



## Rubéole et grossesse

## Rubella and pregnancy

O. Picone <sup>a</sup>, L. Grangeot-Keros <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de gynécologie obstétrique, hôpital Antoine Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

<sup>b</sup> Service de microbiologie-immunologie biologique, hôpital Antoine Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

### MOTS CLÉS

Rubéole ;  
Infection congénitale ;  
Anomalies  
congénitales ;  
Statut immunitaire ;  
Primo-infection ;  
IgM spécifiques ;  
Avidité des IgG ;  
Diagnostic  
anté/postnatal ;  
Vaccination

**Résumé** La rubéole est une infection qui peut avoir des conséquences redoutables pour le fœtus lorsqu'elle survient au cours des premiers mois de grossesse. Les principaux organes qui peuvent être atteints sont l'œil, l'oreille, le cœur et le système nerveux central. Pendant la grossesse, le dépistage des anticorps rubéoliques a pour but, d'une part de déterminer le statut immunitaire de la patiente, d'autre part de faire, le cas échéant, le diagnostic d'une primo-infection rubéolique. Ce diagnostic est essentiellement basé sur la détection des immunoglobulines (Ig) M spécifiques mais, s'il n'existe pas de primo-infection sans IgM, celles-ci peuvent être détectées dans de multiples circonstances. La mesure de l'avidité des IgG peut aider à dater l'infection. Lorsque l'infection rubéolique survient au cours des 4 premiers mois de grossesse, un diagnostic anténatal de l'infection congénitale peut être proposé. Il repose sur la mise en évidence des IgM dans le sang fœtal ou sur la mise en évidence du génome viral dans le liquide amniotique. Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale est réalisé de façon fiable par la mise en évidence des IgM spécifiques dans le sang du nouveau-né. En fait, si les programmes de vaccination étaient parfaitement suivis, la rubéole congénitale devrait être éradiquée en France. En effet, le vaccin RA 27/3 est un vaccin très efficace qui n'induit pas d'effets secondaires graves.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Rubella;  
Congenital rubella  
infection;  
Congenital defects;  
Immune status;  
Primary infection;  
Specific IgM antibody;  
IgG avidity;  
Pre/postnatal  
diagnosis;  
Vaccination

**Abstract** Rubella usually is a mild disease with, however, serious consequences such as foetal death and a spectrum of birth defects, known as the congenital rubella syndrome. This syndrome may occur as a result of intrauterine infection, particularly during the first 4 months of pregnancy. The syndrome may affect multiple organ systems and common anomalies include cataract, deafness, congenital heart disease and mental retardation. During pregnancy, rubella serology is used to determine the immune status of the patient but it also allows diagnosis of primary infection. This diagnosis is essentially based on the detection of rubella-specific IgM but, if IgM antibody is always detected in recent primary infection, it can also be detected in other situations. Measurement of IgG avidity may help dating rubella. When primary rubella infection occurs during the first 4 months of pregnancy, prenatal diagnosis of foetal infection can be proposed. This diagnosis is based either on the detection of IgM antibody in foetal blood or on the detection of viral genome

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : liliane.keros@abc.aphp.fr (L. Grangeot-Keros).

in amniotic fluid. Post-natal diagnosis of congenital infection is reliably performed by detecting specific-IgM antibody. In fact, if immunization programmes were thoroughly applied, congenital rubella should be eradicated in France since the RA 27/3 vaccine is very efficient and safe.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

La rubéole est une infection virale bénigne survenant généralement dans l'enfance. Cependant, lorsqu'un fœtus est exposé à ce virus au cours des premiers mois de grossesse, le risque de malformations congénitales sévères est important. C'est McAlister Gregg, en 1941, qui a établi, le premier, le lien entre une cataracte congénitale et une rubéole pendant la grossesse. Même si des progrès sont régulièrement effectués, le diagnostic n'est pas toujours facile. De plus, malgré les campagnes de vaccination, l'infection rubéolique n'est pas rare en France et est une source non négligeable de handicaps.

## Épidémiologie

La rubéole est une maladie essentiellement infantile, responsable d'épidémies dans les crèches et les écoles. Les femmes en âge de procréer peuvent se contaminer par l'intermédiaire d'enfants fréquentant une crèche ou une école, ou lorsqu'elles appartiennent à une profession exposée : institutrices, personnel médical, personnel de crèche.

Le virus de la rubéole se propage par l'intermédiaire de contacts interhumains directs, uniquement par voie respiratoire. La période de contagiosité s'étend approximativement de 8 jours avant à 8 jours après l'éruption. C'est une maladie endémique, cosmopolite, prédominant au printemps sous les climats tempérés. En France, moins de 10 % des patientes en âge de procréer sont réceptives au virus.

L'incidence de la rubéole varie en fonction de l'âge et de la zone géographique. Dans les pays tropicaux, l'infection survient à un âge plus précoce, mais avec des variations régionales importantes.

## Pouvoir pathogène

### Primo-infection rubéolique

#### Pathogénie

Après inhalation, le virus de la rubéole se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire et des gan-

glions cervicaux d'où il gagne la circulation générale. La virémie est détectable, en général, 7 jours avant l'éruption. Les polyadénopathies correspondent à des sites de multiplication secondaire du virus. L'éruption apparaît en même temps que la production d'anticorps (Ac) et serait liée à la formation de complexes immuns.

#### Clinique

L'infection est asymptomatique dans 50 % des cas. L'éruption, lorsqu'elle existe, survient après une incubation de 13 à 20 jours. C'est une éruption discrète, faite de macules rose pâle, commençant au visage et s'étendant rapidement au tronc et aux membres. Elle dure rarement plus de 3 jours. Elle est parfois plus atypique, scarlatiniforme, voire purpurique. Les adénopathies de la rubéole apparaissent 7 jours avant l'éruption et peuvent persister 10 à 14 jours après. Les arthralgies sont la complication la plus commune de la rubéole post-natale. Rares en période pubertaire, elles peuvent atteindre jusqu'à 60 % des adultes de sexe féminin ; elles persistent 3 à 4 jours en règle générale, occasionnellement plus de 1 mois. Les autres complications sont rares : l'encéphalite (un cas sur 10 000) est de pronostic assez favorable, avec guérison sans séquelle. Une thrombopénie peut survenir, s'accompagnant d'un purpura, plus rarement d'hémorragies muqueuses.

