

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

SEROLOGIE ANTI-RUBEOLIQUE ET
GROSSESSE :
INDICATIONS, TECHNIQUES ET INTERPRETATION.

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du titre de

Docteur en pharmacie

Rédigée par :

- **SAIAH Meriem.**
- **SAF SAFI Romeissa.**

Jury d'évaluation:

- **Présidente : Pr MANSEUR.F**
- **Examinatrice : Dr AZROU.S**
- **Examinatrice : Dr OUCIF.G**
- **Promotrice : Pr OUKID.S**

Maitre de conférences A en gynécologie-Obstétrique
Maitre assistante en Microbiologie
Maitre assistante en Microbiologie
Maitre de conférences A en Microbiologie

Session : Juillet 2021

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB -BLIDA1-



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

SEROLOGIE ANTI-RUBEOLIQUE ET
GROSSESSE :
TECHNIQUES, INDICATIONS ET INTERPRETATION.

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du titre de
Docteur en pharmacie

Rédigée par :

- *SAIAH Meriem*
- *SAF SAFI Romeissà*

Jury d'évaluation:

Présidente : Pr MANSEUR.F
Examinatrice : Dr AZROU.S
Examinatrice : Dr OUCIF.G
Promotrice : Pr OUKID.S

Maitre de conférences A en Gynécologie-Obstétrique
Maitre assistante en Microbiologie
Maitre assistante en Microbiologie
Maitre de conférences A en microbiologie

Session : Juillet 2021

Tables des matières :

REMERCIEMENTS.....	VII
DEDICACES.....	VIII
Liste des abréviations.....	IX
Liste des tableaux.....	XII
Liste des figures.....	XIII
INTRODUCTION :.....	
I. HISTORIQUE :	1
II. VIRUS DE LA RUBEOLE :.....	1
II.1 Taxonomie et structure virale :.....	1
II.2 Propriétés du virus :.....	3
II.2.1 Propriétés physico-chimique :.....	3
II.2.2 Caractères culturels :.....	3
II.2.3 Propriétés antigéniques :.....	3
II.3 Multiplication du virus :.....	3
III. EPIDEMIOLOGIE :	6
III.1 Réservoir :	6
III.2 Mode de transmission :.....	6
III.2.1 Transmission Horizontale :.....	6
III.2.2 Transmission Verticale :.....	6
III.2.3 Transmission indirecte :	6
III.3 Situation épidémiologique :.....	7
IV. PATHOGENIE :.....	7
IV.1 Rubéole enfant – adulte :.....	7
IV.2 Rubéole congénitale :	8
IV.3 La réinfection rubéolique :	10
V. IMMUNITE ANTI RUBEOLIQUE :.....	11
V.1 Primo-infection :.....	11
V.1.1 Réponse immunitaire humorale :.....	11
V.1.2 Réponse immunitaire cellulaire :.....	12
V.1.3 Réponse immunitaire locale :.....	12
V.2 Réinfection :	12
VI. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION RUBEOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE :	13
VI.1 Diagnostic directe :.....	13
VI.1.1 Prélèvement :.....	13
VI.1.2 Méthode :.....	13

