

# Les infections ToRC : quoi de neuf en 2013 ?

L. GRANGEOT-KEROS<sup>1</sup>, O. PICONE<sup>2</sup>

## RÉSUMÉ

La toxoplasmose, la rubéole et l'infection à cytomégalovirus (CMV), connues sous l'acronyme ToRC restent, malheureusement, un problème d'actualité. La rubéole est en voie de disparition, grâce à la politique vaccinale instaurée en France. En revanche, la toxoplasmose et, surtout, l'infection à CMV constituent encore un problème de santé publique. Si la rubéole et la toxoplasmose sont des infections bien connues du personnel de santé et du grand public, il n'en est pas de même de l'infection à CMV. Cette situation pose des problèmes pour une prise en charge optimale de cette infection. L'amélioration des outils diagnostiques est indéniable, même si la standardisation des méthodes sérologiques est loin d'être optimale. La prévention de ces infections, que ce soit par la vaccination (rubéole) ou par des conseils hygiéno-diététiques (infection à CMV, toxoplasmose) permettent de réduire de façon significative le poids des infections congénitales consécutives à l'infection maternelle. En matière de traitement des femmes enceintes infectées, beaucoup reste à faire, notamment en ce qui concerne l'infection à CMV.

**MOTS-CLÉS :** infection à cytomégalovirus, rubéole, toxoplasmose, standardisation, avidité des IgG, prévention, traitement.

## I. - ÉPIDÉMIOLOGIE/CLINIQUE

### A) Infection à cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est la cause la plus fréquente des infections congénitales dans les pays développés. Approximativement, 1 % de tous les nouveau-nés naissent infectés par le CMV. Parmi ceux-ci, environ 10 % sont symptomatiques et à haut risque de développer des séquelles neuro-sensorielles : retard mental, déficits auditifs et visuels (1, 2). Parmi les nouveau-nés asymptomatiques, 5 à 10 % développeront une surdité progressive de degré variable (3). Bien que cette infection congénitale soit extrêmement fréquente, elle est largement méconnue dans la population générale ou chez les femmes enceintes, comme en témoignent des études faites aux États-Unis (8, 9) ou, beaucoup plus récemment, en France (10). Une enquête réalisée sur le territoire national (409 sages-femmes, 32 biologistes, 17 internes, 312 obstétriciens et 30 pédiatres interrogés) a également montré une insuffisance des connaissances du personnel de santé concernant cette infection (11).

Sur le plan clinique, de nombreuses publications font état du taux de transmission et des séquelles en fonction

du terme de la grossesse, mais peu rapportent des données sur de larges séries et peu également incluent les périodes péri- et pré-conceptionnelles (13-24). Récemment, Olivier Picone *et al.* (25) ont montré, sur une série de 238 femmes enceintes, que le taux de transmission évoluait de manière linéaire de la période pré-conceptionnelle (11 %, 2 mois à 3 semaines avant la conception) au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (46,15 %) ; le taux de transmission était de 19,2 % pendant la période péri-conceptionnelle (de 3 semaines avant à 3 semaines après la conception), de 27,9 % au 1<sup>er</sup> trimestre et de 37,1 % au 2<sup>ème</sup> trimestre (Figure 1). En ce qui concerne les conséquences cliniques, il est important de noter que, dans cette étude, parmi les nouveau-nés infectés, seule une fraction de ceux dont la mère avait acquis l'infection au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse était symptomatique à la naissance (Figure 2).

<sup>1</sup> Centre national des Infections rubéoleuses materno-fœtales, Laboratoire de Virologie, Hôpital Antoine Béclère, 92141 Clamart.

<sup>2</sup> Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Foch, 92120 Suresnes.

## B) Rubéole

Grâce à la politique vaccinale, le taux d'infections rubéoleuses maternelles et le taux d'infections congénitales ont chuté de façon significative au cours des vingt dernières années (Figure 3). En 2010, aucune rubéole congénitale malformative n'a été rapportée à l'Institut de Veille Sanitaire. Malgré ces données encourageantes, il convient de rester prudent. En effet, en 2011 et 2012, une épidémie de rubéole a sévi en Tunisie (26) et en Algérie. Du fait des échanges entre la France et les pays du Maghreb, le Centre National de Référence (CNR) des infections rubéoleuses materno-fœtales a observé une recrudescence des cas de rubéole pendant la grossesse et, conséquemment, a diagnostiqué un certain nombre d'infections congénitales (Tableau I). Cette situation est liée à une insuffisance de la couverture vaccinale, que ce soit dans les pays du Maghreb ou en France.

## C) Toxoplasmose

D'après les données du CNR toxoplasmose, 244 cas de toxoplasmose congénitale ont été enregistrés en 2011, en France (Figure 4). Douze grossesses ont été interrompues et 207 enfants sont nés infectés. Parmi ceux-ci, 189 (91,3 %) étaient asymptomatiques et 18 (8,7 %) symptomatiques (13 formes modérées et 5 formes sévères).