### Réinfection rubéolique

La primo-infection rubéolique guérit en laissant une immunité durable. Cependant, les réinfections ne sont pas exclues. Pour définir les risques associés à une réinfection maternelle, il est important que les critères définissant la réinfection soient clairement établis. Pour établir le diagnostic de réinfection, les critères suivants sont nécessaires :<sup>1</sup> augmentation du titre d'Ac, en présence ou non d'une réponse de l'immunoglobuline (Ig) M spécifique, dans un contexte de contagement rubéolique, chez un sujet antérieurement immunisé. Si les échantillons sériques prélevés avant la réinfection ne sont pas disponibles pour être testés, l'évidence d'une immunité antérieure est acceptée si des résultats positifs préalablement à la réinfection ont été observés sur deux échantillons sériques diffé-

rents, ou s'il y a eu un contrôle sérologique positif suite à une vaccination. Une augmentation du titre des Ac n'est pas obligatoirement liée à une réinfection. Le plus souvent, cette augmentation est due à une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

L'incidence des réinfections pendant la grossesse est inconnue. La majorité des réinfections sont inapparentes, limitées à l'oropharynx, et sans risque pour le fœtus. L'infection fœtale est cependant possible s'il y a virémie. La fréquence des anomalies congénitales après réinfection est inconnue. La raison pour laquelle certaines femmes font une réinfection avec une virémie suffisante pour induire une infection fœtale n'est pas connue. Il est possible qu'existe, dans ces cas-là, une anomalie quantitative et/ou qualitative de la réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire. Les malformations congénitales après réinfection maternelle sont tout à fait exceptionnelles et aucun cas n'a été décrit après la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA).<sup>2</sup>

## Rubéole congénitale

### Pathogénie

Le virus de la rubéole est responsable d'infections in utero chroniques, non cytolitiques, pouvant toucher n'importe quel organe. Plusieurs types de lésions peuvent survenir chez l'embryon ou le fœtus :

- la nécrose non inflammatoire est la lésion la plus commune au niveau des yeux, du cœur, du cervelet, du cerveau et de l'oreille. En touchant les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, elles peuvent être la cause de thromboses et contribuer à la constitution de lésions ischémiques cérébrales ;
- un ralentissement des mitoses peut être observé. L'assemblage de l'actine est inhibé au cours de l'infection par la rubéole, interférant avec le développement des organes ;
- des processus apoptotiques sont responsables d'anomalies de l'organogenèse ;
- des phénomènes auto-immuns tardifs peuvent s'expliquer par des communautés antigéniques entre le virus et des tissus humains.

### Incidence de l'infection fœtale

Le risque d'infection fœtale varie avec l'âge gestationnel. Miller et al. ont montré qu'avant 11 SA, la fréquence de l'infection fœtale est de 90%.<sup>3</sup> Cette fréquence diminue ensuite pour atteindre 25 % entre 24 et 26 SA, puis augmente à nouveau pour atteindre 100 % en fin de grossesse (Tableau 1). Si la conception a eu lieu après l'éruption, le risque d'infection fœtale est vraisemblablement faible

**Tableau 1** Fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de la grossesse (d'après Miller et al.).

Stade de la grossesse (en SA)	Nombre d'enfants examinés	Enfants infectés n (%)
< 11	10	9 (90)
11-12	6	4 (67)
13-14	18	12 (67)
15-16	36	17(47)
17-18	33	13 (39)
18-22	59	20 (34)
23-26	32	8 (25)
27-30	31	11 (35)
31-36	25	15 (60)
> 36	8	8 (100)
TOTAL	258	117 (45)

SA : semaines d'aménorrhée.

puisque l'éruption coïncide avec l'apparition des Ac et la fin de la virémie : aucune infection intra-utérine n'a été mise en évidence chez les enfants ou les fœtus dont la mère ( $n = 61$ ) avait fait une éruption avant ou dans les 11 jours suivant les dernières règles, et une seule sur cinq, 12 jours après les dernières règles.<sup>4</sup>

### Fréquence des anomalies congénitales

Lorsque l'infection maternelle a lieu avant 11 SA, le risque d'anomalies fœtales est majeur, de l'ordre de 90%.<sup>3,5</sup> Après 18 SA, les risques semblent nuls. Entre 11 et 18 SA, la fréquence des anomalies est variable.

### Clinique

L'atteinte virale au cours de l'embryogenèse se traduit essentiellement par des malformations cardiaques (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire), une diminution de l'audition, une atteinte oculaire (microphthalmie, cataracte, rétinopathie), et peuvent s'accompagner d'atteintes du système nerveux central. La fœtopathie peut également comporter une pneumopathie interstitielle ou une encéphalite. Avant 11 SA, les anomalies sont souvent associées, et entre 11 et 18 SA, le risque principal est celui de la perte d'audition, qui peut se développer tardivement après la naissance. Des phénomènes auto-immuns, tel un diabète, peuvent survenir dans l'adolescence. En dehors des pathologies cardiaques, toutes ces atteintes sont difficilement accessibles à l'échographie obstétricale.

Dans une série anglaise de 125 cas de rubéole congénitale suivis jusqu'à l'âge adulte, les anomalies les plus fréquentes sont les atteintes oculaires (78 %), devant les déficits de l'audition (66 %), le retard psychomoteur (62 %), les anomalies cardia-

ques (62 %). Les anomalies étaient associées à des degrés divers dans 88 % des cas, l'association la plus fréquente étant pathologies oculaires et troubles de l'audition.<sup>6</sup> Dans une série américaine de 34 cas de rubéole congénitale suivis pour problèmes ophtalmologiques, 29 (85 %) avaient une cataracte, 28 (82 %) une microphthalmie et 11 (29 %) un glaucome.<sup>7</sup> Cependant, il n'est pas précisé l'existence d'anomalies autres.