VI.2	Diagnostic indirecte.....	13
VI.2.1	Prélèvement :.....	13
VI.2.2	Méthode :.....	14
VII.	DIAGNOSTIC DE L'INFECTION CONGENITALE :.....	14
VIII.	INDICATION DE LA SEROLOGIE ANTI-RUBEIOLIQUE :.....	15
VIII.1	Détermination du statut immunitaire	15
VIII.2	Notion de Contage :.....	15
VIII.3	Signes cliniques évocateurs.....	15
VIII.4	Dépistage d'anomalies échographiques compatibles avec une fœtopathie rubéolique :.....	16
VIII.5	Diagnostic de l'infection congénitale :.....	16
VIII.5.1	Diagnostic prénatal de l'infection fœtale :	16
VIII.5.2	Diagnostic post natal de l'infection congénitale:	16
IX.	TECHNIQUE DE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE :.....	17
IX.1	Technique immuno-enzymatique (ELISA=Enzyme Linked Immunosorbent Assay):	17
IX.1.1	Principe :.....	17
IX.1.2	Avantages de cette technique:	17
IX.2	Technique immunoenzymatique liée à la fluorescence ELFA :.....	17
IX.2.1	Principe :.....	17
IX.3	Technique ImmunoEnzymatique Microparticulaire MEIA :	19
IX.3.1	Principe biologique de la méthode :	19
IX.4	l'immuno-empreinte (Western-blot):.....	20
IX.4.1	Principe :.....	20
IX.4.2	Avantages :	20
IX.4.3	Inconvénients :	20
IX.5	Technique d'agglutination sur latex :	20
IX.6	Inhibition de l'hémagglutination (IHA):	21
IX.6.1	Principe :.....	21
IX.6.2	Avantages et Inconvénients :.....	21
IX.7	Tests de confirmation :	22
IX.8	La mesure de l'avidité des IgG :.....	23
IX.9	Hémolyse radiale sur gel :	23
X.	INTERPRETATION DES RESULTATS DE LA SEROLOGIE ANTI-RUBEOLIQUE :	24
X.1	Infection maternelle :.....	24
X.1.1	Détermination de statut immunitaire :.....	24
	Lors d'un Dépistage biologique systémique :	24
X.1.2	Résultats d'un dépistage effectué lors une notion de contage :	27
X.1.3	Sines cliniques évocatrices chez la femme enceinte :	30

X.2	Différence de réponse immunitaire entre le vaccin et l'infection naturelle :	31
X.3	Infection congénitale :	31
X.3.1	Résultats de diagnostic prénatal :	31
XI.	VACCINATION ANTIRUBEOLE :	34
XI.1	Objectif de la vaccination :	34
XI.2	Vaccins disponibles :	34
XI.2.1	Souches vaccinales :	34
XI.2.2	Dosage et voie d'administration :	35
XI.2.3	Combinaisons vaccinales :	36
XI.3	Efficacité :	37
XI.4	Sécurité :	37
XI.5	Indications :	37
XI.6	Contre-indication et précaution d'emploi :	38
XI.7	Vaccination et grossesse :	38
XI.8	Immunogénicité :	39
XI.9	Calendrier vaccinal Algérien :	39
XII.	PRISE EN CHARGE CLINIQUE :	40
	CONCLUSION :	41
	BIBLIOGRAPHIE :	42

REMERCEMENTS

*Au terme de la rédaction de ce mémoire, c'est un devoir agréable
D'exprimer en quelques lignes la reconnaissance que nous devons à tous ceux qui ont
contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ici nos vifs
respects et nos profondes gratitude.*

*On remercie DIEU le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, et la
volonté d'entamer et de finir ce mémoire.*

A notre Maître et encadreur de ce mémoire de fin d'études

Pr S. OUKID

*Maître de conférences A en Microbiologie
Service de Laboratoire Centrale-CHU de Douera*

*Votre gentillesse, amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et
Professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.*

Nos vifs remerciements vont également pour les membres du jury

*Professeur MANSOUR, F maître de conférences A en gynécologie-obstétrique qui nous
a fait l'honneur de présider notre jury.*

*Nous remercions aussi très vivement, Docteur AZROU. S Maître assistante en
microbiologie, et Docteur OUCIF. G Maître assistante en microbiologie de nous faire
l'honneur d'examiner ce modeste travail et faire partie de ce jury.*

*On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb
Blida-1 Département de PHARMACIE et les intervenants professionnels responsables
de notre formation.*

*Nous remercions aussi Dr BERKANE. S pour sa gentillesse et son aide
considérable.*

*On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos très chères familles, qui
nous ont soutenus tout au long de nos années d'études.*

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...Je dédie cette Thèse...

