

Epidémiologie de l'infection congénitale rubéolique en 2008

C. VAULOUP-FELLOUS

Service de Microbiologie-Immunologie Biologique, Hôpital Antoine Béchère, CLAMART.

La rubéole est une infection qui, lorsqu'elle survient au cours des premiers mois de grossesse, peut avoir des conséquences redoutables pour le fœtus. Grâce à la vaccination, les infections rubéoliques ont très fortement diminué dans la majorité des pays industrialisés mais, en France, en raison d'une couverture vaccinale imparfaite, l'infection rubéolique n'est pas encore éradiquée. Suite aux recommandations de l'OMS, notre pays s'est donné comme objectif d'éliminer la rubéole congénitale d'ici 2010 [1].

Dans cet esprit, une surveillance des infections materno-fœtales rubéoliques (réseau Réonarub animé par l'Institut de Veille Sanitaire) vise à évaluer les conséquences de la politique vaccinale anti-rubéoleuse et les progrès vers l'élimination de la rubéole congénitale.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Cette surveillance a été mise en place en 1976, après l'introduction du vaccin auprès des jeunes filles en 1970. Toutefois, la vaccination n'a eu un impact significatif sur l'incidence de ces infections qu'après la généralisation de la vaccination des nourrissons des deux sexes (en association avec la rougeole et les oreillons) au cours des années 80.

En effet, jusqu'en 1987, le nombre annuel d'infections maternelles était de l'ordre de 100 à 300, et le nombre annuel de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative était situé entre 10 et 50. L'incidence a progressivement baissé entre 1997 et 2006, où, en 10 ans, seulement 324 infections maternelles ont été rapportées, conduisant à la naissance de 33 enfants atteints de rubéole congénitale malformative, et à 97 interruptions de grossesse (dus en partie à une meilleure surveillance par le diagnostic anténatal). Enfin, pour la première fois en 2006, le taux d'incidence de la rubéole congénitale malformative était nul [2] (*fig. 1*).

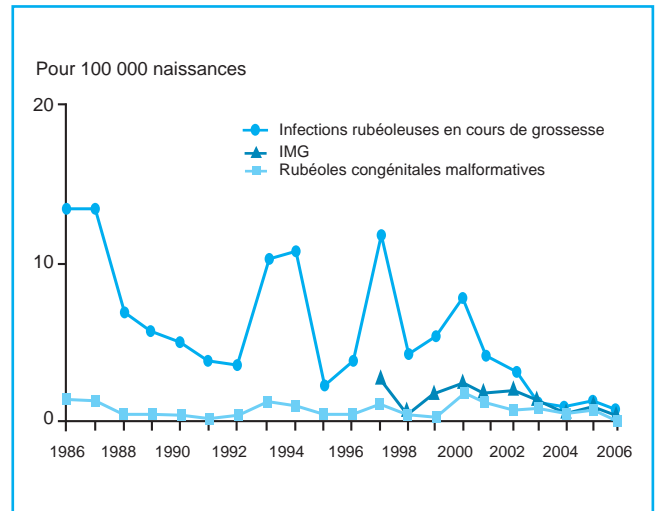


Fig. 1: Incidence de la rubéole congénitale en France (d'après BEH, avril 2005).

CONSEQUENCES DE LA RUBEOLE CONGENITALE

Le virus de la rubéole peut se transmettre de la mère au fœtus tout au long de la grossesse, mais ce taux de transmission est extrêmement élevé en début de grossesse (# 90 % au premier trimestre) [3]. Les anomalies les plus fréquentes et les plus sévères (atteinte du cœur, de l'œil, de l'oreille, du système nerveux central [4]) s'observent également au premier trimestre. Il est important de noter que l'absence d'anomalies échographiques ne permet pas de rassurer la femme enceinte car, dans notre expérience, lorsqu'une anomalie échographique est constatée, il s'agit le plus fréquemment d'un retard de croissance intra-utérin isolé. Ensuite, jusqu'à la 18^e semaine d'aménorrhée, l'anomalie la plus fréquemment observée est la surdité.

On considère qu'après la 20^e semaine d'aménorrhée, on n'observe plus d'anomalie sévère qui pourrait justifier une interruption de grossesse [5].

