique, République tchèque, Chypre, Finlande, Allemagne, Grèce, Norvège, Portugal et Suisse / dépistage néonatal : Pologne et Suisse).

Les programmes et pratiques de dépistage de la toxoplasmose congénitale sont détaillés dans le tableau 13.

Depuis cette enquête, une nouvelle stratégie concernant la toxoplasmose congénitale a été proposée en Suisse en octobre 2008, recommandant l'abandon des tests sérologiques avant et au cours de la grossesse et le traitement des enfants présentant une toxoplasmose symptomatique. Par ailleurs, le programme danois de dépistage néonatal a été suspendu en juillet 2007.

Différents facteurs peuvent expliquer la variabilité des programmes et pratiques de dépistage en Europe et dans les pays développés : variation des niveaux de prévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer et d'incidence des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse, persistance d'incertitudes concernant l'efficacité des traitements. Par ailleurs, il convient de distinguer parmi les pays ayant mis en place une politique de dépistage prénatal systématique de la toxoplasmose entre d'une part la France et l'Autriche, pays dans lesquels une telle décision a pu être justifiée par la situation épidémiologique existante il y a 25 ans, et d'autre part l'Italie où la mise en place d'une telle stratégie, plus récente, a été guidée par la volonté de contrôler des pratiques de dépistage « sauvage ».

Tableau 13. Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe en 2005 d'après Eurotox, 2005 (99)

Pays	Politiques recommandées				Prise en charge assurantielle		Pratiques locales
	Prévention primaire	Dépistage	Fréquence	Date de mise en place	Dépistage	DPN et soins	
Allemagne	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal tous les 3 mois après recommandation en 1992 par le <i>German Advisory Board Toxoplasmosis and Pregnancy</i>
Angleterre et pays de Galles	Information	Pas de dépistage	-	-	-	-	-
Autriche	Information	Dépistage prénatal	Tous les 3 mois	1975	100 % (<i>Mutter-Kind-Pass</i> puis <i>Kinderbetreuungsgeld</i>)	100 %	Dépistage prénatal tous les 3 mois Tests de dépistage : <i>dye-test</i> ou IFAT
Belgique	Information	Pas de recommandation	-	-	100 %	100 %	Dépistage prénatal tous les 3 mois et à la naissance
Chypre	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal en début de grossesse
Danemark	Information	Dépistage néonatal	-	1999	-	-	Dépistage néonatal avec recherche IgM sur carte PCU
Ecosse	Pas d'information	Pas de dépistage	-	-	-	-	-
Estonie	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Finlande	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal <i>ad-hoc</i>
France	Information	Dépistage prénatal	Tous les mois	1978	100 %	100 %	Dépistage prénatal mensuel
Grèce	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal tous les 3 mois
Hongrie	ND	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Irlande	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-

Tableau 13. Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe en 2005 d'après Eurotox, 2005 (99)

Pays	Politiques recommandées				Prise en charge assurantielle		Pratiques locales
	Prévention primaire	Dépistage	Fréquence	Date de mise en place	Dépistage	DPN et soins	
Islande	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Italie	Information	Dépistage prénatal	Tous les mois	1998	100 %	100 %	-
Lettonie	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Lituanie	Information	Dépistage prénatal et néonatal	Au cours des 3 1 ^{ers} mois puis au 8 ^e mois	ND	0 %	0 %	-
Malte	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Norvège	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal à Oslo et dans le sud du pays
Pays Bas	Information	Pas de dépistage	-	1990	-	-	-
Pologne	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage néonatal dans la région de Poznan
Portugal	Information	Pas de recommandation	-	-	ND	ND	Dépistage prénatal <i>ad-hoc</i> tous les 3 mois après recommandation en 2000 par le <i>National Direction of Health</i>
République tchèque	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal dans plusieurs régions
Serbie et Monténégro	ND	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Slovénie	Information	Dépistage prénatal	Tous les 3 mois (début de grossesse, 20-24 ^e SA, 32-36 ^e SA)	1996	80 %	100 %	-

Tableau 13. Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe en 2005 d'après Eurotox, 2005 (99)

Pays	Politiques recommandées				Prise en charge assurantielle		Pratiques locales
	Prévention primaire	Dépistage	Fréquence	Date de mise en place	Dépistage	DPN et soins	
Suède	ND	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Suisse	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal ou néonatal <i>ad-hoc</i>

ND : non disponible ; DPN : diagnostic prénatal ; IFAT : *indirect fluorescent antibody test* ; PCU : phénylcétonurie ; SA : semaine d'aménorrhée

5.3 Évaluation du rapport bénéfices/risques du dépistage de l'infection toxoplasmique chez la femme enceinte et examen des modalités du programme de dépistage

La balance bénéfices/risques associée au programme de dépistage de la toxoplasmose au cours de la grossesse a été appréciée au regard des objectifs qui lui ont été assignés et à partir des éléments présentés dans les chapitres précédents. L'examen des modalités du programme de dépistage a été réalisé dans cette même perspective.

Trois objectifs ont été progressivement fixés au dépistage prénatal de la toxoplasmose :

- identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination au cours de la grossesse
- diagnostiquer le plus précocement possible les toxoplasmoses maternelles pergravidiques afin d'éviter ou de limiter la transmission au fœtus et de réduire le risque de séquelles en cas de toxoplasmose congénitale
- diagnostiquer de façon rétrospective une infection toxoplasmique survenue en début de grossesse.

Le premier objectif s'inscrit dans une perspective de prévention primaire. L'intervention qui en découle consiste en la diffusion de conseils hygiéno diététiques auprès des femmes enceintes identifiées comme non immunes par le dépistage afin de réduire le risque de survenue d'une infection toxoplasmique en cours de grossesse. La formulation de recommandations de prévention primaire repose sur la mise en évidence de facteurs de risque alimentaires et comportementaux de contamination par le toxoplasme. Le dépistage prénatal permet de rassurer les femmes immunes et de concentrer les efforts de prévention et d'éducation à la santé sur le groupe des femmes séronégatives.

Cependant, la mise en œuvre du dépistage prénatal de la toxoplasmose dans le cadre de ce premier objectif se heurte à trois limites ou écueils. Tout d'abord, même s'il paraît raisonnable de considérer que des efforts renouvelés d'éducation auprès des femmes enceintes non protégées, reposant sur des recommandations faisant l'objet d'une large diffusion, pourraient permettre d'atteindre l'objectif fixé, seuls des éléments préliminaires suggérant l'efficacité de tels programmes d'éducation à la santé sont disponibles à l'heure actuelle dans la littérature. La preuve formelle des bénéfices d'une telle intervention manque encore en l'absence d'un essai contrôlé randomisé bien construit et conduit. La baisse constatée de l'incidence des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques ne peut être associée directement au dépistage dès lors que de nombreux autres facteurs ont pu intervenir comme une évolution des habitudes alimentaires ou des modes de fabrication des aliments ou une modification de la virulence du parasite. Par ailleurs, le dépistage prénatal de la toxoplasmose peut générer chez les femmes enceintes séronégatives une anxiété, mais qui reste mal documentée. Enfin, une telle stratégie ne permet pas de couvrir la phase initiale de la grossesse, avant la première consultation prénatale.

Le deuxième objectif est devenu au fil des temps l'objectif principal du dépistage prénatal de la toxoplasmose : il s'agit de diagnostiquer le plus précocement possible les toxoplasmoses maternelles pergravidiques afin d'éviter ou de limiter la transmission au fœtus et de réduire le risque de séquelles en cas de toxoplasmose congénitale. La détermination de la balance bénéfices/risques du dépistage prénatal de la toxoplasmose envisagé dans cette perspective est cependant compliquée par la difficulté à évaluer les bénéfices réels de l'intervention en raison de la persistance d'incertitudes sur le plan scientifique. En particulier, en l'absence d'essai contrôlé randomisé, l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale sur le risque de transmission materno fœtale et sur le degré de l'atteinte fœtale (type et moment d'instauration) n'est toujours pas clairement établie. Par ailleurs, l'absence de données d'incidence des cas de séroconversion toxoplasmique pergravidique et de

toxoplasmose congénitale (jusqu'à récemment) constitue une limite majeure dès lors qu'une évaluation de l'efficacité du dépistage prénatal de la toxoplasmose est envisagée. De même, les bénéfices cliniques du dépistage prénatal associés au suivi des enfants nés de mères contaminées pendant la grossesse ou à la possibilité d'une orientation diagnostique éclairant le recours à l'échographie fœtale ne peuvent être parfaitement appréciés. Cependant certains arguments indirects peuvent plaider en faveur du dépistage prénatal de la toxoplasmose et de la prise en charge des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse telle qu'elle existe actuellement en France : les formes de toxoplasmose congénitale graves à la naissance sont dorénavant rares et l'évolution post natale apparaît globalement favorable. Par ailleurs, la recherche systématique d'une séroconversion toxoplasmique chez les femmes enceintes non immunes permet d'offrir à ces dernières la possibilité d'un choix si une primo infection devait être découverte.

Ces bénéfices plus supposés que démontrés, sur lesquels repose actuellement le programme de dépistage prénatal de la toxoplasmose, méritent d'être confrontés à un certain nombre de risques ou d'inconvénients du dépistage prénatal. Ces risques sont associés à la démarche du DPN (pertes fœtales liées à l'amniocentèse) et au traitement médicamenteux instauré (effets indésirables en particulier des inhibiteurs de l'acide folique). Les femmes enceintes (de plus en plus nombreuses dans cette situation en raison de la baisse de la séroprévalence) et les couples peuvent également être confrontés à une anxiété générée inutilement aussi bien par les résultats faux positifs du dépistage que par l'incertitude concernant le pronostic de l'atteinte fœtale. Une autre difficulté est associée à la variabilité des pratiques en cas de séroconversion maternelle au cours du 1^{er} trimestre : alors que le risque de transmission materno fœtale est compris entre 4 % et 14 % avant 15 SA, le recours à une interruption de grossesse semble pouvoir être envisagé par un certain nombre de praticiens. Enfin, le suivi sérologique des nouveau nés et nourrissons de mères contaminées pendant la grossesse au cours de leur première année de vie, nécessaire pour écarter définitivement le diagnostic de toxoplasmose congénitale, expose à un risque non négligeable de perdus de vue, mal documenté actuellement.

Enfin, le dernier objectif a émergé plus récemment. En effet, si la découverte d'une séroconversion au cours de la surveillance sérologique des femmes séronégatives permet d'affirmer la survenue d'une toxoplasmose en cours de grossesse, le diagnostic apparaît moins évident lorsque, à l'occasion de la première consultation prénatale, sont détectées des IgG spécifiques associées à des IgM. Cette situation, rendue possible par la formulation actuelle du libellé de l'acte de dépistage inscrit à la NABM (prévoyant l'identification et le titrage d'au moins deux isotypes différents d'immunoglobulines), soulève d'importantes difficultés d'interprétation dès lors que la détection d'IgM peut ne pas être associée à une primo infection récente (IgM résiduelles). La datation de la contamination, essentielle en raison de l'association entre l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle d'une part et le risque de transmission materno fœtale et la gravité potentielle des lésions fœtales d'autre part, implique donc le recours à des techniques sérologiques plus complexes comme la mesure de l'avidité des IgG.

Le dépistage prénatal de la toxoplasmose envisagé dans cet objectif expose les femmes enceintes à une anxiété pour des bénéfices cliniques dépendant là encore de l'efficacité du traitement prénatal. En revanche, un résultat négatif peut être associé à une réassurance des femmes.

Au vu des éléments précédents et en l'état actuel des connaissances, il paraît difficile de déterminer les modalités les plus pertinentes de mise en œuvre du programme de dépistage prénatal de la toxoplasmose. En particulier, la répétition éventuelle des sérologies chez les femmes enceintes séronégatives et la fréquence (mensuelle, trimestrielle, etc.) de ce suivi ne peuvent être précisées avec certitude étant donné les interrogations persistantes concernant les bénéfices d'un traitement précoce en cas de séroconversion toxoplasmique maternelle.

En revanche, la relative variabilité des pratiques et la persistance d'incertitudes sur le plan scientifique plaident en faveur d'une orientation des femmes enceintes vers un centre référent dont l'expertise en matière de prise en charge de la toxoplasmose congénitale est reconnue, en cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse. L'objectif serait ainsi de favoriser une homogénéisation des pratiques de prise en charge et de limiter les effets négatifs associés au dépistage prénatal (en particulier le recours à des interruptions de grossesse inutiles) à travers la diffusion d'une information adaptée. En direction des médecins généralistes, cette information pourrait porter sur les conséquences d'une contamination précoce par le toxoplasme au cours de la grossesse. Au niveau des gynécologues obstétriciens et gynécologues médicaux, il pourrait s'agir de recommandations pratiques de prise en charge des femmes enceintes qui mériteraient d'être standardisées. Sur le plan organisationnel, un certain nombre de structures font d'ores et déjà office de centre référent. Si leur organisation est sans doute reproductible dans les centres hospitalo universitaires, la transposition n'est pas assurée partout. Plusieurs niveaux pourraient donc être envisagés en fonction de l'offre disponible sur le plan local, l'élément essentiel étant l'existence d'un référent clairement identifié. Dans ce processus, les laboratoires de biologie médicale pourraient jouer un rôle important en informant les praticiens prescripteurs de l'intérêt d'un contact avec le centre de référence et en adressant à un laboratoire de référence les sérums en cas de séroconversion maternelle (de façon systématique ou en cas de doute).

5.4 Évaluation économique du dépistage en France

La stratégie française de dépistage prénatal de la toxoplasmose n'a jamais été évaluée d'un point de vue économique depuis sa mise en place. Cette partie propose une estimation du coût du dépistage en France en 2009 et de son rapport coût/efficacité ; puis, dans un second temps, une comparaison de la stratégie française aux autres stratégies existantes à travers la revue critique de la littérature.

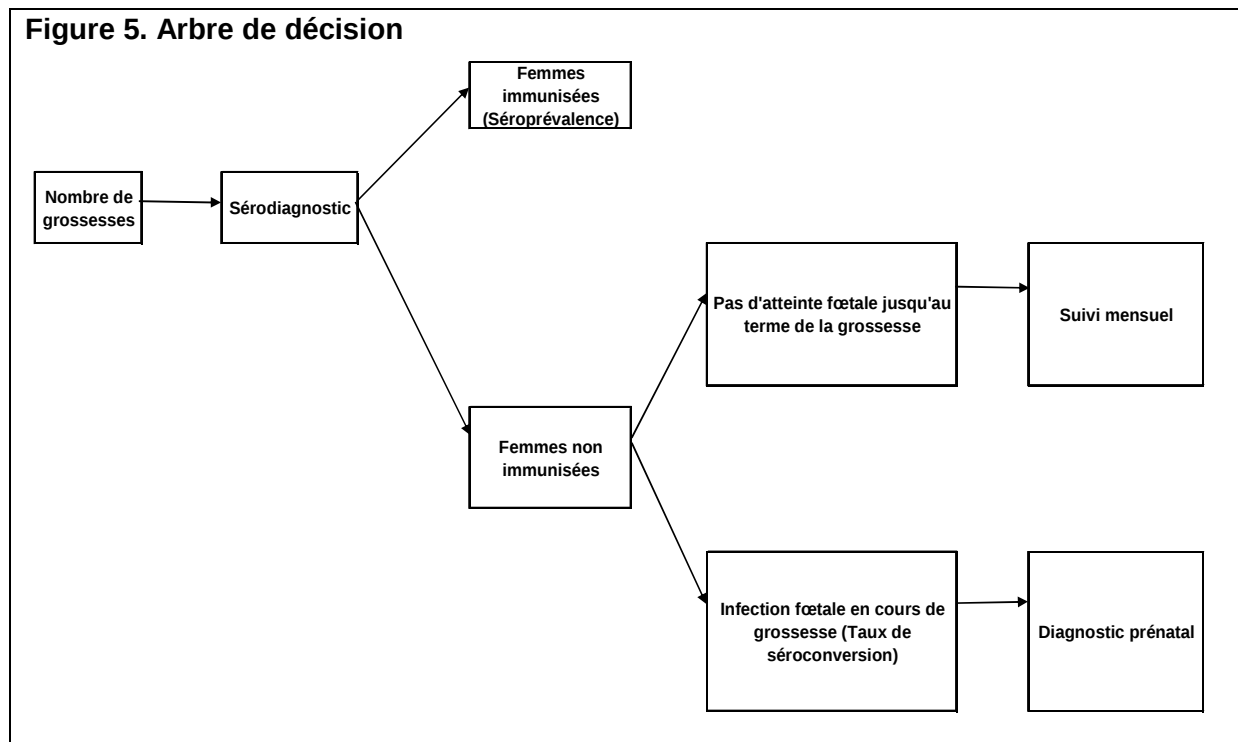
5.4.1 Évaluation de la stratégie française de dépistage

Dans sa thèse d'université, Biquet rapportait un coût du programme national de dépistage égal à 80 millions d'euros en 1995 (29). Ne disposant pas de données de la littérature récentes, une estimation théorique du coût total du dépistage en 2009 dans la perspective du financeur (l'Assurance maladie) a été réalisée.

► Méthode

Le dépistage prénatal se fonde non seulement sur la réalisation de tests sérologiques chez la femme enceinte mais il s'étend également aux techniques utilisées pour le diagnostic de l'atteinte fœtale et aux interventions qui lui font suite. L'évaluation économique a porté sur le coût du dépistage, d'une part, et sur le coût du diagnostic prénatal, d'autre part (sans tenir compte du traitement dans la mesure où on observe une certaine variabilité des pratiques face à une séroconversion toxoplasmique (98)).

Différents scénarii, envisageables dans le cas de la femme enceinte non immunisée, ont été modélisés grâce à un arbre de décision (figure 5).

Figure 5. Arbre de décision

Ainsi, le sérodiagnostic au cours de la première consultation prénatale peut :

- révéler une immunité ;
- révéler une absence d'immunité, ce qui conduit à une surveillance mensuelle de la femme enceinte jusqu'à l'accouchement.

Par ailleurs, une séroconversion peut survenir à tout moment de la grossesse chez les femmes séronégatives et, dans ce cas, conduire à la mise en œuvre de techniques de diagnostic prénatal.

► Perspective de l'étude

La perspective adoptée est celle du financeur du dépistage : l'Assurance maladie.

► Hypothèses

En l'absence de données récentes sur la séroprévalence de la toxoplasmose et sur l'incidence des séroconversions pergravidiques, notre estimation s'est fondée sur des données d'enquête et de la littérature et en particulier sur les données issues de l'Enquête nationale périnatale de 2003 (100).

- Nombre actuel de grossesses en France

Ne disposant pas de données permettant d'estimer le nombre exact de femmes enceintes chaque année, nous avons utilisé des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) sur le nombre de naissances annuelles. Selon les données de l'Insee, en 2007, 786 000 naissances ont été enregistrées en France métropolitaine et 33 600 dans les départements d'outre mer (101). Nous avons retenu un chiffre arrondi de 800 000 naissances France entière.

- Séroprévalence

Selon l'Enquête nationale périnatale de 2003 (100), la séroprévalence de la toxoplasmose était de 43,8 % en 2003.

- Incidence des séroconversions en cours de grossesse

Toujours selon l'enquête nationale périnatale de 2003 (100), l'incidence moyenne annuelle de séroconversions au cours de la grossesse était estimée à 3,0 pour 1 000 grossesses. Il s'agit d'une incidence modélisée (cf. § 2.3 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse). Dans l'arbre de décision, l'hypothèse de survenue d'une séroconversion en fin

de grossesse a été retenue pour le calcul des coûts. Cette hypothèse est volontairement simplificatrice.

▪ Nombre de cas de toxoplasmose congénitale

Selon les premières estimations issues du système de surveillance des cas de toxoplasmose congénitale, 268 cas ont été notifiés sur la période mars 2007 à mars 2008. Sur ce total, 218 enfants étaient nés vivants, 6 IMG et 4 morts fœtales *in utero* ou morts nés étaient recensées et aucune information n'était disponible sur l'enfant pour les 40 derniers cas (cf. § 2.4 Impact en termes de morbi mortalité).

► **Coûts valorisés**

Le dépistage prénatal a été valorisé à partir des actes prévus par la NABM (15) :

- un examen initial avec identification et titrage d'au moins deux isotypes différents d'immunoglobulines (dont les IgG) par au moins deux techniques différentes et un examen de contrôle sur nouveau prélèvement, en cas de taux limite ou de suspicion d'infection récente, par au moins deux techniques différentes dont au moins une ne correspondant pas à une technique utilisée lors de l'examen initial ;
- et, dans le cas du suivi sérologique, un examen de surveillance par au moins deux techniques décelant des anticorps d'isotypes différents et un examen de contrôle reprenant en parallèle les deux sérums en cas de séroconversion ou d'augmentation significative du taux d'anticorps antitoxoplasme.

Ainsi, ont été retenus, pour l'examen initial, le code NABM n° 1430 (« Dépistage sérodiagnostique initial 2 isotypes différents ») et, pour le suivi mensuel, le code NABM n°1432 (« Suivi : sérodiagnostique de surveillance 2 isotypes différents »). L'examen de contrôle sur nouveau prélèvement réalisé en cas de taux limite ou de suspicion d'infection correspond au code NABM n°1433 (« Sérodiagnostique de contrôle (2 sérums en parallèle) »).

L'évaluation du coût total annuel du dépistage de la toxoplasmose a consisté à multiplier le coût du sérodiagnostique par le nombre des grossesses auquel se sont ajoutés les coûts du suivi mensuel des femmes séronégatives et le coût du contrôle des séroconversions.

Le coût total du dépistage rapporté au nombre de femmes ayant eu une séroconversion au cours de la grossesse a permis d'obtenir un *coût par femme infectée*.

Le diagnostic prénatal d'une atteinte fœtale (réalisé en cas de suspicion ou de confirmation de la survenue d'une primo infection maternelle) repose actuellement sur :

- la réalisation d'une PCR sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse à partir de la 18^e SA (même si cette dernière n'est pas toujours effectuée surtout en cas de séroconversion au cours du 3^{ème} trimestre) ;
- la technique d'isolement du toxoplasme par inoculation à la souris ;
- et un suivi échographique au moins mensuel afin de mettre en évidence des signes en faveur d'une toxoplasmose congénitale.

La recherche d'ADN toxoplasmique correspond au code NABM n° 4063 (« diagnostic prénatal : recherche de l'ADN toxoplasmique ») et l'inoculation à la souris au code n° 4061 (« diagnostic prénatal : toxoplasmose : inoculation à souris »).

L'amniocentèse et l'échographie de surveillance figurent dans la Classification commune des actes médicaux (CCAM) avec respectivement les codes JPHJ002 (« Amniocentèse sur sac amniotique unique avec guidage échographique ») et YYY088 (« Échographie de contrôle ou surveillance de pathologie gravidique fœtale ou materno fœtale ou maternelle au cours d'une grossesse unifœtale »).

Le calcul du coût total annuel du diagnostic prénatal a consisté à multiplier le nombre de séroconversions évalué en 2003 (100) par le coût de ces différents actes.

De même, le coût du diagnostic prénatal rapporté au nombre de diagnostics prénatals a permis d'évaluer le *coût par cas diagnostiqué* (c'est à dire par fœtus ou enfant atteint de toxoplasmose congénitale).

► **Données de coûts**

Les tarifs issus de la NABM et de la CCAM et leur taux de remboursement ont été utilisés afin de mesurer les coûts dans la perspective de l'Assurance maladie.

Le calcul du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie a pu être réalisé en tenant compte des éléments suivants :

- Le dépistage de la toxoplasmose a lieu lors du premier examen prénatal c'est à dire au 3^e mois de la grossesse. Il y a donc *sept consultations prénatales* entre le 3^e mois et le 9^e mois ;
- En cas d'absence d'immunité et de surveillance mensuelle, il faudra compter 6 *suivis mensuels* (du 4^e mois au 9^e mois)⁴⁰.

En termes de remboursement par l'Assurance maladie, les consultations de suivi étant considérées comme des examens « obligatoires » par l'Assurance maladie, elles sont toutes remboursées à 100 %. L'examen de dépistage de la toxoplasmose réalisé dans le cadre de la première consultation (tout comme celui de la rubéole et de l'hépatite B) est également pris en charge à 100 %. Pour ces examens, les femmes enceintes sont exonérées de la participation forfaitaire de 1 euro et de la franchise médicale sur les médicaments, les actes paramédicaux et les transports sanitaires. Il en va de même pour le diagnostic prénatal sauf pour la surveillance échographique prise en charge à 70 %.

► **Résultats (tableau détaillé en annexe 5)**

Le tableau 14 reprend les différents éléments nécessaires au calcul du coût total annuel du dépistage et du diagnostic prénatals de la toxoplasmose en France pour l'Assurance maladie.

⁴⁰ Selon le décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal, « *en outre, la sérologie toxoplasmique sera répétée chaque mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise.* » (1)

Tableau 14. Données chiffrées relative au dépistage prénatal de la toxoplasmose en France

Variables	Données chiffrées	Sources
Nombre de grossesses	800 000	Insee
Séroprévalence	43,8 %	Enquête nationale périnatale de 2003 (100)
Nombre de femmes immunisées	350 400	
Nombre de femmes non immunisées	449 600	
Taux de séroconversions	3,0 pour 1 000 grossesses	Enquête nationale périnatale de 2003 (100)
Nombre de séroconversions	2 400	
Nombre de femmes avec suivi mensuel sans séroconversion	447 200	
Nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués	268	

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

Coût total du dépistage et coût par femme dépistée

Nous ne disposons d'aucune donnée publiée nous permettant de connaître à quel moment de la grossesse les séroconversions sont les plus fréquentes. C'est la raison pour laquelle une hypothèse maximaliste a été réalisée dans le calcul du coût total du dépistage pour l'Assurance maladie, suggérant ainsi que la totalité des 2 400 séroconversions annuelles étaient survenues en fin de grossesse.

Dans ce cas de figure, le coût total du dépistage prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie s'élève à plus de 42 millions d'euros (tableau 15). Lorsque l'on rapporte ce coût au nombre annuel de séroconversions (2 400), le coût par femme infectée par la toxoplasmose est alors de 17 555 Euros. En revanche si l'on rapporte ce coût total aux 449 600 femmes séronégatives suivies mensuellement, on obtient un coût par femme séronégative de 93,71Euros.

Dans une hypothèse minimaliste (c'est à dire dans le cas où toutes les séroconversions surviendraient en début de grossesse), la différence de coût est minime.

Tableau 15. Coût du dépistage de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie

Variables	Effectifs	Coût de l'acte	Coût total pour l'Assurance maladie
Test initial de sérodiagnostic	800 000	16,20 €	12 960 000 €
Suivi mensuel des femmes non immunisées	449 600	10,80 € pendant 6 mois	29 134 080 €
Contrôle de séroconversion	2 400	16,20 €	38 880 €
Total			42 132 960€

Coût par cas diagnostiqué

Le coût du diagnostic prénatal pour l'Assurance maladie est de plus de 800 000 euros. Lorsque l'on rapporte cette somme au coût du dépistage, on obtient un coût d'environ 43 millions d'euros. Enfin, si l'on ramène ces 43 millions d'euros aux 268 cas diagnostiqués à l'issue du diagnostic prénatal (correspondant aux enfants nés vivants atteints de toxoplasmose congénitale, aux IMG, aux morts fœtales *in utero* et aux morts nés en 2007), on obtient un coût par cas diagnostiqué de 160 192 euros environ.

Tableau 16. Coût du diagnostic prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie			
Variables	Effectifs	Coût de l'acte	Coût total pour l'Assurance maladie
Recherche de l'ADN toxoplasmique	2 400	162€	388 800€
Inoculation à la souris	2 400	81€	194 400€
Amniocentèse	2 400	68,58€	164 592€
Surveillance échographique mensuelle	2 400	30,24€ (acte remboursé à 70 %)	50 803€
Total			798 595€

► Conclusion

Trois objectifs ont été progressivement fixés au dépistage prénatal de la toxoplasmose :

- identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination au cours de la grossesse ;
- diagnostiquer le plus précocement possible les toxoplasmoses maternelles pergravidiques afin d'éviter ou de limiter la transmission au fœtus et de réduire le risque de séquelles en cas de toxoplasmose congénitale ;
- et diagnostiquer de façon rétrospective une infection toxoplasmique survenue en début de grossesse.

Eu égard à ces différents objectifs, il semblait légitime de s'interroger sur le coût de la stratégie française. Le coût total du dépistage prénatal de la toxoplasmose s'élève à plus de 43 millions d'euros, soit un coût par cas diagnostiqué de 160 192 euros environ. Même si ce programme de dépistage n'aura permis de diagnostiquer que 268 cas sur les 800 000 naissances, il aura également permis de rassurer plus de 790 000 femmes. Par ailleurs, ces résultats sont à mettre en balance avec le coût de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale.

Dans un second temps, une comparaison des différentes stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale existantes a été réalisée.

5.4.2 Comparaison des différentes stratégies de dépistage de la toxoplasmose dans le contexte français

L'efficacité constitue l'un des critères d'évaluation du dépistage prénatal de la toxoplasmose. Elle consiste à rechercher la stratégie la plus efficace au meilleur coût. Cette partie vise à s'interroger sur le ratio coût/efficacité de la stratégie française actuelle de prévention de la toxoplasmose congénitale en comparaison aux autres stratégies existantes. La thèse de Binquet constitue le seul travail ayant évalué les différentes stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale dans le contexte français (29). Par ailleurs, une analyse décisionnelle comparant le dépistage prénatal au dépistage à la naissance chez l'enfant avait également été réalisée.

