

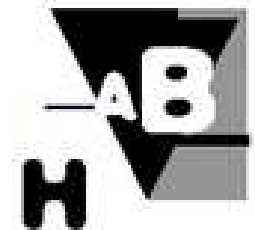
Rubéole congénitale en 2009

Le point de vue du virologue

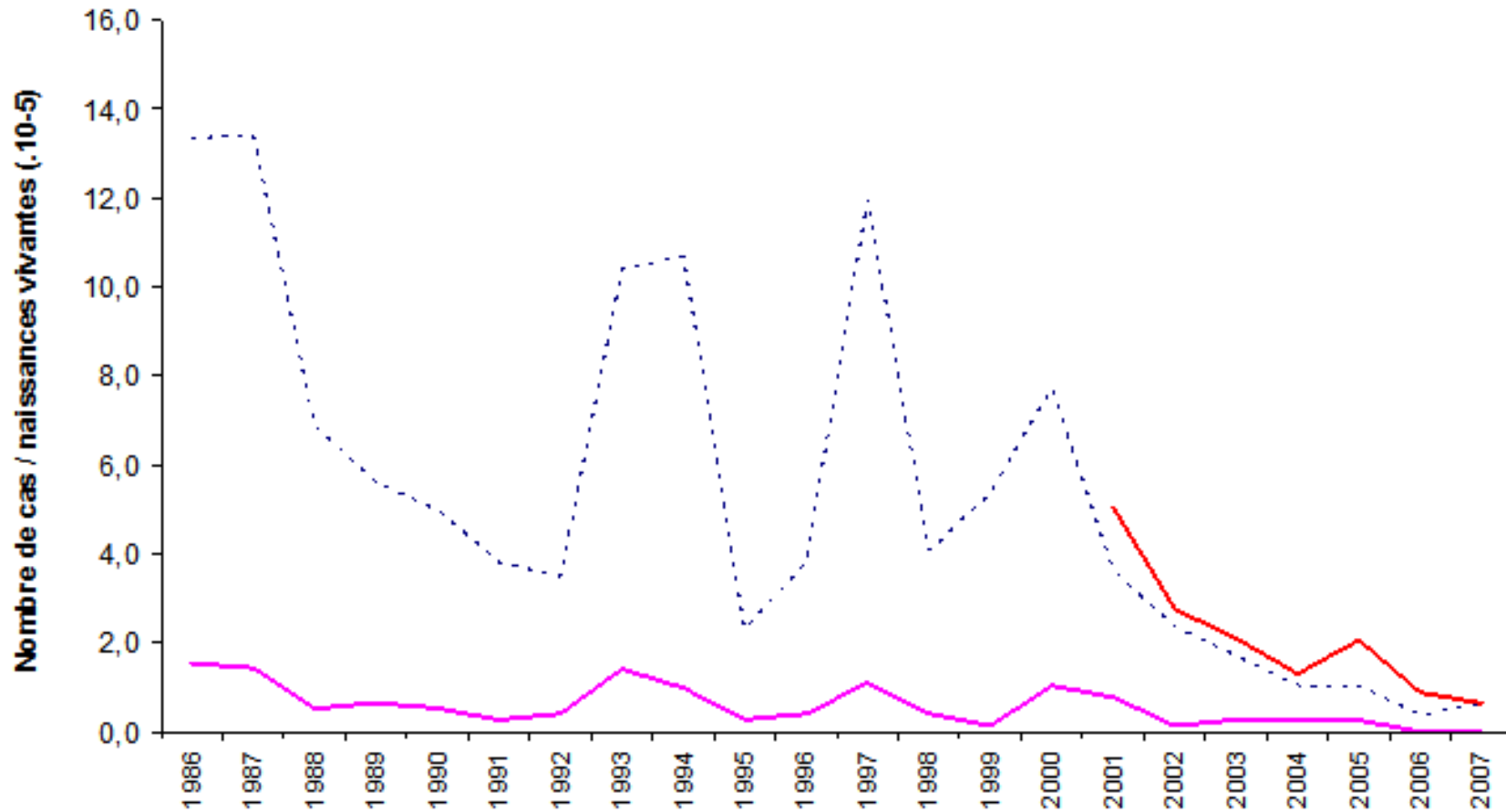
25 mars 2010

3^{ème} journée Jean-Gérard GUILLET de vaccinologie clinique

Dr Marlène GUILLET
Laboratoire de Microbiologie - Immunologie biologique
Hôpital Antoine Béchère
Clamart



Epidémiologie



..... Infections rubéoleuses en cours de grossesse

— Rubéoles congénitales malformatives

— Infections rubéoleuses en cours de grossesse tenant compte des définitions de cas 2001

Vaccination

- Première vaccination (filles et garçons) avec le ROR
 - À 12 mois
 - À 9 mois pour les enfants entrant en collectivité
- Deuxième vaccination avec le ROR
 - Entre 13 et 24 mois, si 1^{ère} vaccination à 12 mois
 - Entre 12 et 15 mois, si 1^{ère} vaccination à 9 mois

Vaccination

Femmes nées avant 1980, non vaccinées contre la rubéole

→ Une dose de vaccin trivalent (ROR) au lieu d'un vaccin rubéoleux seul

- Les sérologies pré- et post-vaccinales ne sont pas utiles
- Pas de revaccination des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée (elles sont considérées comme protégées)

Immunisation en post-partum des femmes séronégatives

Gamma-globulines IV
pour des problèmes
hématologiques (PTI)



IgG polyclonales
 $\approx 10 \text{ mg/ml}$



Contre - indication !!!