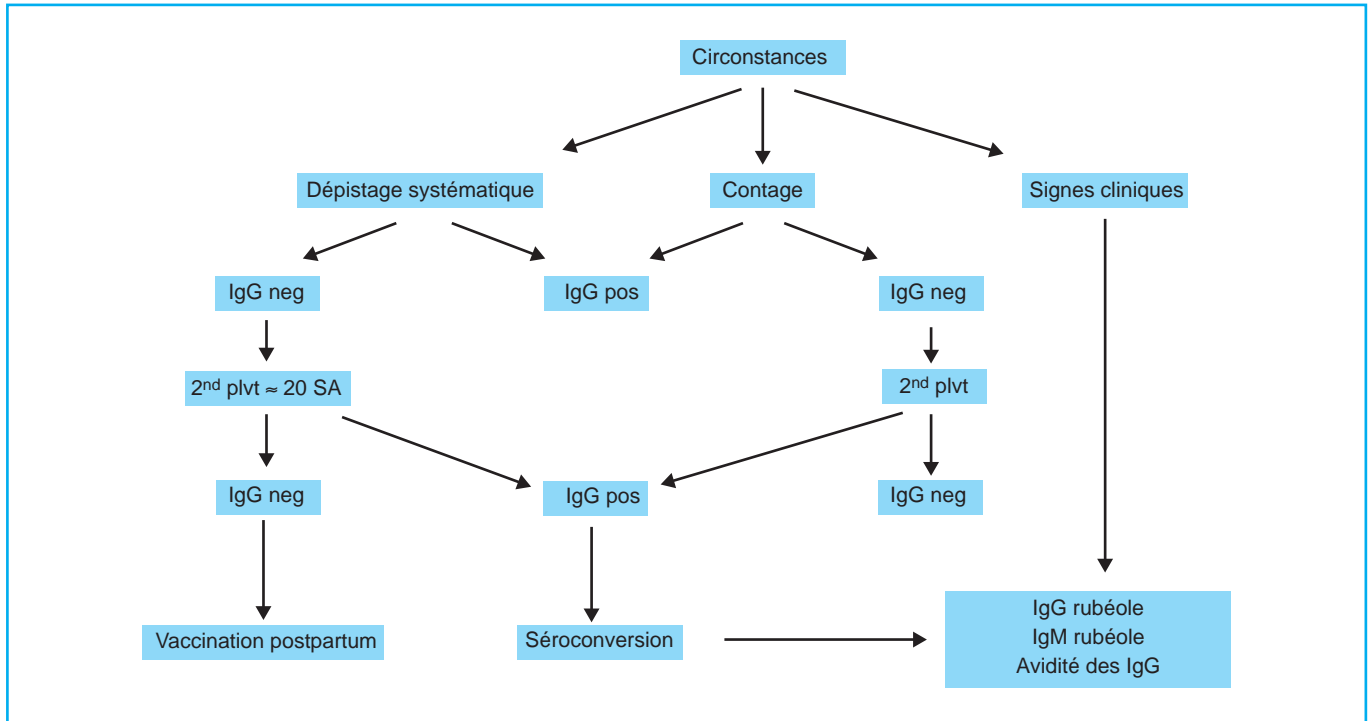


Fig. 2: Rubéole et grossesse: conduite à tenir.

INTERPRETATION DES SEROLOGIES

Les examens sérologiques effectués dans le cadre de la grossesse permettent, d'une part, de déterminer le statut immunitaire des patient(e)s et, d'autre part, de confirmer ou d'infirmer un diagnostic d'infection rubéolique. L'interprétation de ces sérologies est parfois difficile, entraînant fréquemment des conclusions erronées, dont les conséquences peuvent être redoutables.

Il est malheureusement à craindre qu'un certain nombre d'interruptions médicales de grossesse soient réalisées en raison de diagnostics erronés d'infection rubéolique maternelle. La détermination du statut immunitaire a pour but de savoir si le sujet testé a été infecté par le virus de la rubéole, sans préjuger de la date de l'infection, ou s'il a été correctement vacciné. Cette détermination devrait toujours se faire en dehors de la grossesse, car les sérologies effectuées pendant la grossesse peuvent être très difficiles à interpréter.

Le décret n° 92-143 du 14 février 1992 stipule que lors du premier examen prénatal, le dépistage des anticorps de la rubéole doit être effectué en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise. Selon ces dispositions légales, un seul examen est à faire en cours de grossesse chez toute femme séronégative ou ignorant son

statut immunitaire. En fait, en cas de séronégativité, il est recommandé d'effectuer au moins une deuxième sérologie vers la 20^e semaine d'aménorrhée pour vérifier qu'il n'y a pas eu séroconversion entre-temps, à une période critique de la grossesse (fig. 2).