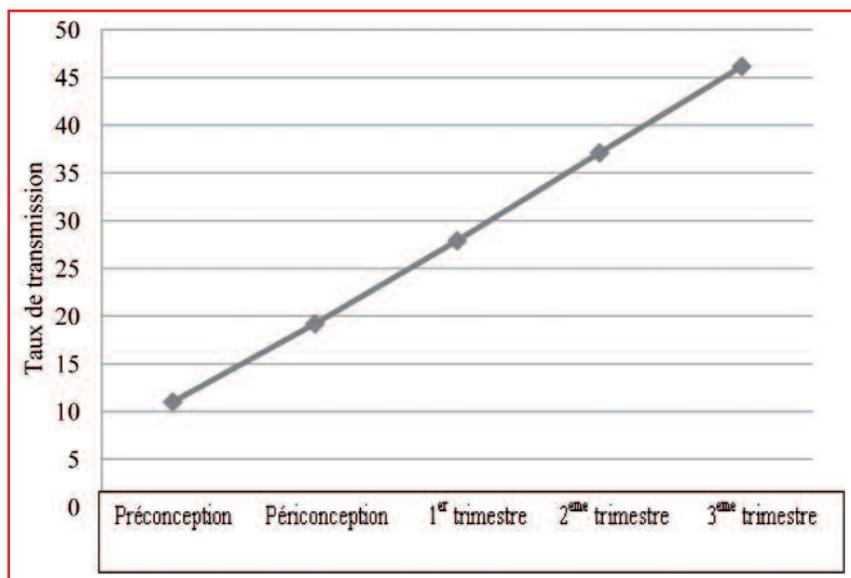


Fig. 1 - Taux de transmission de l'infection à CMV aux différents stades de la grossesse.

## II. - SÉROLOGIE

### A) But de la sérologie

#### 1) Détermination du statut immunitaire

Dans le cadre des infections ToRC, cette détermination est effectuée par la mise en évidence des IgG spécifiques. Concernant la rubéole, cette détermination doit être faite, de préférence, avant la grossesse, afin de vacciner les femmes qui seraient séronégatives. Pour ce qui est de l'infection à CMV, la détermination du statut immunitaire permet de

	Pré-conceptionnel	Péri-conceptionnel	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre
Nombre de femmes infectées par le CMV	34	80	71	38	14
Nombre de nouveau-nés infectés par le CMV	3	14	19	13	6
Anomalies échographiques liées au CMV	3	9	10	1	0
Interruptions de grossesse liées au CMV	3	7	7	0	0
Interruption de grossesse liée à autre cause	1	0	0	0	0
Fausse couche	1	0	0	0	0
Interruption volontaire de grossesse	0	0	0	0	0
Asymptomatiques à la naissance	0	7	9	13	6
Symptomatiques à la naissance	0	0	3	0	0

Fig. 2 - Conséquences cliniques de l'infection CMV en fonction du terme de la grossesse.