Anti-D IV
Pour la prévention de
l'alloimmunisation maternelle



IgG polyclonales
 $\approx 0,01 \text{ mg/ml} !!!!$



Pas de contre - indication

Réponse humorale

Primo-infection vs vaccination

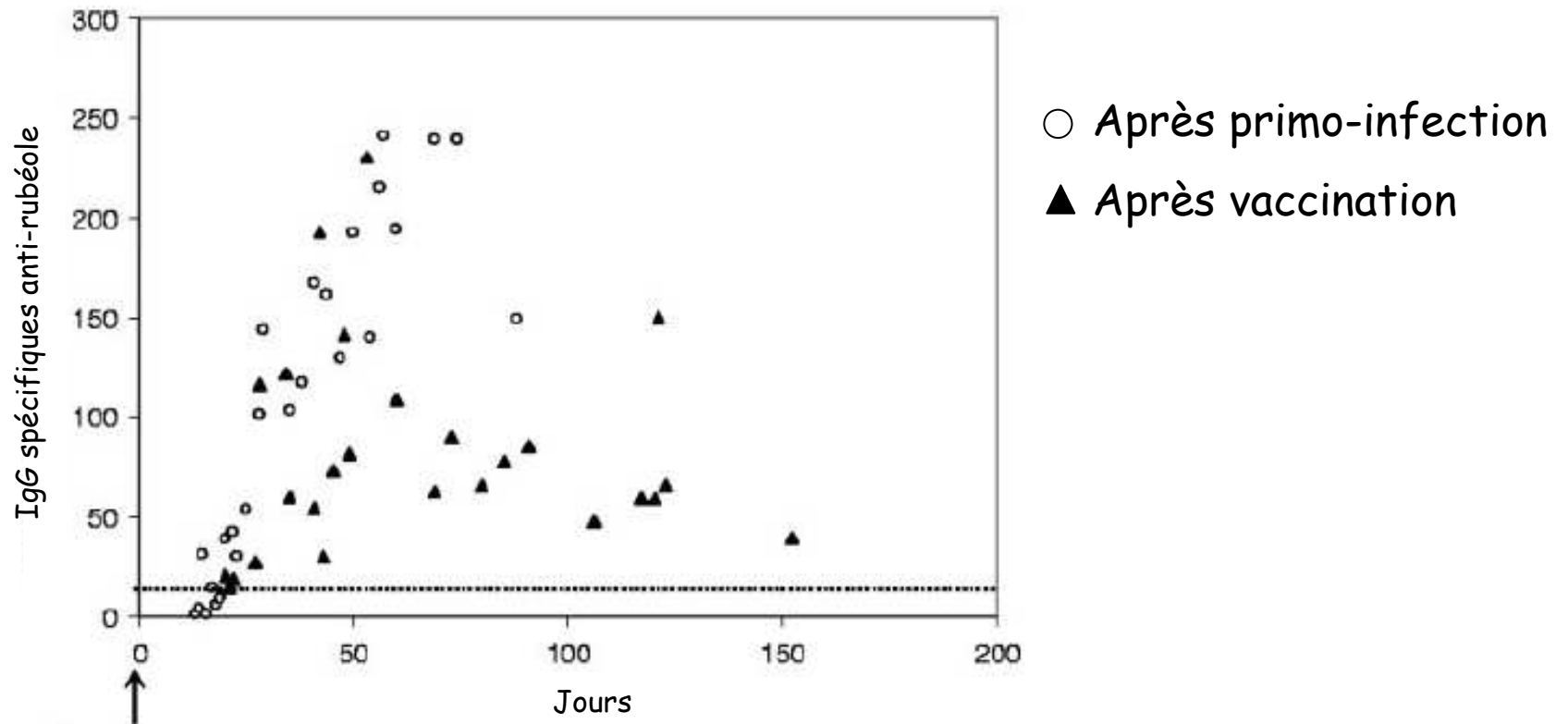
- Taux de séroconversion après vaccination : 95 - 100%

Même lorsque le vaccin est administré à l'âge de 9 mois

Réponse humorale

Primo-infection vs vaccination

Titres d'IgG plus faibles après vaccination



Contage ou
Vaccination

Vauloup-Fellous, Clin Vaccine Immunol, 2007

Effficacité vaccinale (3)

Titres d'IgG plus faibles après vaccination

Immunité durable ?

Quid de ces titres faibles ?

Immunité durable

Immunité de très long terme

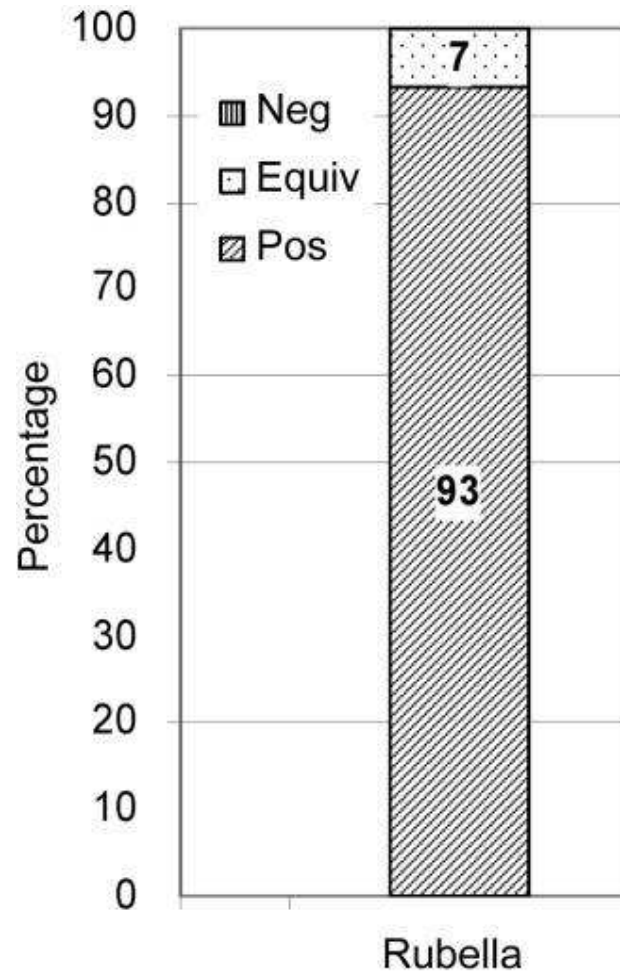
L'immunité conférée par le vaccin dure très probablement toute la vie, même si les anticorps peuvent ne plus être détectés