## Diagnostic de l'infection rubéolique maternelle

Le diagnostic d'une infection rubéolique repose essentiellement sur la sérologie. Les signes cliniques sont, en effet, inconstamment présents et peu spécifiques. L'isolement du virus ou la recherche du génome viral est possible à partir de prélèvements de gorge ou d'urines mais, en raison des difficultés pratiques de ces examens et de leur caractère aléatoire, ils ne sont pas réalisés dans le cadre du diagnostic de l'infection maternelle.

## Cinétique des anticorps rubéoliques

Pour effectuer correctement un diagnostic d'infection rubéolique, il convient de connaître parfaitement la cinétique des Ac.

Les Ac totaux mis en évidence par inhibition d'hémagglutination (IHA) ou par agglutination passive (techniques peu utilisées aujourd'hui) apparaissent au moment de l'éruption, soit en moyenne 15 jours après le contagage, et atteignent un plateau en un temps variable selon les sujets (3 jours à 3 semaines). Les Ac rubéoliques de classe IgG, détectés par *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa), apparaissent, en général, un peu plus tardivement. Le titre maximal des Ac au plateau, ainsi que le titre résiduel, sont extrêmement variables. Il faut notamment insister sur le fait qu'un titre élevé d'Ac n'est pas en soi un marqueur de primo-infection récente.

Les IgM spécifiques apparaissent au moment de l'éruption et disparaissent en général en 4 à 8 semaines, selon les sujets et les techniques utilisées.

## Circonstances du diagnostic de l'infection rubéolique maternelle

On peut être amené à faire le diagnostic d'une primo-infection dans les circonstances suivantes :

- contagage ;
- signes cliniques ;
- sérologies évocatrices d'une infection active : séroconversion, augmentation du titre des Ac.

## Démarche diagnostique

Lorsqu'il existe un contexte clinique évocateur, le diagnostic de l'infection rubéolique est confirmé biologiquement par la détection conjointe des IgG et des IgM spécifiques.

En l'absence de contexte clinique, le décret n° 92-143 du 14 février 1992 impose un dépistage des Ac antivirus de la rubéole (IgG ou Ac totaux) lors de la première visite prénatale, en l'absence de résultats écrits prouvant que la femme enceinte est immunisée. À titre systématique, une seule sérologie (ayant pour but de déterminer le statut immunitaire de la patiente) est obligatoire. Cependant, bon nombre de laboratoires effectuent deux sérologies espacées de plusieurs semaines pour détecter d'éventuelles infections rubéoliques asymptomatiques ou non renseignées cliniquement.

## Dépistage des IgG spécifiques ou des Ac totaux

### Interprétation des résultats

L'observation d'une séroconversion est souvent corrélée à une primo-infection ; cependant, en ce qui concerne la sérologie de la rubéole, le seuil de positivité des techniques de détection des IgG (ou des Ac totaux) est élevé, se situant entre 10-15 UI/ml (Elisa) et 25 UI/ml (IHA). Dans ces conditions, il peut arriver qu'une apparente séroconversion ne représente, en fait, qu'une augmentation des Ac, non systématiquement liée à une primo-infection. Les deux types de séroconversion sont illustrés dans les cas cliniques n° 1 et n° 2

**Cas clinique n° 1 (Tableau 2).** Lors du dépistage systématique des IgG rubéoliques chez madame Out, un premier sérum prélevé le 20 février montre une absence d'Ac (< 10 UI/ml) alors que des Ac sont détectés sur des prélèvements effectués le 11 avril, puis le 28 avril (120 UI/ml et 200 UI/ml respectivement). La détection d'IgM spécifiques sur les deuxième et troisième prélèvements ainsi que leur cinétique (cf. infra Dépistage des IgG et des IgM spécifiques) sont tout à fait compatibles avec une primo-infection.

**Cas clinique n° 2 (Tableau 3).** Des prélèvements systématiques effectués chez madame Our donnent les résultats suivants : le 2 juin, absence d'Ac

Tableau 2 Cas clinique n° 1 : séroconversion.

Date	IgG Elisa	IgM Elisa
20 février	Négatif (< 10 UI/ml)	Négatif
11 avril	Positif (120 UI/ml)	Positif (3,5/1,2)
28 avril	Positif (200 UI/ml)	Positif (1,3/1,2)

Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobulines.



**Tableau 3** Cas clinique n° 2 : séroconversion.

Date	IgG Elisa	IgM Elisa
2 juin	Négatif (6 UI/ml ; seuil 10 UI/ml)	Négatif (0,16/1,2)
13 juin	Positif (110 UI/ml)	Négatif (0,12/1,2)

Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobulines.

(6 UI/ml ; seuil : 10 UI/ml) ; le 13 juin : 110 UI/ml. La recherche des IgM reste négative sur les deux prélèvements. Ce cas illustre bien que toute « séroconversion » n'est pas corrélée à une primo-infection.

Une augmentation du titre des Ac peut s'observer lors d'une primo-infection, mais aussi lors d'une réinfection et, surtout, lorsqu'il y a stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. En conséquence, l'observation d'une augmentation des IgG spécifiques ou des Ac totaux ne permet pas de conclure et doit conduire à rechercher les IgM spécifiques comme indiqué dans les deux cas cliniques suivants.

**Cas clinique n° 3 (Tableau 4).** Les résultats du dépistage systématique des Ac effectué chez madame Fav sont les suivants : le 9 mai : IgG 82 UI/ml (seuil : 10 UI/ml) ; le 26 mai : IgG 200 UI/ml. Comme indiqué dans le [Tableau 4](#), la présence d'IgM spécifiques ainsi que leur cinétique sont tout à fait compatibles avec une primo-infection récente.