*A la plus belle personne que dieu a créée sur terre
A cette source de tendresse, de patience, d'amour, de générosité
A la personne qui m'a donné vie
A ma maman d'amour **BENKOUAR Bahia** .*

*A mon pilier, mon exemple, mon repère et mon guide
A la personne qui m'a toujours compris, soutenu
A la personne qui était toujours là pour moi afin de me guider, et me suivre
A mon model, a mon papa adoré **SAIAH Foudil** .*

Les deux personnes qui m'ont toujours su nous combler d'amour et de tendresse, le support dans mes moments difficiles, le soutien moral.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, mon amour éternel, ma considération pour tous les sacrifices que vous avez consentit juste pour mon bien être et celui de mes sœurs
Merci d'être là. Puisse dieu le tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.*

*Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté.
A mes sœurs **Amina** et **Khadjija** ,vous avez toujours cru en moi et étaient là pour moi ; M'ont soutenue et encouragée. Je leurs souhaite tout le bonheur du monde et la réussite.*

*Au mémoire de ma chère tante **BENKOUAR Fethia** que Dieu ait pitié de vous et que vos revenus soient généreux, vous resterez toujours dans mon mémoire .*

*A Mes chères Grandes Mères, A Mes chères tantes (**Hafidha, Nacera** et **khadidja**),oncles, cousins et cousines,
A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, sans oublier mon binôme Romeissaà, on a partagé des moments inoubliables pendant ce travail.*

A tous mes enseignants de primaires, moyens, secondaires et universitaires qui m'ont aidé à tracé le chemin de réussite.

Enfin, à toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

MERJEM

DEDICACES

Louages à Dieu le tout puissant qui a

Eclairé mon chemin .

Je dédie ce travail :

*A ma Chère Mère **Rabia***

*A mon Père **Abdelkrim***

Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines

M'ont permis de vivre ce jour.

*A ma chère grand-mère **Fatma**, source de vie, d'amour*

Et d'affection

A mes Frères :

Younes, mohamed djamel el din ,

*A ma sœur **Meriem** et ses enfants :*

***Loukmane et Iyade** , source de joie et de bonheur*

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé.

A vous cher lecteur

ROMEISSAA

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

BHK21 : cellules de rein de hamster.

CD4+ : Cluster of Différentiation 4.

CNR : Centre national de référence.

E1 : Hémagglutinine.

ECP: Effet Cytopathogène.

ELFA : Enzyme linked fluorescent Assay .

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay.

HAS : Haute Autorité de santé .

HA : Antigène Hémagglutinant.

HIV : Humann Immunodeficiency Virus.

IgA : Immunoglobuline A.

IgG : Immunoglobuline G .

IgM : Immunoglobuline M.

IHA : Inhibition d'hémagglutination.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

LA : liquide amniotique.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

MIEA : Dosage immunoenzymatique à microparticules.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

RK13 : Lignée continue de cellules Rénale du lapin.

RO : Rubéole-Oreillon.

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole.

RR : Rougeole-Rubéole.

RT-PCR : Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction..

SA : Semaine d'Aménorrhée.

SIRC : Lignée continue de cellules de la corné du lapin.

SRC : Syndrome de rubéole congénitale

UV : Ultra- violets.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Liste des tableaux

Tableau 1: Fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle pendant la grossesse	9
Tableau 2: Interprétation de l'indice d'avidité des IgG dans l'infection rubéolique	30
Tableau 3 : Fréquence des doses de vaccin selon l'Age	36
Tableau 4: Calendrier vaccinal appliqué en Algérie de 2018	Error! Bookmark not defined.