L'infection naturelle induirait une immunité à vie

Immunité durable (2)

- 1ère vaccination entre 14-18 mois
- 2ème vaccination à l'âge de 6 ans
- Dosage des IgG anti-rubéole 1, 8 et 15 ans après la 2ème vaccination

Immunité durable (3)



Titres faibles d'anticorps

165 personnes (161 femmes, 4 hommes)

IgG rubéole indétectable < 15 UI/mL
IgG rubéole faible : 15 - 40 UI/mL



VACCINATION



IgG + IgM : 1 à 2 semaines, 1 à 3 mois, ~ 5 mois
Avidité des IgG : 1 à 3 mois

Titres faibles d'anticorps (2)

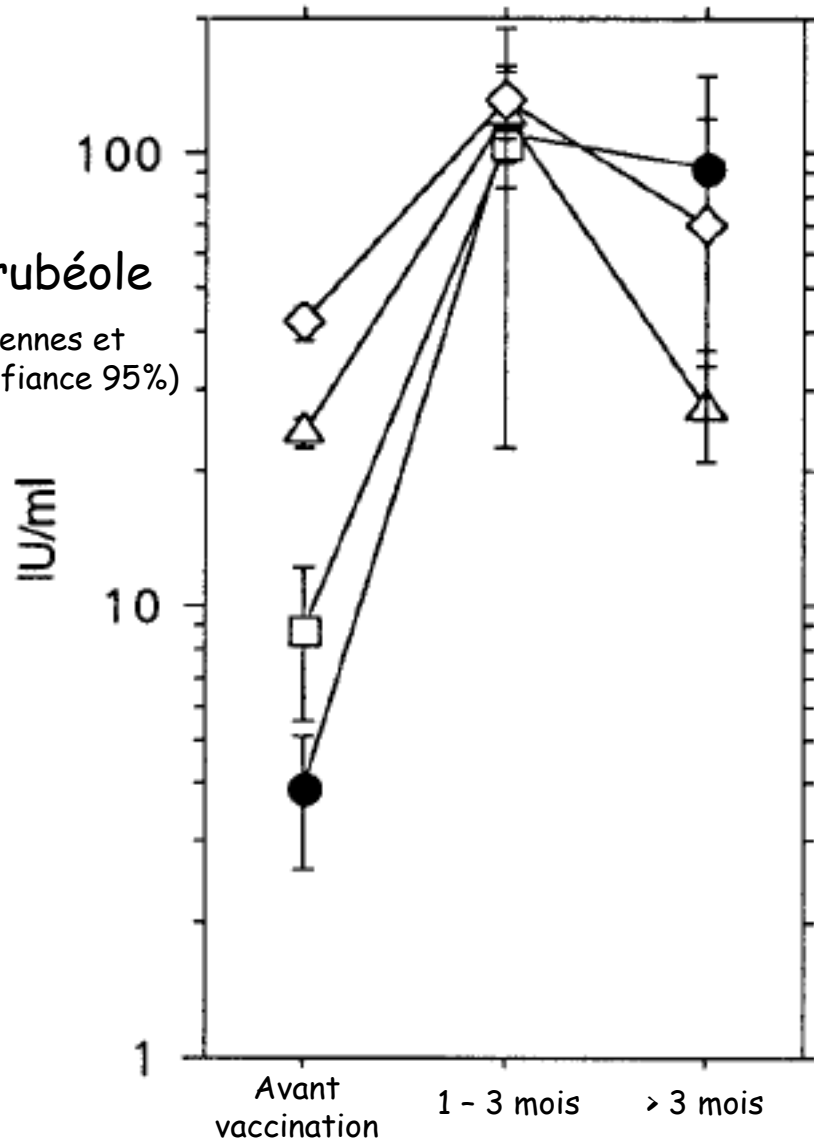
Réponse immunitaire de type primaire

- Avidité des IgG faible ou intermédiaire
- Présence d'IgM

Réponse immunitaire de type secondaire

- Avidité des IgG forte
- Absence d'IgM

IgG anti-rubéole
(Valeurs moyennes et
intervalle de confiance 95%)