D'un point de vue légal, seules les IgG spécifiques doivent être recherchées lors d'un dépistage systématique. Le laboratoire rend les résultats d'IgG par rapport à un "seuil" (fixé à 10 UI/mL ou 15 UI/mL) qui représente un seuil de spécificité et non un seuil de protection. Cela signifie que lorsque le résultat est supérieur au seuil, le fabricant de réactifs garantit la présence d'anticorps. Dans la zone "équivoque" (7 à 15 UI/mL), la présence d'anticorps est incertaine et le sujet doit être considéré comme non immunisé, même si, le plus souvent, il est effectivement immunisé.

Souvent, les praticiens s'interrogent sur la valeur d'un titre faible (entre 10 UI/mL et 20 UI/mL), mais il faut garder à l'esprit que la protection est un phénomène complexe qui ne repose pas que sur le titre des anticorps. En effet, elle est également liée à la qualité de la réponse humorale (anticorps neutralisants, avidité des IgG) et surtout à la qualité de la réponse cellulaire. Toutefois, dès que des anticorps sont dépistés (quel que soit leur titre), on peut considérer que le sujet est protégé.

Bien que certains laboratoires effectuent la recherche des IgM ou demandent un second prélèvement, ces analyses sont à éviter en dehors de tout contexte clinique ou biologique (éruption, contagé, suspicion de séroconversion), car l'interprétation des résultats peut s'avérer difficile et/ou conduire à des diagnostics erronés.

En effet, par exemple, la présence d'IgM spécifiques ne signifie pas nécessairement primo-infection dans la mesure où il existe de très nombreuses situations au cours desquelles les IgM peuvent être détectées (vaccination même ancienne, stimulation polyclonale non spécifiques du système immunitaire...). Par ailleurs, il faut garder à l'esprit qu'un titre stable d'anticorps peut être atteint moins d'un mois après l'infection, et son interprétation doit donc être effectuée en fonction du terme de la grossesse. Lorsque des IgM rubéoliques sont détectées en dehors d'un contexte clinique (ou biologique) évocateur et en l'absence de vaccination, il est prudent de recourir à des examens complémentaires et notamment à la mesure de l'avidité des IgG. Toutefois, un indice d'avidité faible ou modéré peut être lié à une primo-infection récente, mais également à une vaccination. C'est pourquoi, pour interpréter correctement les résultats, il est essentiel que le biologiste dispose d'un certain nombre de renseignements, notamment lorsque cette sérologie est effectuée au cours de la grossesse : quel est le terme de la grossesse ? La patiente a-t-elle été vaccinée ? Si oui, à quelle date ? La patiente a-t-elle reçu des gammaglobulines intraveineuses (ne pas oublier que ces injections faussent les résultats de toutes les sérologies) ? Si oui, à quelle date ? Y a-t-il notion de contagé ? Si oui, à quelle date ? Y a-t-il eu depuis le début de la grossesse des signes cliniques évocateurs : éruption, adénopathies... ? Y a-t-il une notion de sérologie antérieure négative ?

Compte tenu de l'épidémiologie actuelle de l'infection rubéolique, le diagnostic de cette infection (recherche conjointe des IgG et des IgM spécifiques ± l'avidité des IgG) ne devrait être effectué qu'en présence d'un contexte clinique ou biologique évocateur (contagé, signes cliniques, sérologie antérieure négative).

La primo-infection laisse une immunité durable, sans toutefois empêcher des réinfections qui sont asymptomatiques et considérées sans risque pour le fœtus. Dans la littérature, quelques cas de réinfection ayant entraîné des rubéoles congénitales malformatives ont été rapportés [6], mais ces cas doivent être considérés comme exceptionnels. En effet, depuis plus de 30 ans, en France, aucun cas de réinfection maternelle ayant entraîné des anomalies graves chez le fœtus n'a été rapporté.

Par ailleurs, il faut savoir que l'ascension du titre des anticorps (avec ou sans IgM spécifiques) chez un sujet préalablement immunisé n'est pas un critère suffisant pour établir un diagnostic de réinfection, car elle peut survenir lors de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire, à l'occasion d'autres épisodes infectieux. En fait, on ne peut parler de réinfection que si l'ascension du titre des anticorps survient dans un contexte clinique évocateur (contagé) chez un sujet véritablement préimmunisé [7].

EFFET DE LA VACCINATION

Le vaccin induit une immunité durable chez près de 100 % des sujets ; cependant, ce vaccin est fragile et ne résiste pas à la chaleur. Il est nécessaire de rappeler aux patientes que ce vaccin doit être transporté et conservé à froid jusqu'à utilisation.