**Tableau 4** Cas clinique n° 3 : augmentation des anticorps.

Date	IgG Elisa	IgM Elisa
9 mai	Positif (82 UI/ml)	Positif (13,8/1,2)
26 mai	Positif (200 UI/ml)	Positif (4,9/1,2)

Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobulines.

**Tableau 5** Cas clinique n° 4 : augmentation des anticorps.

Date	IgG Elisa	IgM Elisa
13 mars	Positif (15 UI/ml)	Négatif
15 avril	Positif (160 UI/ml)	Négatif

Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobulines.

**Tableau 6** Cas clinique n° 5 : titres stables d'anticorps.

Date	IgG Elisa	IgM Elisa	Avidité des IgG (%)
25 janvier	Positif (120 UI/ml)	Positif (15,3/1,2)	43
8 février	Positif (140 UI/ml)	Positif (11,6/1,2)	48

Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; Ig : immunoglobulines.

**Cas clinique n° 4 (Tableau 5).** Le 13 mars, les IgG rubéoliques de Madame Bar sont à 15 UI/ml. Le 15 avril, leur titre est de 160 UI/ml. La recherche des IgM spécifiques est restée négative sur les deux sérums. Ceci exclut une primo-infection. En effet, lors d'une primo-infection, les IgM sont toujours présentes au moment de l'augmentation des Ac.

Pour beaucoup de biologistes et beaucoup de cliniciens, l'observation de titres stables d'Ac est rassurante. En fait, selon les sujets testés, les Ac peuvent atteindre un plateau quelques jours après le début de l'infection, avec les techniques mettant en évidence les Ac totaux (IHA, technique au latex), ou quelques semaines après l'infection avec les techniques de type Elisa. Il ne faut donc pas conclure à une infection « ancienne » lorsque le titre des IgG ou des Ac totaux est stable, surtout quand les IgG sont supérieures à 100 UI/ml. En effet, lorsque les IgG sont à un titre faible et stable, le risque de primo-infection est extrêmement faible, voire nul. Il est important de noter que le terme « infection ancienne » est à proscrire car, pour la majorité des cliniciens, « infection ancienne » signifie « infection antéconceptionnelle », quel que soit le terme au moment où la sérologie est effectuée !

Les difficultés d'interprétation des titres stables d'Ac sont illustrées par le cas clinique suivant.

**Cas clinique n° 5 (Tableau 6).** Le 25 janvier, le clinicien prescrit à Madame Pré une recherche d'IgG rubéoliques lors de sa première consultation prénatale. Le résultat est le suivant : IgG 120 UI/ml. Quinze jours plus tard, une deuxième sérologie est effectuée. Les IgG sont alors à 140 UI/ml. On considère que le titre des IgG est stable puisque l'augmentation des Ac n'est significative que s'il y a, au moins, un doublement du titre. Madame Pré ayant signalé une éruption à son médecin, une recherche des IgM spécifiques est effectuée. Comme indiqué dans le [Tableau 6](#), la présence et la cinétique des IgM sont tout à fait compatibles avec une primo-infection récente. En fait, l'intervalle de temps entre les deux prélèvements (15 j) est vraisemblablement trop court pour observer une augmentation significative des Ac. Il est donc recommandé de respecter un intervalle de 3 semaines à 1 mois entre deux prélèvements consécutifs pour espérer voir une augmentation significative des Ac en cas d'infection récente.

### Dépistage des IgG et des IgM spécifiques

Les IgG et les IgM spécifiques sont recherchées conjointement lorsqu'il y a un contage datant de plus de 15 jours ou des signes évocateurs d'une infection rubéolique. Dans le cadre de la grossesse, le dépistage systématique simultané des IgG et des IgM ne figure pas à la Nomenclature des actes de biologie médicale pour trois raisons : la très faible incidence de l'infection rubéolique chez la femme enceinte ; le fait que la majorité de ces infections se déclarent dans un contexte clinique évocateur (contage et/ou signes cliniques) ; la fréquence de détection des IgM rubéoliques en dehors de toute primo-infection rubéolique. Malgré cela, devant les difficultés d'interprétation des résultats concernant les IgG spécifiques, certains biologistes pratiquent le dépistage systématique des IgM spécifiques.

Il est aujourd'hui clairement établi que si les IgM spécifiques sont pratiquement toujours détectées au cours des primo-infections récentes (datant de moins de 2 mois), lorsque l'on utilise des techniques suffisamment sensibles, elles peuvent aussi être mises en évidence dans de nombreuses autres situations.

- Longtemps après le début d'une primo-infection :<sup>8</sup> en fait, les IgM rubéoliques persistent rarement plus de 2 mois après une primo-infection. En revanche, la persistance des IgM pendant plus de 6 mois, voire 1 an ou plus, après vaccination, est la règle.
- Au cours des réinfections<sup>9</sup> ou en raison de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire :<sup>10</sup> il est admis que, lors des primo-infections, les IgM spécifiques peuvent réapparaître. En fait, il est très difficile de faire un diagnostic de réinfection car une augmentation des Ac (avec ou sans IgM), chez un sujet préalablement immunisé, peut s'observer aussi bien lors d'une réinfection que lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. Comme nous l'avons vu précédemment, on ne peut parler de réinfection que s'il existe, en plus, une notion de contage !
- En raison de réactions croisées ? Cette situation est hypothétique car les réactions croisées, décrites dans une seule publication,<sup>11</sup> entre le virus de la rubéole et le parvovirus B19 n'ont jamais été retrouvées.
- Fait important, les IgM rubéoliques ont, lors d'une primo-infection, une cinétique caractéristique : après augmentation de leur titre (qu'il est rarement donné de voir), elles diminuent environ de moitié toutes les 3 semaines. Une diminution du titre s'observe également après une vaccination récente. En conséquence, un

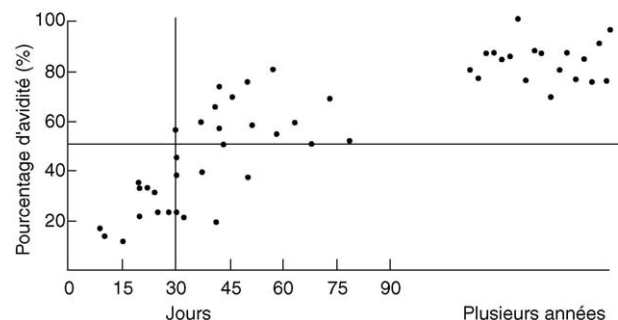
titre stable d'IgM spécifiques sur deux prélèvements successifs effectués à 3 semaines-1 mois d'intervalle permet quasiment d'exclure une primo-infection récente.

