

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

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

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Centre national de référence de la toxoplasmose, Hôpital Maison Blanche, Reims, France
3 / Hôpital Cochin, Faculté de médecine Paris-Descartes, Paris, France 4 / Hôpital de la Croix Rousse, Hospices civils de Lyon, Lyon, France 5 / Hôpital de la Conception, Marseille, France
6 / Institut de puériculture, Paris, France

Résumé / Abstract

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

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

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

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

Congenital toxoplasmosis: implementation of a surveillance system in France

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

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

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

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

Mots clés / Key words

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

Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

Méthodes

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

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

Enquête 1

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

Enquête 2

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

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

Enquête 3

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

Enquête 4

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

Résultats

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Description du dispositif de surveillance retenu

Les enquêtes réalisées en 2006 et 2007 ont permis de proposer un dispositif de surveillance pour la toxoplasmose congénitale s'appuyant sur un réseau de laboratoires agréés pour le diagnostic prénatal et d'une centaine de LABM. Les laboratoires ayant accepté de participer au système font partie d'un réseau nommé « ToxoSurv ». Ce projet a reçu un avis favorable de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) en mai 2007.

Un dispositif de déclaration à deux niveaux a été retenu. Le premier niveau concerne les 35 laboratoires spécialisés susceptibles de diagnostiquer la majorité des cas. Ils déclarent leurs cas via Internet en utilisant une application de saisie sécurisée du logiciel appelé « Voozanoo »¹ (EpiConcept™). Cette application permet d'identifier les doublons déclarés par des laboratoires multiples. Le second niveau du système comprend les 80 LABM effectuant occasionnellement le diagnostic de confirmation de cette maladie en période néonatale ou post-natale. Ils notifient les cas via une fiche papier anonymisée. Les fiches papiers sont transmises au CNR de la toxoplasmose qui les vérifie, les saisit et gère la base nationale de surveillance. Deux modes de notification ont été élaborés, l'un pour la déclaration de cas diagnostiqués en période anténatale, et l'autre pour la déclaration de cas diagnostiqués en période néonatale ou postnatale.

Discussion

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

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

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

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

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

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

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

Conclusion

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

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

Remerciements

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

Références

- [1] Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.) editors. Principles and practice of infectious diseases, 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: pp. 2858-88.
- [2] Groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, décembre 2005. (Consulté le 13 décembre 2007) et disponible sur <http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>.
- [3] Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (ed.). Infectious diseases of the foetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders, 2001: pp. 205-346.
- [4] Dunn D, Wallon M, Peyron F, Pertersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999; 353: 1829-33.
- [5] Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. *Sem Hôp Paris*. 1986; 62:1418-22.
- [6] Desmonts G, Couvreur J, Alison F, Baudelot J, Gerbeaux J, Lelong J. Étude épidémiologique sur la toxoplasmose : de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. *Rev Fr Etudes Clin Biol*. 1965; 10(9):952-58.
- [7] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Du Mazaubrun C, Thulliez P, et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidémiol Hebd*. 1996; 51:227-9.
- [8] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, De Valk H, Desenclos JC. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Rapport d'étude InVS (94415 St-Maurice) 2007. (Consulté le 13 décembre 2007) et disponible sur <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/toxoplasmose/toxoplasmose.pdf>.
- [9] EUROCAT. Prevalence rates. (Consulté le 26 février 2008) et disponible sur <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/surveillance/prevalencerates.html>.
- [10] Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004; 363(9425):1965-76.

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

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

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

Résumé / Abstract

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

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

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

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

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