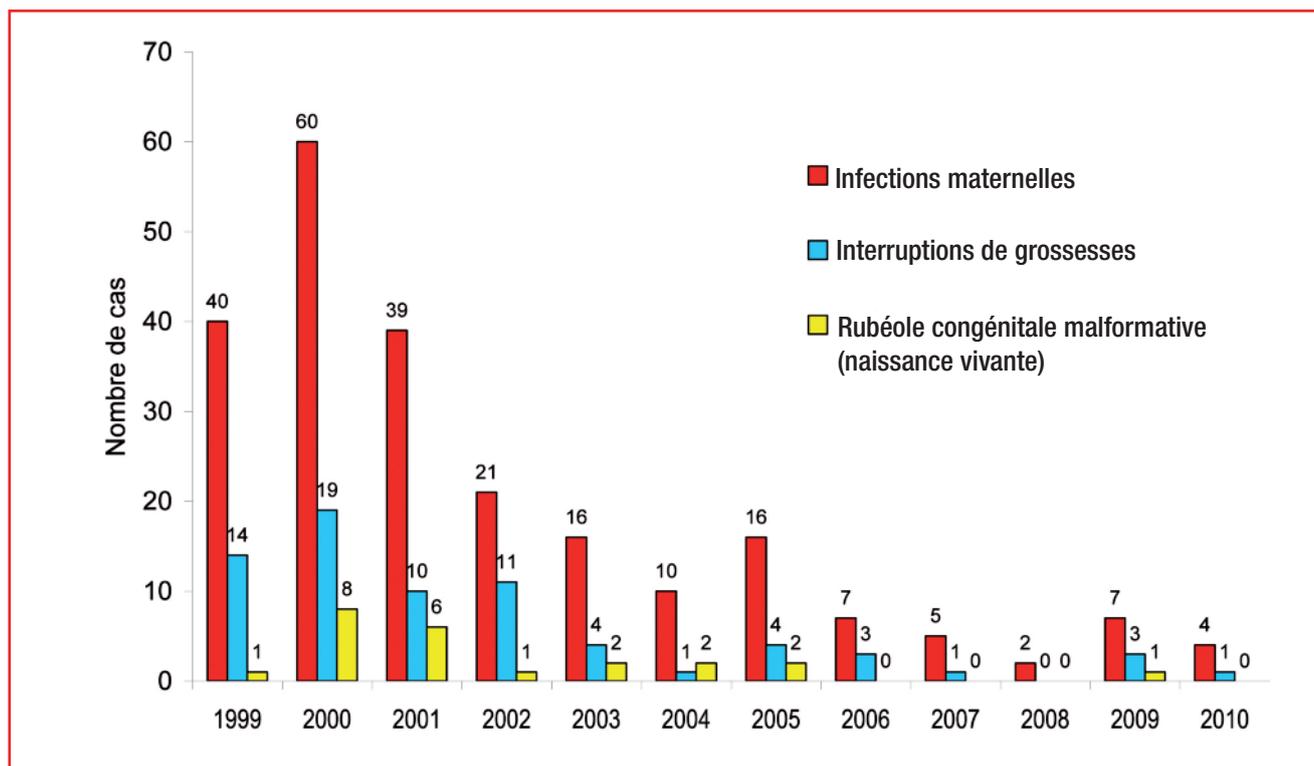


Fig. 3 - Nombre d'infections rubéoleuses pendant la grossesse, de rubéoles congénitales malformatives et d'interruptions médicales de grossesse liées à la rubéole en France, 1999 -2010 (figure reproduite avec l'autorisation de l'InVS).

Tableau I - Infections rubéoleuses materno-fœtales rapportées au Centre National de Référence des Infections rubéoleuses materno-fœtales (Hôpital Antoine Bécère) du 1<sup>er</sup> janvier 2011-30 juin 2012.

Cas	Lieu / origine possible	Éruption (É) / Contage (C)	Semaines d'aménorrhée	Infection du fœtus / nouveau-né	Issue de la grossesse
1	Voyage au Maghreb	É	4-5	Infecté	Mort fœtale <i>in utero</i>
2	Voyage au Maghreb	É	15-16	?	?
3	Paris	É	17	Non infecté	Accouchement
4	Bordeaux	Asymptomatique	9	?	Interruption médicale de grossesse
5	Rennes	?	?	Infecté	Rubéole congénitale malformative
6	Montpellier	É	16	Non infecté	?
7	Montpellier	É, C	12	?	Interruption médicale de grossesse
8	Montpellier	Asymptomatique	20	Retard de croissance intra-utérin	?
9	Montpellier	C (réinfection)	15	?	?
10	Voyage au Maghreb	É	13	Non infecté	?
11	Paris	?	14	Infecté	?
12	Paris	É	9	Infecté	Interruption médicale de grossesse
13	Morlaix	É	28	Non infecté	Accouchement
14	Paris	É	?	?	?
15	Paris	É	20	?	?

donner des conseils d'hygiène à toute femme qui aurait un projet de grossesse ou qui serait enceinte. Ces conseils peuvent s'appliquer aussi bien aux femmes séropositives qu'à celles qui sont séronégatives, en notant, toutefois que la primo-infection maternelle présente beaucoup plus de risques pour le fœtus que la réinfection/réactivation. Les conseils d'hygiène et de diététique s'appliquent également aux femmes enceintes dépourvues d'anticorps anti-toxoplasme.

## 2) Diagnostic d'une infection

En raison des difficultés du diagnostic direct, le diagnostic d'une infection repose essentiellement sur la mise en évidence des IgG et des IgM spécifiques. Chez la femme enceinte, seule la primo-infection est recherchée car les conséquences d'une infection secondaire sont, en général, faibles ou nulles. De plus, diagnostiquer une infection secondaire est très difficile, voire impossible.