Lorsque des IgM spécifiques sont présentes, en l'absence d'un contexte clinique très fortement évocateur d'une primo-infection rubéolique, il est recommandé d'utiliser des tests complémentaires pour infirmer ou confirmer une primo-infection. Parmi ces tests, la mesure de l'avidité des IgG occupe une place de choix.<sup>12</sup>

### Mesure de l'avidité des IgG

**Principe.** L'avidité des IgG est la force de liaison entre un antigène multivalent et les IgG spécifiques correspondantes. Les résultats sont rendus sous forme d'indice. Une faible avidité correspond généralement à une primo-infection récente, une forte avidité correspond, soit à une infection ancienne, soit à une réinfection. Lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire, l'indice d'avidité est élevé.

**Limites de la technique de mesure de l'indice d'avidité des IgG.** Comme il a été publié antérieurement, la mesure de l'avidité des IgG n'est réellement possible que chez les patientes immunocompétentes.<sup>13</sup> Par ailleurs, l'avidité ne peut être mesurée si la concentration des IgG est trop faible. Hedman et al., par exemple, estiment que des mesures d'avidité effectuées sur des sérums ayant des concentrations d'IgG rubéoliques inférieures à 25 UI/ml doivent être interprétées avec prudence.<sup>14</sup> Il a aussi été clairement établi que les IgG rubéoliques « mûrent » beaucoup plus rapidement que les IgG anticytomégalovirus, par exemple, ou que les IgG antitoxoplasme. Ceci a des conséquences importantes. En effet, si un faible indice d'avidité est corrélé, de façon formelle, à une primo-infection récente (moins de 1 à 2 mois), un indice relativement élevé ne permet pas de différencier une infection semi-récente (> 2-3 mois) d'une infection plus ancienne (Fig. 1). Un



**Figure 1** Indice d'avidité en fonction du temps écoulé après l'infection rubéolique. Le jour 0 correspond au début des signes cliniques.

autre facteur complique encore un peu plus la situation : la vaccination. Après vaccination, l'avidité « mature » plus lentement qu'après infection naturelle et se stabilise souvent à des niveaux d'indice moyen.

Pour interpréter correctement un indice d'avidité, il est donc essentiel de savoir si le sujet a été vacciné et de connaître la date de la vaccination par rapport au prélèvement.

**Intérêt de la mesure de l'avidité des IgG : cas clinique n° 5 (Tableau 6).** Si l'on reprend le cas clinique n° 5 concernant madame Pré dont les titres d'IgG étaient stables sur deux prélèvements consécutifs effectués à 15 jours d'intervalle, on s'aperçoit que l'indice d'avidité obtenu sur les deux prélèvements est tout à fait compatible avec une infection récente ( $< 50 \% \leq 1$  mois).

### Algorithmes décisionnels

Pour aider à interpréter les résultats des sérologies, plusieurs algorithmes décisionnels sont proposés selon que la sérologie est effectuée à titre systématique (Fig. 2, 3) ou dans le cadre d'un contexte clinique évocateur d'une infection rubéolique (Fig. 4, 5).

### Diagnostic prénatal de l'infection rubéolique congénitale

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale repose, soit sur la mise en évidence des IgM rubéoliques dans le sang fœtal,<sup>15</sup> soit sur la mise en évidence du génome viral dans le liquide amniotique.<sup>16</sup> La spécificité de ces deux procédures est voisine de 100 % et leur sensibilité supérieure à 90 %, à condition qu'un certain nombre de règles soient respectées. Un délai d'au moins 6 semaines entre l'infection et les prélèvements est nécessaire. Par ailleurs, le sang fœtal ne doit pas être prélevé avant la 22<sup>e</sup> SA et le liquide amniotique, après la 18<sup>e</sup> SA, voire, de préférence, après la 22<sup>e</sup> SA. En ce qui concerne l'acheminement au laboratoire, le sang fœtal peut être transporté à température ambiante (en moins de 48 h) ; en revanche, il est impératif que le liquide amniotique soit transporté dans de la carbo-glace. En effet, les acides ribonucléases (ARNases) présents dans le liquide amniotique détruisent très rapidement l'ARN viral.

### Prise en charge de l'infection rubéolique pendant la grossesse

La prise en charge de l'infection repose sur l'établissement d'une évaluation statistique de l'at-