Liste des figures

Figure 1: Structure de virus de la rubéole	2
Figure 2 : Cycle de multiplication de virus de la rubéole	5
Figure 3 : Histoire naturelle de la rubéole	8
Figure 4 : Evolution des anticorps lors de la réinfection rubéolique	10
Figure 5 : Cinétique des anticorps anti-rubéolique au cours de l'infection	11
Figure 6 : Automate mini VIDAS ®biomérieux France	18
Figure 7 : Automate AxSYM (Abbot®USA)	19
Figure 8 : Principe de technique de l'inhibition de l'hémagglutination	21
Figure 9 : Technique d'inhibition de l'hémagglutination	22
Figure 10 : Arbre décisionnel. Conduite à tenir et interprétation des résultats en cas de dépistage systématique des IgG rubéolique au cours de la grossesse	26
Figure 11 : Arbre décisionnel .Conduite à tenir et interprétation des résultats en cas de dépistage de l'infection rubéolique après contage récent (< 15 jours)	28
Figure 12 : Arbre décisionnel .Conduite a tenir et interprétation des résultats en cas de dépistage de l'infection rubéolique après un contage tardif (> 15 jours).....	29
Figure 13 : Arbre décisionnel .Diagnostic anténatale de l'infection rubéolique congénitale.....	33

INTRODUCTION :

Plusieurs virus peuvent être transmis pendant la grossesse, et être à l'origine (selon l'agent responsable et la période de contamination) : d'un avortement spontané, d'une embryopathie (malformation congénitale), de pathologies fœtales, d'atteintes du nouveau-né (naissance d'un enfant mort-né ou maladie néonatale clinique). Parmi les principaux virus responsables d'infections acquises in utero : le virus de la rubéole [1].

L'infection par le virus de la rubéole provoque généralement des symptômes bénins de fièvre et d'éruption cutanée chez les enfants et les adultes [2]. Cependant, elle 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 [3].

La rubéole fut la première pathologie infectieuse reconnue comme responsable d'embryo-fœtopathies.[4] connue sous le nom de syndrome de rubéole congénitale (SRC) évitable par la vaccination[2].

Chez une femme, il est impératif de savoir si elle est enceinte et quel est le terme de la grossesse. Existe-t-il une notion de contage, d'éruption rubéoliforme ? Un premier sérodiagnostic a-t-il déjà été effectué dans un autre laboratoire, à quelle date et quels en sont les résultats ? Chez tous , il faut savoir s'il existe une notion de vaccination antirubéolique et , si oui , à quelle date ? [5].

Le diagnostic d'une infection rubéoleuse repose essentiellement sur la sérologie. Les signes cliniques sont, en effet, inconstamment présents et peu spécifiques. Par ailleurs, la rubéole étant devenue une infection très rare, peu de cliniciens pensent à cette infection lorsqu'il observent une éruption [6].

L'objectif principale de cette étude bibliographique est de détailler les techniques, les indications et interprétation de la sérologie anti-rubéolique pendant la grossesse.

I. HISTORIQUE :

La rubéole a été décrite au milieu du XVIII^e siècle par des médecins allemands, mais c'est en 1941 que Norman Gregg, un ophtalmologiste australien, a établi un lien entre la survenue de cataractes congénitales et une épidémie de rubéole chez des femmes en début de grossesse, montrant ainsi le caractère tératogène du virus.

Le médecin et le chimiste Friedrich Hoffmann ont effectué la première description clinique de la rubéole en 1740, qui a été confirmée par deux médecins allemands De Bergen en 1752 et Orlov en 1758 [7,8,9].

- En 1866 : Henry Veale, un chirurgien royal anglais d'artillerie, a décrit une manifestation en Inde. Il a inventé le nom « rubéole » (du Latin, voulant dire « peu rouge »).
- En 1881 : le Congrès International du Médicament à Londres a identifié formellement la rubéole comme entité individuelle.
- 1962: le virus est isolé en culture cellulaire par 2 équipes scientifiques américaines indépendantes : Parkman, Buesher et Artenstein à Washington, et Weller et Neva à Boston.
- 1964: grande épidémie aux Etats Unis: 12.5 millions de rubéole post natale avec 20 000 enfants malformés et 11 000 morts fœtales.
- 1965: identification de l'hémagglutinine (E1) et première souche de vaccin développée aux Etats Unis. En 1969 un vaccin atténué sous tension de virus a été qualifié.
- Au début des années 70, un triple de vaccin atténué contre : la rougeole, les oreillons et le virus de la rubéole (ROR) a été introduit. En 1983, le vaccin est recommandé pour les enfants à partir de 12 mois [10].