► Comparaison des différentes stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale

Seules les études comparant au moins deux stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale et prenant en compte les coûts et les conséquences de ces stratégies (17) ont été sélectionnées. La qualité méthodologique de ces études a été évaluée par deux lecteurs indépendants.

Huit études ont été analysées dont une française : leurs caractéristiques méthodologiques figurent dans le tableau 28 en annexe 5. Toutes les études étaient des études coût-bénéfices dont l'objectif était d'évaluer la « rentabilité » de la mise en place de la stratégie de prévention choisie. En fonction des études sélectionnées, le dépistage prénatal était comparé soit à l'absence de dépistage, soit à l'éducation pour la santé. Seule l'étude malaisienne comparait l'information des femmes à d'autres stratégies de prévention primaire (vaccination des chats, changement des litières).

Dans toutes les études, la perspective adoptée était celle de la société.

Des scores de qualité méthodologique étaient attribués à chaque étude à partir d'une grille d'évaluation méthodologique.

Les principaux coûts directs généralement imputables au dépistage ont été valorisés dans toutes les études. Deux études n'ont pas pris en compte les coûts indirects. Aucune étude n'a valorisé les coûts psychologiques engendrés par la prévention et la prise en charge de la pathologie ainsi que le coût lié aux conséquences psychologiques des faux négatifs comme des faux positifs, en particulier lorsqu'il s'agit de décider d'une interruption thérapeutique de grossesse ou de mettre en place un traitement dont l'efficacité est contestée.

L'ensemble des résultats des différentes études ne permettait pas de se prononcer en faveur d'une stratégie en particulier :

- trois études (France, États Unis et Norvège) concluaient à la rentabilité d'un programme de dépistage prénatal ;
- deux études (Grande Bretagne et Suisse) concluaient à la non rentabilité d'un tel programme ;
- enfin, deux études (Écosse et Finlande) concluaient à la rentabilité du dépistage sous certaines conditions⁴¹.

Limites de l'analyse

- L'étude malaisienne a été retenue malgré ses limites méthodologiques (au niveau des stratégies comparées et des informations sur la méthodologie).
- Les études ne pouvaient être comparées parfaitement dans la mesure où les modalités de réalisation du dépistage différaient (nombre de sérologies différent au cours de la grossesse). Seul le programme suisse caractérisé par une sérologie mensuelle était réellement comparable au programme français.

Conclusion

Aucune stratégie n'est apparue comme étant la plus favorable d'autant que les quelques études concluant à une rentabilité du dépistage obtenaient les scores de qualité méthodologique les plus bas.

► Estimation de la rentabilité des stratégies de prévention à partir des études médico économiques existantes

Pour cette estimation, 12 études ont été analysées dont les huit de l'étude précédente. Deux étapes de mise en perspective des études ont été réalisées :

⁴¹ Pour l'étude écossaise, le dépistage reposant sur la réalisation de trois sérologies au cours de la grossesse, quel que soit le type de test utilisé, était supérieur à un programme d'éducation pour la santé et celui reposant sur deux sérologies était rentable à condition que les tests soient « maison ». Pour l'étude finlandaise, le dépistage prénatal reposant sur 4 sérologies était supérieur à un programme d'information des femmes si l'incidence était supérieure à 1/1 000, si l'efficacité du traitement était supérieure à 22 % et si le taux d'actualisation était inférieur à 10 %.

- tout d'abord une étape de conversion des résultats de chaque étude en euros (avec la parité des pouvoirs d'achat : PPA) et d'actualisation sur l'année 2000 (à l'aide de l'indice des prix à la consommation : IPC) ;
- puis une étape d'estimation de la rentabilité de chacune des interventions par rapport à l'absence d'intervention en tenant compte de la prévalence et de l'incidence de la toxoplasmose en France, le critère de jugement étant le coût moyen par grossesse.

Enfin, une analyse de sensibilité sur les variations du risque de transmission materno fœtale a été réalisée.

Pour chaque étude, le coût de la stratégie de dépistage comprenait le coût de prise en charge des enfants infectés et le coût de réalisation du programme.

Les différentes études analysées ont utilisé soit des coûts réels (coût des consommables, du temps passé à la réalisation de chaque acte, etc.), soit des tarifs. Le coût unitaire a ensuite été multiplié par le nombre d'individus concernés compte tenu des données épidémiologiques françaises. Le coût total des différentes stratégies a été estimé pour chaque étude en faisant la somme des différents coûts identifiés précédemment. Enfin chacun de ces coûts totaux a été rapporté aux grossesses comptabilisées en France au cours de l'année 2000 afin d'obtenir un coût en euros par grossesse prise en charge.

L'estimation de la rentabilité des différentes stratégies de prévention s'obtenait grâce au calcul suivant : [(coût de prise en charge des femmes et de leurs enfants sans intervention) – (coût de prise en charge des femmes et de leurs enfants en présence de la stratégie de prévention + coût d'intervention)] / coût de l'intervention.

Les résultats étaient exprimés en euros 2000 par grossesse prise en charge sauf pour l'étude malaisienne.

Le coût du dépistage variait en fonction du nombre de sérologies réalisées.

Après actualisation, le coût le plus élevé était celui du dépistage reposant sur une sérologie mensuelle (209 €). Cependant l'étude canadienne qui ne comprenait que deux sérologies obtenait une estimation presque aussi élevée (205 €) du fait des hypothèses épidémiologiques. Le coût le plus faible revenait à un dépistage en trois sérologies (étude française de 1981) avec 13 € en raison d'une prise en compte partielle des différents coûts envisageables. Enfin, l'information des femmes était rentable par rapport à l'absence d'intervention.

Les hypothèses d'efficacité du programme de prévention variaient de 30 % à 75 % selon les études et les auteurs précisaient qu'il existait très peu de données permettant d'estimer cette efficacité.

Concernant la rentabilité du dépistage, les résultats étaient peu concluants :

- Les études avec 2 contrôles sérologiques étaient en faveur de la rentabilité du dépistage, celles à 3 contrôles également dans le contexte épidémiologique français.
- Celle à 4 contrôles a conclu à l'absence de rentabilité (étude anglaise).
- Enfin pour la sérologie mensuelle (étude suisse), les auteurs ont conclu à une rentabilité du dépistage dans le contexte épidémiologique français.

Cette analyse comportait certaines limites :

- On observait une très grande variabilité de l'efficacité entre les études.
- En dépit des efforts d'actualisation et d'adaptation au contexte épidémiologique français, les études n'étaient pas complètement transposables.
- L'espérance de vie des enfants les plus atteints variait considérablement selon les études (15 à 50 ans) ce qui modifiait le calcul du coût de la prise en charge.
- Toutes les études, à part quelques exceptions, semblaient être en faveur d'un dépistage de la toxoplasmose congénitale (après adaptation au contexte français) ; cependant l'économie réalisée était minime : entre 0,25 centime et 1,60 euro.
- Toutes les études n'incluaient pas une estimation des coûts indirects.

Conclusion

Comparée à la revue de littérature précédemment analysée, l'adaptation au contexte épidémiologique français réduisait les divergences de conclusion des études en ce qui concerne l'intérêt du dépistage. Les auteurs ont pu dégager une tendance à la rentabilité du dépistage prénatal reposant sur la réalisation d'une sérologie trimestrielle par rapport à l'absence d'intervention. Cependant, le rapport coût/efficacité variant beaucoup entre les études, on ne peut pas se prononcer avec certitude sur la meilleure stratégie à adopter dans le contexte français d'un point de vue économique.

► **Analyse décisionnelle comparant le dépistage prénatal au dépistage à la naissance chez l'enfant**

Après la revue de la littérature et son actualisation, une analyse décisionnelle a été réalisée afin d'identifier quelle était, entre la stratégie de dépistage prénatal et la stratégie de dépistage néonatal, la plus efficace et la plus rationnelle dans un contexte d'optimisation des ressources.

Deux stratégies ont été comparées :

- le programme de dépistage prénatal tel qu'il est mis en place actuellement en France était la stratégie de référence ;
- le dépistage néonatal (dépistage systématique de la toxoplasmose congénitale à la naissance chez l'enfant) était la stratégie comparée.

Les critères de jugement de l'efficacité étaient : le nombre de séquelles fonctionnelles à 15 ans (critère principal), le nombre de décès et le nombre de cas de toxoplasmose congénitale (critères secondaires). Une revue de la littérature (et quelques études spécifiques) a été réalisée pour l'estimation des probabilités.

Les coûts médicaux directs relatifs à la prise en charge des femmes et de leurs enfants dans le cadre des deux stratégies comparées ont été évalués dans la perspective du payeur (Sécurité sociale). Ces coûts ont été comptabilisés jusqu'à l'âge de 15 ans.

Le coût lié au dépistage à la naissance était estimé à 500 € par grossesse pour l'évaluation à court terme et à 470 € par grossesse après actualisation de l'ensemble des coûts sur 15 ans. Le coût lié au dépistage prénatal était de 583 € par grossesse pour l'évaluation à court terme et de 560 € pour l'évaluation à long terme (15 ans).

Les deux paramètres ayant un impact important sur l'analyse de décision étaient la réduction de la transmission materno fœtale par le traitement prénatal et l'incidence des séroconversions. Le dépistage prénatal était considéré comme une stratégie coût-efficace uniquement lorsque le traitement prénatal permettait une réduction d'au moins 88 % du risque de transmission materno fœtale par rapport au dépistage à la naissance.

Conclusion

En l'absence de preuves directes de l'efficacité du traitement de la toxoplasmose congénitale, il semble difficile de conclure sur le rapport coût/efficacité de la stratégie française comparée aux autres stratégies existantes. En revanche, une évaluation théorique du coût du dépistage en France a été réalisée estimant ainsi le coût du dépistage à plus de 42 millions d'euros avec un coût par femme infectée de 17 555 euros. Ce dépistage aura permis de rassurer plus de 790 000 femmes avec un coût par femme séronégative de 93,71 euros.

Synthèse générale sur le 5^e critère

La persistance d'incertitudes concernant notamment l'efficacité des interventions préventives et thérapeutiques dans le cadre de la prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse ne permet pas de déterminer avec un niveau de certitude suffisant le rapport bénéfices/risques du dépistage prénatal de la toxoplasmose et les modalités les plus adaptées d'un tel programme. Cela peut expliquer la relative variabilité des pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques en France ainsi que les divergences affectant les programmes de dépistage prénatal de la toxoplasmose en Europe.

Seule la réalisation d'un essai contrôlé randomisé permettra de répondre à la question de l'efficacité du traitement prénatal et de déterminer le rapport bénéfices/risques du dépistage prénatal de la toxoplasmose.

Par ailleurs, en l'absence de preuves directes de l'efficacité du traitement de la toxoplasmose congénitale il semble difficile de conclure sur le rapport coût/efficacité de la stratégie française comparée aux autres stratégies existantes et donc sur l'efficience d'un tel programme. En revanche, une évaluation théorique du coût du dépistage en France a été réalisée, estimant ainsi le coût du dépistage à plus de 42 millions d'euros avec un coût par femme infectée de 17 555 euros. Ce dépistage aura permis de rassurer plus de 790 000 femmes avec un coût par femme séronégative de 93,71 euros.

Stratégie et modalités de réalisation du dépistage prénatal de la rubéole

Chacun des critères définis plus haut dans le chapitre « Méthodologie » a fait l'objet d'une évaluation à partir de l'analyse critique de la littérature et des recommandations existantes dans les autres pays industrialisés, notamment en Europe.

1 Histoire naturelle de la maladie connue et existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale

De même que pour la toxoplasmose congénitale, l'objectif de ce chapitre est de proposer une synthèse générale et non exhaustive des connaissances concernant l'histoire naturelle de la maladie et les conséquences morbides de la rubéole congénitale. Les principales sources d'information utilisées sont constituées par trois ouvrages de référence (102-104) et quelques articles de synthèse publiés entre 2004 et 2007 (105-107). Des références complémentaires ont été utilisées en fonction des sujets abordés.

1.1 Le virus de la rubéole

Le virus de la rubéole appartient au genre rubivirus dont il est le seul membre, au sein de la famille des *Togaviridae* (102,103,106,107). Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire codant trois protéines, C (protéine de capsid), E1 et E2 (glycoprotéines associées au niveau de l'enveloppe). La glycoprotéine E1 est porteuse des épitopes antigéniques induisant la production d'anticorps neutralisants et hémagglutinants ; elle joue ainsi un rôle majeur dans la réponse immunitaire chez l'homme.

Peu de variations nucléotidiques ont été retrouvées entre les souches du virus de la rubéole. Seuls deux groupes phylogénétiques ont été identifiés, le clade⁴² 1 incluant 60 virus d'Amérique du Nord, d'Europe et du Japon et le clade 2 dont la diffusion est limitée au continent asiatique (108-110). Ces clades diffèrent entre eux de 8 % à 10 % au niveau de leurs séquences nucléotidiques mais ces variations ne dépassent pas 3 % au niveau des acides aminés. Aucune variation au niveau antigénique n'a été mise en évidence, si bien qu'une immunisation vis à vis d'une souche confère une immunité pour l'ensemble des virus rubéoliques (106).

1.2 Physiopathologie de la rubéole congénitale

Le virus de la rubéole se propage par l'intermédiaire de contacts interhumains directs, par voie respiratoire (102,103). La période de contagiosité s'étend de 8 jours avant à 8 jours après la survenue de l'éruption cutanée.

1.2.1 Transmission materno fœtale

En cas de primo infection rubéolique maternelle, la contamination de l'embryon ou du fœtus se fait par voie hématogène transplacentaire (102,103,105). Au cours de la virémie maternelle, une infection des cellules trophoblastiques ou intravillositaires peut survenir. Cependant, si cette étape est nécessaire, une infection placentaire n'est pas synonyme d'atteinte fœtale. Deux facteurs interviennent en particulier : l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle et la résistance du fœtus à l'infection (tableau 17).

Le risque d'infection fœtale dépend ainsi de l'âge gestationnel auquel survient la primo infection rubéolique chez la mère : plus la contamination survient tôt au cours de la

⁴² Appelé auparavant génotype.

grossesse, plus l'atteinte fœtale est fréquente. Selon Miller *et al.*, en cas de primo infection rubéolique symptomatique avant la 11^e semaine d'aménorrhée (SA), la fréquence de l'infection rubéolique atteint 90 % (111). Puis elle décroît progressivement pour se situer autour de 25 % entre la 23^e et la 26^e SA. Elle augmente à nouveau au 3^e trimestre de la grossesse pour atteindre 100 % en fin de grossesse. Dans une étude réalisée par Daffos *et al.* (112), les taux de transmission materno fœtale étaient estimés à 57 % en cas d'infection maternelle entre la 4^e et la 6^e SA, à 66 % entre la 7^e et la 12^e SA et à 45 % entre la 13^e et la 18^e SA. Enfin, selon Enders *et al.*, le risque de contamination était nul si l'infection maternelle avait eu lieu 5 semaines avant la date des dernières règles et jusqu'à 11 jours après cette même date (113).

Par ailleurs, la sévérité de l'atteinte fœtale varie elle aussi en fonction du terme de la grossesse. Selon Miller *et al.* et Munro *et al.*, lorsque la primo infection maternelle survient avant la 11^e SA, la fréquence des anomalies congénitales atteint 70 % à 100 % (111,114). Entre la 11^e et la 18^e SA, les estimations sont plus disparates entre les deux études, mais les malformations congénitales recensées se limitent le plus souvent à une surdité isolée. Enfin, après la 18^e SA, les risques d'atteinte congénitale malformative semblent nuls.

Une analyse combinée de 4 études (115), a permis d'estimer le risque d'anomalies congénitales associées à la rubéole après le 1^{er} trimestre de grossesse à :

- 16,7 % en cas d'infection maternelle entre 13 et 16 SA ;
- 15,9 % entre 17 et 20 SA ;
- 1,7 % après 20 SA.

Tableau 17. Risque d'infection fœtale et sévérité de l'atteinte fœtale selon l'âge gestationnel d'après Best et Banatvala, 2000 (115)

SA	Risque d'infection (%)	Risque de malformation (%)	Risque global (%)
2-10	100	89	89
11-12	73	50	37
13-16	52	33	17
17-18	38	7	3
≥ 19	25-82	0	0

SA : semaine d'aménorrhée

1.2.2 Pathogénie de la rubéole congénitale

L'atteinte fœtale se traduit par plusieurs types de lésions (102,103) : le virus de la rubéole est peu cytolitique mais il peut provoquer un ralentissement des mitoses par altérations chromosomiques. Une atteinte cytopathique des parois vasculaires et une nécrose des tissus embryonnaires sont également retrouvées. Tous les organes peuvent être atteints, en particulier l'œil, le cœur, le cerveau et l'oreille (116,117).

Le virus de la rubéole peut également être à l'origine de désordres auto immuns : des auto anticorps anti îlots de Langerhans ont été retrouvés chez des enfants atteints de rubéole congénitale.

Une réponse par interféron alpha est constamment retrouvée dans le sang des fœtus infectés avant la 20^e SA.

1.3 Le cas de la réinfection

La question des réinfections maternelles mérite un examen particulier. En effet, si l'immunité conférée par la rubéole est de bonne qualité, elle ne met pas à l'abri d'une réinfection asymptomatique. Ces réinfections maternelles peuvent être reconnues au cours du bilan sérologique réalisé à la suite d'un contage avec une personne infectée. Elles seraient plus fréquentes lorsque l'immunité a été induite par la vaccination qu'en cas d'immunité naturelle (105).

Le risque d'infection fœtale et la fréquence des anomalies congénitales après réinfection sont mal connus. La réinfection maternelle serait à l'origine d'une virémie dans environ 5 %

des cas (103). Selon Robinson *et al.*, 19 cas de rubéole congénitale liés à une réinfection, bien documentés et répondant à une définition rigoureuse⁴³, ont été recensés dans la littérature de langue anglaise jusqu'en 1993 (119). Ces cas sont survenus chez des femmes qui avaient des titres d'anticorps faibles mais aussi chez des femmes ayant des titres d'anticorps considérés comme protecteurs. Morgan-Capner *et al.* ont cherché à estimer le risque d'atteinte fœtale en cas de réinfection maternelle en combinant les résultats de trois études (120) : ce risque était estimé à 8 % en cas de réinfection maternelle survenant avant la 12^e SA (IC95 % [2-22 %]). Même si les résultats observés doivent être interprétés avec précaution en raison des limites méthodologiques de ces études, il semble qu'une atteinte congénitale après réinfection maternelle soit un événement rare.

Différentes hypothèses ont été formulées afin d'expliquer la survenue de réinfection avec virémie. Ont été ainsi évoquées la possibilité d'une anomalie qualitative et/ou quantitative de la réponse immunitaire humorale ainsi qu'une déficience de l'immunité cellulaire (102).

1.4 Conséquences morbides

1.4.1 L'infection rubéolique chez la femme enceinte

La rubéole est une infection le plus souvent bénigne pour la femme enceinte (102,103,107). A l'issue d'une période d'incubation de 13 à 20 jours, le tableau clinique classique associe une éruption cutanée de type maculo papuleux d'une durée moyenne de 3 jours et des polyadénopathies prédominant dans la région cervicale postérieure et sous occipitale. Cependant, l'éruption n'est retrouvée que dans 50 % des cas et le virus de la rubéole ne peut être incriminé que dans 50 % des éruptions rubelliformes. Le diagnostic de l'infection rubéolique ne peut donc être porté sur les seuls arguments cliniques.

En dehors de la rubéole congénitale, les complications de la rubéole chez la femme enceinte sont limitées. Les plus fréquentes sont représentées par les arthralgies qui disparaissent sans séquelles en 2 semaines à 1 mois. Beaucoup plus rarement peut survenir un purpura thrombopénique transitoire ou une méningo encéphalite (1 cas sur 6 000 à 10 000).

1.4.2 La rubéole congénitale

La rubéole congénitale peut prendre des formes cliniques différentes selon l'âge gestationnel auquel survient la contamination de l'embryon ou du fœtus (105). On distingue classiquement l'embryopathie lorsque l'infection survient avant la fin du 3^e mois de grossesse et la fœtopathie en cas d'atteinte ultérieure. Cependant, les deux atteintes sont souvent associées.

► Embryopathie

L'embryopathie peut tout d'abord se traduire par une fausse couche spontanée dont la fréquence de survenue est difficile à apprécier (elle pourrait atteindre 50 % selon certains auteurs) (103).

Typiquement elle se manifeste par un trépied malformatif caractéristique, la triade de Gregg, associant (102,103) :

- des malformations cardiaques dont les plus fréquentes sont la persistance du canal artériel et l'hypoplasie de l'artère pulmonaire ;
- des lésions oculaires dominées par la cataracte, bilatérale dans la moitié des cas, et qui peuvent également prendre la forme de rétinopathie et microphthalmie ;
- une atteinte de l'oreille interne se traduisant par une surdité uni- ou bilatérale plus ou moins sévère, qui peut se développer tardivement après la naissance.

⁴³ La définition retenue est celle proposée par Best *et al.* en 1989 (118) : la preuve d'une immunité antérieure doit reposer sur l'existence de résultats positifs sur deux échantillons sériques différents avant la grossesse ou d'un seul résultat positif en cas d'antécédent documenté de vaccination.

D'autres malformations moins caractéristiques ont été décrites : microcéphalie, retard mental, hypoplasie ou agénésie dentaire, micrognathie.

► Foetopathie

La foetopathie ou rubéole congénitale évolutive correspond à une infection virale chronique généralisée qui continue d'évoluer après la naissance (103).

Elle se caractérise principalement par un retard de croissance intra utérin (102). À la naissance, on retrouve fréquemment une hépato splénomégalie, un purpura thrombopénique, une anémie hémolytique, plus rarement une méningo encéphalite ou une pneumopathie interstitielle. La radiographie peut mettre en évidence des bandes claires métaphysaires au niveau des extrémités inférieures des fémurs et supérieures des tibias.

► Complications pédiatriques

Certaines complications de la rubéole congénitale peuvent survenir plusieurs années après la naissance (102,103). Il s'agit notamment de :

- pathologies endocriniennes à type de diabète de type I (retrouvé chez 10 % à 20 % des personnes atteintes de rubéole congénitale), de dysthyroïdie ;
- troubles du développement psychomoteur avec retard mental plus ou moins sévère et troubles du comportement ;
- la panencéphalite sclérosante subaiguë, exceptionnelle.

Une étude a été publiée en 2002 qui rapportait les résultats du suivi à 60 ans de la cohorte australienne originelle de patients identifiés par Gregg comme présentant une rubéole congénitale et nés entre 1939 et 1944 (121). Parmi les 40 patients survivants, 32 avaient pu bénéficier d'une évaluation clinique et paraclinique complète. En dehors des malformations congénitales⁴⁴, les patients inclus présentaient certaines endocrinopathies selon une prévalence supérieure à celle observée dans la population australienne : diabète (22 %), dysthyroïdie (19 %), ménopause précoce (73 %), ostéoporose (12,5 %).

Ces résultats diffèrent sensiblement de ceux issus des études de suivi des personnes atteintes de rubéole congénitale au cours de l'épidémie de 1963-64 aux Etats Unis, suggérant des atteintes beaucoup plus sévères. Ils mettent cependant en évidence le caractère de maladie chronique de la rubéole congénitale associé à la possibilité de séquelles d'apparition tardive.

Tableau 18. Malformations congénitales et autres manifestations cliniques de la rubéole congénitale en fonction de l'âge gestationnel de survenue de l'infection maternelle

	Âge gestationnel (SA)
Atteintes oculaires	
- cataracte	3-12
- rétinopathie	2-18
Malformations cardiaques	3-13
Déficit neurologique	3-16
Surdité	2-18

SA : semaine d'aménorrhée

⁴⁴ 31 patients étaient sourds, 12 présentaient une rétinopathie, 8 un glaucome, 21 un rétrécissement aortique asymptomatique.

Synthèse sur le 1^{er} critère

Un facteur important est associé aussi bien au risque d'infection fœtale qu'à la sévérité de l'atteinte fœtale : l'âge gestationnel auquel survient la primo infection rubéolique chez la mère. Plus la contamination survient tôt au cours de la grossesse, plus l'atteinte fœtale est fréquente : ainsi en cas de primo infection rubéolique symptomatique avant la 11^e SA, la fréquence de l'infection rubéolique atteint 90 %. Par ailleurs, une contamination fœtale avant 12 SA se traduit le plus souvent par une embryopathie sévère. Entre la 11^e et la 18^e SA, les malformations congénitales recensées se limitent le plus souvent à une surdité isolée. Après la 18^e SA, les risques d'atteinte congénitale malformative semblent nuls.

Par ailleurs, certaines complications de la rubéole congénitale peuvent survenir plusieurs années après la naissance.

Enfin il est important de distinguer la rubéole congénitale et la rubéole congénitale malformative : seule la seconde est caractérisée par la présence de malformations cardiaques, oculaires ou à type de surdité principalement.

2 Importance du problème de santé

Comme pour la toxoplasmose, quelques éléments de cadrage épidémiologique sont présentés dans ce chapitre afin d'éclairer les enjeux du dépistage prénatal de la rubéole. Il ne s'agit cependant pas là non plus de réaliser un panorama exhaustif de l'épidémiologie de cette infection en France. Dans cet objectif, le lecteur pourra consulter les publications de l'InVS, dont une synthèse est proposée dans le présent chapitre. En particulier, le bilan de la surveillance des infections rubéoleuses au cours de la grossesse entre 1997 et 2006 a fait l'objet d'une publication en 2008 (51).

Aucune étude économique évaluant le poids de la rubéole congénitale n'a été identifiée.

2.1 Principales sources de données en France

La situation épidémiologique de la rubéole au cours de la grossesse en France est mieux connue que celle de la toxoplasmose grâce à la mise en place en 1976 d'un réseau regroupant actuellement 278 laboratoires d'analyse de biologie médicale⁴⁵ réalisant la recherche des IgM antirubéole et qui couvre l'ensemble du territoire national, le réseau Rénarub, coordonné par l'InVS (51).

Ce système de surveillance a pour objectifs de recenser les infections rubéoleuses survenues en cours de grossesse et les rubéoles congénitales et d'évaluer l'impact de la politique vaccinale et des mesures de prévention mises en œuvre en France. Sont inclus toute femme enceinte chez qui des IgM spécifiques ont été détectées et tout nouveau né ou fœtus chez lequel un diagnostic de rubéole congénitale a été établi. Chez la femme enceinte, seuls les cas certains et probables de primo infection, réinfection ou infection (en

⁴⁵ En 2006, dont 65 % privés et 35 % hospitaliers ou militaires.

l'absence d'éléments permettant de distinguer primo infection et réinfection) sont intégrés dans l'analyse (tableaux 19 et 20).

Ce système de surveillance reposant sur la participation volontaire des biologistes et des cliniciens fournit des informations très utiles concernant l'incidence des infections rubéoleuses maternelles, les caractéristiques des femmes enceintes infectées, ainsi que les issues de grossesses et l'état clinique et infectieux des nouveau nés et des fœtus. Cependant, une sous estimation du nombre réel des infections maternelles est possible, en lien avec un manque d'exhaustivité du réseau et/ou un défaut de diagnostic chez la femme enceinte. En revanche l'exhaustivité peut être considérée comme satisfaisante pour les cas de rubéole congénitale malformative détectés à la naissance (les cas diagnostiqués à distance de la naissance ne sont pas recensés par le réseau Rénarub). Enfin, il n'est pas toujours possible de déterminer le type d'infection maternelle (primo infection ou réinfection) en cas de rubéole congénitale. De plus, les informations recueillies n'incluent pas le suivi des enfants nés de mères infectées.

Tableau 19. Définitions de cas chez la femme enceinte dans le cadre du réseau Rénarub d'après l'Institut de veille sanitaire, 2008 (51)

	Cas certain	Cas probable	Cas possible
Primo infection rubéoleuse	- Ascension des IgG ou séroconversion et mise en évidence d'IgM supérieures au seuil de positivité, associées à la notion d'un contage rubéoleux datant de plus de 15 jours et d'une éruption cutanée. - Et/ou présence d'IgM maternelles spécifiques et faible avidité des IgG. - Et/ou présence d'IgM spécifiques dans le sang fœtal. - Et/ou détection du génome viral par PCR dans le liquide amniotique. - Et/ou présence d'IgM spécifiques dans le sang du nouveau né.	- Ascension des IgG ou séroconversion. - Et présence d'IgM maternelles spécifiques. - Et éruption cutanée datée.	- Ascension des IgG. - Ou IgG et IgM supérieures au seuil de positivité.
Réinfection	- Immunité antérieure certaine ; - Et connaissance d'un contage rubéoleux. - Et ascension des IgG (avec ou sans IgM)	- Immunité antérieure certaine. - Et ascension des IgG (avec ou sans IgM)	- Immunité antérieure certaine. - Et connaissance d'un contage rubéoleux.
Infection	En l'absence de distinction possible entre une primo infection certaine et une réinfection certaine	En l'absence de distinction possible entre une primo infection probable et une réinfection probable	En l'absence de distinction possible entre une primo infection possible et une réinfection possible

PCR : polymerase chain reaction

Tableau 20. Définitions de cas chez l'enfant et le fœtus dans le cadre du réseau Rénarub d'après l'Institut de veille sanitaire, 2008 (51)

	Critères
Rubéole congénitale malformative	- Présence d'une (ou plusieurs) malformation(s) évocatrice(s) d'une rubéole. - Et présence d'IgM (à la ponction de sang fœtal ou à la naissance) ou détection du génome viral dans le liquide amniotique.
Rubéole malformative	Idem dans le cas d'une interruption de grossesse
Infection rubéoleuse non malformative	Présence d'IgM (à la ponction de sang fœtal ou à la naissance) ou détection du génome viral dans le liquide amniotique ou dans un prélèvement d'anatomopathologie en cas d'interruption de grossesse, en l'absence de malformation décelable.