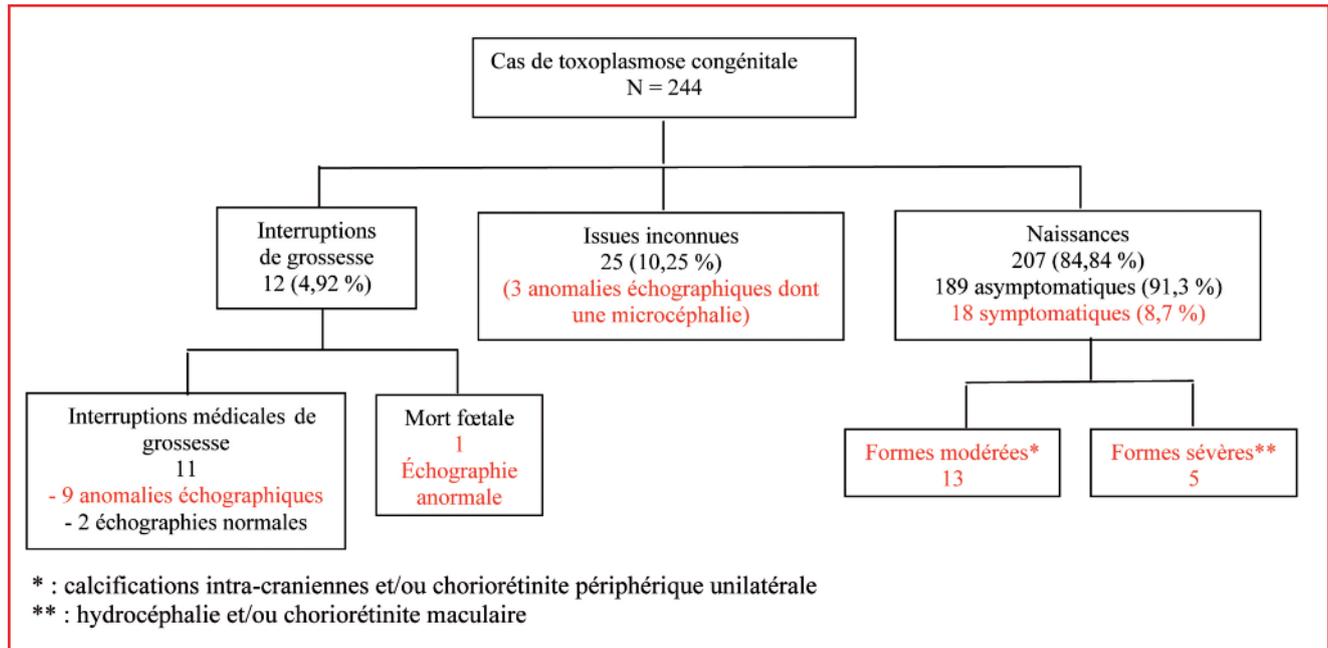


Fig. 4 - Toxoplasmose congénitale : données du Centre National de Référence de la Toxoplasmose - 2011.

Tableau II - Résultats de 3 contrôles de qualité (CQ) IgG rubéole de l'Association de Biologie Praticienne.

Techniques	Seuil UI/mL	IgG UI/mL Moyenne		
		CQ 1	CQ 2	CQ 3
ABBOTT Architect	10	46,9	44,8	21,6
ABBOTT AxSYM	10	76,7	75,7	44,5
BECKMAN Access/DXI	15	115	63,2	56,7
BIOMÉRIEUX Vidas	15	131,5	93,9	57,9
DIASORIN Liaison	11	117	31,2	62,3
ORTHO Vitros	10	326	49,3	143,3
ROCHE Cobas 6000/ Elecsys	10	383	255,8	89,9
SIEMENS Advia Centaur	10	> 500	110,8	180,7
SIEMENS Immulite	10	130	54,4	56

**Tableau III - Résultats de 2 contrôles de qualité (CQ) IgG toxoplasmose de l'Association de Biologie Praticienne.**

Techniques	Seuil UI/mL	IgG UI/mL Moyenne	
		CQ 1	CQ 2
ABBOTT Architect	3	66	17
ABBOTT AxSYM	3	166	28
BECKMAN Access/DXI	10,5	138	70
BIOMERIEUX Vidas	8	109	54
ROCHE Cobas 6000/ Elecsys	30	556	268
SIEMENS Advia Centaur	10	244	74

Concernant le diagnostic d'une infection congénitale, la mise en évidence des IgM spécifiques n'atteint une sensibilité suffisante chez le fœtus ou chez le nouveau-né, que pour l'infection rubéoleuse. Pour l'infection à CMV ou la toxoplasmose, l'absence d'IgM spécifiques dans le sang de cordon *in utero* ou à la naissance ne permet pas d'exclure une infection congénitale. En ce qui concerne l'infection à CMV, la recherche du virus, ou plus communément aujourd'hui, la recherche de l'ADN viral, dans le liquide amniotique, les urines ou la salive du nouveau-né, est la technique de choix.

### B) Détection des IgG spécifiques

Les IgG spécifiques sont recherchées, soit pour déterminer le statut immunitaire d'un individu, soit pour faire le diagnostic d'une infection.

Les techniques les plus couramment utilisées pour mettre en évidence ces IgG sont des techniques de type Elisa ou des techniques similaires (chimiluminescence).

Selon l'infection considérée, les résultats sont rendus, soit en Unités Arbitraires (UA) (infection à CMV), soit en Unités Internationales (UI) (rubéole, toxoplasmose). Il est logique de penser que, lorsque les résultats sont rendus en UI/mL, ceux-ci doivent être identiques, quelle que soit la technique utilisée. En fait, il n'en est rien, comme le montrent les résultats de différents contrôles de qualité (Association de Biologie Praticienne) effectués ces dernières années. Selon les techniques utilisées, l'analyse d'un même sérum peut donner des résultats variant du simple au décuple, bien que la majorité des techniques utilisent le même standard international pour leur calibration (Tableaux II et III). Cette situation est lourde de conséquences : dépendant de la technique utilisée, certaines femmes peuvent être considérées immunes ou non immunes. Par ailleurs, comme l'illustre le cas clinique rapporté dans l'encadré 1, il est impératif que les prélèvements itératifs soient analysés dans le même laboratoire avec la même technique. Est-ce que l'utilisation d'une technique de référence permettrait de résoudre les problèmes de discordances et, si oui, laquelle ? En ce qui