En Algérie , Ce vaccin est recommandé dans le calendrier vaccinal depuis 2014 et appliquée à partir du 2016 [11].

II. VIRUS DE LA RUBEOLE :

II.1 Taxonomie et structure virale :

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Rubivirus* dont il est le seul membre [3,12].

Cette dernière tient son nom de l'enveloppe très ajustée qui entoure les virions ; elle contient 02 genres : le genre **Alphavirus** transmis par les arthropodes et le genre **Rubivirus**.

Le virus de la rubéole est similaire, sur le plan physico-chimique, aux autres membres de sa famille mais n'est pas lié sérologiquement. Il n'a pas d'hôte invertébré (une caractéristique de tous les **Alphavirus**) et l'homme est le seul hôte connu des vertébrés [13].

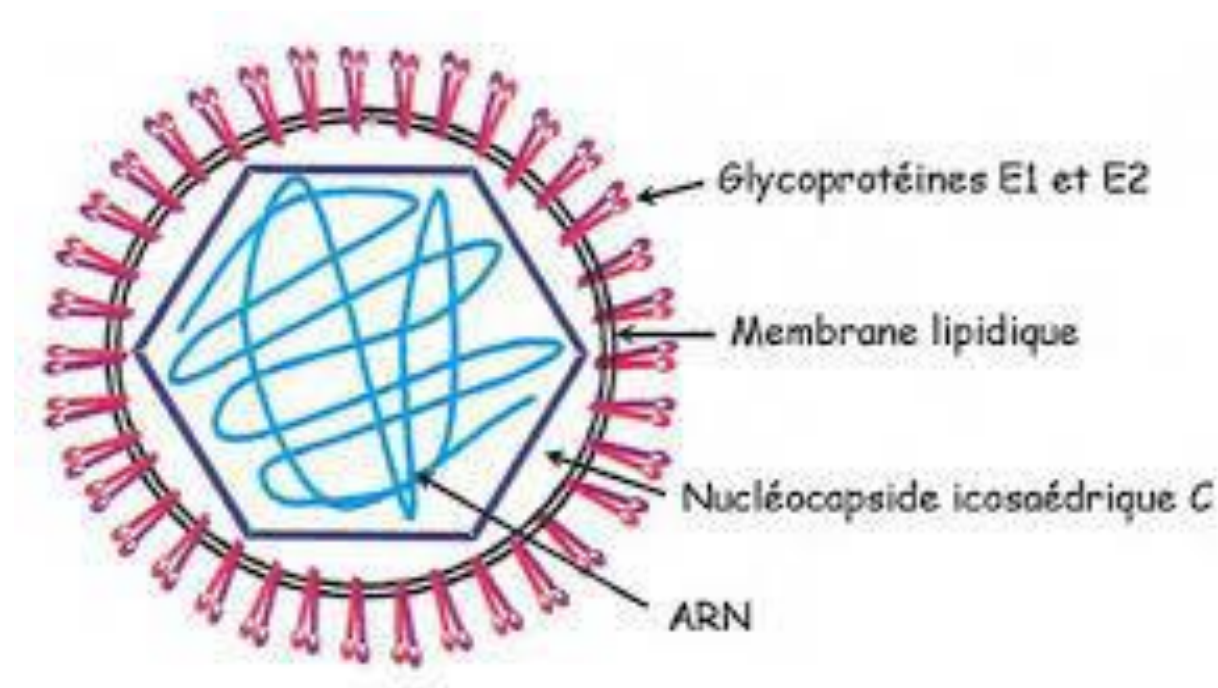


Figure 1: Structure de virus de la rubéole [25].