Par ailleurs, dans le cadre d'un projet européen, l'*European Sero-Epidemiology Network* (ESEN), une enquête nationale de séroprévalence a été conduite en 1998 en France, à partir d'un échantillon aléatoire de sérums recueillis au cours d'un dépistage en routine, représentatifs de la population générale, et selon une méthodologie standardisée⁴⁶ (122). Une nouvelle enquête de séroprévalence doit être réalisée sous la direction de l'InVS en 2009.

Des données portant sur la couverture vaccinale chez les enfants âgés de 2 ans (enquête annuelle reposant sur l'analyse des certificats de santé du 24^e mois) et de différents niveaux de classe (enquêtes menées tous les ans entre 2001 et 2004, en maternelle, CM2 et 3^e) sont également disponibles (123). En revanche, la couverture vaccinale des classes d'âge supérieures n'est pas mesurée en routine.

Enfin, les bilans d'activité des CPDPN analysés tous les ans par l'Agence de la biomédecine fournissent des éléments d'information sur le nombre de fœtus atteints et le nombre d'IMG réalisées dans le cadre du DPN (124).

2.2 Séroprévalence chez la femme en âge de procréer et couverture vaccinale

On ne dispose pas de données sur la séroprévalence des anticorps antirubéole en France parmi les femmes enceintes. En revanche, l'enquête nationale de prévalence menée en 1998 dans le cadre du projet européen ESEN a mis en évidence la persistance d'un sous groupe de jeunes filles susceptibles (122) : 12 % des adolescentes âgées de 15 à 19 ans étaient séronégatives vis à vis de la rubéole.

De même, en 2003-2004, le taux de couverture vaccinale pour la 1^{re} dose du vaccin ROR atteignait 93,7 % chez les adolescents (garçons et filles) en classe de 3^e (123). Il était de 65,5 % pour la 2^e dose de vaccin.

2.3 Incidence des séroconversions rubéoleuses au cours de la grossesse

L'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse a connu une diminution importante depuis 20 ans parallèlement à l'amélioration de la couverture vaccinale par le ROR (51). Si le ratio du nombre des infections maternelles rubéoleuses en cours de

⁴⁶ Réalisation des sérologies dans un laboratoire national de référence désigné dans chacun des 7 pays participants selon une technique EIA puis standardisation des résultats selon une méthode développée dans le cadre du projet ESEN (122).

grossesse sur le nombre de naissances vivantes était compris entre 15 et 45 pour 100 000 à la fin des années 1970 et au début des années 1980, il était inférieur à 5 pour 100 000 depuis la fin des années 1980, en dehors de trois recrudescences en 1993-94, 1997 et 2000. En 2004 et 2005, il était estimé à 1,30 et 2,07 respectivement pour 100 000 naissances vivantes (en tenant compte des cas certains et des cas probables), ce qui représentait un nombre d'infections probables ou certaines de 10 et 16 respectivement.

Les derniers chiffres publiés sont ceux disponibles au 31 décembre 2006 (51). Sur 59 cas notifiés par les laboratoires, seuls 7 cas certains et probables ont été retenus : 3 primo infections certaines, 2 primo infections probables, 1 réinfection probable et 1 infection probable. Le ratio du nombre des infections maternelles rubéoleuses en cours de grossesse sur le nombre de naissances vivantes était ainsi estimé à 0,9 pour 100 000 (en tenant compte des cas certains et des cas probables). Par ailleurs, le taux d'infection, jusque-là plus élevé chez les jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans (entre 50,1 pour 100 000 naissances vivantes en 2001 et 13,3 en 2005), était nul dans cette tranche d'âges en 2006.

Une description détaillée des caractéristiques des 324 femmes enceintes chez lesquelles une infection rubéoleuse était survenue en cours de grossesse était disponible pour la période 1997 à 2006 (51). Leur âge moyen était compris entre 23 et 26 ans selon les années (26 ans vs 29,8 ans pour l'âge moyen à la maternité en population générale en 2006). Parmi les 259 femmes pour lesquelles le pays de naissance était renseigné, 39 n'étaient pas nées en France (15 %) : elles étaient âgées en moyenne de 26 ans lors de l'infection. Cent des 281 femmes dont les antécédents obstétricaux étaient connus avaient eu au moins une grossesse antérieure (36 %) ; parmi celles-ci, 64 avaient des antécédents obstétricaux en France et 49 n'avaient pas été vaccinées contre la rubéole. Enfin, le statut vaccinal était renseigné pour 236 femmes et pour 226 d'entre elles, aucune vaccination anti rubéoleuse avant la grossesse n'était rapportée.

2.4 Impact en termes de morbi mortalité

Le taux d'incidence des rubéoles congénitales a évolué de façon similaire à celui des infections rubéoleuses en cours de grossesse (125). Il faut cependant tenir compte de la participation croissante des médecins au système de surveillance et donc de la diminution des perdus de vue ainsi que de l'augmentation de la proportion d'infections maternelles donnant lieu à une interruption de grossesse.

Si le nombre de rubéoles congénitales malformatives et de rubéoles malformatives était égal à 6 en 2001, il était inférieur ou égal à 3 à partir de 2003 et était nul en 2006. Le taux d'incidence des rubéoles congénitales malformatives est ainsi passé de 1,1 pour 100 000 naissances vivantes en 1997 à 0,26 en 2004 et 2005 (51). Il était de 0 pour 100 000 naissances vivantes en 2006.

Quant au nombre d'IMG consécutives à un diagnostic prénatal d'infection rubéoleuse, il a pu être estimé à partir des données du réseau Rénarub et du bilan d'activité des CPDPN. Entre 1997 et 2006, 86 grossesses ont été interrompues (51) : la proportion de grossesses interrompues a augmenté de 26 % en 1997 à 52 % en 2002 avant de diminuer à 14 % en 2006. Depuis 2003, le nombre annuel d'IMG liées à une rubéole congénitale est inférieur à 5. En 2007, ce chiffre était égal à 1 (pour un nombre de fœtus atteints estimé à 3 sur un total de 96 fœtus étudiés) (57).

Parmi les 155 nouveau nés entre 1997 et 2006 pour lesquels l'état clinique à la naissance était renseigné et dont le statut infectieux était connu, 33 étaient atteints de rubéole congénitale malformative et 45 enfants infectés ne présentaient pas d'anomalie (51).

Aucune donnée n'était disponible concernant le nombre des complications pédiatriques parmi les enfants atteints de rubéole congénitale.

Synthèse générale sur le 2^e critère

La situation épidémiologique de la rubéole au cours de la grossesse en France est mieux connue que celle de la toxoplasmose grâce au réseau Rénarub, coordonné par l'InVS.

Au vu des données épidémiologiques disponibles, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse a connu une diminution importante depuis 20 ans parallèlement à l'amélioration de la couverture vaccinale par le vaccin trivalent. En 2006, elle était ainsi estimée à 0,9 pour 100 000 naissances vivantes (soit 4 cas probables et 3 certains).

Le taux d'incidence des rubéoles congénitales malformatives a évolué de façon similaire : il est ainsi passé de 1,1 pour 100 000 naissances vivantes en 1997 à 0 pour 100 000 naissances vivantes en 2006. De même, depuis 2003, le nombre annuel d'IMG liées à une rubéole congénitale est inférieur à 5. Cependant ces données ne doivent pas faire négliger la possibilité de résurgence des cas de rubéole congénitale en fonction de l'évolution de la couverture vaccinale.

Enfin, la séroprévalence des anticorps antirubéole chez les femmes en âge de procréer apparaît de plus en plus liée à la politique vaccinale. Or la couverture vaccinale n'est pas homogène au sein de la population : il persiste des groupes de femmes non immunes vis à vis de la rubéole, en particulier de nationalité étrangère.

3 Existence de tests de dépistage fiables, performants, simples d'utilisation et bien acceptés par la population

L'objectif principal du dépistage prénatal de la rubéole est d'identifier les femmes enceintes non immunes afin de leur proposer une vaccination contre la rubéole après l'accouchement et non de diagnostiquer ou d'exclure une infection rubéolique au cours de la grossesse en cours (104,126). La prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection rubéolique récente ne rentre donc pas dans la séquence des événements initiés par la réalisation de la sérologie dans le cadre du dépistage prénatal de la rubéole. En effet, même si la détection d'IgG spécifiques au cours de la première consultation prénatale ne permet pas d'exclure une infection rubéolique acquise en début de grossesse (104,127), il a été considéré que la faible incidence actuelle des rubéoles pergravidiques rendait cette hypothèse très peu probable.

Cependant, dès lors qu'un second objectif pourrait être assigné au dépistage prénatal de la rubéole (diagnostiquer précocement une primo infection rubéolique maternelle au cours de la grossesse afin de proposer une prise en charge adaptée), une synthèse des performances des techniques utilisées dans le cadre du sérodiagnostic de la rubéole est également proposée. Seul a été considéré dans ce chapitre le cas d'une femme enceinte chez qui une infection rubéolique serait découverte dans le cadre d'un dépistage systématique, en dehors de toute notion de signes cliniques évocateurs de rubéole (éruption cutanée en particulier) ou de contact récent.

Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps antirubéole

Les anticorps totaux, détectés par des techniques comme l'inhibition de l'hémagglutination ou le test au latex, apparaissent au moment de l'éruption, c'est à dire en moyenne 15 jours après le contage (102). Un plateau est atteint en 3 jours à 3 semaines (selon les individus).

Les IgM peuvent être détectées au moment de l'éruption et persistent en général pendant 8 à 12 semaines (105). Cependant les tests les plus sensibles peuvent retrouver ces anticorps sur une période beaucoup plus longue à l'issue de la primo infection (jusqu'à plus d'un an).

Les IgG apparaissent généralement dans les 4 à 7 jours suivant la survenue des symptômes (105). Elles persistent à des taux résiduels très variables d'un individu à l'autre.

Enfin les IgA sont toujours présentes au moment de l'éruption et disparaissent un peu plus tardivement que les IgM (102).

En cas de réinfection, une réascension rapide des IgG est observée ; les IgM et IgA peuvent également être détectées.

3.1 Les techniques utilisées dans le cadre de la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole

Les techniques sérologiques ont une place essentielle dans la détermination du statut immunitaire de la femme enceinte vis à vis de la rubéole. La réalisation d'un test sérologique avant ou au début de la grossesse doit ainsi permettre de distinguer les femmes séronégatives pour lesquelles il existe un risque d'infection rubéoleuse en cours de grossesse de celles qui sont immunisées (de façon naturelle ou après vaccination). La détermination du statut immunitaire repose sur la recherche des IgG spécifiques.

3.1.1 Description des techniques sérologiques utilisées pour la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole

► Techniques immuno-enzymatiques

Les techniques immuno-enzymatiques de type Elisa sont actuellement les techniques le plus couramment utilisées pour la détection des IgG rubéoliques (128). Il s'agit en effet de méthodes rapides, automatisées et standardisées. Leurs résultats ne sont cependant pas superposables d'un réactif à l'autre ni avec les autres techniques.

La très grande majorité des réactifs Elisa utilisés pour la détection des IgG rubéoliques sont des tests indirects, utilisant des antigènes d'origine variée (protéines recombinantes, peptides ou lysats viraux) fixés sur un support solide.

Les résultats sont exprimés en fonction d'un seuil, qui est un seuil de spécificité et non de protection (129). Ce seuil est fixé à 10 UI/ml (norme proposée par le *Rubella Subcommittee of the National Committee for Clinical Laboratory Standards* aux États-Unis et par le *Department of Health* en Grande Bretagne) ou à 15 UI/ml (130). Cependant une certaine incertitude demeure dans la détermination du seuil de protection dès lors qu'aucune étude incluant un nombre élevé de sujets avec des titres différents d'IgG exposés au virus rubéolique n'a été réalisée (130,131).

► Autres techniques

Deux autres techniques étaient classiquement utilisées pour la détection des anticorps rubéoliques. Elles ont été largement remplacées par les techniques immunoenzymatiques.

Test d'inhibition de l'hémagglutination

Le test d'inhibition de l'hémagglutination a longtemps été le test de référence pour l'évaluation de l'immunité rubéolique et le diagnostic sérologique de la rubéole (128). Il constituait le « gold standard » par rapport auquel les performances des autres techniques de détection des anticorps étaient mesurées.

Cette technique détecte les anticorps totaux IgG, IgM et IgA⁴⁷. Son principe repose sur la capacité du virus rubéolique à agglutiner les hématies. Au cours du test, l'agglutination est inhibée par la fixation des anticorps spécifiques sur l'agglutinine virale.

Il s'agit d'une technique très consommatrice de temps, mise en œuvre uniquement par des laboratoires spécialisés, notamment pour la résolution de difficultés diagnostiques.

Test de neutralisation

Le test de neutralisation constitue la technique de référence pour mesurer la réponse immunitaire au virus de la rubéole (détection des anticorps protecteurs) (104). Il possède une bonne sensibilité et spécificité. Mais il s'agit d'une technique exigeante qui n'est utilisée que par quelques laboratoires spécialisés.

Le tableau 21 énumère les réactifs actuellement disponibles sur le marché français et utilisés pour le dépistage des anticorps anti rubéole de type IgG (132).

Tableau 21. Réactifs utilisés pour le dépistage des anticorps anti rubéole de type IgG en France d'après l'Afssaps, 2006 (132)

Réactifs	Nombre d'utilisateurs
Techniques d'immuno-enzymologie	2 134 (98,9 %)
ABBOTT AxSYM Rubella IgG	674
ABBOTT ImX Rubéole IgG v2	12
BAYER Advia Centaur RubG	74
BECKMAN COULTER Access Rubella IgG	215
BIOADVANCE Elisa anticorps anti rubéole IgG	4
BIOMERIEUX Vidas Rubéole IgG II	920
BIOMERIEUX Vidia Rub IgG	54
BIORAD Platelia Rubella IgG	12
DADE BEHRING Enzygnost anti virus rubéole	7
DIASORIN ETI Rubek G Plus	6
DIASORIN Liaison rubella IgG	21
DPC Immulite Rubéole IgG	4
DPC Immulite 2000 Rubéole IgG	45
DPC Immulite 2500 Rubéole IgG	10
ORTHO Rubéole IgG	9
ROCHE Cobas Core Rub IgG EIA recomb II	40
ROCHE Elecsys/Modular Ac anti rubéole IgG	27
Autres techniques	9 (0,4 %)
DADE BEHRING RubeHIT	1
FUMOUEZE Bichromatest rubéole	5
BIOKIT Quantex Rubella kit	2
ELITECH Rubagen	1
Réactif non précisé	15 (0,7 %)
	2 158 (100,0 %)

⁴⁷ Cela nécessite une séparation des classes d'immunoglobulines au préalable.

3.1.2 Performances des techniques de détermination du statut immunitaire

► Caractéristiques des études retenues

Seules quatre études dont une étude française, publiées entre 1995 et 2008, ont été retenues dans cette revue des performances des tests de dépistage du statut sérologique vis à vis de la rubéole (133-136). Les études non sélectionnées l'ont été pour des raisons liées au choix du test de référence (137-139) ou parce qu'elles évaluaient la performance de tests EIA peu ou plus utilisés sur le marché français (140-144). La méthodologie de ces études est détaillée dans le tableau 22.

Parmi les quatre études incluses, deux étaient des études rétrospectives (133,134), une étude prospective (136) et une associait une étude rétrospective et une étude prospective⁴⁸ (135). Une des études rétrospectives, réalisée dans le cadre du projet ESEN 2, mesurait la concordance de différents tests EIA de dépistage (134).

Ces études ont évalué la performance de 9 tests EIA : Cobas Core Rubella IgG EIA recomb, Platelia Rubella IgG EIA, Vidia Rub IgG, Vidas Rub IgG II, AxSYM Rubella IgG, Liaison Rubella IgG, Access Rubella IgG, Advia Centaur Rubella G, Immulite 2000 Rubella Quantitative IgG. Ces tests étaient comparés à d'autres tests EIA.

Dans le cas des études sur panels, le nombre total d'échantillons testés variait entre 196 et 276. Les panels associaient :

- entre 152 et 154 échantillons positifs ;
- entre 42 et 51 échantillons négatifs.

Par ailleurs, étaient également inclus dans l'étude de Grangeot-Keros *et al.* 49 échantillons considérés comme difficiles (positifs pour les anticorps anti nucléaires, le facteur rhumatoïde, les IgM anti VCA, anti-cytomegalovirus (CMV), les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C), 11 échantillons prélevés après une infection récente et 13 échantillons prélevés avant et après vaccination (133).

Les deux études prospectives incluaient un nombre d'échantillons compris entre 202 et 321. Dans l'étude de Dimech *et al.*, il s'agissait d'échantillons issus de donneurs de sang, de sujets se présentant pour des tests de dépistage en routine, d'individus avec preuve sérologique d'une infection rubéolique aiguë (136).

Le test de référence était le plus souvent le test d'hémagglutination éventuellement associé à un *western blot* (WB). Dans l'étude de Tischer *et al.*, il s'agissait d'un test de neutralisation (134). Medici *et al.* assignaient un statut positif ou négatif à chaque échantillon à partir des résultats concordants d'au moins trois tests Elisa⁴⁹ (135).

⁴⁸ Les deux études sont considérées séparément dans ce chapitre.

⁴⁹ 21 échantillons ont été exclus de l'analyse en raison de résultats équivoques ou parce que leur statut n'a pu être résolu.

Tableau 22. Méthodologie des études évaluant les performances des tests de dépistage du statut sérologique vis à vis de la rubéole

Étude	Schéma d'étude	Population	Test(s) évalué(s)	Test de référence
Grangeot-Keros <i>et al.</i> , 1995 (133) France	Étude rétrospective	51 échantillon - (selon test Platelia) 152 échantillons+ (selon test Platelia) 49 échantillons+ pour d'autres Ac 11 échantillons prélevés après primo infection récente 13 échantillons prélevés avant et après vaccination	Cobas Core Rubella IgG EIA recomb	Prédéfinition des sérums par un test EIA (Platelia Rubella IgG EIA) puis utilisation d'un test EIA (IMx Rubella IgG) et d'un test HAI et dans les cas difficiles test WB
Medici <i>et al.</i> , 2008 (135) Italie	Étude rétrospective et prospective	232 femmes enceintes ou en âge de procréer 69 patients immunodéprimés 35 enfants (dont 3 immunodéprimés) 54 adultes en bonne santé 15 sujets sur données cliniques	Vidia Rub IgG	Statut + ou – assigné à chaque échantillon en fonction des résultats concordants d'au moins 3 tests EIA (Vidas Rub IgG, AxSYM rubella IgG, Liaison rubella IgG, Vidia Rub IgG)
Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136) Australie	Étude prospective	201 échantillons issus de donneurs de sang 83 échantillons issus de sujets dépistés en routine et prétestés par HAI (avec niveaux bas d'IgG rubéoliques) 28 échantillons issus d'individus avec preuve sérologique d'une infection rubéolique aiguë 9 échantillons avec IgM toxoplasmiques	Access Rubella IgG AxSYM Rubella IgG Advia Centaur Rubella G Immulite 2000 Rubella Quantitative IgG Liaison Rubella IgG Vidas Rub IgG II ETI-Rubek-G Plus Enzygnost Anti-Rubella virus IgG	Test HAI + WB (pour les échantillons – en HAI mais + ou équivoques avec au moins un EIA)

Ac : anticorps ; HAI : hémagglutination indirecte ; EIA : enzyme immunoassay ; WB : western blot

► Synthèse des résultats

La sensibilité des tests évalués était comprise entre 98,2 % et 100,0 % (tableau 23). La spécificité variait entre 76,6 % et 100,0 %. Le test AxSYM Rubella IgG se distinguait par une spécificité en retrait par rapport aux autres tests (76,6 % [IC 95 % : 71,3-90,6] dans l'étude de Medici *et al.* (135) et 77,1 % [IC 95 % : 62,3-87,5] dans l'étude de Dimech *et al.* (136)). Il convient cependant de souligner qu'il s'agit-là de données de performance relative. Dans la plupart des études recensées, le test de référence était le test d'hémagglutination, technique de sensibilité moyenne. Les performances estimées dans ces études ne reflètent donc pas les performances absolues des réactifs EIA de détermination du statut immunitaire.

La concordance entre les différents tests EIA était comprise entre 88 % et 99 % selon les tests dans l'étude de Tischer *et al.* (134) : si elle était excellente entre les laboratoires utilisant le même test que le laboratoire de référence (Enzygnost anti virus rubéole), elle était comprise entre 93 % et 95 % pour le test ETI Rubek G plus avec sous estimation systématique des résultats positifs et inférieure à 90 % pour les tests AxSYM et Platelia avec sous estimation systématique des résultats négatifs.

Dimech *et al.* ont comparé la moyenne des résultats des tests évalués exprimés en UI/ml (136) : elle différait significativement selon les tests ($p < 0,001$). En particulier les résultats quantitatifs du test Platelia se distinguaient de ceux des autres tests évalués.

Tableau 23. Performances des tests de dépistage du statut sérologique vis à vis de la rubéole.

Tests	Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	Références
AxSYM Rubella IgG	99,3 % (97,1-99,9)	77,1 % (62,3-87,5)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136) Medici <i>et al.</i> , 2008, (135)
	99,1 % (98,8-100,0)	76,6 % (71,3-90,6)	
Advia Centaur RubG	99,6 % (97,7-99,9)	87,5 % (74,1-94,8)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136)
Access Rubella IgG	99,3 % (97,1-99,9)	91,7 % (79,1-97,3)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136)
Vidas Rubéole IgG II	99,6 % (97,7-99,9)	95,8 % (84,6-99,3)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136) Medici <i>et al.</i> , 2008 (135)
	99,4 % (98,8-100,0)	100,0 % (94,1-100,0)	
Vidia Rub IgG	100,0 % (98,8-100,0)	98,4 % (94,0-100,0)	Medici <i>et al.</i> , 2008 (135)
Platelia Rubella IgG	99,9 % (98,3-99,9)	83,3 % (69,2-92,0)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136)
Liaison rubella IgG	98,9 % (96,6-99,7)	91,7 % (79,1-97,3)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136) Medici <i>et al.</i> , 2008 (135)
	98,2 % (97,8-99,8)	100,0 % (94,1-100,0)	
Immulite 2000 Rubéole IgG	99,6 % (97,7-99,9)	81,3 % (66,9-90,6)	Dimech <i>et al.</i> , 2008 (136)
Cobas Core Rub IgG EIA recomb II	100,0 %	80,8 %	Grangeot-Keros <i>et al.</i> , 1995 (133)

NB : les résultats de sensibilité et de spécificité présentés issus de l'étude de Dimech *et al.* sont ceux correspondant au regroupement résultats positifs et équivoques (136).

Au final, dans le cadre de la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole, il semble que les réactifs actuellement sur le marché présentent une bonne spécificité mais une sensibilité plus variable.

3.2 Techniques utilisées pour le diagnostic sérologique de l'infection maternelle

Le diagnostic sérologique de l'infection rubéolique chez la femme enceinte repose à titre principal sur la détection des IgM spécifiques.

Cependant, la présence d'IgM rubéoliques n'est pas toujours associée à une primo infection rubéolique récente : des IgM peuvent être détectées en cas de réinfection ou peuvent persister au long cours. En l'absence de vaccination, il est alors souvent utile de recourir à des techniques sérologiques complémentaires.

3.2.1 Techniques immuno-enzymatiques de détection des IgM

Les tests Elisa commercialisés assurant la détection des IgM rubéoliques sont de deux types principaux :

- les tests indirects soumis au risque de résultats faux positifs en présence de facteur rhumatoïde et nécessitant donc de procéder à l'élimination du facteur rhumatoïde avant leur mise en œuvre ;

- les techniques d'immunocapture en général plus sensibles et plus spécifiques que les tests indirects.

Deux études rétrospectives sur panels bien caractérisés ont récemment évalué la performance de tests Elisa de détection des IgM rubéoliques sur le marché (145,146). Au final ces évaluations ont concerné 9 réactifs dont 6 tests indirects et 3 tests par immunocapture.

Le nombre total d'échantillons testés variait entre 356 et 700. Les panels associaient :

- entre 57 et 283 échantillons positifs ;
- entre 220 et 417 échantillons négatifs.

Par ailleurs, étaient également inclus dans l'étude de Dimech *et al.* 48 échantillons avec réactions croisées potentielles et 31 échantillons de séroconversion (issus de 4 sujets) (146). Au final, la sensibilité des tests évalués était comprise entre 66,4 % et 96,5 %. La spécificité variait entre 85,6 % et 99,5 %. Sur les sérums prélevés moins de 10 jours après la survenue de l'éruption cutanée, la sensibilité des 7 tests évalués par Tipples *et al.* était comprise entre 40,0 % et 57,5 %. Elle variait entre 94,3 % et 98,8 % sur les échantillons sériques en phase de convalescence (145).

Ces résultats confirment les bonnes performances relatives des tests Elisa de détection des IgM rubéoliques en phase de convalescence. En revanche, si la spécificité analytique de ces réactifs apparaît bonne, leur spécificité clinique est médiocre dans le cadre de la recherche d'une séroconversion. L'augmentation du taux de résultats faussement positifs et la diminution de la valeur prédictive positive de ces tests en raison de la baisse de l'incidence de la rubéole au cours de la grossesse dans un contexte d'amélioration progressive de la couverture vaccinale doivent donc être soulignées (147). La prise en compte des données cliniques est dès lors essentielle pour une juste interprétation des résultats sérologiques. En effet, en l'absence de contage ou d'une éruption cutanée évocatrice d'une rubéole, la détection d'IgM spécifiques sera beaucoup plus probablement liée à une vaccination ou à une stimulation non spécifique du système immunitaire qu'à une primo infection rubéolique (148). Le recours à des méthodes sérologiques complémentaires est alors indispensable.

3.2.2 Mesure de l'avidité des IgG

Comme pour la toxoplasmose, la mesure de l'avidité des IgG est une technique complémentaire très utile pour la datation d'une infection rubéolique au début de la grossesse (149). Elle repose sur des méthodes immuno-enzymatiques et applique en règle générale le principe de l'élution⁵⁰.

La mesure de l'avidité des IgG permet de distinguer (104) :

- une primo infection rubéolique en début de grossesse d'une réinfection ;
- une primo infection rubéolique de la persistance d'IgM spécifiques au long cours, en cas de détection d'IgM en l'absence de signes cliniques évocateurs ou de contage récent.

En cas de primo infection rubéolique, une augmentation progressive de l'avidité des IgG survient avec passage d'une avidité faible à modérée 6 à 12 semaines après l'éruption cutanée puis atteinte d'une avidité forte au bout de 4 à 5 mois. Six à 12 mois après l'infection, 90 % à 100 % des patients ont une avidité forte qui persiste plusieurs années.

L'avidité des IgG augmente plus lentement après vaccination : une avidité forte est retrouvée chez moins de 10 % des femmes 5 mois après l'inoculation du vaccin rubéolique, chez 20 % à 40 % à 5-9 mois et chez 50 % à 10- 12 mois.

Enfin, la maturation de l'avidité des IgG est plus rapide en cas de réinfection (2 à 4 semaines après le contage) qu'en cas de primo infection (environ 4 à 5 mois).

La mesure de l'avidité des IgG est particulièrement utile afin de distinguer des IgM associées à une primo infection rubéolique d'IgM persistant au long cours. En effet, les IgM peuvent persister jusqu'à 6 ans (104). Or la persistance des IgM spécifiques au long cours n'est pas associée à un risque augmenté de rubéole congénitale. L'avidité des IgG, mesurée sur des

⁵⁰ Une autre méthode fondée sur le principe de dilution a été proposée par Thomas et Morgan-Capner (150).

échantillons sériques prélevés au cours des 12 à 16 premières semaines de grossesse, sera modérée (principalement en cas de vaccination) ou forte (principalement en cas d'immunité naturelle) chez les individus ayant des IgM persistant au long cours alors qu'elle sera faible en cas de primo infection récente.

Synthèse générale sur le 3^e critère

Les techniques sérologiques utilisées dans le cadre de la détermination du statut immunitaire de la femme enceinte vis à vis de la rubéole (détection des IgG spécifiques) présentent une très bonne spécificité. Leur sensibilité est en revanche plus variable. Les données de performances dont on dispose ne correspondent cependant qu'à une sensibilité et à une spécificité relatives, en l'absence d'étude reposant sur l'utilisation d'un test de référence adapté (test de neutralisation).