### Encadré 1 - Cas clinique de « fausse séroconversion ».

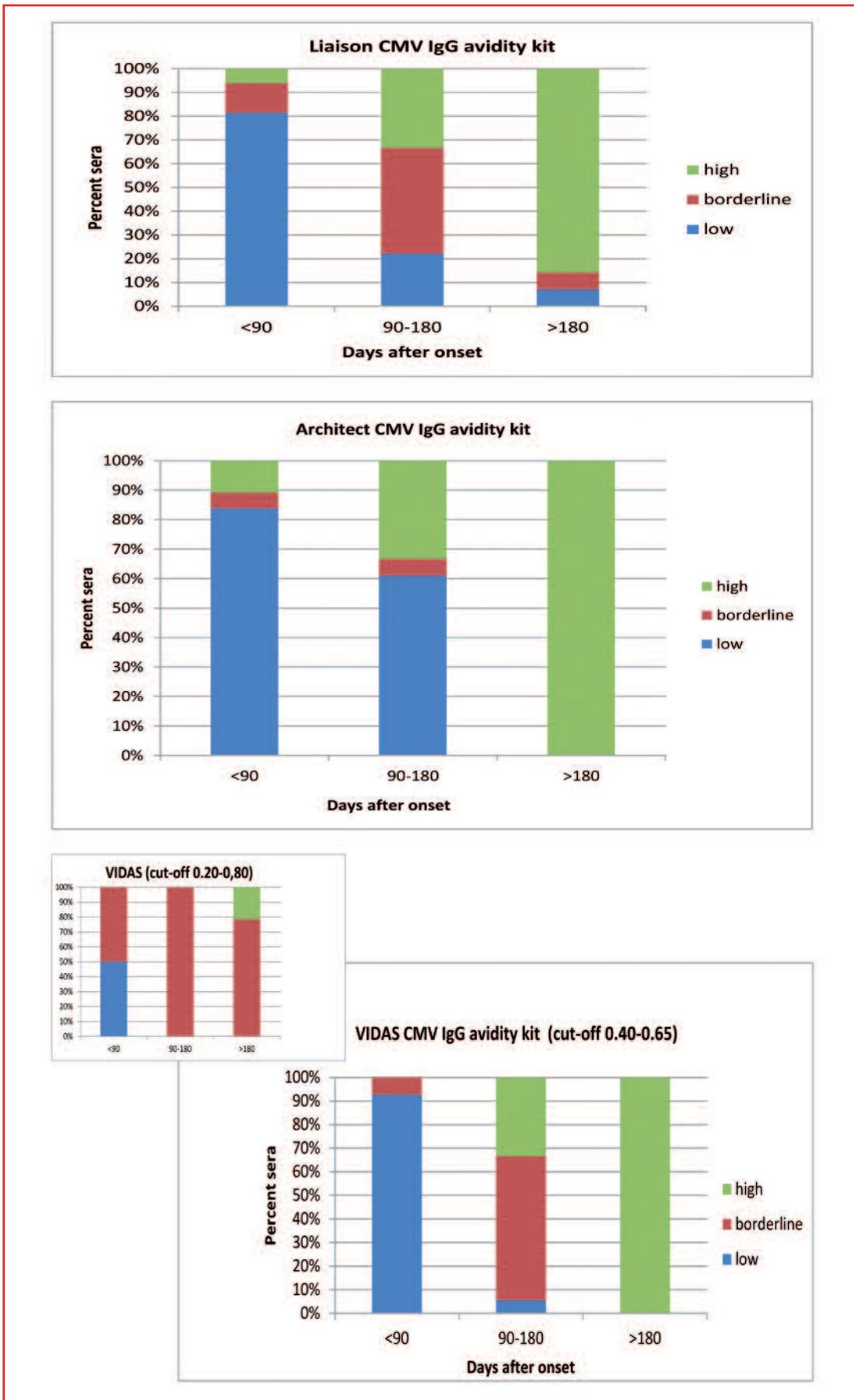
Madame L.

- Mai 2009, 1<sup>ère</sup> grossesse
  - Sérologie de rubéole, 30 juin, dans le laboratoire A : < 10 UI/mL (résultat négatif)
- Fausse couche, juillet 2009
  - Pas de vaccination
- 2<sup>ème</sup> grossesse, octobre 2009
  - Sérologie de la rubéole, 2 novembre, dans le laboratoire B : 10 UI/mL (résultat positif au seuil)
  - Sérologie de la rubéole, 10 décembre, dans le laboratoire C : 224 UI/mL [résultat positif (seuil : 10 UI/mL)]
- Prélèvement du 30 juin et du 10 décembre analysés postérieurement en parallèle dans le même laboratoire :
  - résultat du 30 juin : 10,5 UI/mL (seuil : 15 UI/mL)
  - résultat du 10 décembre : 11,7 UI/mL (seuil : 15 UI/mL)
- Renseignements obtenus postérieurement : vaccination rougeole-oreillons-rubéole en 1987 et en 2000

concerne la rubéole, la technique d'inhibition de l'hémagglutination a longtemps été considérée comme la technique de référence, mais celle-ci présente, en fait, des problèmes de spécificité et de sensibilité. Pour ce qui est de la toxoplasmose, le dye-test est, aujourd'hui, pratiquement abandonné, en raison des difficultés de réalisation de cette technique. Pour ces deux infections, le western-blot/immunoblot, technique spécifique et sensible, peut être utilisé comme technique de référence pour vérifier la spécificité d'une trousse de dépistage des IgG (27, 28, 29).