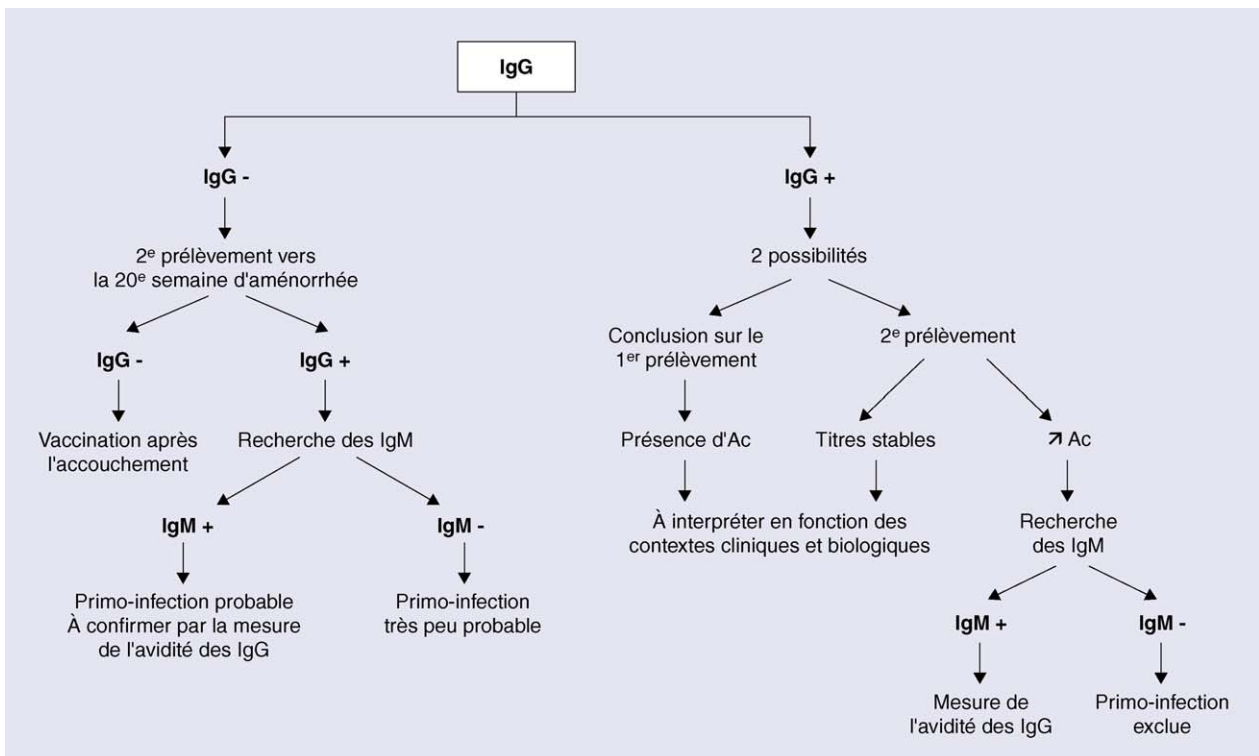


Figure 2 Arbre décisionnel. Dépistage systématique des immunoglobulines (Ig) G rubéoliques. Ac : anticorps.

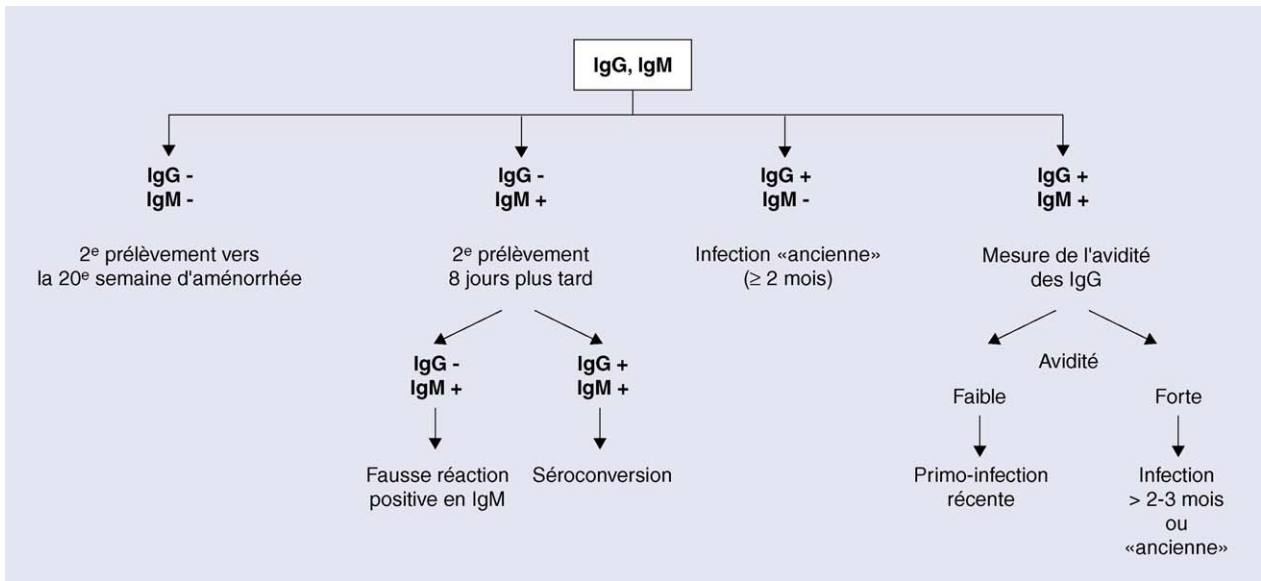


Figure 3 Arbre décisionnel. Dépistage systématique des immunoglobulines (Ig) G et des IgM.