Dans le cadre du sérodiagnostic d'une infection rubéolique maternelle en cours de grossesse, les techniques Elisa de détection des IgM rubéoliques sont caractérisées par une bonne spécificité analytique. En revanche, leur spécificité clinique apparaît médiocre : la présence d'IgM rubéoliques n'est pas toujours associée à une primo infection rubéolique récente ; des IgM peuvent être détectées en cas de stimulation non spécifique du système immunitaire, de réinfection, ou peuvent persister au long cours après une vaccination. Enfin, l'augmentation du taux de résultats faussement positifs et la diminution de la valeur prédictive positive de ces tests en raison de la baisse de l'incidence de la rubéole au cours de la grossesse dans un contexte d'amélioration progressive de la couverture vaccinale doivent être soulignées. La prise en compte des données cliniques est dès lors essentielle pour une juste interprétation des résultats sérologiques. Le recours à des méthodes sérologiques complémentaires peut s'avérer également indispensable, en particulier la mesure de l'avidité des IgG si celle-ci est réalisée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Dans ces conditions, la recherche des IgM spécifiques doit être réservée à la démarche diagnostique.

4 Existence d'une prise en charge préventive ou thérapeutique efficace en cas de résultat positif du test de dépistage à la suite éventuellement d'une démarche diagnostique complémentaire clairement établie

4.1 La prévention primaire chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte

La prévention primaire de la rubéole au cours de la grossesse repose à titre principal sur la vaccination anti rubéolique. L'existence d'un vaccin efficace (depuis 1969) et le réservoir humain exclusif du virus rubéoleux permettent d'envisager une éradication de la rubéole congénitale. Celle-ci implique de viser en priorité la protection des femmes en âge de procréer (22).

4.1.1 Efficacité et sécurité vaccinale

► Efficacité vaccinale

Le vaccin contre le virus de la rubéole est un vaccin vivant atténué, développé sous trois formes principales : HPV-77, Cendehill et RA 27/3. Actuellement, tous les vaccins commercialisés, notamment en Europe, sont issus de la souche RA 27/3.

Le vaccin contre la rubéole peut être administré seul ou en combinaison avec le vaccin contre la rougeole et/ou contre les oreillons (vaccin trivalent ROR).

La vaccination induit des réactions immunitaires incluant des anticorps de classe IgM et IgG ainsi que des réponses cellulaires (104). Les IgM peuvent être détectées 14 jours après la vaccination et atteignent un pic à 1 mois avant de disparaître au bout de 3 mois. Cependant, de faibles titres d'IgM peuvent être détectés jusqu'à 3 ans après la vaccination au moyen d'une technique de type MACRIA (*M-antibody capture radioimmunoassay*). Une virémie survient 7 à 11 jours après l'inoculation vaccinale mais à un niveau faible. Aucune transmission du virus vaccinal à des sujets contacts non immunisés n'a été mise en évidence.

Le taux de séroconversions après administration du vaccin RA 27/3 chez des sujets âgés de 11 mois ou plus a été estimé autour de 95 % à 100 % (104). Quant à l'efficacité de la protection vaccinale, elle a été évaluée autour de 95 % durant des épidémies. Le vaccin contre la rubéole induit une immunité durable : 90 % des personnes vaccinées sont protégées contre l'infection pendant au moins 15 ans ; les études de suivi suggèrent une immunité de très long terme. Enfin, les réinfections seraient plus fréquentes chez les sujets vaccinés que chez les individus ayant acquis une immunité naturelle. Cependant leur signification clinique reste discutée (cf. plus haut).

► Sécurité vaccinale pendant la grossesse

Le vaccin contre la rubéole présente un bon profil de tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents comprennent une fièvre modérée, une éruption cutanée, des arthralgies et des adénopathies, surtout chez l'adulte (104).

Le risque de survenue des arthralgies et des arthropathies chez les femmes en âge de procréer a fait l'objet d'un examen particulier. Un essai contrôlé randomisé reposant sur une méthodologie rigoureuse, publié en 1997, a mis en évidence une surincidence significative des manifestations articulaires aiguës chez les sujets ayant été vaccinés contre la rubéole (OR = 1,73 [IC 95 % : 1,17-2,57]) mais n'a retrouvé qu'une association marginalement

significative entre la vaccination anti rubéolique et la survenue d'arthropathies chroniques (OR=1,58 [IC 95 % : 1,01-2,45]) (151).

Les principales contre indications du vaccin contre la rubéole sont énumérées dans l'encadré ci-dessous. Par ailleurs, en cas d'injection de gammaglobulines, la vaccination doit être repoussée d'au moins 3 mois en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la rubéole acquis de façon passive. Le risque tératogène associé à la vaccination anti rubéolique au cours de la grossesse en particulier a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature.

Contre indications du vaccin anti rubéolique (selon le Résumé des caractéristiques du produit : RCP)

- hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ;
- réaction d'hypersensibilité lors d'une injection précédente de vaccin ;
- déficits immunitaires congénitaux ou acquis excepté l'infection par le VIH sur la base d'une évaluation du taux de CD4 et des facteurs d'environnement de l'individu (dans tous les cas, l'avis d'une équipe spécialisée doit être requis) ;
- grossesse.

Le vaccin contre la rubéole étant un vaccin vivant atténué, son inoculation au cours de la grossesse expose à un risque théorique chez le fœtus.

L'évaluation du profil de tolérance du vaccin contre la rubéole chez la femme enceinte est confrontée à un certain nombre de difficultés (152). La principale d'entre elles est liée au manque de données de sécurité au cours de la grossesse. Les données disponibles sont issues :

- d'un registre américain portant sur 321 femmes enceintes susceptibles ayant mis au monde 324 enfants entre janvier 1971 et avril 1989 (*US Rubella Vaccine in Pregnancy Registry*) ;
- du Programme national de surveillance de la rubéole congénitale britannique (*UK National Congenital Rubella Surveillance Programme*) ;
- de programmes de surveillance allemand et suédois ;
- d'études de cohorte menées dans le cadre de programmes de vaccination de masse au Costa Rica, au Brésil et en Iran.

Une analyse combinée des données du registre américain, du programme de surveillance britannique et des données suédoises et allemandes a été réalisée en 2001 par les CDC (153). Elle a porté sur 680 enfants nés vivants de femmes séronégatives vaccinées contre la rubéole par inadvertance 3 mois avant la grossesse ou au cours de celle-ci. Aucun nouveau né n'était atteint du syndrome de rubéole congénitale. En limitant l'analyse aux 293 enfants nés de femmes séronégatives vaccinées 1 à 2 semaines avant et 4 à 6 semaines après la conception, le risque théorique maximal de malformations a été estimé à 1,3 % (borne supérieure de l'IC 95 %).

Parmi les 324 nouveau nés inclus dans le registre américain, si aucun cas de syndrome de rubéole congénitale ou de malformations attribuables à une infection rubéolique n'a été retrouvé, 5 enfants présentaient des signes sérologiques d'une infection sub clinique (dont 2 enfants nés de mères vaccinées par le RA 27/3) (154). De même, dans le programme de surveillance britannique, 4 nouveau nés sur 25 enfants testés nés de mères séronégatives vaccinées plus d'une semaine après la conception avaient des IgM spécifiques à la naissance (155).

Quatre études de cohorte prospectives, publiées entre 2004 et 2008, ont évalué le risque de syndrome de rubéole congénitale associé à la vaccination par le vaccin anti rubéolique RA

27/3 au cours de la grossesse (tableau 24) (156-159). De faible qualité méthodologique, elles étaient toutes entachées d'un certain nombre de biais importants : biais de sélection, de classification et d'attrition notamment. Leurs résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

Au final, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été rapporté sur une population de 1 737 enfants nés de femmes séronégatives (ou de statut immunitaire pré vaccinal inconnu) vaccinées. La détection des IgM spécifiques à la naissance était réalisée dans deux études (157,159) : 2 nouveau nés sur 35 nés de mères susceptibles (soit 5,7 %) et 10 nouveau nés sur 149 (soit 6,7 %) respectivement présentaient des signes sérologiques d'infection rubéolique.

À partir des données issues du registre américain et des résultats des études de Bar-Oz *et al.*, (156) Hamkar *et al.* (157) et de leur propre étude, Minussi *et al.* ont estimé le risque maximal théorique de syndrome de rubéole congénitale associé au vaccin anti rubéolique au cours de la grossesse à 0,4 % (borne supérieure de l'IC 95 %) (159).

Au final, si l'analyse des données issues des registres et programmes de surveillance d'une part et des études prospectives menées dans le cadre de campagnes de vaccination de masse d'autre part n'a pas permis de mettre en évidence de cas de syndrome de rubéole congénitale associé à la vaccination anti rubéolique au cours de la grossesse, des cas d'infection rubéolique sub clinique ont été identifiés. Par ailleurs, la faible qualité méthodologique des études ne permet pas de conclure avec un niveau de confiance suffisant quant à l'absence d'effets délétères associés à l'inoculation du vaccin contre la rubéole chez la femme enceinte. Enfin, en tenant compte d'un risque de première espèce de 5 %, le risque maximal théorique de syndrome de rubéole congénitale associé au vaccin anti rubéolique a été estimé entre 0,4 % (159) et 0,5 % (153).

Au vu de ces éléments et en raison de l'importance de protéger de la rubéole les femmes en âge de procréer, Reef et Plotkin (160) ont considéré qu'il était raisonnable d'éviter la vaccination chez les femmes enceintes, en leur demandant si elles sont enceintes, en excluant du programme de vaccination celles déclarant l'être et en expliquant les risques théoriques aux autres. De même, si la grossesse reste une contre indication à la vaccination contre la rubéole pour l'ensemble des sociétés savantes et institutions nationales d'évaluation, l'inoculation par inadvertance du vaccin chez une femme enceinte n'est pas considérée comme une indication à l'interruption de la grossesse. Enfin, il convient d'insister sur le fait qu'il n'existe aucune restriction à la vaccination en *post-partum* et pendant l'allaitement.

Tableau 24. Études prospectives évaluant le risque de rubéole congénitale associé à la vaccination anti-rubéolique au cours de la grossesse

Étude	Schéma d'étude Environnement	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Bar-Oz <i>et al.</i> , 2004 (156) Canada	Étude prospective contrôlée non randomisée Programme Motherisk au sein d'un hôpital de Toronto Suivi pendant la grossesse et 6 mois après la date attendue de naissance	Groupe exposé : 94 femmes enceintes ayant été vaccinées contre la rubéole en cours de grossesse ou dans les 3 mois précédents Groupe non exposé : 94 femmes enceintes s'adressant au programme Motherisk pour une exposition à des agents non tératogènes, et appariées sur l'âge ($\pm$ 2 ans), statut tabac, alcool et consommation de drogues	Principal : incidence du SRC (définition clinique) Secondaires : taux de malformations majeures, taux de FCS et IMG, taux de naissances vivantes et morts fœtales, âge gestationnel à la naissance et poids de naissance	Aucun cas de SRC dans les 2 groupes Pas de différence significative entre les 2 groupes au niveau des taux de malformations majeures, de prématurité, de FCS, de l'âge gestationnel moyen à la naissance et poids moyen de naissance Taux d'IMG significativement plus élevé dans le groupe exposé RR =2,09 [IC 95 % 1,8-2,43]	Taux de refus dans chaque groupe non précisé Caractéristiques des femmes enceintes non détaillées Non-prise en compte du statut immunitaire pré vaccinal dans le groupe exposé Statut sérologique des nouveau nés non vérifié
Hamkar <i>et al.</i> , 2006 (157) Iran	Étude prospective contrôlée non randomisée Campagne de vaccination de masse de 25 jours en décembre 2003 Suivi pendant la grossesse et 1 an après la naissance	Groupe femmes exposées séronégatives (A) : 35 (/117) Groupe femmes exposées pré immunes (B) : 16 (/693) Groupe femmes exposées statut inconnu (C) : 500	Incidence du SRC (définition clinique) Proportion de nouveau nés avec IgM+ dans sang de cordon Proportion de nourrissons avec IgM+ (à 2, 4 et 6 mois)	Aucun cas de SRC dans les 3 groupes Proportion de nouveau-nés avec IgM+ 5,7 % (groupe A) vs 0,0 % (groupe B) vs 0,6 % (groupe C)	Statut immunitaire pré vaccinal déterminé par un test de mesure de l'avidité des IgG Taux de participation très variable selon les groupes Taux de pertues de vue peu clairs Nombre élevé de femmes avec statut pré vaccinal inconnu Définition clinique des cas de SRC peu claire

Tableau 24. Études prospectives évaluant le risque de rubéole congénitale associé à la vaccination anti-rubéolique au cours de la grossesse

Étude	Schéma d'étude Environnement	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Badilla <i>et al.</i> , 2007 (158) Costa Rica	Étude prospective contrôlée non randomisée Campagne nationale de vaccination en mai 2001 Suivi pendant la grossesse	Groupe femmes exposées séronégatives (A) : 163 Groupe femmes exposées pré immunes (B) : 634 Groupe femmes exposées statut inconnu (C) : 3 013	Incidence du SRC (définition clinique) Taux de morts fœtales, FCS, petit poids de naissance et prématurité	Aucun cas de SRC dans les 3 groupes Pas de différence significative entre les 3 groupes concernant le taux de morts fœtales, FCS, petit poids de naissance et prématurité	Statut immunitaire pré vaccinal déterminé à partir des résultats d'IgM et d'IgG Taux de participation non précisé Taux de pertes de vue élevés et différentiels Proportion élevée de femmes avec statut pré vaccinal inconnu
Minussi <i>et al.</i> , 2008 (159) Brésil	Étude prospective contrôlée non randomisée Campagne de vaccination de masse dans l'état du Rio Grande del Sul entre le 15 juin et le 12 juillet 2002 Suivi pendant la grossesse	Groupe exposé : 171 femmes enceintes au moment de la vaccination ou dans les 30 jours suivant la vaccination et susceptibles (IgM+) Groupe contrôle : 155 012 femmes enceintes (ensemble des naissances dans l'état du Rio Grande del Sul en 2002)	Incidence du SRC (définition clinique, paraclinique et sérologique) Taux de morts fœtales, petit poids de naissance et prématurité	Aucun cas de SRC dans les 2 groupes Pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le taux de mort fœtales, petit poids de naissance et prématurité Taux d'infections rubéoliques asymptomatiques chez les nouveau nés 6,7 %	Faible taux de participation dans le groupe exposé Comparabilité initiale des deux groupes non établie Biais de classification possible Durée de suivi trop limitée

SRC : syndrome de la rubéole congénitale ; FCS : fausse couche spontanée ; IMG : interruption médicale de grossesse

4.1.2 Facteurs associés à l'absence d'immunité chez les femmes enceintes

Plusieurs facteurs associés à la non immunité vis à vis de la rubéole chez les femmes enceintes ont été identifiés par différentes études transversales ou rétrospectives réalisées en Europe, en Amérique du Nord et en Australie et publiées entre 1995 et 2005 (tableau 25). Le facteur le plus constamment retrouvé correspond à l'origine géographique. Ainsi, les femmes enceintes nées en Amérique latine, en Asie du Sud ou de l'Est (à l'exception du Japon), en Afrique sub saharienne ou au Moyen Orient, étaient plus souvent séronégatives que les femmes nées en Europe, en Amérique du Nord ou en Australie et en Nouvelle Zélande (161-166).

Deux autres facteurs ont été identifiés, mais de façon moins constante : l'âge et la parité. Les femmes les plus jeunes et les femmes primipares étaient plus souvent susceptibles vis à vis du virus de la rubéole (165,166).

Aucune étude visant à identifier les facteurs associés à la non immunité chez les femmes enceintes n'a été retrouvée en France. Cependant, les facteurs mis en évidence dans la littérature ont été retrouvés parmi les 324 femmes enceintes chez lesquelles une infection rubéoleuse était survenue en cours de grossesse et pour lesquelles une description détaillée de leurs caractéristiques était disponible pour la période 1997 à 2006 (51). Ainsi leur âge moyen était compris entre 23 et 26 ans selon les années (26 ans vs 29,8 ans pour l'âge moyen à la maternité en population générale en 2006). Parmi les 259 femmes pour lesquelles le pays de naissance était renseigné, 39 n'étaient pas nées en France (15 %) : elles étaient âgées en moyenne de 26 ans lors de l'infection.

Tableau 25. Facteurs associés à l'absence d'immunité vis à vis de la rubéole chez les femmes enceintes					
Étude	Schéma d'étude	Recueil des données	Population	Résultats	Commentaires
Zufferey <i>et al.</i> , 1995 (161) Suisse	Étude rétrospective	Détection des IgG spécifiques par technique ELFA sur sérums congelés	9 046 femmes enceintes ayant accouché entre août 1990 et septembre 1991 dans les hôpitaux publics de 23 des 26 cantons suisses	Séroprévalence Nationalité suisse 96,5 % vs autre nationalité 90,4 % (p<0,001) Âge NS Parité NS	Mode de sélection des sérums analysés non décrit Choix du seuil de la technique ELFA
Grossman <i>et al.</i> , 1999 (162) Canada	Étude rétrospective	Recueil des données à partir des dossiers obstétricaux	256 femmes enceintes ayant accouché entre janvier 1996 et janvier 1997 dans un hôpital canadien (Toronto)	Séronégativité Groupe femmes « occidentales » 10,2 % vs femmes « autres » 12,4 % (NS)	Origine géographique des femmes issue d'une recherche spécifique de données sur le langage parlé ⇒ biais possible de classification Effectifs limités Méthode et seuil de détection des IgG rubéoliques non précisés
Tookey <i>et al.</i> , 2002 (163) Grande Bretagne	Étude rétrospective	Système d'information hospitalier (SMMIS)	137 398 femmes enceintes incluses dans la base SMMIS sur la période 1996-1999 (soit 90 % des accouchements de la région North West Thames)	Sérosusceptibilité Femmes « blanches » 1,7 % vs « orientales » 8,0 % vs « asiatiques » 5,1 % Femmes primipares 3,1 % vs multipares 2,0 % (p<0,001) Groupe 25-34 ans 2,4 % vs 35 ans et + 2,9 % (p=0,001) Facteurs identifiés par régression logistique Parité, âge et origine géographique Interaction entre âge et origine géographique	Origine géographique auto déclarée Méthode et seuil de détection des IgG rubéoliques non précisés

Tableau 25. Facteurs associés à l'absence d'immunité vis à vis de la rubéole chez les femmes enceintes					
Étude	Schéma d'étude	Recueil des données	Population	Résultats	Commentaires
Francis <i>et al.</i> , 2003 (164) Australie		Base de données hospitalière informatisée Détection des IgG spécifiques par HAI puis EIA (après 1990)	65 227 femmes enceintes incluses dans la base de données hospitalière (hôpital universitaire) entre 1976 et 2000	Facteurs identifiés par régression logistique Pays de naissance (réf = Australie ; Vietnam OR = 2,87 [IC95 % 1,98-4,13] ; Philippines OR=6,49 [IC95 % 4,10-10,29] ; Chine OR = 10,17 [IC95 % 7,26-14,27] ; Afrique sub saharienne et Amérique du Sud OR = 3,18 [IC95 % 2,32-4,36]) Langue parlée (réf = Anglais ; autre OR=1,51 [IC95 % 1,18-1,93])	Causes d'exclusion de l'analyse non précisées (n = 9 526) Caractéristiques de la population non détaillées
Knowles <i>et al.</i> , 2004 (165) Irlande	Étude transversale	Détection des IgG spécifiques par technique EIA dans le cadre du dépistage de routine Extraction des données des dossiers patients	7 872 femmes enceintes suivies dans la maternité d'un hôpital universitaire en 2002	Sérosusceptibilité Femmes irlandaises 0,6 % vs femmes originaires d'Asie du Sud et du Sud-Est 9,6 % $\Rightarrow$ sérosusceptibilité significativement plus élevée chez les femmes nées en Asie du Sud et du Sud Est, Afrique sub saharienne, Europe centrale et de l'Est, Moyen Orient, Asie orientale et Pacifique par rapport aux femmes nées en Irlande ($p < 0,001$) Parmi les femmes irlandaises, groupe < 20 ans 2,4 % vs 20-24 ans 1,4 % vs 25 ans et + 0,3 % ($p < 0,001$)	

Tableau 25. Facteurs associés à l'absence d'immunité vis à vis de la rubéole chez les femmes enceintes					
Étude	Schéma d'étude	Recueil des données	Population	Résultats	Commentaires
Sathanandan <i>et al.</i> , 2005 (166) Australie	Etude rétrospective	Base de données hospitalière informatisée	8 096 femmes enceintes ayant accouché dans deux maternités de la région de Sydney entre juillet 1993 et juin 2001	Facteurs identifiés par régression logistique Pays de naissance (ref=Australie ; Asie OR = 7,6 [IC95 % 5,9-9,9] ; autre OR = 2,7 [IC95 % 2,0-3,7]) Age (ref=15-19 ans ; 35-39 ans OR = 2,5 [IC95 % 1,1-5,4] ; 40 ans et + OR=2,8 [IC95 % 1,2-6,5]) Parité (ref=nulliparité ; primipares OR = 0,7 [IC95 % 0,5-0,8] ; Multipares OR=0,6 [IC95 % 0,5-0,9])	Méthode et seuil de détection des IgG rubéoliques non précisés Unité d'analyse = naissances et non femmes enceintes

ELFA : *enzyme-linked fluorescent assay* ; NS : non significatif ; HAI : hémagglutination indirecte ; EIA : *enzyme immunoassay*

4.1.3 Quelle efficacité des interventions visant à favoriser la vaccination en *post partum* ?

L'objectif principal du dépistage prénatal du statut sérologique vis à vis de la rubéole est d'identifier les femmes enceintes non immunes auxquelles une vaccination sera proposée en postpartum. Cependant, la littérature met en évidence les limites de cette stratégie.

Plusieurs études transversales réalisées en Europe ou en Amérique du Nord ont évalué les pratiques de vaccination en postpartum des femmes enceintes séronégatives (167-170). Les taux de vaccination en postpartum variaient entre 33,5 % (168) et 75,6 % (170). Aucun facteur associé à la non réalisation de la vaccination n'a été mis en évidence.

En France, aucune donnée n'a été retrouvée concernant les pratiques de vaccination en postpartum des femmes séronégatives. Cependant, l'analyse des caractéristiques des 324 femmes enceintes chez lesquelles une infection rubéoleuse était survenue en cours de grossesse sur la période 1997 à 2006 fournit des éléments d'orientation (51). Ainsi 100 des 281 femmes dont les antécédents obstétricaux étaient connus avaient eu au moins une grossesse antérieure (36 %) ; parmi celles-ci, 64 avaient des antécédents obstétricaux en France et 49 n'avaient pas été vaccinées contre la rubéole. Par ailleurs, selon certains membres du groupe de travail, plusieurs facteurs pourraient expliquer la non vaccination en postpartum : négligence des professionnels, craintes par rapport à d'éventuelles interactions avec l'injection d'Ig anti-D, refus de certains médecins de pratiquer la vaccination en l'absence de contraception ou en cas d'allaitement au sein, refus de certaines femmes n'envisageant pas de nouvelle grossesse, non disponibilité du vaccin dans les pharmacies des établissements de santé.

Dès lors quelques études ont cherché à évaluer l'efficacité d'interventions visant à favoriser la vaccination en postpartum des femmes enceintes non immunes. Eason *et al.* ont publié en 2001 et en 2002 une étude de type avant-après et une étude qualitative portant sur un protocole de prescription pré établie du vaccin contre la rubéole en postpartum chez des femmes séronégatives au sein d'un hôpital au Canada (171,172). Cette intervention reposant sur le recours à des ordonnances pré remplies prescrivant la vaccination anti rubéolique a été évaluée sur un échantillon randomisé de femmes enceintes ayant mis au monde un enfant vivant ou mort né au cours de deux périodes d'un an⁵¹ (1996 et 1998). Le taux de vaccination était comparé entre les deux périodes (avant et après mise en place de l'intervention) : il était significativement plus élevé au cours de la période 2 qu'au cours de la période 1 (81,7 % vs 12,1 % ; RR = 6,8 [IC 95 % : 3,3-13,7]). L'enquête qualitative associée a permis d'identifier certaines difficultés et obstacles potentiels : les professionnels interrogés ont insisté sur la nécessité d'un protocole complet, détaillant les renseignements à recueillir et les directives à respecter pour les infirmières en suites de couches et sur l'intérêt d'un système permettant de s'assurer que le dossier obstétrical comprenant notamment les résultats du dépistage prénatal est disponible en postpartum.

Malgré un certain nombre de limites qui en réduisent la portée⁵², cette étude suggère l'intérêt d'une intervention visant à favoriser la vaccination en postpartum des femmes séronégatives. Ses résultats devront être confirmés par une étude multicentrique, contrôlée et randomisée. La transposabilité d'une telle intervention dans le contexte du système de soins français devra également faire l'objet d'une attention particulière.

⁵¹ Au cours de la période 1, 1 172 femmes ont été incluses dont 58 non immunes ; au cours de la période 2, 893 femmes dont 60 non immunes.

⁵² Étude sans groupe témoin parallèle, monocentrique ; modalités de randomisation non précisées ; caractéristiques de la population d'étude non décrites.

4.2 Prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection rubéolique récente

4.2.1 Principes généraux

Un DPN peut être proposé afin de mettre en évidence une atteinte fœtale dans les trois situations suivantes (104) :

- en cas de primo infection rubéolique maternelle confirmée entre la 12^e et la 18^e SA ;
- quand une primo infection du 1^{er} trimestre de grossesse ne peut être exclue en raison de résultats équivoques d'IgM spécifiques, malgré le recours à des techniques complémentaires ;
- en cas de réinfection rubéolique confirmée avant la 12^e SA.

En cas de primo infection rubéoleuse au 1^{er} trimestre, une IMG pourra être discutée.

4.2.2 Diagnostic prénatal de l'infection fœtale

Si une primo infection rubéoleuse maternelle est diagnostiquée en début de grossesse, il convient de déterminer l'existence d'une atteinte fœtale.

Le diagnostic prénatal, proposé principalement en cas d'infection maternelle confirmée entre la 12^e et la 18^e SA, repose d'une part sur la mise en œuvre de techniques de biologie moléculaire afin de détecter le génome viral dans le liquide amniotique (qui tend à remplacer la recherche des IgM dans le sang fœtal au moyen de techniques d'immunocapture) et d'autre part sur le recours à une échographie morphologique fœtale permettant de mettre en évidence les malformations et autres anomalies fœtales.

► Culture virale

Le virus de la rubéole se développe sur un grand nombre de cellules (102). Un effet cytopathique peut être observé sur cellules RK12 et SIRC. Sur les cellules Vero, le virus peut être mis en évidence par interférence avec un virus cytopathique comme l'échovirus 11.

La culture virale présente l'intérêt de permettre la caractérisation des souches, à des fins épidémiologiques notamment.

► Méthodes de biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire ont été appliquées à la détection du génome du virus de la rubéole dans le cadre du diagnostic prénatal à partir du milieu des années 1980 (102). La réaction de polymérisation en chaîne précédée d'une transcription inverse ou RT-PCR permet la détection de l'ARN viral de façon rapide, sensible et spécifique à partir du liquide amniotique, en utilisant des amorces localisées au niveau du gène de la glycoprotéine d'enveloppe E1 par exemple (128). Des techniques de PCR « nichée » (*nested PCR*) sont actuellement mises en œuvre.

S'il s'agit d'une technique sensible pour la détection du génome viral, sa mise en œuvre requiert de prendre certaines précautions pour éviter des résultats faux positifs et faux négatifs (173). En particulier le transport et le stockage des prélèvements de liquide amniotique sont des paramètres importants à considérer⁵³. Par ailleurs, un délai de 6 semaines minimum doit être respecté entre la séroconversion et l'amniocentèse, qui ne doit pas être réalisée avant la 18^e SA. Enfin, le risque de contamination peut être réduit par une organisation adéquate du laboratoire et l'utilisation de témoins négatifs.

Best et Enders ont souligné le nombre restreint d'études ayant évalué la performance de la RT-PCR dans le cadre du DPN de la rubéole congénitale, ainsi que leurs limites méthodologiques⁵⁴ (174). Sept études publiées entre 1995 et 2004 ont été recensées par

⁵³ Les échantillons doivent être transportés rapidement dans de la carboglace et stockés à une température de -80 °C (173).

⁵⁴ Peu d'études ont rapporté l'issue de la grossesse ce qui ne permettait pas de calculer la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative de la technique. Par ailleurs, les taux de pertes de vue étaient souvent élevés.

ces deux auteurs. Dans tous les cas, des résultats faux positifs et faux négatifs étaient retrouvés. La sensibilité et la spécificité étaient estimées à 97 % et 89 % respectivement dans l'étude de Enders *et al.* portant sur 77 sujets (174).

4.2.3 Performance diagnostique et pronostique de l'échographie fœtale

La réalisation d'une échographie fœtale en cas de primo infection maternelle peut permettre la mise en évidence de signes évocateurs mais non spécifiques (175) :

- micrognathie ;
- microcéphalie ;
- calcifications dystrophiques ;
- cataracte ;
- microphthalmie ;
- hépatosplénomégalie ;
- retard de croissance intra utérin.

Aucune étude spécifique n'a été retrouvée évaluant les performances de l'échographie fœtale pour le diagnostic de rubéole congénitale ou mesurant la valeur pronostique des signes échographiques.

4.2.4 Le traitement prénatal de l'infection fœtale

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de l'infection rubéolique. Une demande d'IMG peut être acceptée en cas de survenue d'une primo infection maternelle avant 12 SA (en raison de la sévérité et de la fréquence élevée de l'atteinte fœtale à ce terme) ou en cas d'infection fœtale confirmée par le DPN entre la 12^e et la 18^e SA et en présence d'anomalies échographiques.