La particule virale de 60 à 70 nm de diamètre est constituée de trois éléments :

- 1) Le génome est un ARN monocaténaire de polarité positive, d'environ 3000kDa, soit 10kb. Son coefficient de sédimentation est de 40, son G+C% d'environ 70. Il porte deux groupes de gènes codant des polypeptides non structuraux sur ses 2/3 du côté 5', et des polypeptides structuraux sur son tiers du côté 3'.
- 2) La capside est icosaédrique, de 30 à 35 nm de diamètre ;
- 3) L'enveloppe est faite d'une bicouche lipidique dérivant des membranes de la cellule infectée. A sa surface, deux glycoprotéines virales E1 et E2 forment des spicules de 6 à 8 nm .E1 porte les épitope impliqué dans la neutralisation, mais inaccessible aux anticorps sur le virion mature.

Le virus de la rubéole est très stable génétiquement, avec peu de variation d'une souche à l'autre. C'est pourquoi on dispose depuis longtemps de tests sérologiques très sensibles et spécifiques pour déterminer l'immunité, et de vaccins très efficaces contre l'infection [12].

II.2 Propriétés du virus :

II.2.1 Propriétés physico-chimique :

C'est un virus fragile, inactivé par les agents chimiques comme l'éther, le chloroforme, l'alcool à 70°, ainsi que les agents physiques : la chaleur (quelques minutes à 70°C, 30 mn à 56°C) et les Ultra violets (UV).

Sa conservation est possible par congélation à -80°C (ou lyophilisation [14.15]).

II.2.2 Caractères culturels :

Le virus se multiplie très lentement en culture, et sa présence est révélée indirectement par une technique d'interférence : la culture du virus de la rubéole sur des cellules (telles que les RK13 (cellules de rein de lapin) et les SIRC (cellules de cornée de lapin)) les rend insensibles à l'inoculation ultérieure d'un autre virus normalement cytopathogène (par exemple les virus ECHO ou COXSACKIE) [16].

II.2.3 Propriétés antigéniques :

Le virus de la rubéole possède une hémagglutinine (HA) qui est présente sur l'enveloppe virale sous forme de spicules. C'est par son intermédiaire que se fait la réaction entre le virus et les récepteurs cellulaires, ce qui permet la fixation et la pénétration du virus.

Les épitopes antigéniques induisant la synthèse d'anticorps neutralisants et hémagglutinants sont localisés sur la glycoprotéine E1. Un épitope neutralisant a également été décrit sur E2, mais il serait relativement peu accessible aux immunoglobulines sur le virion mature. Les anticorps anti-hémagglutinine ont une action neutralisante et protectrice et peuvent être mis en évidence par une réaction d'inhibition de l'hémagglutination [17].

Il existe aussi des antigènes viraux fixant le complément (FC) constitués par deux types de particules, séparables par filtration sur gel [7].

II.3 Multiplication du virus :

Le cycle de multiplication est représenté sur la figure 2. Le RUBV se fixe à la surface des cellules cibles par les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sur des récepteurs cellulaires qui sont encore mal connus. Le virus entre dans la cellule par endocytose et relargue sa

nucléocapside dans le cytosol. la réplication du génome virale est assurée par l'ARN polymérase ARN-dépendante virale au niveau cytoplasmique. La protéine de capsid C et l'ARN génomique répliqué s'assemblent, puis le virus acquiert son enveloppe par bourgeonnement à partir des membranes intracellulaires (appareil de golgi, principalement) et de la membrane plasmique de la cellule, les spicules de E1 et E2 s'étant accumulées au site de bourgeonnement.

Le RUBV se multiplie dans un grand nombre de cellules mais n'induit pas un ECP discret que dans certaines cellules en ligne continue, telles les RK13 et les SIRC. Sur cellules Vero (cellules de rein de singe vert africain), il n'induit pas d'ECP, mais il peut y être détecté par interférence avec un virus cytopathogène (echovirus 11 par exemple), technique supplantée désormais par la RT-PCR sur le surnageant de culture. Les cellules BHK21 (cellules de rein de hamster) et les cellules Vero peuvent être utilisées pour obtenir des concentrations élevées de virus [12].