Généralement, on ne contrôle pas l'efficacité de la vaccination chez les enfants. Par contre, chez l'adulte, il est préférable de prescrire une sérologie (à effectuer 6 à 8 semaines après la vaccination) pour repérer les rares cas d'échec de la vaccination, d'autant que pour les femmes en âge de procréer, il est préférable d'avoir un résultat écrit prouvant leur immunité avant la grossesse. Cela évite de faire une sérologie pendant la grossesse, avec toutes les difficultés que cela induit.

Si une femme a été vaccinée par inadvertance pendant sa grossesse, il faut savoir que le virus vaccinal peut être transmis au fœtus (sans conséquences cliniques) dans environ 5 % des cas. Par contre, même si le vaccin est potentiellement tératogène, il n'a jamais été observé de rubéoles congénitales malformatives suite à une vaccination chez une femme enceinte [8, 9].

CONCLUSION

Dans le domaine du diagnostic de l'infection rubéolique, de grands progrès ont été réalisés. Cependant, la sérologie rubéolique reste d'interprétation difficile, tout particulièrement pendant la grossesse, et nécessite un dialogue étroit entre le clinicien et le biologiste. Il est regrettable que des interprétations erronées de résultats induisent encore aujourd'hui des angoisses, des examens invasifs et coûteux, voire même des interruptions de grossesse.

Malgré un vaccin vivant atténué très efficace (souche RA 27/3), des recommandations vaccinales bien établies [10] et

un taux d'incidence de rubéole congénitale malformative nul en 2006, la survenue d'une dizaine d'infections maternelles par an depuis 2003 témoigne d'une circulation résiduelle du virus. En effet, il est notamment frappant de constater, que parmi les femmes ayant fait une rubéole durant leur grossesse (entre 1997 et 2006) et dont les antécédents obstétricaux étaient connus, 36 % avaient au moins eu une grossesse antérieure (le plus souvent en France), et auraient donc dû être vaccinées selon les recommandations [2]. Des efforts doivent donc être maintenus pour augmenter la couverture vaccinale des enfants et renforcer le rattrapage de la vaccination chez les adolescentes et jeunes femmes non immunes.

La couverture vaccinale anti-rubéolique à l'âge de 2 ans de 87 % (en 2004) reste insuffisante, d'autant qu'il existe des disparités départementales (elle est inférieure à 80 % dans une dizaine de départements). De plus, une attention particulière doit être portée aux femmes qui sont nées dans des pays où la vaccination rubéolique n'est pas encore généralisée. En effet, parmi les cas d'infections rubéoliques rapportés au cours de la grossesse, environ 15 % sont survenus chez des femmes qui ne sont pas nées en France métropolitaine et des épidémies récentes de rubéole, en Roumanie notamment, confirment l'importance de ces vaccinations de rattrapage [2, 11]. Enfin, même si la couverture nationale est estimée proche de 94 %, il convient de rester vigilant et de continuer à surveiller cette infection, notamment pendant la grossesse [12]. □

B I B L I O G R A P H I E

1. Plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale 2005-2010; Direction générale de la santé. www.sante.gouv.fr.
2. PARENT DU CHATELET I. Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoire Rénarub en France métropolitaine 1997-2006. *BEH*, 2008; 14-15: pp. 102-6.
3. MILLER E, CRADOCK-WATSON JE, POLLACK TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 1982; 2: 781-4.
4. BAILAO LA, OSBORNE NG, RIZZI MC *et al.* Ultrasound markers of fetal infection part 1: viral infections. *Ultrasound Q*, 2005; 21: 295-308.
5. MUNRO ND, SHEPPARD S, SMITHELLS RW *et al.* Temporal relations between maternal rubella and congenital defects. *Lancet*, 1987; 2: 201-4.
6. FREY T. Report of an international meeting on rubella vaccines and vaccination, 9 August 1993 Glasgow. United Kingdom. *J Infect Dis*, 1994; 170: 507-9.
7. BEST JM, BANATVALA JE, MORGAN-CAPNER P *et al.* Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfections. *BMJ*, 1989; 299: 773-5.
8. NAMAIE MH, ZIAEE M, NASEH N. Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. *Indian J Med Res*, 2008; 127: 551-4.
9. BADILLA X, MORICE A, AVILA-AGUERO ML *et al.* Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 830-5.
10. Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. *BEH* 2005; N° 29-30: pp. 141-56.
11. RAFILA A, MRIN M, PISTO A, NICOLAICIUC D, LUPULESCU E, UZICANIN A, REEF S. Large rubella outbreak, Romania-2003. *Euro Surveill*, 2004; 9: 7-9.
12. ANTONA D, FONTENEAU L, LEVY-BRUHL D *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France: résultats des enquêtes menées en milieu scolaire (2001-2004). *Bull Epidemiol Hebd*, 2007; 6: 45-9.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.