4.2.5 Sécurité de la démarche de dépistage et diagnostic

La démarche de dépistage et de diagnostic prénatal peut être associée à deux catégories d'effets indésirables : les effets indésirables liés à la technique de prélèvement fœtal dans le cadre du DPN (amniocentèse) et les conséquences psychologiques du dépistage prénatal. Les mêmes conclusions que celles formulées dans le cas de la toxoplasmose peuvent être retenues dans le cas présent.

Synthèse générale sur le 4^e critère

Deux catégories d'intervention peuvent être envisagées selon les objectifs assignés au dépistage prénatal de la rubéole : la première s'inscrit dans une perspective de prévention primaire et consiste en la vaccination des femmes non immunes ; la seconde fait suite au diagnostic d'une infection rubéolique maternelle.

Il existe un vaccin efficace contre la rubéole et dont le profil de tolérance est bon, qui doit être proposé aux femmes séronégatives en *post-partum* immédiat avant la sortie de la maternité. En effet, malgré l'absence de cas recensés de rubéole congénitale malformative à la suite d'une vaccination par inadvertance au cours de la grossesse, l'innocuité du vaccin chez la femme enceinte ne saurait être affirmée. Le risque maximal théorique de syndrome de rubéole congénitale associé au vaccin anti rubéolique a ainsi été estimé entre 0,4 % et 0,5 %.

En cas de détection d'une séroconversion survenue avant 20 SA, un DPN peut être proposé afin de mettre en évidence une infection fœtale.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de l'infection rubéolique. Une IMG peut être éventuellement discutée au cas par cas devant une infection fœtale confirmée par le DPN entre la 12^e et la 18^e SA en présence d'anomalies échographiques et en cas de primo infection maternelle avant 12 SA sans DPN. Par ailleurs, la détection d'une primo infection survenue avant 20 SA peut permettre d'organiser la prise en charge néonatale d'une surdité isolée.

5 Mise en œuvre du programme de dépistage

Afin d'évaluer la mise en œuvre du programme de dépistage prénatal de la rubéole, une description des pratiques actuelles de dépistage en France et en Europe est proposée dans un premier temps. Le coût du programme de dépistage a également été analysé. Une synthèse de la balance bénéfices/risques d'un tel dépistage est enfin proposée.

5.1 Pratiques actuelles de dépistage et de prise en charge de l'infection rubéolique pergravidique et de la rubéole congénitale en France

Comme pour la toxoplasmose, les pratiques de dépistage sérologique de l'infection rubéolique en cours de grossesse sont mal connues, malgré l'encadrement réglementaire dont elles font l'objet.

Selon certains membres du groupe de travail, alors que seules les IgG spécifiques doivent être recherchées dans le cadre de la détermination du statut immunitaire en début de grossesse, certains laboratoires d'analyses de biologie médicale réaliseraient en parallèle une recherche des IgM en raison des difficultés d'interprétation de la présence des IgG (129). Par ailleurs, en présence d'IgG spécifiques, un 2^e prélèvement serait parfois pratiqué

afin de mettre en évidence une éventuelle augmentation des anticorps et de diagnostiquer une infection rubéolique asymptomatique ou non renseignée cliniquement.

Les données recueillies dans le cadre de la surveillance de l'infection rubéoleuse pergravidique et de la rubéole congénitale par le réseau Rénarub et les bilans d'activité des CPDPN permettent de mieux appréhender les pratiques de prise en charge des infections rubéoleuses au cours de la grossesse en France. Ainsi, sur la période 1997-2006, parmi les 313 femmes pour lesquelles l'issue de la grossesse était connue (sur un total de 324 infections maternelles), 97 grossesses ont été interrompues (31 %) : 86 médicalement, 8 spontanément et 3 volontairement (51). La proportion de grossesses interrompues est passée de 26 % en 1997 à 52 % en 2002 avant de diminuer à 14 % en 2006. Depuis 2003, le nombre d'IMG réalisées annuellement en raison d'une infection rubéoleuse est inférieur à 5 : il était de 1 en 2006 (124).

Aucune donnée n'a été retrouvée concernant les pratiques de vaccination en postpartum des femmes séronégatives.

5.2 Politiques et pratiques de prévention de la rubéole congénitale en Europe et dans certains pays développés

En l'absence d'enquête spécifique portant sur les politiques nationales de dépistage de la rubéole au cours de la grossesse dans les pays européens, la source d'information principale est constituée par un numéro spécial d'*Eurosurveillance* publié en 2004 et rassemblant des synthèses concernant la surveillance de la rubéole en Europe (176) ainsi que par les publications issues du projet ESEN (122,177). Une revue des recommandations élaborées par les institutions nationales d'évaluation et sociétés savantes depuis 1990 a également été réalisée.

Le tableau 26 résume les programmes de dépistage de la rubéole au cours de la grossesse et de prévention de la rubéole congénitale.

Tableau 26. Politiques nationales de prévention de la rubéole congénitale en Europe et dans certains pays développés en 2004 d'après l'European Centre for Disease Prevention and Control, 2004 (176)

Pays	Politiques recommandées			Prise en charge assurantielle	
	Vaccination	Dépistage prénatal	Fréquence	Dépistage	DPN et IMG
Allemagne	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1975 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1980 (1 dose) / 1991 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	ND	ND
Angleterre et pays de Galles	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1970 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1988 (1 dose) / 1996 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	100 %	100 %
Australie	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1971 Vaccination universelle (enfants 12 mois) en 1989 (1 dose) / 1993 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	ND	ND
Belgique	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1973 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1985 (1 dose) / 1994 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	ND	ND
Canada	Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1983 Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) selon les provinces	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	ND	ND
Danemark	Vaccination sélective (femmes en âge de procréer) en 1980 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1982	Pas de recommandation en faveur du dépistage systématique	-	-	-

Tableau 26. Politiques nationales de prévention de la rubéole congénitale en Europe et dans certains pays développés en 2004 d'après l'European Centre for Disease Prevention and Control, 2004 (176)

Pays	Politiques recommandées			Prise en charge assurantielle	
	Vaccination	Dépistage prénatal	Fréquence	Dépistage	DPN et IMG
	(1 dose) / 1987 (2 doses)				
Ecosse	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1970 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1988 (1 dose) / 1996 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	100 %	100 %
États Unis	Vaccination sélective (adolescentes, femmes susceptibles) en 1977 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1969 (1 dose) / 1989 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	ND	ND
Finlande	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1975 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois et 6 ans) en 1982 (2 doses)	Pas de dépistage systématique (arrêt en 1996)	-	-	-
France	Vaccination sélective (filles en âge scolaire, femmes susceptibles) en 1970 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1983 (1 dose) / 1996 (2 doses)	Dépistage prénatal obligatoire pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	100 %	100 %
Grèce	Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1989 (1 dose) / 1991 (2 doses)	Pas de recommandation en faveur du dépistage systématique Mais pratiques locales de dépistage prénatal	-	-	-
Italie	Vaccination sélective (filles en âge scolaire) en 1972 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1992 (1 dose) / 1999 (2 doses)	Dépistage prénatal systématique pour toutes les femmes enceintes	Une fois en début de grossesse	100 %	100 %

Tableau 26. Politiques nationales de prévention de la rubéole congénitale en Europe et dans certains pays développés en 2004 d'après l'European Centre for Disease Prevention and Control, 2004 (176)

Pays	Politiques recommandées			Prise en charge assurantielle	
	Vaccination	Dépistage prénatal	Fréquence	Dépistage	DPN et IMG
Pays Bas	Vaccination sélective (adolescentes, femmes susceptibles) en 1974 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1988 (2 doses)	Pas de dépistage systématique	-	-	-
Suède	Vaccination sélective (adolescentes, femmes susceptibles) en 1972 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1982 (2 doses)	Pas de dépistage systématique	-	-	-
Suisse	Vaccination sélective (filles en âge scolaire) en 1973 Vaccination universelle (enfants 12-15 mois) en 1985 (1 dose) / 1996 (2 doses)	Dépistage prénatal uniquement chez une femme non vaccinée ou au statut vaccinal inconnu	Une fois en début de grossesse Contrôle possible à la 20 ^e SA	ND	ND

ND : non disponible ; DPN : diagnostic prénatal ; IMG : interruption médicale de grossesse

5.3 Évaluation du rapport bénéfices/risques du dépistage de la rubéole chez la femme enceinte et examen des modalités du programme de dépistage

Comme pour la toxoplasmose, le rapport bénéfices/risques associé au programme de dépistage de la rubéole au cours de la grossesse a été apprécié au regard des objectifs qui lui ont été assignés et à partir des éléments présentés dans les chapitres précédents. L'examen des modalités du programme de dépistage a été réalisé dans cette même perspective.

Le dépistage prénatal de la rubéole a pour objectif principal d'identifier les femmes enceintes non immunes (détermination du statut immunitaire) afin de leur proposer une vaccination contre la rubéole après l'accouchement. Il peut également permettre le diagnostic précoce d'une primo infection rubéolique maternelle au cours de la grossesse, afin de proposer une prise en charge adaptée.

Le premier objectif assigné à la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole est le plus consensuel. Il s'inscrit dans une perspective de prévention primaire. L'intervention qui en découle est constituée par l'administration d'un vaccin antirubéole dont l'efficacité en termes de protection est démontrée. La vaccination ne peut s'envisager qu'à l'issue de l'accouchement dans la mesure où malgré l'absence de cas recensés de rubéole congénitale malformative à la suite d'une vaccination par inadvertance au cours de la grossesse, l'innocuité du vaccin chez la femme enceinte ne saurait être affirmée. En revanche, il n'existe aucune restriction à la vaccination en postpartum (y compris en cas d'allaitement) : elle pourrait donc être proposée avant la sortie de la maternité afin de limiter le risque d'oubli. La mise en œuvre d'une démarche universelle de détermination du statut immunitaire permet par ailleurs de pallier les défauts d'information concernant une éventuelle vaccination et l'absence de critères d'identification *a priori* des femmes enceintes non immunes, même si certains groupes de femmes sont considérées comme plus vulnérables (migrantes en particulier). Enfin, la détermination du statut immunitaire en début de grossesse permet de rassurer les femmes immunes, le risque d'une atteinte fœtale en cas de réinfection maternelle, bien que non complètement documenté, étant *a priori* faible.

Le second objectif, moins reconnu sur le plan international, est néanmoins parfois avancé. L'appréciation de la balance bénéfices/risques du dépistage prénatal de la rubéole dans cette perspective s'avère plus problématique. Une des interventions faisant suite au diagnostic précoce d'une rubéole chez la femme enceinte est constituée par une IMG qui peut être proposée en cas de survenue d'une primo infection maternelle avant 12 SA (en raison de la sévérité et de la fréquence élevée de l'atteinte fœtale à ce terme) ou en cas d'infection fœtale confirmée par le DPN entre la 12^e et la 18^e SA, en l'absence de traitement curatif. Les autres bénéfices cliniques du dépistage prénatal pouvant être envisagés sont associés au suivi et à la prise en charge des enfants nés de mères contaminées pendant la grossesse (notamment prise en charge d'une surdité) ou à la possibilité d'une orientation diagnostique éclairant le recours à l'échographie fœtale. En l'absence de données, ils ne peuvent cependant être parfaitement appréciés.

Un tel objectif se heurte néanmoins à un certain nombre de difficultés, notamment au niveau de l'interprétation des résultats des techniques sérologiques de détection des IgM dans un contexte de réduction majeure de l'incidence des infections rubéoliques pergravidiques. Dans un cadre de dépistage systématique, en l'absence de contagion ou d'une éruption cutanée évocatrice d'une

rubéole, la détection d'IgM spécifiques sera beaucoup plus probablement liée à une vaccination ou à une stimulation non spécifique du système immunitaire qu'à une primo infection rubéolique. La prise en compte des données cliniques est dès lors essentielle pour une juste interprétation des résultats sérologiques, sous peine d'un nombre élevé de résultats faussement positifs. Or les risques liés à la démarche de DPN (pertes fœtales liées à l'amniocentèse) sont directement fonction du taux de faux positifs du dépistage prénatal. Il convient également de souligner les risques d'anxiété générée chez les femmes enceintes par les taux élevés de faux positifs.

Selon l'objectif retenu dans le cadre du dépistage prénatal de la rubéole, les modalités d'un tel dépistage pourront se limiter à une seule sérologie réalisée en début de grossesse ou inclure la répétition du test de dépistage à la fin de la période considérée comme « critique » en cas de primo infection maternelle, c'est à dire vers la 20^e SA, chez les femmes séronégatives. En effet, compte tenu de la faible incidence des rubéoles au cours de la grossesse, il peut être admis que la probabilité que des IgG spécifiques détectées dans le cadre de la 1^{re} sérologie soient révélatrices d'une infection survenue en début de grossesse est très faible et ne nécessite donc pas une seconde sérologie ou la recherche systématique des IgM spécifiques. La réalisation d'une nouvelle sérologie rubéolique vers la 20^e SA chez les femmes séronégatives permettrait en revanche de vérifier l'absence de séroconversion et donc d'éliminer la survenue d'une primo infection rubéolique passée inaperçue au cours de cette période critique de la grossesse.

Par ailleurs, quel que soit l'objectif retenu, il convient d'insister sur le fait que seules les IgG spécifiques doivent être recherchées dans le cadre du dépistage systématique de la rubéole, la détection des IgM spécifiques étant réservée à la démarche diagnostique.

Synthèse générale sur le 5^e critère

L'objectif principal du sérodiagnostic de la rubéole (identifier les femmes enceintes non immunes par la détection des IgG spécifiques afin de leur proposer une vaccination contre la rubéole après l'accouchement) fait l'objet d'un large consensus en raison d'un rapport bénéfices/risques très favorable. L'intervention qui en découle est en effet constituée par l'administration d'un vaccin antirubéole dont l'efficacité en termes de protection est démontrée. La vaccination ne peut s'envisager qu'à l'issue de l'accouchement dans la mesure où malgré l'absence de cas recensés de rubéole congénitale malformative à la suite d'une vaccination par inadvertance au cours de la grossesse, l'innocuité du vaccin chez la femme enceinte ne saurait être affirmée (risque théorique maximal estimé entre 0,4 % et 0,5 %). La mise en œuvre d'une démarche universelle de dépistage permet par ailleurs de pallier les défauts d'information concernant une éventuelle vaccination et l'absence de critères d'identification *a priori* des femmes enceintes non immunes, même si certains groupes de femmes sont considérés comme plus vulnérables (migrantes en particulier).

L'appréciation de la balance bénéfices/risques du dépistage prénatal de la rubéole dans la perspective du diagnostic précoce d'une primo infection rubéolique maternelle au cours de la grossesse s'avère plus problématique. La recherche systématique d'une primo infection à l'occasion de la première consultation prénatale apparaît peu pertinente. En effet, dans un contexte de réduction majeure de l'incidence des infections rubéoliques pergravidiques, et en l'absence de contagion ou d'une éruption cutanée évocatrice d'une rubéole, le risque de résultats faussement positifs est élevé, augmentant ainsi les risques liés à la démarche de DPN (pertes fœtales liées à l'amniocentèse) et à l'IMG.

En revanche, la recherche d'une séroconversion rubéolique à 20 SA chez les femmes non immunes en début de grossesse peut permettre d'orienter les femmes confrontées à une primo infection rubéolique vers un centre de référence afin de leur offrir une prise en charge adaptée (IMG ou prise en charge néonatale d'une surdité isolée après DPN). Les performances du sérodiagnostic maternel et du DPN dans ce contexte apparaissent en effet très satisfaisantes et les bénéfices associés à la prise en charge qui fait suite au diagnostic précoce d'une rubéole chez la femme enceinte peuvent être considérés comme importants.

Considérations éthiques

La consultation des sources⁵⁵ et des périodiques dédiés au domaine éthique a permis d'identifier différentes questions liées d'une part à tout dépistage prénatal et d'autre part à ceux spécifiquement étudiés et en particulier à la toxoplasmose.

De manière générale, les questions relatives au domaine prénatal, qu'elles soient de l'ordre du dépistage ou du diagnostic, soulèvent un certain nombre de problèmes éthiques.

Les principaux enjeux éthiques sous jacents concernent notamment (178) :

- la protection du fœtus et sa relation avec la femme enceinte : une des spécificités du dépistage prénatal réside dans le fait que la future mère (ou le couple) peut être amenée à prendre des décisions qui auront des conséquences potentiellement sur elle-même mais surtout sur son enfant ;
- le rôle du médecin à l'égard de la personne qui consulte : comment le médecin peut-il permettre aux futurs parents d'exercer leur autonomie de décision ?

Il existe des règles juridiques ayant trait aux examens de dépistage prénatal ; ces règles sont d'autant plus importantes qu'elles concernent la protection de la vie humaine. C'est la raison pour laquelle elles doivent être prises en considération de manière attentive. Cependant, l'objectif de ce chapitre n'est pas de les détailler mais d'identifier d'éventuelles questions éthiques traduisant un conflit entre les grands principes éthiques de la médecine.

1 Principes éthiques et dépistages prénatals

1.1 Le principe d'autonomie de la personne : importance de l'information apportée sur les dépistages prénatals

Le cadre légal actuel des dépistages prénatals de la toxoplasmose et de la rubéole restreint l'autonomie de décision de la femme enceinte en ce qui concerne la réalisation des tests sérologiques. En revanche, dans le cadre de la séquence de dépistage, ce principe fondamental peut s'exercer pleinement : la femme enceinte est libre d'accepter ou non le diagnostic prénatal, le traitement lorsqu'il existe (dans le cas de la toxoplasmose) et d'interrompre éventuellement sa grossesse (pour la rubéole) dans le cadre d'une information complète et transparente.

Le respect de cette autonomie suppose :

- Une information complète sur le déroulement du dépistage et du diagnostic prénatal ;
- Une bonne compréhension des conséquences d'une absence d'immunité : pour la toxoplasmose, le fait de réaliser une sérologie mensuelle dans le cadre du dépistage prénatal peut générer de l'anxiété chez les patientes séronégatives ;
- En cas de séroconversion, une bonne compréhension de l'importance de la datation de l'infection ;
- La connaissance de l'existence d'un traitement (toxoplasmose) ou d'une intervention en postpartum (vaccination dans le cadre de la rubéole congénitale) ;
- Une bonne compréhension des conséquences morbides associées aux différentes pathologies dépistées : séquelles sur le long terme, surdité, etc.

Cette information doit être fournie de manière objective par le professionnel de santé de sorte que seules les valeurs et les attentes de la femme sont discutées. Le contenu de l'information et la façon dont elle doit être délivrée à la patiente sont des éléments déterminants.

⁵⁵ La méthodologie de la recherche documentaire en éthique est abordée dans la partie « Méthodologie » du rapport.

« L'information doit porter sur les examens de dépistage, leurs possibilités et leurs limites, leurs résultats possibles et les implications du résultat » (178).

C'est uniquement dans le cadre de la diffusion d'une information claire que la patiente pourra prendre sa décision en connaissance de cause et exercer son autonomie.

Le manque d'information ou la non compréhension de l'information peuvent générer de l'anxiété. Dans ses recommandations sur « Comment mieux informer les femmes enceintes ? » (179), la HAS évoque les principes à respecter dans le cadre de la délivrance de l'information destinée aux femmes enceintes pour une aide à la prise de décision. Parmi ces principes, la HAS recommande d'« accompagner l'information délivrée pour aider la femme ou le couple à prendre une décision éclairée quant au suivi de la grossesse et pour cela :

- créer les conditions de dialogue permettant aux femmes de poser des questions et de discuter de problèmes éventuels, en particulier ceux liés aux facteurs d'insécurité : climat relationnel alliant écoute et prise en compte des attentes de la femme enceinte ;
- consacrer du temps à la délivrance de l'information et de la disponibilité d'esprit ;
- délivrer une information orale en utilisant un langage et/ou un support adaptés, notamment pour les femmes enceintes qui ont un handicap sensoriel, mental ou bien pour celles qui ne parlent ni ne lisent le français ;
- délivrer l'information, si nécessaire de manière progressive, en fonction du volume et/ou la nature de l'information ;
- compléter si besoin l'information orale par de l'information écrite. »

L'information doit non seulement être adaptée à la patiente et à sa capacité de compréhension mais aussi à son appartenance sociale, ethnique et religieuse, et doit prendre en compte l'état émotionnel particulier lié à la grossesse. Ce qui renvoie au principe d'équité (et plus largement au principe de justice) qui concerne principalement l'égalité de traitement dans l'accès au dépistage quels que soient l'ethnie, la religion, la nationalité, le niveau d'éducation, etc. (180). C'est dans ces conditions de délivrance de l'information que l'expression de la volonté pourra s'exercer en toute connaissance de cause.

Enfin, à l'issue du diagnostic prénatal, la détection d'une infection chez le fœtus pourra conduire les futurs parents à une interruption médicale de grossesse en cas de conséquences graves (infection rubéoleuse par exemple) : quels que soient les résultats des différents dépistages proposés, le médecin propose et n'impose pas une interruption médicale de grossesse.

1.2 La recherche des cas et l'application des principes de bienfaisance et de non malfaisance

Selon le CCNE, tout programme de dépistage doit reposer sur des professionnels compétents et des techniques éprouvées, puisque les conséquences d'éventuelles erreurs d'interprétation des tests biologiques pourraient avoir des conséquences importantes pour les familles.

La qualité des laboratoires doit par conséquent être contrôlée (178).

La question qui se pose ici est celle des faux négatifs dans le cadre d'une éventuelle séroconversion chez les femmes séronégatives en début de grossesse. Dans le cas de la toxoplasmose, en cas d'infection maternelle et de transmission au fœtus, cela pourrait entraîner une absence de traitement ce qui, en dépit du manque de preuve de l'efficacité de celui-ci, pourrait être considéré comme une perte de chance pour la patiente.

Par ailleurs, l'annonce de faux positifs (181) peut avoir des conséquences psychologiques importantes. Et ce d'autant que les résultats des tests peuvent déboucher sur une amniocentèse.

1.3 Le principe de justice

Le principe de justice concerne principalement l'égalité de traitement dans l'accès au dépistage quelles que soient l'ethnie, la religion, la nationalité, etc. (180).

Le caractère obligatoire du dépistage prénatal dans le contexte légal actuel permet :

- pour la toxoplasmose, de proposer un suivi sérologique aux femmes non immunisées et un traitement en cas d'infection ;
- pour la rubéole, de proposer une vaccination suite à l'accouchement. Ainsi le plan d'élimination de la rubéole congénitale en France dans le cadre du plan OMS Europe, insiste sur l'importance de réduire l'inégalité d'accès aux soins des femmes défavorisées socialement et/ou d'origine étrangère en détectant les femmes non immunisées et en effectuant un rattrapage par le vaccin après l'accouchement (7).

2 Question spécifique liée à la prise en charge d'une séroconversion toxoplasmique pergravidique

Selon le guide méthodologique de l'Anaes sur l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage, une des conditions de la pertinence d'un dépistage est qu'une intervention dont l'efficacité a été prouvée, puisse être proposée aux patientes chez qui le test de dépistage s'est révélé positif, après confirmation diagnostique (28).

Dans le cas du dépistage prénatal de la rubéole, l'intervention envisagée consiste en la vaccination en postpartum chez la mère séronégative pour la rubéole. Il s'agit-là d'une intervention dont l'efficacité n'est pas contestée.

Les interrogations éthiques portent plutôt sur l'intervention proposée dans le cadre du dépistage prénatal de la toxoplasmose. Le sérodiagnostic réalisé au cours de la première consultation prénatale peut en effet révéler une immunité comme une absence d'immunité. Dans ce dernier cas, une surveillance mensuelle de la femme enceinte jusqu'à l'accouchement est réalisée. Cependant, une séroconversion peut survenir à tout moment de la grossesse chez les femmes séronégatives et conduire à la mise en œuvre de techniques de diagnostic prénatal. C'est au moment de la séroconversion qu'intervient le traitement prénatal de la toxoplasmose. Or le rapport bénéfice/risque de ce traitement ne peut être évalué dès lors que son efficacité n'a pas été démontrée avec un niveau de preuve suffisant.

Le médecin se trouve alors face à un problème d'éthique professionnelle et peut être partagé entre la prescription d'un traitement dont l'efficacité n'a pas été prouvée et l'abstention thérapeutique au risque potentiel d'une perte de chance pour le fœtus.

L'importance de l'information prend, une fois encore, tout son sens. En effet, c'est en fonction du niveau d'information fournie sur le traitement proposé que les individus pourront prendre une décision en connaissance de cause.

Perspectives

Les présents travaux d'évaluation s'inscrivent dans un contexte d'incertitude scientifique marquée particulièrement dans le cas de la toxoplasmose congénitale. Trois besoins majeurs d'information ont été identifiés et devront être à moyen terme pris en compte afin de pouvoir réévaluer la pertinence du dépistage prénatal de la toxoplasmose et de ses modalités :

- Seul un essai contrôlé randomisé permettra d'apporter une réponse à la question de l'efficacité du traitement prénatal sur le risque de transmission materno fœtale et sur la sévérité de l'atteinte fœtale et dès lors de déterminer la balance bénéfices/risques du dépistage prénatal ;
- Une fois les premières données d'efficacité du traitement prénatal disponibles, une évaluation économique permettra d'apprécier l'efficience du programme de dépistage actuel ;
- La recherche systématique des IgM spécifiques à l'occasion du 1^{er} examen prénatal pourra être remise en question en fonction des résultats consolidés du système de surveillance de la toxoplasmose congénitale géré par le CNR toxoplasmose en collaboration avec l'InVS, en particulier si un très faible nombre d'infections toxoplasmiques fœtales étaient détectées au cours du 1^{er} trimestre.

Le caractère obligatoire du dépistage prénatal de la toxoplasmose pourrait éventuellement être rediscuté à l'issue de cette réévaluation si les éléments d'incertitude scientifique concernant les bénéfices de l'intervention devaient persister et si la pertinence même de ce dépistage était remise en cause.

Conclusions et recommandations

À l'issue d'une revue systématique de la littérature et en accord avec le groupe de travail, la HAS formule les recommandations suivantes concernant la surveillance sérologique et la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Ces recommandations concernent l'ensemble des **femmes enceintes asymptomatiques** se présentant aux consultations prénatales instituées dans le cadre du suivi de la grossesse, **hors notion de contagé** (pour la rubéole) et **à l'exclusion de la survenue de signes cliniques évocateurs**. Sont également exclues du champ de ces recommandations les femmes enceintes infectées par le VIH ou immunodéprimées.

Conclusions générales

1. La HAS insiste sur l'importance de l'information qui doit être fournie aux femmes enceintes aux différents temps de la séquence de dépistage et de prise en charge (réalisation du test de dépistage, diagnostic prénatal et traitement prénatal) afin d'éclairer leur choix.

Cette information doit être délivrée par tous les professionnels de santé impliqués dans le suivi de la grossesse (médecins généralistes, gynécologues obstétriciens, gynécologues médicaux, sages femmes et biologistes), ce qui implique un effort de formation en direction de ces professionnels.

Des supports écrits d'information adaptés devront donc être élaborés à destination des femmes enceintes et des professionnels de santé.

2. La HAS recommande que soit déterminé chez toute femme ayant un projet parental, dans le cadre d'une consultation pré conceptionnelle, son statut immunitaire vis à vis de la toxoplasmose et de la rubéole (en l'absence de preuve écrite de son immunité) afin de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies au cours de la grossesse. Le contrôle de la sérologie rubéolique est inutile si deux vaccinations contre la rubéole ont été antérieurement réalisées et sont documentées.

Les femmes devront être informées de la nécessité que les résultats de ces sérologies soient conservés afin d'être disponibles au moment de la 1^{ère} consultation prénatale.

En l'absence d'immunité vis à vis de la rubéole, une vaccination par un vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole devra être proposée. Il est alors nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination.

Recommandations concernant la toxoplasmose

3. En l'état actuel des connaissances, la HAS recommande que soit proposée la réalisation d'une sérologie toxoplasmique dès la première consultation prénatale et le plus tôt possible après la conception, en l'absence de preuve écrite de l'immunité. Cette sérologie doit reposer sur la détection des IgG et des IgM spécifiques, afin de déterminer le statut immunitaire de toute femme enceinte et de diagnostiquer une éventuelle infection toxoplasmique en début de grossesse.

Chez les femmes enceintes séronégatives, en complément des mesures de prévention primaire, une information devra être fournie concernant l'intérêt et les modalités du dépistage sérologique. La sérologie toxoplasmique sera répétée tous les mois, si

possible dans le même laboratoire et avec la même technique, et au moment de l'accouchement (sur sang maternel) à la recherche d'une éventuelle séroconversion tardive, afin de mettre en place un suivi adapté chez l'enfant.

4. Bien que la preuve formelle de l'efficacité des programmes d'éducation à la santé en matière de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse manque encore, la HAS insiste sur l'importance de la diffusion des mesures de prévention primaire de la toxoplasmose auprès des femmes ayant un projet parental et des femmes enceintes, de façon répétée, oralement et au moyen de supports écrits. A cet égard, elle rappelle les recommandations formulées par le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, publiées en 2005 (en annexe 2 de ce document).

5. La HAS recommande qu'en cas de difficultés d'interprétation des sérologies et de datation d'une éventuelle séroconversion toxoplasmique, les sérums soient envoyés à un laboratoire spécialisé.

En cas de séroconversion, la femme devra être orientée, dans les plus brefs délais, vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le domaine de la toxoplasmose congénitale. L'équipe spécialisée devra lui fournir une information adaptée sur la maladie et ses conséquences pour l'enfant à naître et sur les incertitudes sur les avantages du traitement prénatal et ses inconvénients, envisager une amniocentèse en expliquant ses avantages et ses risques, en tenant compte des aspects psychologiques, et lui conseiller la prise en charge la plus adéquate en fonction des risques d'infection fœtale.