● Réponse de type primaire
IgG 2,5 - 5 UI/mL

Réponse de type secondaire

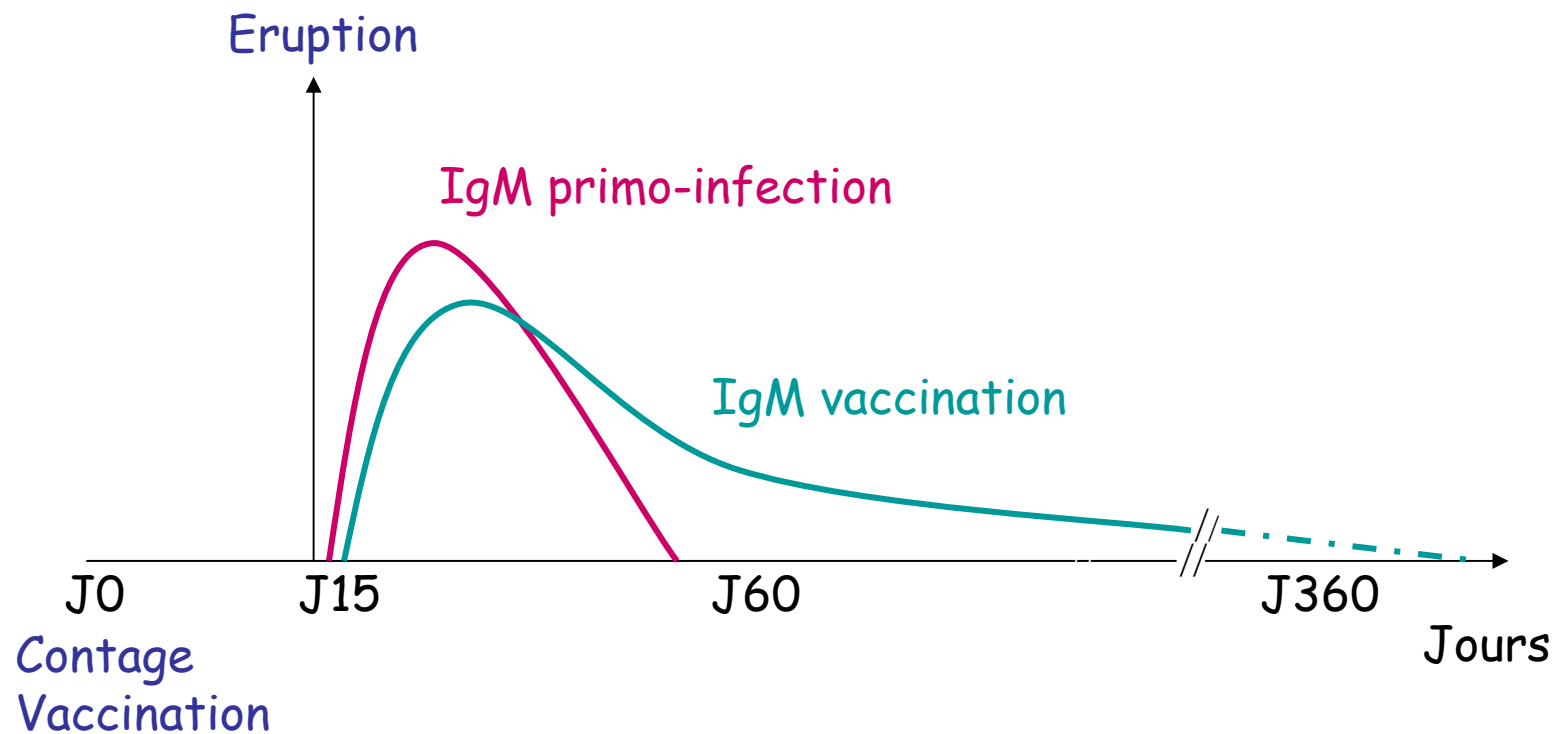
□ IgG < 15 UI/mL

△ IgG 15 - 29 UI/mL

◇ IgG 30 - 40 UI/mL

Primo-infection vs vaccination

Persistance des IgM spécifiques



Présence d' **IgM** spécifiques



Examens complémentaires



Mesure de l'avidité des **IgG**

Mesure de l'avidité des IgG

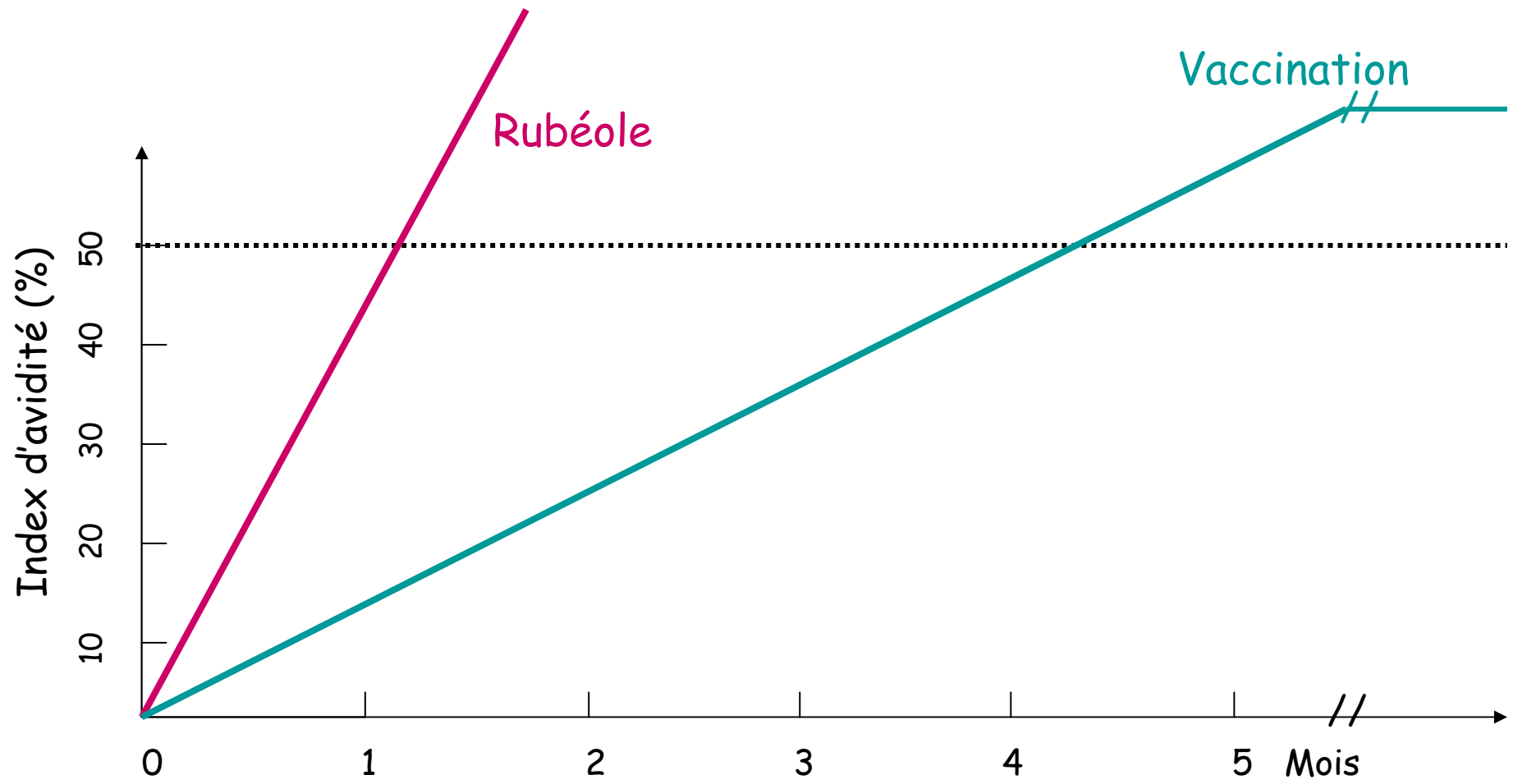
Fonction

- De l'ancienneté de l'infection
- Du patient testé
- De la technique utilisée



Primo-infection \neq Vaccination

Maturation de l'avidité des IgG



Maturation de l'avidité des IgG

Eruption le 14/04/05

Date	IgM (seuil = 1,2)	Index d'avidité des IgG %
14/04/05	0,15	/
30/04/05	10,75	39
21/05/05	3,75	64

Maturation de l'avidité des IgG

Vaccination le 26/05/05

Date	IgM (seuil = 1,2)	Index d'avidité des IgG %
24/06/05	5,12	17
08/07/05	1,96	22

Nouvelles recommandations HAS Octobre 2009

- Sérologie rubéole à la 1^{ère} consultation prénatale
 - En l'absence de preuve écrite de l'immunité
 - En l'absence de vaccination (2 doses)
- Détection des **IgG spécifiques** et non les IgM
- **Une seule détermination** si les **IgG** sont positives
- Une 2^{ème} détermination à **20 SA** si les **IgG** sont négatives

Conclusion

Progrès importants dans le domaine de la sérologie

→ Amélioration du diagnostic

MAIS

Qualité du diagnostic biologique conditionnée
par le dialogue clinico-biologique

Merci de votre attention ...