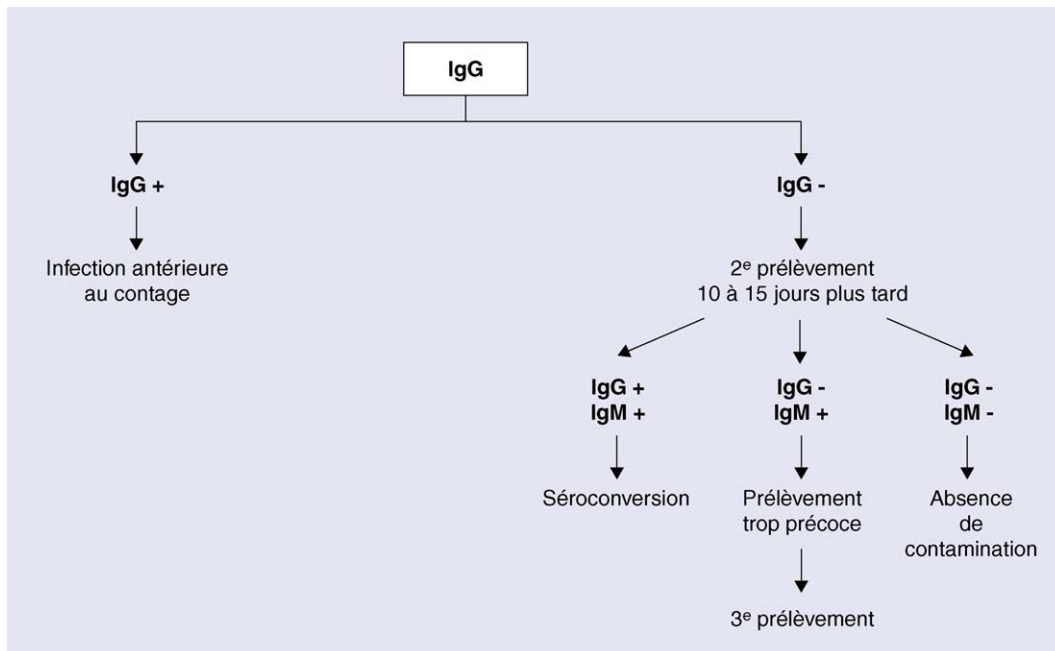


Figure 4 Arbre décisionnel. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contact récent (< 15 j).

teinte fœtale. En effet, en dehors du terme auquel survient la grossesse, aucun facteur prédictif de sévérité n'a été établi.

On peut résumer la prise en charge de la façon suivante :

- infection avant 18 SA : la fréquence des infections fœtales est très importante. De ce fait, une interruption peut être réalisée d'emblée pour certains, en particulier si l'infection a eu lieu avant 12 SA. Nous recommandons cependant de réaliser un examen échographique dé-

- taillé et une recherche d'ARN viral dans le liquide amniotique. En cas d'absence de signes échographiques et de virus dans le liquide amniotique, la grossesse pourra être poursuivie. Si le fœtus est infecté, une interruption de grossesse pour raison médicale peut être réalisée ;
- infection après 18 SA : la grossesse pourra être poursuivie avec une simple surveillance échographique. Un examen pédiatrique à la naissance est indispensable afin de vérifier l'absence d'infection de l'enfant.



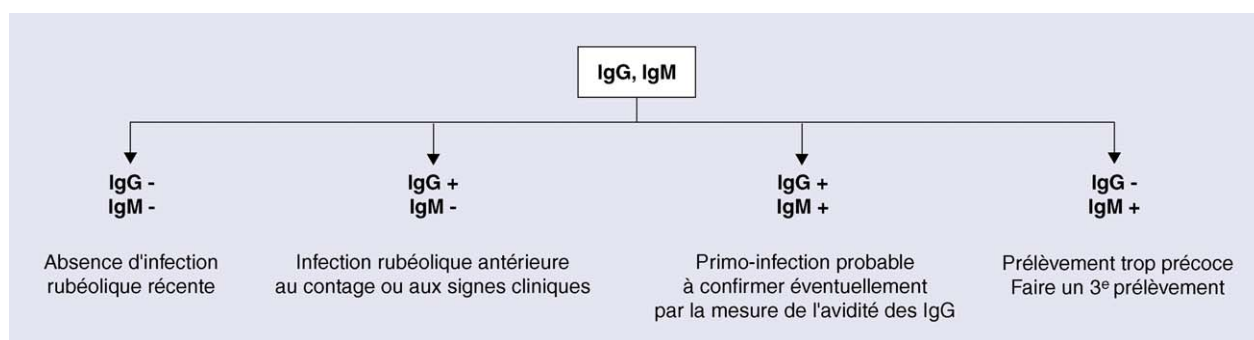


Figure 5 Arbre décisionnel. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contact tardif (> 15 j) et/ou en présence de signes cliniques.

## Diagnostic échographique

Les anomalies échographiques les plus souvent retrouvées semblent être au niveau cardiaque (defects septaux) et oculaire (cataracte, microphthalmie). On peut également retrouver une microcéphalie, une hépatomégalie, une splénomégalie, ou un retard de croissance intra-utérin.<sup>17</sup> Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de série descriptive de la sémiologie échographique fœtale pour déterminer quelle est la fréquence de ces anomalies. On ne peut que transposer chez le fœtus la recherche d'anomalies constatées chez les enfants et les adultes, ces séries étant souvent soumises à plusieurs biais. Tout d'abord le biais de recrutement des spécialistes qui assurent le suivi, et le biais lié aux interruptions médicales de grossesse réalisées avant que des signes échographiques ne surviennent. De plus, les épidémies actuelles surviennent dans des pays souvent peu développés où l'échographie fœtale n'est pas couramment pratiquée.

## Diagnostic postnatal de l'infection congénitale

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale repose sur la mise en évidence des IgM spécifiques par une technique dite d'immunocapture. Sa sensibilité et sa spécificité sont voisines de 100 %. Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale doit être réalisé même si l'enfant est asymptomatique car un enfant infecté in utero va excréter du virus dans la salive et dans les urines pendant plusieurs mois et sera donc potentiellement contaminant pour l'entourage.

L'absence ou la présence d'excrétion virale pourra être contrôlée par *polymerase chain reaction* (PCR) sur la salive ou sur les urines.

## Vaccination

Il est important de rappeler qu'aujourd'hui, en France, la rubéole ne devrait plus exister puisqu'il existe un vaccin vivant atténué, très efficace (souche RA 27/3).

La première dose de vaccin anti-rougeole-oreillons-rubéole (ROR) est recommandée chez les enfants des deux sexes à 12 mois, et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois. Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer le ROR à l'âge de 9 mois. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois. Il est capital de vacciner toutes les femmes séronégatives en âge de procréer et, notamment, juste après l'accouchement, celles qui auraient été dépistées négatives pendant leur grossesse.