### C) Détection des IgM spécifiques

Ce sujet ayant fait l'objet de nombreuses publications, nous rappellerons seulement que les IgM peuvent être détectées, non seulement dans les primo-infections récentes, mais aussi, longtemps après le début d'une primo-infection (pendant plusieurs mois, voire plusieurs années), au cours des réinfections/réactivations, en raison de stimulations



**Fig. 5 -** Mesure de l'avidité des IgG anti-CMV : étude comparative des trousse Abbott Architect, Diasorin Liaison et Biomerieux Vidas (32) (avec la permission des auteurs).

polyclonales non spécifiques du système immunitaire ou, en raison de réactions croisées (30-31).

#### D) Mesure de l'avidité des IgG

L'avidité des IgG est la force de liaison entre un antigène multivalent et les IgG spécifiques correspondantes. Les résultats sont habituellement 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/réactivation, soit, encore, à une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.

L'indice d'avidité est fonction de l'ancienneté de l'infection, du patient testé, du micro-organisme en cause et, de la technique utilisée. Ce dernier paramètre est très important à considérer comme le montre, notamment, les différences de résultats observés pour l'infection à CMV (Figure 5) (32, 33, 34), la rubéole (35), et la toxoplasmose (36).

Il est important de noter que l'avidité ne peut être mesurée si la concentration des IgG spécifiques est trop faible.

### III. - PRÉVENTION

#### A) Infection à CMV

##### Vaccin

De très nombreux vaccins ont fait l'objet d'études. Ces vaccins sont composés soit de virus vivants atténués (souches AD 169, Towne), soit de sous-unités virales [glycoprotéine B (gB), pp65, vaccin ADN bivalent (gB, pp65), vaccin ADN trivalent (gB, pp65, IE1)...]. L'efficacité de ces vaccins est limitée (37). L'addition d'un complexe de 5 protéines (gH/gL/pUL128-131) jouant un rôle important dans l'infection virale, pourrait améliorer la réponse vaccinale (38, 39).

##### Conseils d'hygiène

Il est bien connu que les jeunes enfants sont fréquemment infectés par le CMV et que la femme enceinte séro-négative s'infecte très souvent *via* leurs sécrétions. Depuis le milieu des années 90, deux équipes ont particulièrement étudié l'impact des conseils d'hygiène sur la prévention de l'infection à CMV (40, 41). Ainsi, Vauloup-Fellous *et al.* ont montré que les conseils d'hygiène diminuaient de façon significative l'incidence de l'infection à CMV chez la femme enceinte (41).

#### B) Rubéole

##### Vaccin

Le vaccin contre la rubéole est un vaccin vivant atténué (souche RA 27/3). Il est remarquablement efficace puisque l'OMS considère qu'une seule dose est suffisante pour protéger à vie. Il est, cependant, très fragile, et doit

être transporté et conservé au froid (ne pas congeler !). Étant donné la nature du vaccin, le risque principal est son éventuel pouvoir tératogène s'il est administré pendant la grossesse. Si l'on combine les résultats de toutes les études observationnelles, aucune rubéole congénitale malformatrice n'a été détectée chez les enfants nés de femmes séro-négatives vaccinées pendant la grossesse (plus de 2 700 cas recensés par l'OMS) (42). Le risque est donc totalement théorique. Pour cette raison, s'il ne faut pas vacciner les femmes enceintes contre la rubéole (contraception recommandée après vaccination : 1 ou 2 mois selon les pays), une vaccination effectuée par inadvertance pendant la grossesse ne justifie pas son interruption.

#### C) Toxoplasmose

##### Conseils d'hygiène

En l'absence de vaccin, seuls les conseils hygiéno-diététiques permettent de réduire l'incidence de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Les mesures préconisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en 2005 ont été reprises dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en octobre 2009 (43).

### IV. - TRAITEMENT

#### A) Infection à CMV

Les traitements traditionnels de l'infection à CMV (ganciclovir, foscarnet) ne peuvent être administrés pendant la grossesse, en raison de leur toxicité chez la femme enceinte et de leur éventuel pouvoir tératogène. Deux traitements sont en cours d'étude, à savoir les gammaglobulines hyper-immunes et le valaciclovir.

##### Gammaglobulines hyper-immunes

Une première étude publiée par Nigro *et al.*, en 2005, tendait à démontrer que l'administration de gammaglobulines enrichies en anticorps anti-CMV diminuait, d'une part, la transmission du CMV de la mère au fœtus et, d'autre part, la gravité des anomalies chez l'enfant infecté (44). Cette étude a été très controversée. Depuis, plusieurs études ont été publiées avec des résultats encourageants (45, 46). De larges études randomisées, actuellement en cours, sont nécessaires pour conclure.