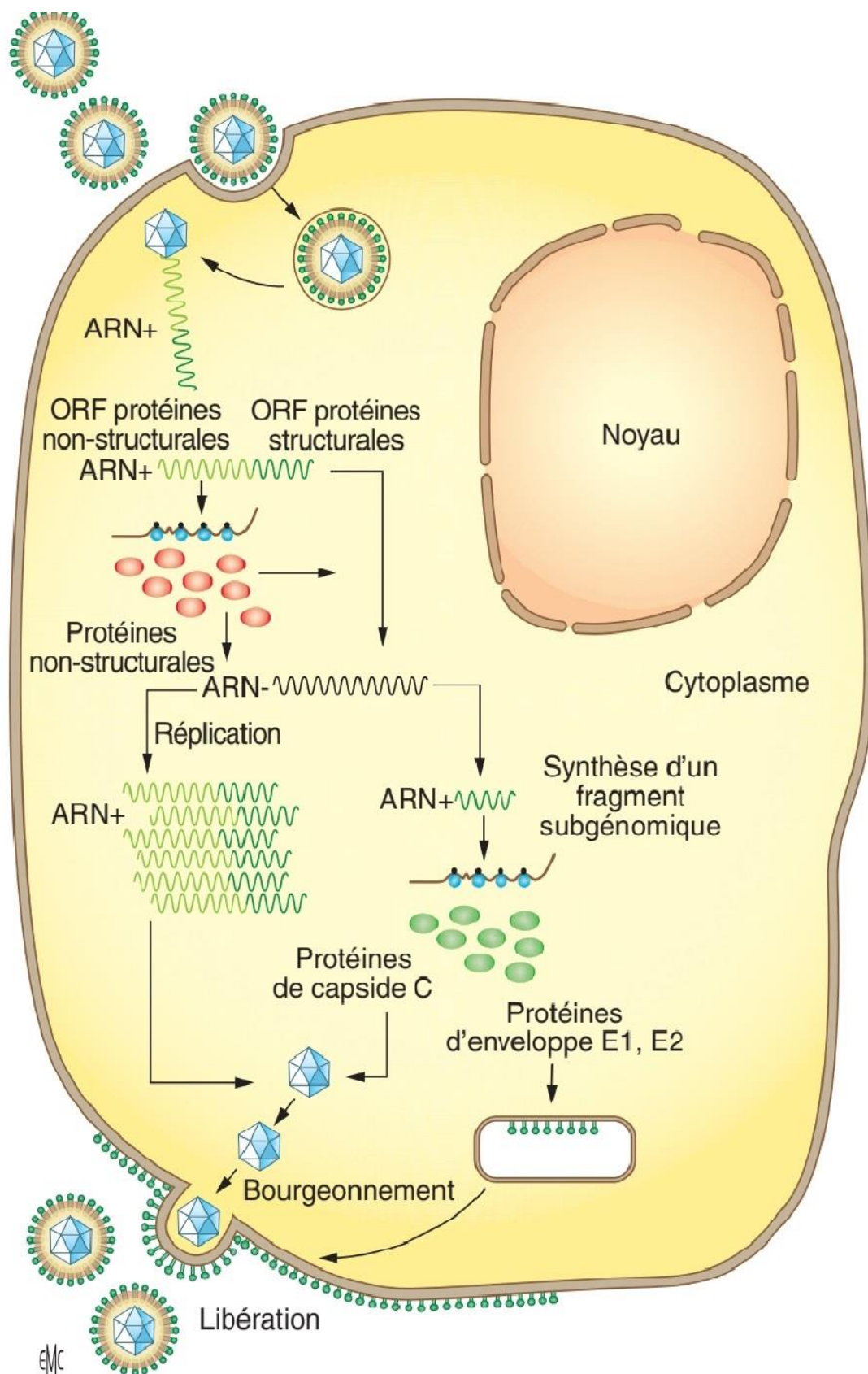


Figure 2 : Cycle de multiplication de virus de la rubéole [3].

III. EPIDEMIOLOGIE :

III.1 Réservoir :

L'homme est le seul réservoir du virus [3].