Laboratoire de Microbiologie-Immunologie biologique
Hôpital Antoine Béclère
157 rue de la porte de Trivaux
92141 Clamart

Secrétariat 01 45 37 42 98

Nouvelles recommandations HAS Octobre 2009

Modalités de cette sérologie rubéole

- Détection des **IgG spécifiques** et non les IgM
- **Une seule détermination** si les **IgG** sont positives
- Une 2^{ème} détermination à **20 SA** si les **IgG** sont négatives

Importance du suivi dans le même laboratoire ...

Mme L.

Mai 2009, première grossesse

Sérologie rubéole, 30 juin, laboratoire A : $IgG < 10 \text{ UI/mL}$

Fausse couche, juillet 2009

Pas de vaccination

Nouvelle grossesse, octobre 2009

Sérologie rubéole, 2 novembre, laboratoire B: $IgG = 10 \text{ UI/mL}$

Sérologie rubéole, 10 décembre, laboratoire C : $IgG = 224 \text{ UI/mL}$

Béclère: $10,5 \text{ UI/mL}$
(seuil: 15 UI/mL)

Béclère: $11,7 \text{ UI/mL}$
(seuil: 15 UI/mL)

ROR

23-09-1987

28-05-2000

Résultats contrôle de qualité

Techniques	Moyenne UI/mL
Abbott Architect	46.9
Abbott AxSYM	76.7
Beckman Access/DXI	115
DiaSorin Liaison	117
Siemens Immulite	130
Biomérieux Vidas	131.5
Ortho Vitros	326
Roche	
Cobas 6000/Elecsys/ Modular	383
Siemens Advia Centaur	> 500

Résultats sérums patients

No.	Elecsys (seuil 10 UI/ml)	Access (seuil 15 UI/ml)	WB (anti-E1 Anticorps protecteurs)
1	27	10	Pos
2	30	6	Pos
3	45	7	Pos
4	175	11	Pos
5	46	12	Pos
6	39	9	Pos
7	52	11	Pos
8	22	9	Pos
9	384	11	Pos
10	34	7	Pos