La HAS insiste sur la nécessité que les laboratoires spécialisés et les centres cliniques de référence fassent l'objet d'une procédure d'identification et mettent en place un recueil systématique d'informations.

6. Constatant l'existence de doutes concernant l'efficacité du traitement prénatal sur le risque de transmission materno fœtale et sur la sévérité de l'atteinte fœtale, la HAS insiste sur l'importance et l'urgence de la réalisation d'un essai randomisé qui devrait comporter un contrôle placebo et reposer sur des critères cliniques pertinents. Cependant elle reconnaît les difficultés d'un tel essai en termes de faisabilité et d'acceptabilité dans le contexte français. Une approche européenne s'appuyant sur la diversité des pratiques en Europe pourrait être envisagée. Dans l'attente des résultats d'une étude permettant d'apporter une réponse à la question de l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose, la HAS considère de la plus haute importance l'information à fournir aux femmes enceintes concernant les incertitudes sur les avantages du traitement prénatal et concernant ses inconvénients.

La HAS recommande également que soient évaluées l'adhésion des femmes aux messages de prévention primaire et l'efficacité de programmes d'éducation à la santé en matière de prévention de la toxoplasmose au cours de la grossesse.

7. Les recommandations concernant la surveillance sérologique de la toxoplasmose devront faire l'objet d'un réexamen en fonction des données d'efficacité obtenues par l'essai contrôlé randomisé dont la HAS a souligné l'importance et des résultats consolidés du système de surveillance de la toxoplasmose qui vient d'être mis en place sous l'égide du Centre national de référence de la toxoplasmose et de l'Institut de veille sanitaire. Cette réévaluation, dont l'opportunité devra être appréciée de façon régulière en fonction de l'évolution des connaissances, devra être engagée au plus tard 5 ans après la publication des présentes recommandations.

Recommandations concernant la rubéole

Rappel : Ces recommandations concernent l'ensemble des **femmes enceintes asymptomatiques** se présentant aux consultations prénatales instituées dans le cadre du suivi de la grossesse, **hors notion de contagé** et **à l'exclusion de la survenue de signes cliniques évocateurs**.

8. La HAS rappelle l'importance de la vaccination anti rubéolique chez l'enfant (avec le vaccin trivalent) et avant la conception chez les femmes en âge de procréer. A cet égard, selon le calendrier vaccinal 2009 élaboré par le Haut conseil de la santé publique, il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée, ni de réaliser des sérologies de contrôle pré et post vaccinales.

La vaccination doit être proposée à toute femme non immune en post partum immédiat : la HAS insiste sur l'importance que cette vaccination soit proposée avant la sortie de la maternité et, dans ces conditions, que les pharmacies des établissements de santé puissent délivrer le vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. Elle rappelle que l'allaitement et l'injection d'immunoglobulines anti-D ne constituent pas des contre indications à cette vaccination.

Toute vaccination devra faire l'objet de la délivrance aux femmes d'un document afin d'assurer la traçabilité de l'injection. Ces dernières devront être informées de l'importance de la conservation de ce document.

En raison du risque tératogène théorique, la vaccination en cours de grossesse est contre indiquée. Mais en cas de vaccination par inadvertance en cours de grossesse, la HAS rappelle qu'il n'y a pas lieu d'envisager un diagnostic prénatal ni une interruption médicale de grossesse.

9. Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle, la HAS recommande qu'une sérologie rubéolique soit proposée à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées, à seule fin de déterminer le statut immunitaire vis à vis de la rubéole. Cette sérologie ne portera que sur la détection des IgG spécifiques et sera réalisée sur un seul prélèvement.

Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéolique devra être proposée uniquement à 20 SA, à la recherche d'une éventuelle séroconversion.

10. La HAS recommande qu'en cas de difficultés d'interprétation des sérologies et de datation d'une éventuelle séroconversion rubéolique, les sérums soient envoyés à un laboratoire spécialisé.

En cas de primo infection rubéolique détectée dans le cadre de ce dépistage, la femme enceinte devra être orientée vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le diagnostic prénatal de la rubéole congénitale afin que lui soit proposée une prise en charge adaptée.

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

Base de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus du thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes écrivant les types d'études. Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Pascal. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nb. de réf.
	Termes utilisés		
TOXOPLASMOSE			
Recommandations		Janv. 87 - Fév. 09	18
Étape 1	congenital toxoplasmosis/ti,ab OU toxoplasmosis, congenital/de OU toxoplasmosis/embryology/de		
OU			
Etape 2	(toxoplasmosis OU toxoplasma)/ti,ab OU toxoplasmosis/de OU toxoplasma/de		
ET			
Etape 3	(congenital OU pregnan* OU mother* OU maternal OU fetomaternal OU feto maternal OU maternofetal OU materno fetal OU foetomaternal OU foeto maternal OU maternofoetal OU materno foetal OU embryo* OU fetus OU fetal OU newborn* OU in utero OU antenatal OU prenatal)/ti,ab OU (pregnancy OU mothers OU pregnant women OU pregnancy complications OU maternal welfare OU maternal exposure OU disease transmission, vertical OU embryo OU fetus OU infant, newborn OU embryonic and fetal development OU fetal distress OU obstetrics OU gynecology OU neonatology OU perinatology)/de		
ET			
Etape 4	(guideline* OU recommendation*)/ti OU practice guidelines as topic/de OU guidelines as topic/de OU health planning guidelines/de OU (guideline OU practice guideline)/pt OU (consensus conference* OU consensus statement*)/ti,ab OU consensus development conferences as topic/de OU consensus development conferences, NIH as topic/de OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU technical report)/pt OU manuals as topic/de OU manual/ti		
Programmes de santé publique		Janv. 87 - Fév. 09	24
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 5	(program* OU campaign*)/ti OU program evaluation/de OU public health/de OU health priorities/de OU health planning/de OU health planning guidelines/de OU health services research/de		
Meta-analyses / Revues systématiques		Janv. 87 - Fév. 09	7
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 6	(metaanalys* OU meta-analysis OU meta analysis)/ti,ab OU meta-analysis as topic/de OU meta-analysis/pt OU (systematical review* OU systematic review*)/ti,ab		

Dépistage			
Autres revues de la littérature		Janv. 87 - Fév. 09	52
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 7	(screen* OU predict* OU detect*)/ti OU (prenatal test* OU antenatal test* OU prenatal exam* OU antenatal exam*)/ti,ab OU serolog*/ti OU ((antibod* OU immunoglobulin*) ET (blood OU serum))/ti OU (ultrasonograph* OU ultrasound)/ti,ab OU mass screening/de OU immunologic tests/de OU hematologic tests/de OU ultrasonography, prenatal/de OU toxoplasmosis/blood, microbiology, radiography, ultrasonography, radionuclide imaging/de OU toxoplasmosis, congenital/blood, microbiology, radiography, ultrasonography/de OU toxoplasma/blood/de OU antibodies, protozoan/blood, analysis/de		
ET			
Etape 8	review/ti OU review literature as topic/de OU review/pt		
Essais cliniques		Janv. 87 - Fév. 09	95
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 9	random*/ti OU randomized controlled trials as topic/de OU single-blind method/de OU double-blind method/de OU randomized controlled trial/pt OU random allocation/de OU cross-over studies/de OU clinical trials as topic/de OU controlled clinical trials as topic/de OU controlled clinical trial/pt OU multicenter studies as topic/de OU multicenter study/pt OU case control/ti,ab OU (case-control studies OU clinical trial OU comparative study)/pt		
Etudes de cohorte		Janv. 87 - Fév. 09	70
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 10	(cohort study OU cohort studies)/ti OU longitudinal studies/de OU follow-up studies/de OU cohort studies/de		
Performances des tests		Janv. 87 - Fév. 09	105
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 11	sensitivity and specificity/de OU false negative reaction*/de OU false positive reaction*/de OU reproducibility of result*/de OU predictive value of test*/de OU quality control/de OU reference standard*/de OU observer variation/de		
Acceptabilité		Janv. 87 - Fév. 09	18
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 12	(acceptability OU acceptance OU participation OU preference* OU choice* OU attitude* OU adhesion OU complian* OU cooper*)/ti,ab OU view/ti OU patient participation/de OU consumer satisfaction/de OU patient acceptance of health care/de OU attitude to health/de OU refusal to participate/de OU mandatory programs/de OU voluntary programs/de OU informed consent/de OU emotions/de OU choice behavior/de		
Effets indésirables		Janv. 87 - Fév. 09	22
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7			
ET			
Etape 13	(secur* OU safe* OU adverse effect* OU adverse event* OU iatrogen*)/ti,ab OU risk assessment/de OU risk management/de OU safety management/de OU adverse effects/de OU iatrogenic disease/de OU medical errors/de		
Echographie		Janv. 87 - Fév. 09	114
Etape 14	toxoplasmosis, congenital/ultrasonography/de		
OU			
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			

ET			
Etape 15	(ultrasonograph* OU sonograph* OU ultrasound)/ti,ab OU echograph*/ti,ab,de OU ultrasonography/de OU ultrasonography, prenatal/de OU toxoplasmosis/ultrasonography/de		
Diagnostic			
Autres revues de la littérature		Janv. 87 - Fév. 09	56
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 16	diagnos*/ti OU diagnostic techniques, obstetrical and gynecological/de OU toxoplasmosis/diagnosis, cerebrospinal fluid/de OU toxoplasmosis, congenital/diagnosis, cerebrospinal fluid/de		
ET			
Etape 8			
Essais cliniques		Janv. 87 - Fév. 09	19
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 9			
Etudes de cohorte		Janv. 87 - Fév. 09	23
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 10			
Performances des tests		Janv. 87 - Fév. 09	17
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 11			
Acceptabilité		Janv. 87 - Fév. 09	10
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 12			
Effets indésirables		Janv. 87 - Fév. 09	12
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 13			
Traitement			
Autres revues de la littérature		Janv. 87 - Fév. 09	56
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 17	(treatment* OU therap*)/ti,ab OU management/ti OU fetal therapies/de OU treatment outcome/de OU postnatal care/de OU perinatal care/de OU drug therapy/de OU anti-infective agents/de OU toxoplasmosis/surgery, drug therapy, diet therapy, radiotherapy/de OU toxoplasmosis, congenital/surgery, drug therapy/de		
ET			
Etape 8			
Essais cliniques		Janv. 87 - Fév. 09	26
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 17 ET Etape 9			
Etudes de cohorte		Janv. 87 - Fév. 09	16
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 17 ET Etape 10			
Acceptabilité		Janv. 87 - Fév. 09	18
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 17 ET Etape 12			
Effets indésirables		Janv. 87 - Fév. 09	31
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 17 ET Etape 13			
Epidémiologie		Janv. 87 - Fév. 09	161
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 18	(epidemiol* OU incidence OU prevalence OU seroprevalence)/ti OU		

	toxoplasmosis, congenital/epidemiology, mortality/de		
Histoire naturelle		Janv. 87 - Fév. 09	158
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 19	(natural history OU surviv* OU life expectancy)/ti,ab OU disease progression/de OU life expectancy/de OU prognosis/de OU developmental disabilities/de OU toxoplasmosis/complications, physiopathology/de OU toxoplasmosis, congenital/complications, physiopathology/de		
Prévention		Janv. 87 - Fév. 09	62
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 20	prevention/ti OU preventive medicine/de OU primary prevention/de OU toxoplasmosis/prevention and control/de OU toxoplasmosis, congenital/prevention and control/de		
Information		Janv. 87 - Fév. 09	10
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 21	inform*/ti OU (counsel* OU communicat*)/ti,ab OU communication/de OU comprehension/de OU physician-patient relations/de OU attitude of health personnel/de OU physician's role/de OU counseling/de OU professional-family relations/de OU professional-patient relations/de		
Aspects sociaux		Janv. 87 - Fév. 09	7
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 22	(social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/ti,ab OU QoL/ti OU social environment/de OU social change/de OU social behavior disorders/de OU social behavior/de OU interpersonal relations/de OU family relations/de OU socialization/de OU social adjustment/de OU social isolation/de OU loneliness/de OU quality of life/de OU quality-adjusted life years/de OU activities of daily living/de OU sickness impact profile/de OU employment/de OU absenteeism/de OU work capacity evaluation/de OU occupations/de OU job satisfaction/de OU disability evaluation/de OU disabled persons/de OU social support/de OU self-help groups/de OU self care/de		
Aspects psychologiques		Janv. 87 - Fév. 09	15
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 23	(psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/ti,ab OU psychology/de OU psychotherapy/de OU psychology, applied/de OU mental health/de OU mental disorders/de OU behavioral disciplines and activities/de OU emotions/de OU choice behavior/de OU personal satisfaction/de OU adaptation, psychological/de OU patients/psychology/de OU parents/psychology/de OU pregnant women/psychology/de OU pregnancy/psychology/de OU pregnancy complications/psychology/de OU obstetrics/psychology/de OU gynecology/psychology/de OU toxoplasmosis/psychology/de OU toxoplasmosis, congenital/psychology/de		
Aspects éthiques		Janv. 50 – Fév. 09	24
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 24	(ethic* OU moral* OU deontolog*)/ti,ab OU ethics/de		
Aspects économiques		Janv. 87 - Fév. 09	29
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			

Etape 25	(cost* OU costs OU economic* OU cost* illness OU burden* disease OU cost* effectiveness OU cost* effectiveness)/ti,ab OU (budgets OU costs and cost analysis OU economics, medical OU financing, government OU health care sector OU insurance, health OU social security OU pregnancy complications/economics OU obstetrics/economics OU gynecology/economics OU neonatology/economics OU gynecology/economics OU perinatology/economics OU toxoplasmosis/economics OU toxoplasmosis, congenital/economics)/de		
Publications francophones		Janv. 87 – Fév. 09	262
Etape 26	toxoplasmose congénitale/ti,ab		
OU			
Etape 27	(toxoplasmose OU toxoplasma)/ti,ab		
ET			
Etape 28	(grossesse* OU enceinte* OU mere* OU maternel* OU foetomaternel* OU foeto maternel* OU materno foeta* OU maternofoeta* OU fetomaternel* OU feto maternel* OU materno feta* OU maternofoeta* OU embryon* OU foetus OU foetal OU nouveau ne* OU in utero OU antenatal OU prenatal)/ti,ab		

ti : titre ; ab : résumé ; de : descripteur ; * : troncature.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nb. de réf.
	Termes utilisés		
RUBEOLE			
Recommandations		Janv. 87 - Fév. 09	34
Etape 1	congenital rubella/ti,ab OU rubella syndrome, congenital/de OU rubella/congenital,embryology/de		
OU			
Etape 2	rubella/ti,ab OU rubella/de OU rubella virus/de		
ET			
Etape 3	(pregnan* OU mother* OU maternal OU fetomaternal OU feto maternal OU maternofoetal OU materno fetal OU foetomaternal OU foeto maternal OU maternofoetal OU materno foetal OU embryo* OU fetus OU fetal OU newborn* OU in utero OU antenatal OU prenatal)/ti,ab OU (pregnancy OU mothers OU pregnant women OU pregnancy complications OU maternal welfare OU maternal exposure OU disease transmission, vertical OU embryo OU fetus OU infant, newborn OU embryonic and fetal development OU fetal distress OU obstetrics OU gynecology OU neonatology OU perinatology)/de		
ET			
Etape 4	(guideline* OU recommendation*)/ti OU practice guidelines as topic/de OU guidelines as topic/de OU health planning guidelines/de OU (guideline OU practice guideline)/pt OU (consensus conference* OU consensus statement*)/ti,ab OU consensus development conferences as topic/de OU consensus development conferences, NIH as topic/de OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU technical report)/pt OU manuals as topic/de OU manual/ti		
Programmes de santé publique		Janv. 87 - Fév. 09	78
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 5	(program* OU campaign*)/ti OU program evaluation/de OU public health/de OU health priorities/de OU health planning/de OU health planning guidelines/de OU health services research/de		
Meta-analyses / Revues systématiques		Janv. 87 - Fév. 09	7
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			

ET		
Etape 6	(metaanalys* OU meta-analysis OU meta analysis)/ti,ab OU meta-analysis as topic/de OU meta-analysis/pt OU (systematical review* OU systematic review*)/ti,ab	
Dépistage		
Autres revues de la littérature		Janv. 87 - Fév. 09
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)		33
ET		
Etape 7	(screen* OU predict* OU detect*)/ti OU (prenatal test* OU antenatal test* OU prenatal exam* OU antenatal exam*)/ti,ab OU serolog*/ti OU ((antibod* OU immunoglobulin*) ET (blood OU serum))/ti OU (ultrasonograph* OU ultrasound)/ti,ab OU (mass screening OU immunologic tests OU hematologic tests OU ultrasonography, prenatal OU rubella/blood, microbiology, radiography, ultrasonography OU rubella syndrome, congenital/blood, microbiology, radiography, ultrasonography OU antibodies, viral/blood, analysis)/de	
ET		
Etape 8	review/ti OU review literature as topic/de OU review/pt	
Essais cliniques		Janv. 87 - Fév. 09
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7		42
ET		
Etape 9	random*/ti OU randomized controlled trials as topic/de OU single-blind method/de OU double-blind method/de OU randomized controlled trial/pt OU random allocation/de OU cross-over studies/de OU clinical trials as topic/de OU controlled clinical trials as topic/de OU controlled clinical trial/pt OU multicenter studies as topic/de OU multicenter study/pt OU case control/ti,ab OU (case-control studies OU clinical trial OU comparative study)/pt	
Etudes de cohorte		Janv. 87 - Fév. 09
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7		43
ET		
Etape 10	(cohort study OU cohort studies)/ti OU longitudinal studies/de OU follow-up studies/de OU cohort studies/de	
Performances des tests		Janv. 87 - Fév. 09
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7		49
ET		
Etape 11	sensitivity and specificity/de OU false negative reaction*/de OU false positive reaction*/de OU reproducibility of result*/de OU predictive value of test*/de OU quality control/de OU reference standard*/de OU observer variation/de	
Acceptabilité		Janv. 87 - Fév. 09
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7		8
ET		
Etape 12	(acceptability OU acceptance OU participation OU preference* OU choice* OU attitude* OU adhesion OU complian* OU cooper*)/ti,ab OU view/ti OU patient participation/de OU consumer satisfaction/de OU patient acceptance of health care/de OU attitude to health/de OU refusal to participate/de OU mandatory programs/de OU voluntary programs/de OU informed consent/de OU emotions/de OU choice behavior/de	
Effets indésirables		Janv. 87 - Fév. 09
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 7		49
ET		
Etape 13	(secur* OU safe* OU adverse effect* OU adverse event* OU iatrogen*)/ti,ab OU risk assessment/de OU risk management/de OU safety management/de OU adverse effects/de OU iatrogenic disease/de OU medical errors/de	
		Janv. 87 –

Echographie		Fév. 09	60
Etape 14	rubella syndrome, congenital/ultrasonography		
OU			
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 15	(ultrasonograph* OU sonograph* OU ultrasound)/ti,ab OU echograph*/ti,ab,de OU ultrasonography/de OU ultrasonography, prenatal/de OU rubella/ultrasonography/de		
Diagnostic			
Autres revues de la littérature		Janv. 87 - Fév. 09	23
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 16	diagnos*/ti OU diagnostic techniques, obstetrical and gynecological/de OU rubella/diagnosis, cerebrospinal fluid/de OU rubella syndrome, congenital/diagnosis/de		
ET			
Etape 8			
Essais cliniques		Janv. 87 - Fév. 09	6
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 9			
Etudes de cohorte		Janv. 87 - Fév. 09	2
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 10			
Performances des tests		Janv. 87 - Fév. 09	4
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 11			
Acceptabilité		Janv. 87 - Fév. 09	1
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 12			
Effets indésirables		Janv. 87 - Fév. 09	4
(Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)) ET Etape 16 ET Etape 13			
Epidémiologie		Janv. 87 - Fév. 09	203
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 17	(epidemiol* OU incidence OU prevalence OU seroprevalence)/ti OU rubella syndrome, congenital/epidemiology, mortality/de		
Histoire naturelle		Janv. 87 - Fév. 09	84
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 18	(natural history OU surviv* OU life expectancy)/ti,ab OU disease progression/de OU life expectancy/de OU prognosis/de OU developmental disabilities/de OU rubella/complications, physiopathology/de OU rubella syndrome, congenital/complications, physiopathology/de		
Prévention		Janv. 87 - Fév. 09	138
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 19	prevention/ti OU preventive medicine/de OU primary prevention/de OU rubella/prevention and control/de OU rubella syndrome, congenital/prevention and control/de		
Information		Janv. 87 - Fév. 09	26
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 20	inform*/ti OU (counsel* OU communicat*)/ti,ab OU communication/de OU		

	comprehension/de OU physician-patient relations/de OU attitude of health personnel/de OU physician's role/de OU counseling/de OU professional-family relations/de OU professional-patient relations/de		
Aspects sociaux		Janv. 87 - Fév. 09	13
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 21	(social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/ti,ab OU QoL/ti OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/de		
Aspects psychologiques		Janv. 87 - Fév. 09	49
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 22	(psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/ti,ab OU psychology/de OU psychotherapy/de OU psychology, applied/de OU mental health/de OU mental disorders/de OU behavioral disciplines and activities/de OU emotions/de OU choice behavior/de OU personal satisfaction/de OU adaptation, psychological/de OU patients/psychology/de OU parents/psychology/de OU pregnant women/psychology/de OU pregnancy/psychology/de OU pregnancy complications/psychology/de OU obstetrics/psychology/de OU gynecology/psychology/de OU rubella/psychology/de OU rubella syndrome, congenital/psychology/de		
Aspects éthiques		Janv. 50 – Fév. 09	60
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 23	(ethic* OU moral* OU deontolog*)/ti,ab OU ethics/de		
Aspects économiques		Janv. 87 - Fév. 09	41
Etape 1 OU (Etape 2 ET Etape 3)			
ET			
Etape 24	(cost* OU costs OU economic* OU cost* illness OU burden* disease OU cost* effectiveness OU cost* effectiveness)/ti,ab OU (budgets OU costs and cost analysis OU economics, medical OU financing, government OU health care sector OU insurance, health OU social security OU pregnancy complications/economics OU obstetrics/economics OU gynecology/economics OU neonatology/economics OU gynecology/economics OU perinatology/economics OU rubella/economics OU rubella syndrome, congenital/economics)/de		
Publications francophones		Janv. 87 – Fév. 09	97
Etape 25	rubeole congenitale/ti,ab		
ET			
Etape 26	rubeole/ti,ab		
ET			
Etape 27	(grossesse* OU enceinte* OU mere* OU maternal* OU foetomaternal* OU foeto maternal* OU materno foeta* OU maternofeta* OU fetomaternal* OU feto maternal* OU materno feta* OU maternofeta* OU embryon* OU foetus OU foetal OU nouveau ne* OU in utero OU antenatal OU prenatal)/ti,ab		

ti : titre ; ab : résumé ; de : descripteur ; * : troncature.

Autres sources consultées

Bases (ou portails) de recommandations et de revues systématiques

Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Centre for Reviews and Dissemination - CRD
CMA Infobase
Cochrane Library
GP Guidance Database
Guidelines Advisory Committee - GAC
Guidelines International Network - GIN
National Guideline Clearinghouse - NGC
Tripdatabase

Organismes nationaux

Académie Nationale de Médecine
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – AFSSAPS
Banque de données en santé publique - BDSP
Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF
Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé - CCNE
Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques - CEDIT
Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques – DREES
Espace éthique - Assistance Publique Hôpitaux de Paris
Établissement Français du Sang - EFS
Expertise collective de l'INSERM
Genethique - Fondation Jérôme Lejeune
Institut de veille sanitaire - INVS
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES
Ministère de la santé
Réseau Rodin - Éthique et santé
Société française de médecine périnatale - SFMP
Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France - SYNGOF

Organismes internationaux

Académie de Médecine foetomaternelle
Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agence santé publique du Canada
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
American Academy of Pediatrics - AAP
American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network - ANZHSN
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
British Association of Sexual Health and HIV - BASHH
British Committee for Standards in Haematology - BCSH
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC
Canadian Task Force on the Periodic Health Examination

Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness - CCE
Clinical Knowledge Summaries - CKS
Department of Health
Eurosurveillance
Eurotox
EUVAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Health Protection Agency
Health Technology Assessment Programme
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Medical Services Advisory Committee - MSAC
National Health Service - NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Information Resource on Ethics and Human Genetics - GeorgeTown Univ.
National Institutes of Health - NIH
National Library for Health - NLH
National Screening Committee - NSC
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Organisation Mondiale de la Santé – OMS
Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la Science et la Culture - UNESCO
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG
Santé et Services Sociaux Québec
Santé Publique Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Société Canadienne de Pédiatrie
Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada - SOGC
US Preventive Services Task Force - USPTF
Wessex Institute for Health Research and Development

Veille

Une veille a été réalisée jusqu'en août 2009 sur les sites énumérés ci-dessus.

Annexe 2. Mesures de prévention primaire de la toxoplasmose recommandées par l'Afssa, 2005

D'après l'Afssa, 2005 (3)

Sont considérées comme indispensables les mesures suivantes :

- Se laver les mains :
 - surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné ;
 - avant chaque repas.
- Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre.
- Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants.
- Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier). En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé.
- Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus.
- Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.

Les mesures complémentaires suivantes sont recommandées :

- Congeler les denrées d'origine animale à des températures inférieures à – 18 °C (surgélation).
- Lors des repas en dehors du domicile, ne consommer de viande que bien cuite ; éviter les crudités et préférer les légumes cuits.

Enfin, à titre de précaution, sont déconseillés les aliments suivants :

- lait de chèvre cru ;
- viande marinée, saumurée ou fumée ;
- huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.

Annexe 3. Éléments de réglementation

L'encadrement réglementaire de la mise sur le marché des réactifs

La réglementation de la mise sur le marché des réactifs de dépistage de la toxoplasmose, de la rubéole et de l'hépatite B a connu des évolutions à la fin des années 1990 et au début des années 2000.

Avant le 7 décembre 2003, la mise sur le marché des réactifs destinés aux laboratoires d'analyses de biologie médicale était soumise à un enregistrement préalable auprès de l'Afssaps.

Le 7 juin 2000, la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est entrée en application (182). Le principe de cette directive est fondé sur l'obligation faite aux industriels de respecter des exigences essentielles de conception, de fabrication et de performances. Un industriel qui appose le marquage CE sur son dispositif garantit donc sa conformité aux exigences essentielles prévues dans la directive. Ce marquage CE permet ainsi l'harmonisation au sein de l'Union européenne des processus concourant à la mise sur le marché des DMDIV et leur libre circulation dans toute la communauté.

La directive européenne a été transposée en droit français par l'ordonnance n° 2001-198 du 1^{er} mars 2001 (183). Les décrets d'application n° 2004- 108 du 4 février 2004 (184) et n° 2004-802 du 29 juillet 2004 (185) fixent les dispositions réglementaires des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et modifient le Code de la santé publique (articles R. 5221-1 à R. 5221-37 et D. 5221-38 à 5221-39 du Code de la santé publique). Une période transitoire a été instaurée entre juin 2000 et décembre 2005. Depuis le 7 décembre 2005, le marquage CE est requis pour tout réactif mis sur le marché en Europe.

Tout fabricant qui met, en son nom propre, des DMDIV sur le marché est tenu de notifier à l'autorité compétente du pays dans lequel il a son siège social les informations relatives au produit mis sur le marché. Les industriels n'ayant pas leur siège social dans l'Union européenne sont tenus de désigner un mandataire ayant son siège social dans un pays de l'Union, chargé à sa place de toutes les responsabilités incombant à un fabricant européen.

Pour un certain nombre de DMDIV considérés comme « sensibles » et énumérés dans l'annexe II de la directive (listes A et B), le fabricant atteste de la conformité de ses produits aux exigences essentielles après obtention d'un certificat de conformité émis par un organisme tiers, appelé organisme notifié, qu'il choisit dans un des États membres de l'Union. Les organismes notifiés sont désignés et surveillés par les autorités compétentes.

Les réactifs permettant la détection et la quantification de la rubéole et de la toxoplasmose figurent dans la liste B de l'annexe II de la directive 98/79/CE (182).

Pour les produits de la liste A de l'annexe II de la directive 98/79/CE (182), dont font partie les tests de dépistage de l'hépatite B, il existe des référentiels particuliers appelés spécifications techniques communes (STC), et précisés par une décision de la Commission en date du 7 mai 2002 (186), permettant l'évaluation des performances par les fabricants avant la mise sur le marché d'un DMDIV. Ce référentiel fixe un niveau minimal de qualité exigible pour ces réactifs. Ainsi pour les tests de dépistage du VHB, les performances globales du nouveau dispositif doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif reconnu. Il n'y a pas de critère quantitatif de performance pour les échantillons prélevés en phase de séroconversion. Les STC

mentionnent que « *la sensibilité des tests durant la phase précoce de l'infection représente l'état de l'art* ». Ces critères sont évalués par comparaison avec un test marqué CE aux performances acceptables sur une population comparable à la population européenne à partir d'échantillons positifs représentatifs des différents stades de l'infection et des différents sous types ainsi que d'échantillons négatifs correspondant à la population cible du test (femmes enceintes dans le cas présent).