Le vaccin utilisé étant un vaccin vivant atténué, le risque principal est son éventuel pouvoir tératogène. Les Centers for Disease Control ont rapporté les résultats observés entre 1971 et 1988 sur 296 femmes vaccinées durant la grossesse ou 3 mois avant la conception. Parmi elles, 107 avaient été vaccinées entre 1 semaine avant et 4 semaines après la conception. Aucune anomalie liée à la rubéole n'a été retrouvée, bien que cinq enfants soient nés infectés.<sup>18</sup>

Une étude prospective sur 94 cas, comparés à un groupe contrôle, montre qu'il n'y a pas plus de malformations dans le groupe vacciné, et qu'aucun enfant n'est né infecté.<sup>19</sup> Malheureusement, on peut constater que du fait de la crainte d'un effet tératogène, 7,4 % des grossesses ont été interrompues parmi les patientes vaccinées de cette étude. Il est clair que, s'il ne faut pas vacciner les femmes enceintes contre la rubéole (une contraception de 2 mois est recommandée après vaccination), une vaccination effectuée par inadvertance pendant la grossesse ne justifie pas son interruption.

## Conclusion

Depuis la mise en évidence, par Gregg, en 1941, du pouvoir tératogène du virus de la rubéole, des progrès importants ont été réalisés ; cependant, beaucoup de zones d'ombre restent à éclaircir et beaucoup reste à faire pour éradiquer cette maladie.

L'étude des mécanismes par lesquels le virus exerce son pouvoir pathogène est difficile en raison du manque de modèles animaux reproduisant la maladie humaine. Ainsi, les mécanismes précis de la tératogenèse ne sont pas complètement élucidés. De même, une analyse complète du virus avec le système immunitaire de l'hôte reste à faire pour expliquer les désordres auto-immuns qui surviennent chez les sujets atteints de rubéole congénitale.

Dans le domaine du diagnostic de l'infection maternelle, la signification des IgM est en partie élucidée et de nouvelles méthodes basées sur la mesure de l'avidité facilitent le diagnostic de la primo-infection. Le diagnostic anténatal de l'infection fœtale peut maintenant être réalisé, de façon fiable, par PCR sur le liquide amniotique.

C'est en matière de vaccination que les progrès les plus importants restent à faire. Il est absolument nécessaire de renforcer les campagnes de vaccination pour éradiquer la maladie. Malgré les efforts faits depuis une vingtaine d'années, on recense encore chaque année, en France, quelques dizaines de cas d'infection rubéolique chez la femme enceinte.

### Points forts

- La rubéole congénitale est une affection grave qui devrait être éradiquée car il existe un vaccin vivant atténué efficace. Toute femme en âge de procréer doit être immunisée.
- Une vaccination effectuée par inadvertance au cours de la grossesse ne justifie pas une interruption de grossesse.
- Le diagnostic prénatal de l'infection rubéolique se fait par détection des IgM spécifiques dans le sang fœtal, ou du génome viral dans le liquide amniotique après 22 SA.
- La recherche d'Ac antiviral de la rubéole est obligatoire en début de grossesse, en l'absence de résultats écrits prouvant que la patiente est immunisée.
- La mesure de l'avidité des IgG permet d'infirmier ou de confirmer une primo-infection récente.

## Références

1. Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfections. *BMJ* 1989;299:773-5.
2. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:571-87.
3. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollack TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781-4.
4. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptual maternal rubella. *Lancet* 1988;1:1445-6.
5. Munro ND, Sheppard S, Smithells RW, Holzel H, Jones G. Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. *Lancet* 1987;2:201-4.
6. Givens KT, Lee DA, Jones T, Ilstrup DM. Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 1993;77:358-63.
7. O'Neill JF. The ocular manifestations of congenital infection: a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:813-79.
8. Denoyel GA, Gaspar A, Peyramond D, Dumont M. Prolonged excretion of rubella antibody in two pregnant women. *Lancet* 1982;2:241.
9. Grangeot-Keros L, Nicolas JC, Bricout F, Pillot J. Rubella reinfection and the fetus. *N Engl J Med* 1985;313:1547.
10. Morgan-Capner P, Tedder RS, Mace JE. Rubella specific IgM reactivity in sera from cases of infectious mononucleosis. *J Hyg (Lond)* 1983;90:407-13.
11. Kurtz JB, Anderson MJ. Cross-reactions in rubella and parvovirus specific IgM tests. *Lancet* 1985;2:1356.
12. Grangeot-Keros L. L'avidité des IgG: implications en infectiologie. *IBS* 2001;16:87-91.
13. Dussaix E, Chantot S, Harzic M, Grangeot-Keros L. CMV-IgG avidity and CMV-IgM concentration in both immunocompromised and immunocompetent patients. *Pathol Biol* 1996;44:405-10.
14. Hedman K, Lappalainen M, Söderlund M, Hedman L. Avidity of IgG in serodiagnosis of infectious diseases. *Rev Med Microbiol* 1993;4:123-9.
15. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, Capella Pavlovsky M, Lebon P, Chartier M, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* 1984;2:1-3.
16. Mace M, Cointe D, Six C, Levy-Bruhl D, Parent du Chatelet I, Ingrand D, et al. Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4818-20.
17. Callen PW. *Ultrasound in obstetric and gynaecology*. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
18. Centers for Disease Control. Rubella vaccination during pregnancy, United States, 1971-1988. *MMWR* 1989;36:457-61.
19. 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* 2004;130A:52-4.

**Pour en savoir plus**

Grangeot-Keros L. In: Denis F, editor. *Virus de la rubéole. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. p. 345-64.

Grangeot-Keros L. In: Cabrol D, Pons JC, Goffinet F, editors. *Rubéole et grossesse. Traité d'obstétrique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2003. p. 472-9.

Grangeot-Keros L, Huraux JM. In: Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, editors. *Togaviridae-rubivirus. Traité de virologie médicale*. Paris: Éditions ESTEM; 2003. p. 489-501.

Rubella. *Perspectives in Medical Virology. Volume 12*. Banatvala Ed. Elsevier; 2005.

Retrouvez l'article original sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)  
et découvrez toutes les fonctionnalités du site

emc-consult@