Nouvelles recommandations HAS Octobre 2009

Modalités de cette sérologie rubéole

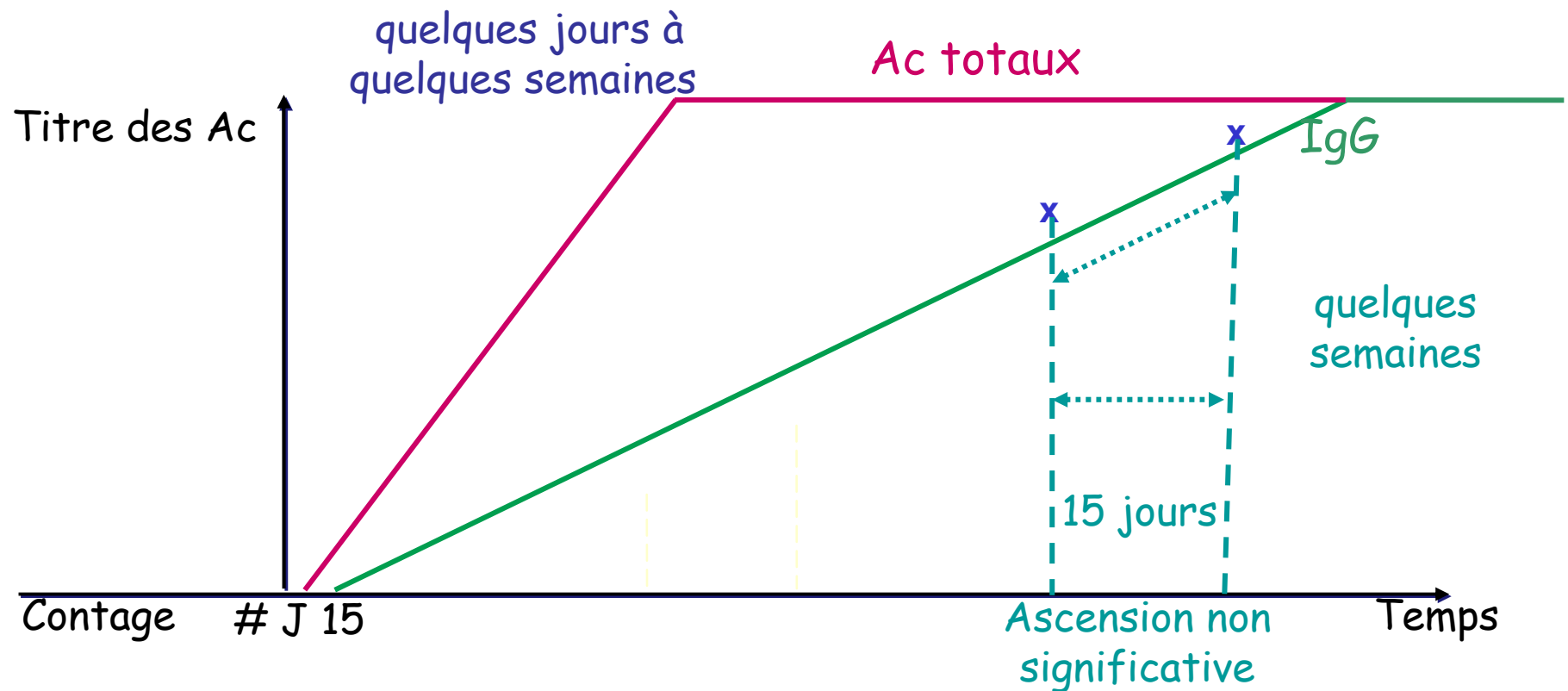
- Détection des IgG spécifiques et non les IgM
- Une seule détermination si les IgG sont positives
- Une 2^{ème} détermination à 20 SA si les IgG sont négatives

Pourquoi 2 déterminations ?

- Recherche d'une augmentation des anticorps
 - Primo-infection
 - Vaccination
 - Réinfection
 - Stimulation polyclonale du système immunitaire
- Diagnostiquer une infection rubéolique asymptomatique ou non renseignée cliniquement



Titres stables d'anticorps



Titres stables d'anticorps

Date de grossesse : 10/04/05

Eruption : 14/04/05

Date	IgG ELISA Seuil : 15 UI/mL	IgM Seuil : 1,2
14/04/05	1	0,15
30/04/05	143	10,75
21/05/05	192	3,75

Des titres stables d'anticorps ne permettent pas d'exclure une primo-infection rubéolique