##### Valaciclovir

Des études préliminaires ont montré que l'administration de valaciclovir pendant la grossesse, en cas d'infection foetale, permettait de réduire la charge virale dans le sang foetal (47). Étant donné qu'il existe un lien entre la charge virale et la gravité de l'infection foetale, cette observation permet de penser que l'administration de valaciclovir, médicament non toxique pour la femme enceinte et pour le fœtus, pourrait avoir un effet bénéfique chez le fœtus infecté. Des études complémentaires sont nécessaires pour conforter cette hypothèse.

## B) Rubéole

Aucun traitement anti-viral n'a démontré une efficacité quelconque vis-à-vis de l'infection rubéoleuse. Cependant, récemment, une glycoprotéine oligodendrocytaire a été identifiée comme récepteur du virus de la rubéole (48). Les auteurs de la publication suggèrent que le blocage de ce récepteur par un anticorps pourrait être une stratégie d'intervention dans l'infection rubéoleuse.

## C) Toxoplasmose

En France, toute toxoplasmose dépistée pendant la grossesse est traitée, en première intention, par la spiramycine dans le but de diminuer la transmission du toxoplasme de la mère au fœtus. Le problème est qu'aucune étude randomisée contrôlée n'a été mise en place et n'a permis de prouver l'efficacité de la spiramycine. Devant l'incertitude concernant l'efficacité de ce traitement préventif, un essai sans groupe placebo a été mis en place au niveau national en tenant compte des difficultés prévisibles d'un essai contre placebo en termes d'acceptabilité. L'objectif principal de l'étude Toxogest est de déterminer si un traitement prénatal par l'association pyriméthamine-sulfadiazine est plus efficace que la spiramycine, sur la réduction du taux de transmission materno-fœtale de l'infection par *Toxoplasma gondii*.

En cas d'infection fœtale prouvée, et en l'absence d'interruption de grossesse, le traitement de la mère s'impose par l'association pyriméthamine-sulfadiazine.

## V. - CONCLUSION

De grands progrès ont été réalisés au cours de la dernière décennie pour la prise en charge des infections ToRC pendant la grossesse. Des études épidémiologiques, ainsi que de nombreuses études cliniques, ont permis de mieux connaître les conséquences de ces infections sur le fœtus, le nouveau-né et l'enfant au cours de son développement. De la même façon, la prise en charge de ces infections au laboratoire s'est considérablement améliorée, même s'il reste des problèmes, notamment en matière de standardisation des méthodes sérologiques. La prévention, qu'elle soit vaccinale ou basée sur le respect des conseils hygiéno-diététiques, continue à jouer un rôle de premier plan pour limiter l'incidence de ces infections pendant la grossesse. Au niveau des traitements, il reste beaucoup à faire, même si des résultats encourageants ont été obtenus avec de nouvelles approches thérapeutiques, en ce qui concerne l'infection à CMV.

### Déclaration de conflits d'intérêts :

Nous déclarons avoir réalisé les évaluations de la trousse Vidas bioMérieux concernant la mesure de l'avidité des IgG CMV.

L. Grangeot-Keros est également consultant chez bioMérieux pour les infections de la femme enceinte.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Gibson C, MacLennan A, Goldwater P, Haan E, Priest K, Dekker G. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ* 2006 ; **332** : 76-80.
- (2) Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007 ; **17** : 355-63.
- (3) Dobbins JG, Stewart JA, Demmler G. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992 ; **41** : 35-9.
- (4) Boppana SB, Fowler K, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999 ; **104** : 55-60.
- (5) Fowler K, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992 ; **326** : 663-7.
- (6) Demmler G. Infectious Diseases Society of America and Centres for Disease Control: summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991 ; **13** : 315-29.
- (7) Ross DS, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ. Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: results from the 2005 HealthStyles survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2008 ; **17** : 849-58.
- (8) Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol* 2009 ; **46** (Suppl. 4) : S6-10.
- (9) Jeon J, Victor M, Adler SP, Arwady A, Demmler G, Fowler K, et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006 ; 2006 : 80383.
- (10) Cordier AG, Guittou S, Vauloup-Fellou C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Benachi A, Picone O. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. *J Clin Virol* 2012 ; **53** : 332-7.
- (11) Cordier AG, Guittou S, Vauloup-Fellou C, Grangeot-Keros L, Benachi A, Picone O. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. *J Clin Virol* 2012 ; **55** : 158-63.
- (12) Bodeux M, Kabamba-Mukadi B, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P. Human cytomegalovirus *in utero* transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol* 2010 ; **47** : 201-2.
- (13) Bodeux M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999 ; **93** : 658-60.
- (14) Bodeux M, Van Ranst M, Bernard P, Hubinont C, Goubau P. Anticytomegalovirus IgG avidity in pregnancy: a 2-year prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2002 ; **17** : 362-6.
- (15) Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011 ; **52** : 244-6.
- (16) Feldman B, Yimon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. PREGESTATIONAL, PERICONCEPTIONAL, AND GESTATIONAL PRIMARY MATERNAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: PRENATAL DIAGNOSIS IN 508 PREGNANCIES. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; **205** : 342 e1-6.
- (17) Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Cena C, Arossa A, Montanari L, Rognoni V, Spinillo A, Germa G. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol* 2011 ; **50** : 303-7.
- (18) Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000 ; **95** : 881-8.
- (19) Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 2008 ; **115** : 830-5.
- (20) Daiminger A, Bader U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *Br J Obstet Gynaecol* 2005 ; **112** : 166-72.