L'encadrement réglementaire des analyses biologiques dans le cadre du DPN

Les analyses biologiques (y compris de biologie moléculaire) en vue du diagnostic chez l'embryon ou le fœtus de maladies infectieuses sont réglementées par le Code de la santé publique (articles L. 2131-1 à L. 2131-5 et R. 2131-1 à R. 2131-34 du CSP).

Ces analyses doivent être précédées d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée, permettant (article R. 2131-2 du CSP) :

- d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse ;
- d'informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse ainsi que sur leurs éventuelles conséquences ;
- d'informer la femme enceinte sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences.

Le médecin consulté fournit à la femme enceinte les informations mentionnées ci-dessus. Il établit une attestation, cosignée par la femme enceinte, certifiant que ces informations lui ont été fournies et en conserve l'original. Lorsque la femme enceinte consent à la réalisation des analyses, son consentement est recueilli sur un formulaire conforme à un modèle fixé par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine. Le médecin en conserve l'original. Une copie de l'attestation et une copie du formulaire de consentement sont remises à la femme enceinte et au praticien qui effectue les analyses (article R. 2131-2 du CSP).

Le compte rendu ne peut être remis à la femme que par l'intermédiaire du médecin prescripteur.

La réglementation prévoit la délivrance d'une autorisation pour une durée de cinq ans par l'Agence régionale de l'hospitalisation aux laboratoires qui pratiquent ces analyses⁵⁶ (articles L. 2131-1 et R. 2131-5-5 à R. 2131-9 du CSP). Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine délivre, pour une durée de cinq ans également, un agrément aux praticiens qui les mettent en œuvre (articles R. 2131-3 à R. 2131-5-4 du CSP).

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

L'encadrement réglementaire des analyses biologiques concourant au diagnostic prénatal est complété par l'existence de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal⁵⁷ (CPDPN) mis en place par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal

⁵⁶ 34 établissements de santé et laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés au 31 décembre 2007 pratiquent des activités de diagnostic prénatal de maladies infectieuses.

⁵⁷ 49 CPDPN sont autorisés à la date du 31 décembre 2007.

(187) et par le décret n° 97-578 du 28 mai 1997 relatif aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et modifiant le Code de la santé publique (188).

Les missions et le fonctionnement des CPDPN sont précisés par le Code de la santé publique (articles R. 2131-10 à R. 2131-22 du CSP).

Les autorisations de fonctionnement sont délivrées pour 5 ans par l'Agence de la biomédecine, sous certaines conditions. *« Le centre doit fonctionner au sein d'un organisme ou établissement de santé public ou privé à but non lucratif, sur un site disposant d'une unité d'obstétrique. »* Il doit reposer sur une équipe pluridisciplinaire constituée de différents acteurs pouvant intervenir tant dans le diagnostic (échographistes, biologistes, généticiens) que pour assurer un suivi (pédiatres néonatalogistes, gynécologues obstétriciens, psychologues ou psychiatres, foetopathologistes, conseillers en génétique...). Enfin, il doit pouvoir assurer différentes missions : *« favoriser l'accès à l'ensemble des activités de diagnostic prénatal et assurer leur mise en œuvre ; donner des avis et conseils, en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic, aux cliniciens et aux biologistes qui s'adressent à eux lorsqu'ils suspectent une affection de l'embryon ou du fœtus ; poser l'indication de recourir au diagnostic biologique effectué à partir des cellules prélevées sur l'embryon in vitro ; organiser des actions de formation théorique et pratique destinées aux praticiens concernés par le diagnostic prénatal des diverses affections de l'embryon et du fœtus. »* L'avis de l'équipe pluridisciplinaire d'un CPDPN est requis notamment avant toute interruption de grossesse *« au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic »*.

« Comme tout établissement ou laboratoire autorisé à pratiquer des activités de diagnostic prénatal, les CPDPN sont tenus de présenter à l'Agence régionale de l'hospitalisation et à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité » (article L. 2131-2 du CSP). Ces rapports sont traités par l'Agence de la biomédecine qui en fait une synthèse pour les autorités compétentes et en assure la publication pour la rendre accessible aux professionnels et au grand public ; ils constituent ainsi une source importante d'informations pour suivre notamment les pratiques de DPN sur les plans quantitatif et qualitatif.

L'interruption médicale de grossesse

L'interruption volontaire de grossesse est réglementée par le Code de la santé publique (articles L. 2211-1 à L. 2223-2 et R. 2212-1 à R. 2222-3 du CSP) ; les articles L. 2213-1 à L. 2213-3 et R. 2213-1 à R. 2213-6 du CSP concernent plus particulièrement l'interruption de grossesse pour motif médical.

La loi Veil du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse prend déjà en compte *« l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique »* (189). Celle-ci peut alors être pratiquée à la demande de la mère *« à toute époque, si deux médecins attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. L'un des deux médecins doit exercer son activité dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux conditions de l'article L. 176 [art. L.2322-1] et l'autre être inscrit sur une liste d'experts près la Cour de cassation ou près d'une cour d'appel. »*

La loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception a introduit quelques modifications importantes (190). Ce texte a substitué au terme d'*« interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique »* celui

d'« interruption de grossesse pratiquée pour motif médical ». Celle-ci peut toujours être pratiquée « à toute époque », mais repose désormais sur l'aval de deux médecins appuyés par « une équipe pluridisciplinaire qui rend un avis consultatif », sans que l'un d'eux soit nécessairement expert auprès de la justice. De plus, l'article L. 2213-1 du CSP indique que « lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme comprend au moins trois personnes qui sont un médecin qualifié en gynécologie obstétrique, un médecin choisi par la femme et une personne qualifiée tenue au secret professionnel qui peut être un assistant social ou un psychologue. Les deux médecins précités doivent exercer leur activité dans un établissement de santé. Lorsque l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Lorsque l'équipe du centre précité se réunit, un médecin choisi par la femme peut, à la demande de celle-ci, être associé à la concertation. »

Annexe 4. Résumé des caractéristiques des produits concernant l'utilisation de chacune de ces molécules au cours de la grossesse

Source : Afssaps, 2009

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php#result>

Spiramycine

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou fœtotoxique de cette molécule.

Pyriméthamine

Malocide®

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la pyriméthamine.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pyriméthamine lorsqu'elle est administrée au cours de la grossesse. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Cet argument ne constitue pas l'élément systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Par contre, aux 2^e et 3^e trimestres, le traitement ne doit jamais être différé dans la mesure où il existe un risque de transmission, par le placenta, de la maladie au fœtus.

Sulfadiazine

En raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de la sulfadiazine peut être envisagée si besoin, quel que soit le terme de la grossesse.

En effet, les données cliniques en nombre limité n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtal bien que les études effectuées chez l'animal aient mis en évidence un effet tératogène (fentes palatines). En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible si le traitement est administré en fin de grossesse.

Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec la sulfadiazine lors de l'administration à proximité de l'accouchement. Cet effet a été signalé avec certains sulfamides à demi vie longue, ce qui n'est pas le cas de la sulfadiazine.

Pyriméthamine + sulfadoxine

Fansidar®

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la pyriméthamine. Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pyriméthamine lorsqu'elle est administrée au cours de la grossesse.

Les sulfamides passent dans le placenta. Des cas d'ictères nucléaires ont été rapportés avec les sulfamides à demi vie longue, du fait de l'immaturité des systèmes détoxifiant la bilirubine chez le nouveau né.

De surcroît des hémolyses ont été rapportées avec d'autres sulfamides chez des enfants présentant un déficit en G6PD.

En conséquence, la coexistence de ces deux principes actifs dans ce médicament rend l'utilisation de celui-ci déconseillée pendant la grossesse. Cet argument ne constitue pas

l'élément systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et de surveillance prénatale orientée.

Annexe 5. Évaluation économique

Tableau 27. Calcul du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France : les actes valorisés

		Désignation de l'acte (code CCAM ou NABM)	Coût de l'acte (cotation)
Parcours de la patiente immunisée	Test de sérologie	Toxoplasmose grossesse: dépistage sérodiagnostic initial 2 isotypes différents (code NABM n°1430)	16,20€ (60B)
Parcours de la femme non immunisée mais sans infection jusqu'au terme de sa grossesse	Test de sérologie	Toxoplasmose grossesse: dépistage sérodiagnostic initial 2 isotypes différents (code NABM n°1430)	16,20€ (60B)
	Suivi mensuel	Toxoplasmose grossesse: suivi: sérodiagnostic de surveillance 2 isotypes différents (code NABM n°1432)	10,80€ (40B)
Parcours de la femme non immunisée avec survenue de l'infection en fin de grossesse	Test de sérologie	Toxoplasmose grossesse: dépistage sérodiagnostic initial 2 isotypes différents (code NABM n°1430)	16,20€ (60B)
	Suivi mensuel	Toxoplasmose grossesse: suivi: sérodiagnostic de surveillance 2 isotypes différents (code NABM n°1432)	10,80€ (40B)
	Contrôle de la séroconversion	TOXOPLASMOSE GROSSESSE : SUIVI : sérodiagnostic de contrôle (2 SERUMS EN PARALLELE) (code NABM n°1433)	16,20€ (60B)
	Recherche de l'ADN toxoplasmique	PCR: diagnostic prénatal: recherche de l'ADN toxoplasmique (code NABM n°4063)	162€ (600B)
	Inoculation à la souris	Diagnostic prénatal : TOXOPLASME : INOCULATION A SOURIS (code NABM n°4061)	81€ (300 B)
	Amniocentèse	Amniocentèse sur sac amniotique unique avec guidage échographique (code CCAM JPHJ002)	68,58 €
	Surveillance échographique mensuelle	Echographie de contrôle ou surveillance de pathologie gravidique fœtale ou materno-fœtale ou maternelle au cours d'une grossesse unifoetale (code CCAM YYYY088)	30,24 €

Tableau 28. Caractéristiques méthodologiques des études économiques retenues pour évaluer les stratégies de prévention de la TC d'après Binquet *et al.*, 2002 (17)

Pays, Année	Stratégies comparées	Valorisation des coûts
France, 1974	Ne rien faire <i>versus</i> dépistage anténatal (3 sérologies pendant la grossesse)	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoires ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements Perte de revenus ou de productivité pour : -le malade Autres coûts imputables à la maladie : -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Etats Unis, 1980	Ne rien faire <i>versus</i> dépistage anténatal (3 sérologies pendant la grossesse)	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoires ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements Autres coûts imputables à la maladie : -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Norvège, 1992	Education pour la santé <i>versus</i> dépistage anténatal (3 sérologies pendant la grossesse)	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoires ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements Perte de revenus ou de productivité pour : -le malade Autres coûts imputables à la maladie : -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Finlande, 1995	Education pour la santé <i>versus</i> dépistage anténatal (4 sérologies pendant la grossesse)	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoires ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements ; -ambulance, autres frais de transport Perte de revenus ou de productivité pour : -le malade ; -la(es) personne(s) s'occupant du malade Autres coûts imputables à la maladie : -frais de transport de l'entourage du patient ; -frais de garde des enfants ; -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Grande	Ne rien faire <i>versus</i> dépistage	Coûts médicaux :

Bretagne, 1984	anténatal (2 ou 4 sérologies pendant la grossesse)	-consultations médicales ; -frais de laboratoire ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements ; -ambulance, autres frais de transport Perte de revenus ou de productivité pour : -le malade Autres coûts imputables à la maladie : -frais de transport de l'entourage du patient ; -frais de garde des enfants ; -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Suisse, 1995	Ne rien faire <i>versus</i> dépistage anténatal (2 ou 3 sérologies pendant la grossesse ou 1 sérologie par mois)	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoires ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements ; -ambulance, autres frais de transport Perte de revenus ou de productivité pour : -le malade Autres coûts imputables à la maladie : -frais de transport de l'entourage du patient ; -frais de garde des enfants ; -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Malaisie, 1994	Education pour la santé <i>versus</i> vaccination des chats	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoires ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements Autres coûts imputables à la maladie : -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution
Ecosse, 1990	Education pour la santé <i>versus</i> dépistage anténatal (2 ou 3 sérologies pendant la grossesse)	Coûts médicaux : -consultations médicales ; -frais de laboratoire ; -hospitalisation ou soins à domicile ; -médicaments et autres traitements ; -ambulance, autres frais de transport Perte de revenus ou de productivité pour : -le malade Autres coûts imputables à la maladie : -frais de transport de l'entourage du patient ; -frais de garde des enfants ; -programmes spéciaux d'éducation ; -soins en institution

Étude coût-avantage de Chevallier, 1974 (32)

Même si cette étude ne nous permet pas de nous prononcer sur l'efficacité actuelle du dépistage de la toxoplasmose, il nous a paru nécessaire de la présenter parce qu'elle a été à l'origine de la mise en place du dépistage en France.

Cette étude coût-avantage (32) devait, à l'origine, précéder la révision de la NABM entreprise à cette période car les tests réalisés dans le cadre du dépistage systématique de la toxoplasmose ne figuraient pas à la NABM et leur remboursement n'était pas assuré par l'Assurance maladie. L'étude a évalué successivement : la fréquence de la toxoplasmose à l'époque ; les effets de la mise en place du système de prévention envisagé, c'est à dire un dépistage systématique de la toxoplasmose congénitale et le traitement des futures mères contaminées ; le coût de ce projet ; et les avantages économiques résultant de cette stratégie de prévention. La situation de référence était l'absence de prévention systématique.

Les résultats présentés reposaient sur certaines hypothèses retenues dans le modèle de simulation. Selon les auteurs, en 1973, 8 000 femmes ont été infectées pendant leur grossesse par le toxoplasme. En l'absence de traitement, 40 % des enfants nés vivants, issus de mères contaminées pendant la gestation, sont eux-mêmes contaminés avec 70 % d'entre eux sans signes cliniques.

Avec la prévention, le nombre de mères contaminées ne diminuait pas mais le pourcentage d'enfants non contaminés passait de 40 % à 80 %.

Le coût total pour 1973 de la surveillance systématique des femmes enceintes et du traitement de mères contaminées par la toxoplasmose s'élevait à 42 millions de francs soit 33,1 millions d'euros⁵⁸ (euros 2007).

La partie « coût » du bilan s'élevait à 52,5 millions de francs en 1973 soit 41,4 millions d'euros 2007. Le bénéfice net se situait entre 75 millions de francs (59,1 millions d'euros) et 143 millions de francs (soit entre 59,1 et 112,7 millions d'euros).

Les arguments mis en avant pour décider de la mise en place d'un dépistage de manière systématique sont cependant discutables :

- Le dépistage est réalisé dans le cadre de la consultation prénuptiale ;
- Les chiffres avancés ne sont issus que d'une simulation (modèle de contamination) ;
- Selon les auteurs, il n'est pas possible de diminuer l'incidence de la toxoplasmose maternelle.
- Le comparateur était mal défini.
- Les règles hygiéno diététiques ne sont pas mentionnées comme mesure de prévention.
- Les auteurs parlent des « effets attendus » du traitement sans avoir de preuve scientifique de l'efficacité de ce dernier.

Conclusion

L'étude coût-avantage réalisée en 1974 (32), ayant permis la mise en place du dépistage systématique de la toxoplasmose en France s'était fondée sur un modèle de simulation et les données de prévalence de l'époque. L'évolution du contexte épidémiologique actuel, la persistance du manque de preuves directes de l'efficacité du traitement et les données économiques disponibles ne nous permettent pas aujourd'hui de nous prononcer sur la meilleure stratégie de prévention de la toxoplasmose congénitale.

⁵⁸ Les données en francs français de l'année 1973 ont été converties en euros 2007 à pouvoir d'achat équivalent. Le tableau des coefficients de transformation du franc d'une année en euro d'une autre année figure en annexe 4.

Détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole

Les tarifs issus de la NABM et de la CCAM ont été utilisés afin de présenter le coût unitaire de détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole.

Selon la réglementation actuelle, l'acte à valoriser pour la détermination du statut immunitaire est « le diagnostic et le dépistage d'une immunité acquise contre la rubéole, par inhibition de l'hémagglutination ou EIA ». Cet examen est inscrit à la NABM (15) sous le code n°1773 : « RUBÉOLE : sérodiagnostic par inhibition de l'hémagglutination ou par immunoenzymologie ». La vaccination en fin de grossesse a été valorisée à partir du prix du médicament générique le moins cher.

Le coût unitaire du dépistage de la rubéole pour l'Assurance maladie s'élève à 16,70 € par femme non immunisée en début de grossesse.

Tableau 29 Cotation des actes impliqués dans le dépistage prénatal de la rubéole et coût unitaire pour l'Assurance maladie

	Désignation de l'acte (code CCAM ou NABM)	Coût de l'acte (cotation)
Détermination du statut immunitaire	Rubéole : sérodiagnostic par inhibition de l'hémagglutination ou immunoenzymologie (code NABM n°1773)	10,80 € (40B)
Vaccination en <i>post partum</i>	Vaccin RUDIVAX	5,90 €

COEFFICIENT DE TRANSFORMATION DU FRANC D'UNE ANNÉE, EN FRANC OU EN EURO D'UNE AUTRE ANNÉE

COEFFICIENT DE TRANSFORMATION DU FRANC D'UNE ANNÉE, EN FRANC OU EN EURO D'UNE AUTRE ANNÉE																			
Déflation par l'indice général des prix à la consommation																			
(série parisienne jusqu'en 1962, ménages "urbains" jusqu'en 1992 et série ensemble des ménages depuis 1993)																			
1 FF	vaut en franc												en euro						
de l'année	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
1960*	7,000	7,225	7,396	7,550	7,676	7,808	7,962	8,060	8,116	8,157	8,295	8,433	1,31029	1,33751	1,36597	1,39071	1,41348	1,43451	1,47485
1961	6,776	6,994	7,159	7,308	7,430	7,559	7,708	7,802	7,856	7,896	8,029	8,163	1,26838	1,29473	1,32228	1,34623	1,36827	1,38863	1,42768
1962	6,465	6,672	6,831	6,973	7,089	7,212	7,354	7,444	7,496	7,533	7,661	7,788	1,21014	1,23528	1,26156	1,28442	1,30544	1,32487	1,36212
1963	6,169	6,367	6,518	6,654	6,765	6,882	7,017	7,103	7,153	7,189	7,310	7,432	1,15477	1,17876	1,20384	1,22565	1,24571	1,26425	1,29980
1964	5,964	6,155	6,301	6,432	6,540	6,653	6,784	6,867	6,915	6,950	7,067	7,185	1,11638	1,13957	1,16382	1,18490	1,20430	1,22222	1,25659
1965	5,819	6,006	6,148	6,276	6,381	6,491	6,619	6,700	6,747	6,780	6,895	7,010	1,08922	1,11185	1,13551	1,15608	1,17500	1,19249	1,22602
1966	5,667	5,848	5,987	6,111	6,213	6,321	6,445	6,524	6,570	6,603	6,714	6,826	1,06065	1,08268	1,10572	1,12575	1,14417	1,16120	1,19385
1967	5,516	5,693	5,828	5,949	6,048	6,153	6,274	6,351	6,395	6,427	6,536	6,645	1,03251	1,05395	1,07638	1,09588	1,11382	1,13039	1,16218
1968	5,278	5,447	5,576	5,692	5,787	5,887	6,003	6,077	6,119	6,150	6,254	6,358	0,98792	1,00845	1,02990	1,04856	1,06572	1,08158	1,11200
1969	4,958	5,117	5,238	5,347	5,436	5,530	5,639	5,709	5,748	5,777	5,875	5,973	0,92804	0,94731	0,96747	0,98500	1,00112	1,01602	1,04459
1970	4,712	4,863	4,979	5,082	5,167	5,256	5,360	5,426	5,463	5,491	5,584	5,677	0,88204	0,90036	0,91952	0,93617	0,95150	0,96566	0,99281
1971	4,459	4,602	4,711	4,809	4,889	4,974	5,072	5,134	5,170	5,196	5,284	5,372	0,83465	0,85199	0,87012	0,88588	0,90039	0,91379	0,93948
1972	4,201	4,335	4,438	4,530	4,606	4,686	4,778	4,837	4,870	4,895	4,977	5,060	0,78627	0,80261	0,81968	0,83453	0,84819	0,86081	0,88502
1973	3,846	3,970	4,064	4,148	4,217	4,290	4,375	4,429	4,459	4,482	4,557	4,633	0,71993	0,73489	0,75053	0,76412	0,77663	0,78819	0,81035
1974	3,382	3,490	3,573	3,647	3,708	3,772	3,847	3,894	3,921	3,941	4,007	4,074	0,63303	0,64618	0,65993	0,67189	0,68289	0,69305	0,71254
1975	3,026	3,123	3,197	3,263	3,318	3,375	3,442	3,484	3,508	3,526	3,585	3,645	0,56639	0,57816	0,59046	0,60115	0,61099	0,62009	0,63752
1976	2,761	2,849	2,916	2,977	3,027	3,079	3,140	3,178	3,201	3,217	3,271	3,325	0,51670	0,52744	0,53866	0,54842	0,55739	0,56569	0,58159
1977	2,524	2,605	2,667	2,722	2,768	2,815	2,871	2,906	2,926	2,941	2,991	3,040	0,47244	0,48226	0,49252	0,50144	0,50965	0,51723	0,53177
1978	2,314	2,388	2,445	2,496	2,538	2,581	2,632	2,665	2,683	2,697	2,742	2,788	0,43317	0,44217	0,45158	0,45976	0,46729	0,47424	0,48758
1979	2,090	2,156	2,208	2,253	2,291	2,331	2,377	2,406	2,423	2,435	2,476	2,517	0,39110	0,39923	0,40772	0,41511	0,42191	0,42818	0,44022
1980	1,840	1,899	1,944	1,985	2,018	2,053	2,093	2,119	2,133	2,144	2,180	2,217	0,34442	0,35158	0,35906	0,36556	0,37155	0,37708	0,38768
1981	1,623	1,675	1,714	1,750	1,779	1,810	1,846	1,868	1,881	1,891	1,923	1,955	0,30370	0,31001	0,31661	0,32235	0,32762	0,33250	0,34185
1982	1,451	1,498	1,533	1,565	1,591	1,619	1,651	1,671	1,682	1,691	1,719	1,748	0,27161	0,27726	0,28315	0,28828	0,29300	0,29736	0,30572
1983	1,324	1,366	1,399	1,428	1,451	1,477	1,506	1,524	1,535	1,542	1,569	1,595	0,24777	0,25292	0,25830	0,26298	0,26729	0,27126	0,27889
1984	1,232	1,272	1,302	1,329	1,351	1,375	1,402	1,419	1,429	1,436	1,460	1,485	0,23068	0,23548	0,24049	0,24484	0,24885	0,25256	0,25966
1985	1,165	1,202	1,230	1,256	1,277	1,299	1,325	1,341	1,350	1,357	1,380	1,403	0,21798	0,22251	0,22724	0,23136	0,23515	0,23865	0,24536
1986	1,134	1,171	1,199	1,223	1,244	1,265	1,290	1,306	1,315	1,322	1,344	1,367	0,21233	0,21675	0,22136	0,22537	0,22906	0,23247	0,23900
1987	1,100	1,135	1,162	1,186	1,206	1,227	1,251	1,266	1,275	1,281	1,303	1,325	0,20586	0,21013	0,21461	0,21849	0,22207	0,22537	0,23171
1988	1,071	1,105	1,132	1,155	1,174	1,195	1,218	1,233	1,242	1,248	1,269	1,290	0,20047	0,20463	0,20899	0,21277	0,21625	0,21947	0,22564
1989	1,034	1,067	1,092	1,115	1,133	1,153	1,176	1,190	1,198	1,204	1,225	1,245	0,19348	0,19750	0,20170	0,20536	0,20872	0,21182	0,21778
1990	1,000	1,032	1,057	1,078	1,096	1,115	1,137	1,151	1,159	1,165	1,185	1,205	0,18718	0,19106	0,19513	0,19866	0,20192	0,20492	0,21068
1991	0,969	1,000	1,024	1,045	1,062	1,081	1,102	1,116	1,123	1,129	1,148	1,167	0,18136	0,18513	0,18907	0,19249	0,19565	0,19856	0,20414
1992	0,947	0,977	1,000	1,021	1,038	1,056	1,077	1,090	1,097	1,103	1,122	1,140	0,17717	0,18085	0,18469	0,18804	0,19112	0,19396	0,19942
1993	0,927	0,957	0,980	1,000	1,017	1,034	1,055	1,068	1,075	1,080	1,099	1,117	0,17355	0,17716	0,18093	0,18421	0,18722	0,19001	0,19535
1994	0,912	0,941	0,964	0,984	1,000	1,017	1,037	1,050	1,057	1,063	1,081	1,099	0,17071	0,17425	0,17796	0,18119	0,18415	0,18689	0,19215
1995	0,897	0,925	0,947	0,967	0,983	1,000	1,020	1,032	1,039	1,045	1,062	1,080	0,16781	0,17129	0,17494	0,17811	0,18102	0,18371	0,18888
1996	0,879	0,907	0,929	0,948	0,964	0,981	1,000	1,012	1,019	1,024	1,042	1,059	0,16456	0,16798	0,17156	0,17466	0,17752	0,18016	0,18523
1997	0,869	0,896	0,918	0,937	0,952	0,969	0,988	1,000	1,007	1,012	1,029	1,046	0,16256	0,16594	0,16947	0,17254	0,17537	0,17798	0,18298
1998	0,863	0,890	0,911	0,930	0,946	0,962	0,981	0,993	1,000	1,005	1,022	1,039	0,16144	0,16480	0,16830	0,17135	0,17416	0,17675	0,18172
1999	0,858	0,886	0,907	0,926	0,941	0,957	0,976	0,988	0,995	1,000	1,017	1,034	0,16064	0,16398	0,16747	0,17050	0,17329	0,17587	0,18082
2000	0,844	0,871	0,892	0,910	0,925	0,941	0,960	0,972	0,978	0,983	1,000	1,017	0,15797	0,16125	0,16468	0,16766	0,17041	0,17294	0,17781
2001	0,830	0,857	0,877	0,895	0,910	0,926	0,944	0,956	0,962	0,967	0,984	1,000	0,15538	0,15861	0,16199	0,16492	0,16762	0,17011	0,17490

* : passage des anciens francs aux nouveaux francs

Source : Insee

Lecture : 1 000 francs de 1999 équivalent en pouvoir d'achat à 1034 francs de 2001.
1 000 francs de 1999 équivalent en pouvoir d'achat à 180,82 euros de 2008.

Références bibliographiques

1. Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal. Journal officiel 1992;16 février.
2. Haute Autorité de Santé. Évaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
3. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail "Toxoplasma gondii" de l'Afssa 2005. <<http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>> [consulté le 4-9-2007].
4. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foeto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique (texte court) 2005. <http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_rhesus2005.pdf> [consulté le 30-8-2007].
5. Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
6. Organisation mondiale de la santé. Progrès vers l'élimination de la rougeole et la prévention de la rubéole congénitale dans la Région européenne, 1990-2004. Relevé Epidémiol Hebdo 2005;80(8):66-71.
7. Organisation mondiale de la santé. Élimination de la rougeole et de la rubéole et prévention de la rubéole congénitale. Plan stratégique pour la Région européenne de l'OMS, 2005-2010. Genève: OMS; 2005.
8. Ministère de la santé et des solidarités. Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010 2005. <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf> [consulté le 30-8-2007].
9. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. Scand J Infect Dis Suppl 1992;84:43-5.
10. Décret n° 78-396 du 17 mars 1978 portant modification du décret n° 62-840 du 19 juillet 1962 modifié relatif à la protection maternelle et infantile. Journal officiel 1978;23 mars:1280.
11. Circulaire n° 605 DGS et DH du 27 septembre 1983 relative à la prévention de la toxoplasmose. Bulletin Officiel 1983;83/49.
12. Arrêté du 19 avril 1985 modifiant l'arrêté du 27 août 1971 relatif aux examens médicaux pré et postnataux. Journal officiel 1985;30 mai:6000.
13. Loi n° 2007-1787 du 20 décembre 2007 relative à la simplification du droit. Journal officiel 2007;21 décembre.
14. Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B. Bulletin Officiel 2004;2004/48.
15. Arrêté du 25 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. Journal officiel 2004;30 novembre:20339.
16. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal officiel 2002;5 mars:4118-59.