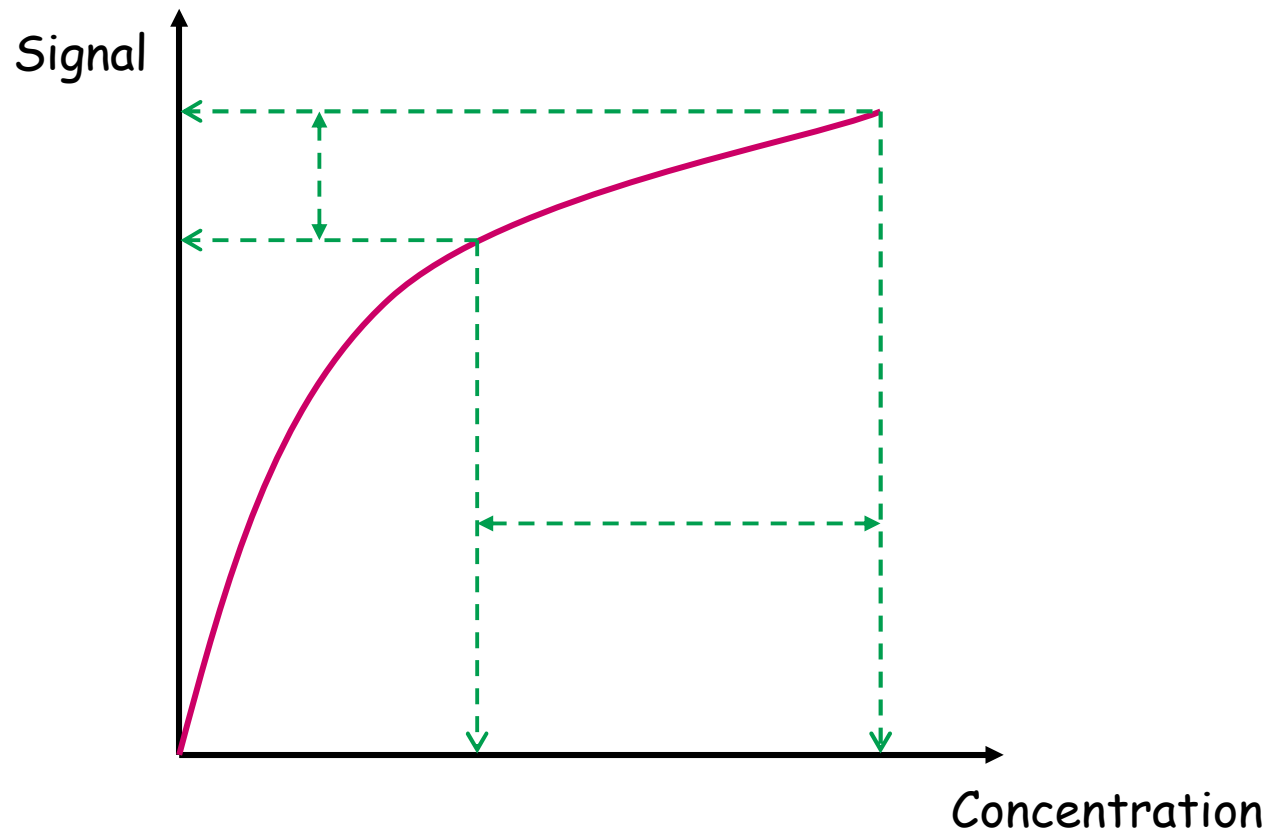
CEPENDANT

SI les titres sont stables ET <100 UI/mL

Primo-infection rubéolique très improbable

Titres élevés d'anticorps

Aucune signification !