- (21) Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptual and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002; **186**: 553-7.
- (22) Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptual primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection. *J Infect Dis* 2006; **193**: 783-7.
- (23) Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection: on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. *Scand J Infect Dis* 1983; **15**: 129-38.
- (24) Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; **35**: 216-20.
- (25) Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guittou S, Senat MV, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 Cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Présenté au 4th Congenital CMV Conference, 14th International CMV/BetaHerpesvirus workshop. San Francisco, October-November 2012.
- (26) Chabchoub I, Mejdoub I, Maalej B, Abid D, Aloulou H, Kamoun T, Kamoun S, Karray H, Hachicha M. Congenital rubella still exists in Tunisia. *Arch Pediatr* 2011; **18**: 1191-5.
- (27) Khammari I, Saghrouni F, Bougmiza I, Gheith S, Ben Abdejlil J, Yaacoub A, Boukadida J, Babba H, Ben Saïd M. Evaluation of the immunoblotting for the detection of immunoglobulin G Toxoplasma antibodies in immunocompetent patients. *Pathol Biol* 2012; **60**: 160-5.
- (28) Dimech W, Arachchi N, Cai J, Sahin T, Wilson K. Investigation into low-level anti-rubella IgG results reported by commercial immunoassays. *Clin Vaccine Immunol* 2012 Dec 19. [Epub ahead of print].
- (29) Rajasekariah H, Scott G, Robertson PW, Rawlinson WD. Improving diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women using immunoblots. *J Med Virol* 2013; **85**: 315-9.
- (30) Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Rubéole. *EMC - Obstétrique/Gynécologie* 2013; **0** (0) :1-7 [Article 5-018-A-50].
- (31) Villard O, Jung-Etienne J, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houzé S, Paris L, Pelloux H, Villena I, Candolfi E, et le Réseau du Centre National de Référence de la toxoplasmose. *Feuillets de Biologie* 2011; VOL LII N° **298**: 43-9.
- (32) Vauloup-Fellous C, Berth M, Grangeot-Keros L. maturation of CMV-IgG avidity following CMV seroconversion: an analysis of three commonly used assays. 4th Congenital CMV Conference, 14th International CMV/BetaHerpesvirus workshop. San Francisco, October-November 2012.
- (33) Revello MG, Genini E, Gorini G, Klersy C, Piralla A, Gerna G. Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. *J Clin Virol* 2010; **48**: 255-9.
- (34) Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua JM, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS(®) cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: Determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *J Clin Virol* 2013; **56**: 118-23.
- (35) Mubareka S, Richards H, Gray M, Tipples GA. Evaluation of commercial rubella immunoglobulin G avidity assays. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 231-3.
- (36) Villard O, Breit L, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houzé S, Paris L, Pelloux H, Villena I, Candolfi E. Comparison of four commercially available avidity tests for Toxoplasma-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2012 Dec 12. [Epub ahead of print].
- (37) Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, Corey L, Hill J, Davis E, Flanagan C, Cloud G. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1191-9.
- (38) Genini E, Percivalle E, Sarasini A, Revello MG, Baldanti F, Gerna G. Serum antibody response to the gH/gL/pUL128-131 five-protein complex of human cytomegalovirus (HCMV) in primary and reactivated HCMV infections. *J Clin Virol* 2011; **52**: 113-8.
- (39) Fouts AE, Chan P, Stephan JP, Vandlen R, Feierbach B. Antibodies against the gH/gL/UL128/UL130/UL131 complex comprise the majority of the anti-cytomegalovirus (anti-CMV) neutralizing antibody response in CMV hyperimmune globulin. *J Virol* 2012; **86**: 7444-7.
- (40) Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 240-6.
- (41) Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009; **46** Suppl 4: S49-53.
- (42) Rubella vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire. 15 July 2011, 86th year/15 juillet 2011, 86e année. No. 29, 2011, 86, 301-316. <http://www.who.int/wer>
- (43) Haute Autorité de Santé : Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. In: Recommandations en santé publique. Saint Denis La Plaine, 2009.
- (44) Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1350-62.
- (45) Nigro G, Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, Di Renzo GC. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy-a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 2012; **205**: 215-27.
- (46) Polilli E, Parruti G, D'Arcangelo F, Tracanna E, Clerico L, Savini V, D'Antonio F, Rosati M, Manzoli L, D'Antonio D, Nigro G. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of standard intravenous immunoglobulins in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *Clin Vaccine Immunol* 2012; **19**: 1991-3.
- (47) Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intra-uterine cytomegalovirus infection. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; **114**: 1113-21.
- (48) Cong H, Jiang Y, Tien P. Identification of the myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cellular receptor for rubella virus. *J Virol* 2011; **85**: 11038-47.