17. Binquet C, Wallon M, Quantin C, Gadreau M, Peyron F. Evaluation de stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale : revue critique des études médico-économiques. Rev Epidemiol Santé Publique 2002;50(5):475-87.
18. Courgenay A. Evaluation du coût de la prévention et de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France [thèse]. Créteil: Université Paris 12 Val de Marne; 1997.
19. Couvreur J. Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies. Presse Med 1999;28(14):753-7.
20. Plotkin SA, Katz M, Cordero JF. The eradication of rubella. JAMA 1999;281(6):561-2.
21. Best JM, Castillo-Solorzano C, Spika JS, Icenogle J, Glasser JW, Gay NJ, *et al.* Reducing the global burden of congenital rubella syndrome: report of the World Health Organization Steering Committee On Research Related To Measles and Rubella Vaccines and Vaccination, June 2004. J Infect Dis 2005;192(11):1890-7.
22. Organisation mondiale de la santé. Prévention du syndrome de rubéole congénitale. Relevé Epidemiol Hebdo 2000;75(36):290-5.
23. Institut de veille sanitaire. Calendrier vaccinal 2007. Avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidemiol Hebdo 2007;(31-32).
24. Institut de veille sanitaire. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidemiol Hebdo 2009;(16-17).
25. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Evaluation d'une action de santé publique : recommandations. Paris: ANDEM; 1995.
26. Contandriopoulos AP, Champagne F, Denis JL, Avargues MC. L'évaluation dans le domaine de la santé : concepts et méthodes. Rev Epidemiol Santé Publique 2000;48(6):517-39.
27. European TOXO PREVENTION Project. A framework for assessing the usefulness of public health interventions on congenital toxoplasmosis [report]. Bordeaux: ISPED; 2005.
28. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide pratique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
29. Binquet C. Evaluation des stratégies de dépistage et de prise en charge de la toxoplasmose congénitale [thèse]. Dijon: Université de Bourgogne; 2003.
30. Wolff N, Binquet C, Quantin C, Lejeune C, Gadreau M. Toxoplasmose congénitale en France : estimation de la rentabilité des stratégies de prévention à partir des études médico-économiques existantes. J Econ Méd 2004;22(4):189-206.
31. Havelaar AH, Kemmeren JM, Kortbeek LM. Disease burden of congenital toxoplasmosis. Clin Infect Dis 2007;44(11):1467-74.
32. Chevallier M. Etude coût-avantage d'un système de prévention de la toxoplasmose congénitale. Bull Stat Santé Sécurité Sociale 1974;3:71-84.
33. Dardé ML, Peyron F. Toxoplasmose. In: Denis F, ed. Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2002. p. 317-47.
34. Bessieres MH, Berrebi A, Roques C, Cassaing S, Bloom MC, Rolland M. Toxoplasmose et grossesse. In: Berrebi A, Assouline C, Rolland M, ed. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale. Paris: Doin; 2000. p. 245-86.

35. Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM, Thiebaugeorges O. La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. Bull Acad Natl Med 2001;185(4):665-83.
36. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. Am Fam Physician 2003;67(10):2131-8.
37. Dardé ML, Ajzenberg D. Le polymorphisme du toxoplasme et ses conséquences cliniques. Arch Pédiatr 2003;10(Suppl 1):45-6.
38. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363(9425):1965-76.
39. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008;47(4):554-66.
40. Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of animals and man. Boca Raton: CRC Press; 1988.
41. Villena I, Aubert D, Pinon JM. Interactions cellules-hôtes-parasites : biodiversité, pathogénie, environnement. Ann Pharm Fr 2006;64(2):115-20.
42. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999;353(9167):1829-33.
43. European TOXO PREVENTION Project, Bénard A, Salmi LR. Systematic review of published data on the burden of congenital toxoplasmosis in Europe (Panel 1: burden of the disease issues) 2006. <http://eurotoxoxo.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/EUROTOXO_Panel_1_Sytematic_review_on_the_burden_of_CT_30-01-2006.pdf> [consulté le 30-8-2007].
44. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. Pediatrics 2004;113(6):1567-72.
45. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. BJOG 2005;112(1):31-7.
46. Freeman K, Salt A, Prusa A, Malm G, Ferret N, Buffolano W, et al. Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. BMC Pediatr 2005;5(23).
47. Tan HK, Schmidt D, Stanford M, Teär-Fahnehjelm K, Ferret N, Salt A, et al. Risk of visual impairment in children with congenital toxoplasmic retinochoroiditis. Am J Ophthalmol 2007;144(5):648-53.
48. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J 2008;27(1):27-32.
49. European TOXO PREVENTION Project, Leroy V, Hadjichristodoulou C. Systematic review of risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. Panel 3: prevention and screening issues 2005. <http://eurotoxoxo.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/EUROTOXO_R3_P3_Risk_factors_Toxo_pregnancy_Dec2005.pdf> [consulté le 22-9-2008].
50. Baril L, Ancelle T, Thulliez P, Goulet V, Tirard V, Carme B. Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995. Bull Epidémiol Hebdo 1996;(16):73-5.
51. Institut de veille sanitaire, Desenclos JC, Warszawski J, Tubiana R, le Chenadec J, Teglas JP, et al. Infections congénitales et

transmises de la mère à l'enfant en France : des progrès notables en lien avec les actions de prévention. Bull Epidemiol Hebdo 2008;(14-15).

52. European TOXO Prevention Study Group, Bénard A, Petersen E, Salamon R, Chêne G, Gilbert R, et al. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. Euro Surveill 2008;13(4-6):1-7.

53. Desmonts G, Couvreur J, Alison F, Baudelot J, Gerbeaux J, Lelong M. Etude épidémiologique sur la toxoplasmose : de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. Rev Fr Etud Clin Biol 1965;10(9):952-8.

54. Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, du Mazaubrun C, Thulliez P, et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Bull Epidemiol Hebdo 1996;(51):227-9.

55. Papoz L, Sarmini H, Funes A, Comiti V. Etude 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 Hebdo 1984;(20).

56. Institut de veille sanitaire, Berger F, Goulet V, le Strat Y, de Valk H, Désenclos JC. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Saint-Maurice: INVS; 2007.

57. Agence de la biomédecine. Bilan des activités de procréation et génétique humaine en France en 2007. Diagnostic sur l'embryon et le fœtus 2007 2008. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/som/ldft_p.htm> [consulté le 28-9-2009].

58. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. Obstet Gynecol Surv 2001;56(5):296-305.

59. Rorman E, Stein Zamir C, Rilkis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis: prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. Reprod Toxicol 2006;21(4):458-72.

60. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Point sur la sérologie de la toxoplasmose en France 2008. <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/1077fb141f908c52fcf9c6021a1b261a.pdf> [consulté le 28-10-2008].

61. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. 06PAR1. Frottis sanguin, coprologie parasitaire, mycologie, sérologie de la toxoplasmose, sérologie du paludisme 2006. <<http://afssaps.sante.fr/htm/10/cnq/annales/an06par1.pdf>> [consulté le 20-2-2008].

62. European TOXO PREVENTION Project, Leroy V, Harambat J, Perez P, Rudin C, Gilbert R, et al. Performances of tests involved in screening and diagnosing of acute maternal toxoplasmosis during pregnancy and congenital infection. A systematic review, 1985-2005. Panel 3: prevention and screening issues 2006. <http://eurotoxox.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/EUROTOXO_R5_P3_Performances_diag_tools_April2006.pdf> [consulté le 22-9-2008].

63. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessières MH, Blatz RM, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20(7):467-74.

64. Wallon M, Franck J, Romand S, Peyron F, Dumon H, Thulliez P. Intérêt de la sérologie toxoplasmique à l'accouchement chez les femmes séronégatives pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001;30(7 Pt 1):697-9.

65. Centers for Disease Control, Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing

congenital toxoplasmosis. MMWR Recomm Rep 2000;49(RR-2):57-75.

66. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Recommandation nationale relative aux soins prénatals : une base pour un itinéraire clinique de suivi des grossesses. KCE reports 6B 2004.
<http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?ID=0&S_GREF=5222&CREF=4027> [consulté le 7-3-2008].

67. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline 6. NICE clinical guideline 62. London: NICE; 2008.

68. Jones JL, Dietz VJ, Power M, Lopez A, Wilson M, Navin TR, et al. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about toxoplasmosis. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9(1):23-31.

69. Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. Infect Dis Obstet Gynecol 2005;13(3):161-5.

70. Jones JL, Ogunmodede F, Scheftel J, Kirkland E, Lopez A, Schulkin J, et al. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. Infect Dis Obstet Gynecol 2003;11(3):139-45.

71. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M, European Toxoprevention Study Group. Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;136(2):137-45.

72. Carter AO, Gelmon SB, Wells GA, Toepell AP. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. Epidemiol Infect 1989;103(3):539-45.

73. Pawlowski ZS, Gromadecka-Sutkiewicz M, Skommer J, Paul M, Rokossowski H, Suchocka E, et al. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznań, Poland. Health Educ Res 2001;16(4):493-502.

74. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. J Perinat Med 2000;28(5):337-45.

75. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy: an epidemiologic survey over 22 consecutive years. J Perinat Med 2004;32(3):211-4.

76. Nguyen Hoang Hanh DT. Master Recherche "Epidémiologie et Biostatistique". Evolution des connaissances et des comportements au cours d'un programme d'éducation prénatale pour la prévention primaire de la toxoplasmose congénitale chez les femmes enceintes séronégatives pour la toxoplasmose, région de Lyon, 1994-1995. Bordeaux: Université Victor Segalen; 2004.

77. Wallon M, Nguyen Hoang Hanh DT, Peyron F, Chêne G. Impact of health education for the primary prevention of *Toxoplasma* infection in pregnancy: lessons from the ERIS study [abstract]. 16th European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID), Nice, april 1-4, 2006.

78. Maubon D, Brenier-Pinchart MP, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H. Apport de la PCR quantitative dans le diagnostic de la toxoplasmose : la voie de la standardisation ? Pathol Biol 2007;55(6):304-11.

79. Cassaing S, Bessières MH, Berry A, Berrebi A, Fabre R, Magnaval JF. Comparison between two amplification sets for molecular diagnosis of toxoplasmosis by real-time PCR. J Clin Microbiol 2006;44(3):720-4.

80. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, et al. Usefulness of

- quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. Am J Obstet Gynecol 2004;190(3):797-802.
81. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, *et al*. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. BJOG 2005;112(5):567-74.
82. Pelloux H. Diagnostic biologique prénatal de la toxoplasmose congénitale : intérêt et limites. Arch Pediatr 2003;10(Suppl 1):33-4.
83. Jacquemard F. Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale. Arch Pediatr 2003;10(Suppl 1):35-8.
84. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, Bloom MC, Rolland M, Sarraon MF, *et al*. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. Lancet 1994;344(8914):36-9.
85. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, *et al*. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;135(1):53-7.
86. Foulon W. Congenital toxoplasmosis: therapeutic strategies. Arch Pediatr 2003;10(Suppl 1):10-1.
87. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007;369(9556):115-22.
88. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ 1999;318(7197):1511-4.
89. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999;Issue 3.
90. Thiébaud R, Leroy V, Alioum A, Binquet C, Poizat G, Salmi LR, *et al*. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;124(1):3-9.
91. Khoshnood B, de Vigan C, Goffinet F, Leroy V, European Toxoprevention Study Group. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. Prenat Diagn 2007;27(5):395-403.
92. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986;1(8493):1287-93.
93. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? Am J Obstet Gynecol 2004;191(2):608-16.
94. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Lignes directrices canadiennes modifiées sur le diagnostic prénatal (2005)-Techniques de diagnostic prénatal. J Obstet Gynaecol Can 2005;27(11):1055-62.
95. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling 2005. <<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT8AminiocentesisChorionicVillus2005.pdf>> [consulté le 23-9-2008].
96. Hall S, Bobrow M, Marteau TM. Psychological consequences for parents of false negative results on prenatal screening for Down's syndrome: retrospective interview study. BMJ 2000;320(7232):407-12.

97. European TOXO PREVENTION Project, Daveluy A, Haramburu F, Bricout H, di Costanzo S, Fourrier A, *et al.* Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis (Panel 2: treatment issues) <http://eurotoxox.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/Side_effects_main_drugs_v3.pdf> [consulté le 10-8-2009].
98. Binquet C, Wallon M, Metral P, Gadreau M, Quantin C, Peyron F. Séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte. Les différentes attitudes françaises. *Presse Med* 2004;33(12 Pt 1):775-9.
99. European TOXO PREVENTION Project, Leroy V, Raeber PA, Petersen E, Salmi LR, Kaminski M, *et al.* National public health policies and routine programs to prevent congenital Toxoplasmosis, Europe, 2005. Panel 3: prevention and screening issues 2005. <http://eurotoxox.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/EUROTOXO_R1_P3_European_national_policies_Dec2005.pdf> [consulté le 22-9-2008].
100. Ministère des solidarités, de la Santé et de la famille, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Breart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998 2005. <<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/enquete.pdf>> .
101. Institut national de la statistique et des études économiques. Statistiques d'état civil sur les naissances en 2007 2007. <<http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?id=2321>> [consulté le 20-1-2009].
102. Grangeot-Keros L. Virus de la rubéole. In: Denis F, ed. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1999. p. 345-64.
103. Assouline C, Berrebi A, Rolland M, Gayet-Mengelle C. Rubéole et grossesse. In: Berrebi A, Assouline C, Rolland M, ed. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale. Paris: Doin; 2000. p. 3-19.
104. Banatvala J, Peckham C. Rubella viruses. Amsterdam: Elsevier; 2007.
105. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004;363(9415):1127-37.
106. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21(4):390-8.
107. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(3):182-92.
108. Frey TK, Abernathy ES, Bosma TJ, Starkey WG, Corbett KM, Best JM, *et al.* Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. *J Infect Dis* 1998;178(3):642-50.
109. Zheng DP, Frey TK, Icenogle J, Katow S, Abernathy ES, Song KJ, *et al.* Global distribution of rubella virus genotypes. *Emerg Infect Dis* 2003;9(12):1523-30.
110. Organisation mondiale de la santé. Normalisation de la nomenclature des caractéristiques génétiques des virus rubéoleux sauvages. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2008;80(14):126-32.
111. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2(8302):781-4.
112. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, Capella Pavlovsky M, Lebon P, Chartier M, *et al.* Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* 1984;2(8393):1-3.
113. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed

periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988;1(8600):1445-7.

114. Munro ND, Sheppard S, Smithells RW, Holzel H, Jones G. Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. *Lancet* 1987;2(8552):201-4.

115. Best JM, Banatvala JE. Rubella. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, ed. *Principles and practice of clinical virology*. 4th ed. Chichester: Wiley; 2000. p. 427-58.

116. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):571-87.

117. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998;58(1):13-23.

118. Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. *BMJ* 1989;299(6702):773-5.

119. Robinson J, Lemay M, Vaudry WL. Congenital rubella after anticipated maternal immunity: two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(9):812-5.

120. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR* 1991;1(6):R57-9.

121. Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF, Hawker RE, Martin FJ, Doran TT, *et al.* Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *Med J Aust* 2002;177(11-12):664-7.

122. Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn-van Spaendonck M, Olin P, Berbers G, Rebiere I, *et al.* The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiol Infect* 2000;125(2):347-57.

123. Institut de veille sanitaire, Antona D, Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D, Guignon N, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. Saint-Maurice: INVS; 2007.

124. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité 2007. Saint-Denis: Agence de la biomédecine; 2007.

125. Institut de veille sanitaire, Parent du Châtelet I, Bouraoui L. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2004 et 2005 : les données du réseau Rénarub. *Bull Epidemiol Hebdo* 2007;(20):169-71.

126. Robinson JL, Lee BE, Preiksaitis JK, Plitt S, Tipples GA. Prevention of congenital rubella syndrome: what makes sense in 2006? *Epidemiol Rev* 2006;28:81-7.

127. Mehta NM, Thomas RM. Antenatal screening for rubella-infection or immunity? *BMJ* 2002;325(7355):90-1.

128. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 2006;21(4):350-82.

129. Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Actualités sur la rubéole. *Lettre Gynécol* 2006;(317):19-22.

130. Matter L, Kogelschatz K, Germann D. Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. *J Infect Dis* 1997;175(4):749-55.

131. Skendzel LP. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 1996;106(2):170-4.
132. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. 06VIR3. Ac anti-VIH (dépistage), Ac anti-VHC (dépistage), Ac anti-CMV (IgG et IgM : dépistage), Ag HBs (dépistage et confirmation), Ac anti-HBc (IgG : dépistage), Ac anti-HBs (dépistage et titrage), Ac anti-Rubéole (IgG). 2006.
<http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/2ea4242bee8eaff0edfb51977ddd5b8c.pdf> [consulté le 20-2-2008].
133. Grangeot-Keros L, Pustowoit B, Hobman T. Evaluation of Cobas Core Rubella IgG EIA recomb, a new enzyme immunoassay based on recombinant rubella-like particles. *J Clin Microbiol* 1995;33(9):2392-4.
134. Tischer A, Andrews N, Kafatos G, Nardone A, Berbers G, Davidkin I, *et al.* Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia. *Epidemiol Infect* 2007;135(5):787-97.
135. Medici MC, Martinelli M, Albonetti V, Chezzi C, Dettori G. Evaluation of rubella virus immunoglobulin G (IgG) and IgM assays with the new Vidia instrument. *J Clin Microbiol* 2008;46(5):1847-9.
136. Dimech W, Panagiotopoulos L, Francis B, Laven N, Marler J, Dickeson D, *et al.* Evaluation of eight anti-rubella virus immunoglobulin G immunoassays that report results in international units per milliliter. *J Clin Microbiol* 2008;46(6):1955-60.
137. Diepersloot RJA, Dunnewold-Hoekstra H, Kruit-den Hollander J, Vlassembler F. Antenatal screening for hepatitis B and antibodies to *Toxoplasma gondii* and rubella virus: evaluation of two commercial immunoassay systems. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(4):785-7.
138. Vlassembler F, Singer P, Smit A, Diepersloot RJA. Comparison of immulite with vidas for detection of infection in a low-prevalence population of pregnant women in The Netherlands. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(3):552-5.
139. Owen WE, Martins TB, Litwin CM, Roberts WL. Performance characteristics of six IMMULITE 2000 TORCH assays. *Am J Clin Pathol* 2006;126(6):900-5.
140. Field PR, Ho DWT, Cunningham AL. Evaluation of rubella immune status by three commercial enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 1988;26(5):990-4.
141. Schaefer LE, Dyke JW, Meglio FD, Murray PR, Crafts W, Niles AC. Evaluation of microparticle enzyme immunoassays for immunoglobulins G and M to rubella virus and *Toxoplasma gondii* on the Abbott IMx automated analyzer. *J Clin Microbiol* 1989;27(11):2410-3.
142. Abbott GG, Safford JW, MacDonald RG, Craine MC, Applegren RR. Development of automated immunoassays for immune status screening and serodiagnosis of rubella virus infection. *J Virol Methods* 1990;27(2):227-39.
143. Skurrie IJ, Head JL, Garland SM. Detection of rubella-specific immunoglobulin G: comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay and an automated microparticle enzyme immunoassay (IMx). *J Clin Microbiol* 1991;29(8):1752-3.
144. Dimech W, Bettoli A, Eckert D, Francis B, Hamblin J, Kerr T, *et al.* Multicenter evaluation of five commercial rubella virus immunoglobulin G kits which report in international units per milliliter. *J Clin Microbiol* 1992;30(3):633-41.
145. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Ball J, Head C, *et al.* Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol* 2004;30(3):233-8.

146. Dimech W, Panagiotopoulos L, Marler J, Laven N, Leeson S, Dax EM. Evaluation of three immunoassays used for detection of anti-rubella virus immunoglobulin M antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(9):1104-8.
147. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, al-Khusaiby SM, Krause A, *et al.* Interpretation of rubella serology in pregnancy: pitfalls and problems. *BMJ* 2002;325(7356):147-8.
148. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(5):644-7.
149. Grangeot-Keros L. L'avidité des IgG : implications en infectiologie. *Immunol Biol Spéc* 2001;16(2):87-91.
150. Thomas HIJ, Morgan-Capner P. Rubella-specific IgG subclass avidity ELISA and its role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Epidemiol Infect* 1988;101(3):591-8.
151. Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M, Middleton P, Mathias R, MacWilliam L, *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997;349(9061):1277-81.
152. Advisory Committee on Immunization Practices. Guiding principles for development of ACIP recommendations for vaccination during pregnancy and breastfeeding 2008. <<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/preg-principles05-01-08.pdf>> [consulté le 23-9-2008].
153. Centers for Disease Control. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-12):1-23.
154. Advisory Committee on Immunization Practices. Measles, mumps, and rubella. Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-8):1-57.
155. Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still [letter]. *BMJ* 2001;322(7300):1489.
156. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 2004;130A(1):52-4.
157. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, *et al.* Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 2006;24(17):3558-63.
158. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, Saenz E, Cerda I, Reef S, *et al.* Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):830-5.
159. Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, Ranieri T, Viera Sanseverino MT, Momino W, *et al.* Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reprod Toxicol* 2008;25(1):120-3.
160. Reef S, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Banatvala J, Peckham C, ed. *Rubella viruses*. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 79-93.
161. Zufferey J, Jacquier P, Chappuis S, Spinnler O, Hohlfeld P, Zuber PLF, *et al.* Seroprevalence of rubella among women of childbearing age in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(8):691-6.

162. Grossman DW, Hans LM, Glazier R. Geographic origin and risk for congenital infection in a Canadian inner city: findings and implications for policy. *Can J Public Health* 1999;90(6):385-8.
163. Tookey PA, Cortina-Borja M, Peckham CS. Rubella susceptibility among pregnant women in North London, 1996-1999. *J Public Health Med* 2002;24(3):211-6.
164. Francis BH, Thomas AK, McCarty CA. The impact of rubella immunization on the serological status of women of childbearing age: a retrospective longitudinal study in Melbourne, Australia. *Am J Public Health* 2003;93(8):1274-6.
165. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT. Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions. *Commun Dis Public Health* 2004;7(4):344-8.
166. Sathanandan D, Gupta L, Liu B, Rutherford A, Lane J. Factors associated with low immunity to rubella infection on antenatal screening. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(5):435-8.
167. Berkeley MIKB, Moffat MAJ, Russell D. Surveillance of antibody to rubella virus in Grampian: closing the immunity gap. *BMJ* 1991;303(6811):1174-6.
168. Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M, Delage G, Carsley J, Marchand S. Evaluation of rubella screening in pregnant women. *CMAJ* 1998;159(9):1091-7.
169. Schrag SJ, Arnold KE, Mohle-Boetani JC, Lynfield R, Zell ER, Stefonek K, *et al.* Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):753-60.
170. Bascom S, Miller S, Greenblatt J. Assessment of perinatal hepatitis B and rubella prevention in New Hampshire delivery hospitals. *Pediatrics* 2005;115(5):e594-9.
171. Eason E, Naus M, Sciberras J, Oppenheimer L. Evaluation of an institution-based protocol for postpartum rubella vaccination. *CMAJ* 2001;165(10):1321-3.
172. Eason E, Graham ID, Sabourin M, Salvador A, Ranger L. Introducing printed postpartum orders for measles-mumps-rubella vaccination: a qualitative study. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(5):410-4.
173. Grangeot-Keros L. Aspects récents sur l'apport du diagnostic microbiologique dans la prise en charge des infections materno-foetales. *Spectra Biol* 2000;18(114):24-7.
174. Best JM, Enders G. Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella. In: Banatvala J, Peckham C, ed. *Rubella viruses*. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 39-77.
175. Bailão LA, Osborne NG, Rizzi MCS, Bonilla-Musoles F, Duarte G, Sicchieri Bailão TCR. Ultrasound markers of fetal infection part 1. Viral infections. *Ultrasound Q* 2005;21(4):295-308.
176. European Centre for Disease Prevention and Control. Rubella surveillance in Europe. *Euro Surveill* 2004;9(2).
177. Nardone A, Tischer A, Andrews N, Backhouse J, Theeten H, Gatcheva N, *et al.* Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. *Bull World Health Organ* 2008;86(2):118-25.
178. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V. *Diagnostic prénatal. Pratiques et enjeux*. Paris: INSERM; 2003.
179. Haute Autorité de Santé. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.

180. Haute Autorité de Santé. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

181. Gonen JS. Pregnant women deserve informed consent too [commentary]. Womens Health Issues 2002;12(1):1-3.

182. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal officiel des Communautés Européennes 1998;L331:1-37.

183. Ordonnance n°2001-198 du 1er mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal officiel 2001;3 mars:3392-4.

184. Décret n°2004-108 du 4 février 2004 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et modifiant le Code de la santé publique. Journal officiel 2004;6 février:2577-86.

185. Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du Code de la santé publique et modifiant

certaines dispositions de ce code. Journal officiel 2004;8 août.

186. Décision de la Commission du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Journal officiel des Communautés Européennes 2002;L131:17-30.

187. Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Journal officiel 1994;30 juillet:11060.

188. Décret n°97-578 du 28 mai 1997 relatif aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et modifiant le Code de la santé publique. Journal officiel 1997;31 mai.

189. Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse. Journal officiel 1975;18 janvier:739.

190. Loi n°2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. Journal officiel 2001;7 juillet:10823.

Participants

L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et santé publique par le Dr Olivier Scemama et par Mme Célia Pessel, sous la direction de Mme Catherine Rumeau-Pichon.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mme Mireille Cecchin, documentaliste, et Mme Sylvie Lascols, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Aurore Tattou.

Sociétés savantes, associations professionnelles et institutions

Les sociétés savantes, associations professionnelles et institutions suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps
- Agence de la biomédecine
- Association des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
- Association des épidémiologistes de langue française, Adelf
- Association nationale des sages femmes enseignantes françaises, ANSEF
- Centre national de référence de la toxoplasmose
- Centre national de référence en hémobiotologie périnatale
- Collectif interassociatif autour de la naissance, Ciane
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales
- Collège français d'échographie fœtale
- Collège national des généralistes enseignants, CNGE
- Collège national des gynécologues obstétriciens français, CNGOF
- Collège national des sages femmes, CNSF
- Comité consultatif national d'éthique des sciences de la vie et de la santé
- Etablissement français du sang
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
- Institut national de la transfusion sanguine
- Institut de veille sanitaire, InVS
- Société française de biologie clinique
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale, SFDMRG
- Société française de pédiatrie
- Société française de biologie clinique
- Société française de santé publique

Groupe de travail

Dr Alain Berrebi, gynécologie obstétrique, Toulouse

Dr Christine Binquet, santé publique et médecine sociale, Dijon

Pr Bruno Carbonne, Gynécologie Obstétrique, Paris

Dr Véronique Cayol, gynécologie obstétrique, Paris

Dr Paul Cesbron, gynécologie obstétrique, Creil

Dr Natacha Charlier-Bret, biologie, Afssaps, Saint-Denis

Dr Suzanne Dat, gynécologie, Toulouse

Dr Antoine Fily, pédiatrie, Lille

Dr Véronique Goulet, santé publique, InVS, Saint-Maurice

Dr Liliane Grangeot-Keros, pharmacie-biologie, Clamart

Dr Xavier Hernandorena, pédiatrie, Bayonne

Dr Yves Lequeux, médecine générale, Saint-Père-en-Rets

Dr Michel Lévêque, médecine générale, Thann

Pr Laurent Mandelbrot, gynécologie obstétrique, Colombes

Mme Christine Morin, sage femme, Bordeaux

Dr Isabelle Parent du Chatelet, épidémiologie, InVS, Saint-Maurice

Pr Hervé Pelloux, parasitologie Mycologie, Grenoble

Mme Geneviève Peresse, sage femme, Échirolles

Pr François Peyron, parasitologie, Lyon

Pr Rachid Salmi, santé publique, Bordeaux

Pr Claude Sureau, gynécologie, Neuilly-sur-Seine

Pr François Thépot, biologie, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Dr Philippe Thulliez, biologie médicale, Paris

Mme Cécile Vaugelade, Afssaps, Saint-Denis

Pr Isabelle Villena, parasitologie mycologie, Reims

Groupe de lecture

Dr Thierry Ancelle, parasitologie, Paris
Dr Isabelle Aubin, médecine générale, Soisy-sous-Montmorency
Mme Laetitia Bazin-Rouil, sage femme de PMI, Wagnies
Pr Marie-Hélène Bessières, parasitologie, Toulouse
Dr Gérard Boutet, gynécologie, La Rochelle
Dr Bernard Branger, épidémiologie, Pédiatrie, Nantes
Pr Antoine Brezin, ophtalmologie, Paris
Pr Ermanno Candolfi, parasitologie, Strasbourg
Mme Catherine Cencier, sage Femme, Plomelin
Dr Caroline Charlier-Woerther, pathologie infectieuse, Paris
Dr Catherine Chevallier, gynécologie, Cagnes-sur-Mer
Dr Yvon Chitrit, gynécologie obstétrique, Pairs
Dr Pia De Reilhac, gynécologie, Nantes
Dr Claude D'ercole, obstétrique, Marseille
Pr Francis Derouin, parasitologie, Paris
Mme Stéphanie Desbois, sage-femme, Dole
Mme Claude Doyen, sage-femme, Strasbourg
Dr Marianne Fontanges, gynécologie obstétrique et échographie, Bruges Bordeaux
Dr Nicolas Fries, gynécologie obstétrique, échographie, Montpellier

Dr Patricia Garcia-Méric, néonatalogie, Marseille
Dr Jean-François Garin, parasitologie, Paris
Pr François Goffinet, gynécologie obstétrique, Paris
Dr Patrick Imbert, médecine générale, Vizille
Dr Monique Kaminski, épidémiologie, Villejuif
Dr Babak Khosnood, épidémiologie, Villejuif
Dr François Kieffer, pédiatrie, Paris
Pr Pierre Lebon, virologie, Paris
Dr Marie-France Legozziou, médecine générale, Lyon
Dr Marianne Leruez-Ville, virologie, Paris
Dr Brigitte Letombe, gynécologie, Lille
Dr Mirlesse Véronique, échographie, Paris
Pr Patrice Morand, virologie, Grenoble
Dr Olivier Multon, Gynécologie Obstétrique, Saint-Herblain
Dr Pagniez Isabelle, Gynécologie Obstétrique, Lille
Dr Rouland Véronique, Pédiatrie Néonatalogie, Lille
Pr Rozenberg Flore, Virologie, Paris
Mme Seror Valérie, Economie, Marseille
Mme Thouvenin Dominique, Professeur de droit, Paris - Rennes
Dr Wallon Martine, Parasitologie, Lyon

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes ayant participé aux groupes de travail et de lecture.