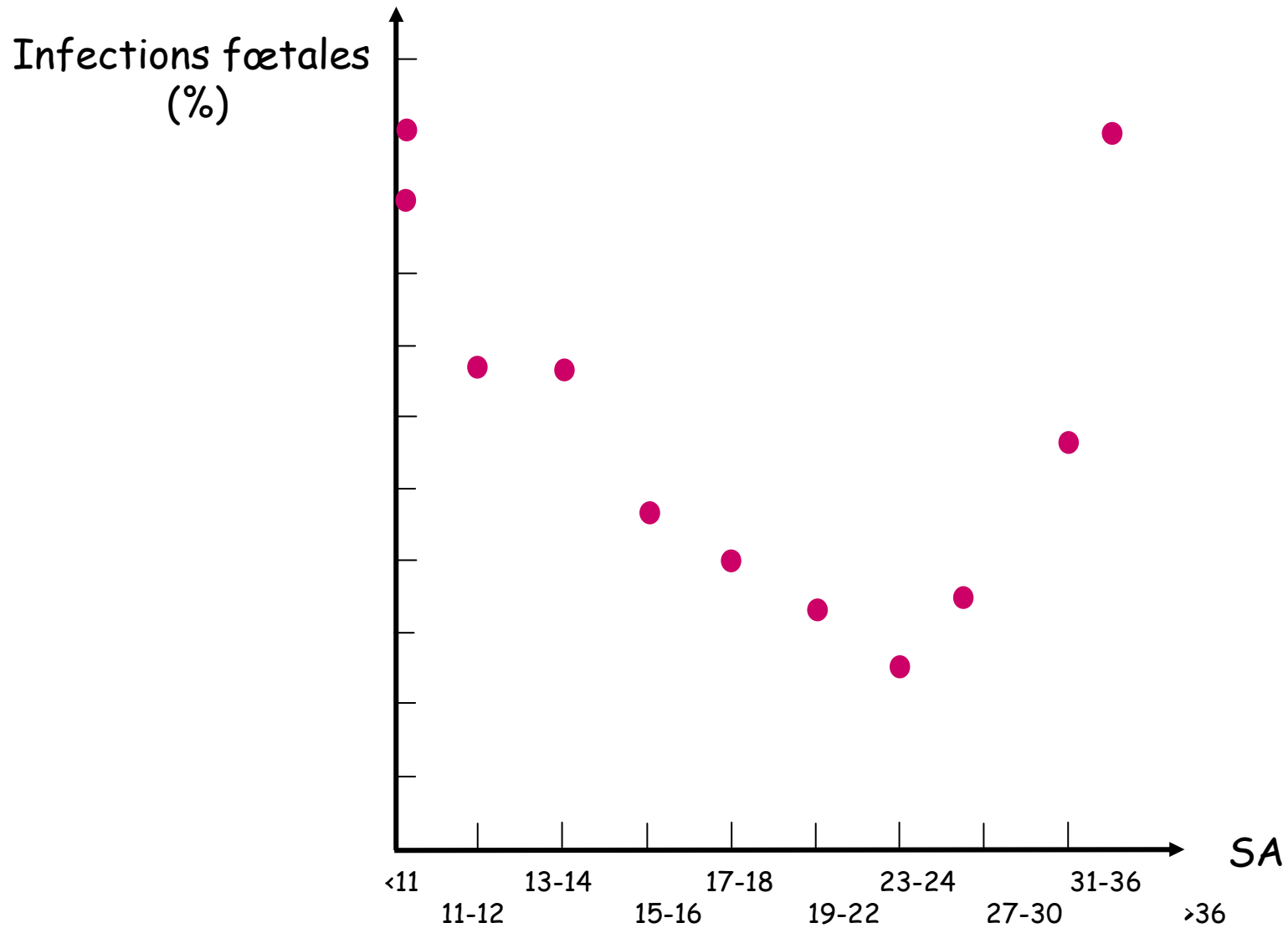


Nouvelles recommandations HAS Octobre 2009

Modalités de cette sérologie rubéole

- Détection des IgG spécifiques et non les IgM
- Une seule détermination si les IgG sont positives
- Une 2^{ème} détermination à 20 SA si les IgG sont négatives

Transmission materno-foetale



Manifestations cliniques

Anomalies

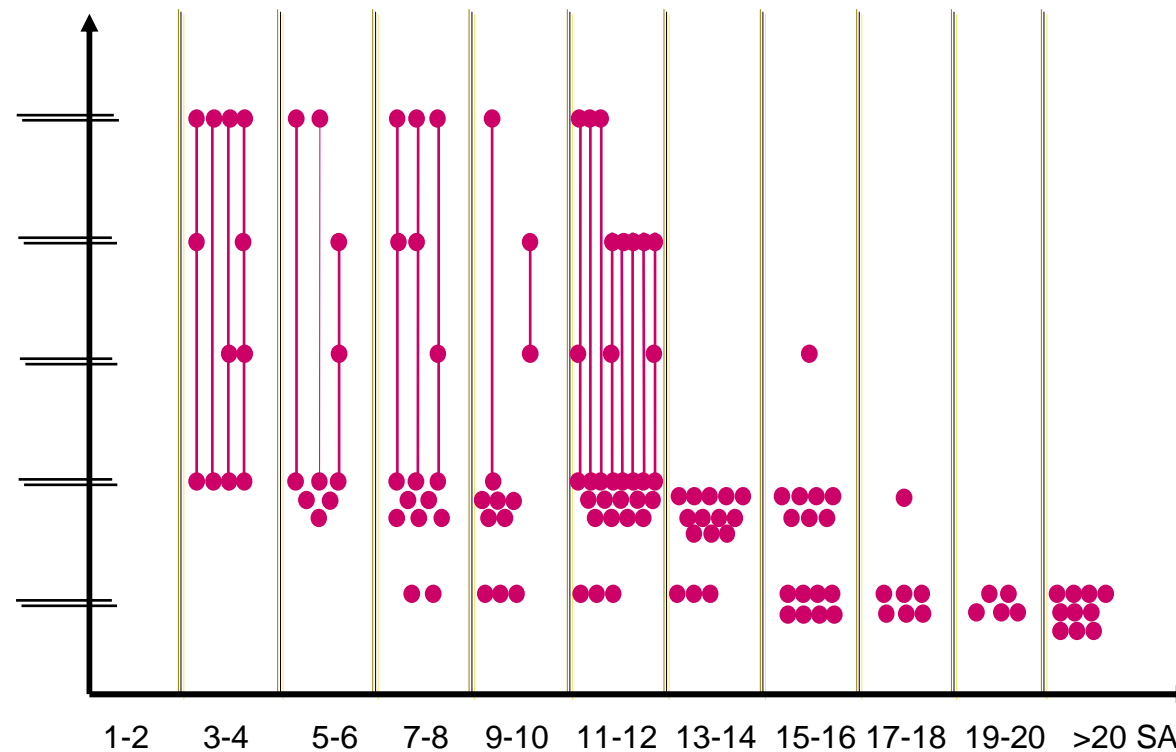
Cardiaques
N=14 (13%)

Oculaires
N=14 (13%)

Neurologiques
N=9 (8%)

Auditives
N=62 (58%)

Absence
d'anomalies
N=40 (37%)



Nouvelles recommandations HAS Octobre 2009

Modalités de cette sérologie rubéole

- Détection des IgG spécifiques et **non les IgM**
- Une seule détermination si les IgG sont positives
- Une 2^{ème} détermination à 20 SA si les IgG sont négatives

Présence d'IgM spécifiques

- Primo-infection récente
- Vaccination
- Réinfection (très exceptionnelle)
- Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire
- Réactions croisées

- Persistance des IgM

Risque de l'administration du vaccin à des femmes enceintes

COSTA RICA

- Campagne de vaccination nationale rubéole-rougeole, pour les hommes et les femmes (15-39 ans)
- **97 femmes** (<1 mois préconceptionnel - 3 mois post-conception) ont été **exposées** au vaccin
- **Aucun nouveau-né avec IgM positives et rubéole congénitale malformative**

Risque de l'administration du vaccin à des femmes enceintes

BRESIL

- 171 femmes enceintes exposées à la vaccination
- Prélèvements chez 149 nouveau-nés
- 10 IgM positives, aucune rubéole congénitale malformative

Stimulation non spécifique du système immunitaire

	Date	VCA IgG	VCA IgM	Anti-EBNA	HSV IgG	HSV IgM	CMV IgG	CMV IgM	Rubéole IgG	Rubéole IgM
Mère	28 Août	+	-	+	-	-	+	-	+	-
	22 Oct	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nouveau-né	25 Oct	/	/	/	+	+	/	/	/	/