III.2 Mode de transmission :

Le virus de la rubéole peut se transmettre selon trois modes :

III.2.1 Transmission Horizontale :

Par l'intermédiaire de contacts interhumains directs et uniquement par voie respiratoire [18].

Le virus diffuse vers les ganglions lymphatiques régionaux où s'effectue la multiplication virale, 7 à 9 jours après l'infection. Le virus est présent dans la circulation sanguine ; puis va être acheminé vers les tissus. La virémie précède l'éruption d'une semaine. L'éruption marque la fin de la virémie et le début de l'apparition des anticorps spécifiques qui augmentent rapidement dans les deux semaines suivantes [19].

La virémie maximale est atteinte entre les 16 à 18 jours après l'infection. Pendant ce temps, le virus est excrété dans les sécrétions nasopharyngées. De ce fait, la personne infectée est contagieuse 7 jours avant et 7 jours après l'éruption.

III.2.2 Transmission Verticale :

Au cours de la virémie maternelle, le virus infecte le placenta et peut se transmettre au fœtus. Cette transmission est bien observée au cours d'une primo-infection rubéoleuse chez la femme enceinte, et elle est très rare dans le cas d'une réinfection maternelle.

III.2.3 Transmission indirecte :

Il existe une possible transmission indirecte par des objets et des surfaces fraîchement souillés par des sécrétions rhinopharyngées. Les urines infectées peuvent être source de transmission en cas de rubéole congénitale [20].

III.3 Situation épidémiologique :

L'incidence de la rubéole varie en fonction de l'âge, et de la zone géographique[3]. Les objectifs fixés par l'Assemblée mondiale de la santé en 2012 visent à éliminer la rubéole dans au moins 5 des 6 régions de l'OMS d'ici 2020. Depuis l'introduction de la vaccination[1].

L'incidence de la rubéole a considérablement diminué mais le virus circule toujours activement dans des pays à ressources limitées (notamment sur les continents africain et asiatique)[3].

En 2016, 22 361 cas de rubéole ont été notifiés à l'OMS par 165 pays, ce qui représente une baisse de 97% par rapport à 2000 (670 894 cas signalés par 102 pays) et de 76% par rapport à 2012 (94 277 cas signalés par 176 pays) [2].

En 2015, la région OMS des Amériques a été la 1^{re} à avoir interrompu la circulation endémique du RUBV dans l'ensemble de ses pays. Actuellement, le vaccin fait partie des programmes nationaux de vaccination dans 152 pays (sur les 149 reconnus par l'OMS, soit 78%). Toutefois, l'OMS estime également que 100 000 enfants avec un SRC naîtraient tous les ans, principalement en Afrique et en Asie [1].

Dans la Région européenne, 33 (62%) des 53 pays ont été déclarés exempts de transmission endémique du virus de la rubéole en 2016 [2].

Entre 2011 et 2012, une épidémie de rubéole a sévi en Tunisie et en Algérie. Ainsi, 280 cas de primo-infection rubéoleuse ont été recensés dans la seule région de Sfax, une des zones les plus touchées en Tunisie. En Algérie, plus de 500 cas ont été enregistrés. Du fait des échanges entre la France et les pays du Maghreb, le Centre national de référence (CNR) des infections rubéoleuses materno-fœtale a observé, pendant cette période, une recrudescence des cas de rubéole chez la femme enceinte et, diagnostiqué quelques cas d'infections congénitales [4].

IV. PATHOGENIE :

IV.1 Rubéole enfant – adulte :

La rubéole est une maladie virale aiguë qui touche traditionnellement les enfants et les jeunes adultes. La période d'incubation de la rubéole est de 14 jours, avec une plage allant de 12 à 23 jours. Mis à part l'infection congénitale, la rubéole est une maladie bénigne qui se résorbe spontanément et qui apparaît d'habitude durant l'enfance. Au cours de la deuxième semaine d'exposition, il peut y avoir une maladie prodromique consistant en une fièvre, un malaise et une conjonctivite légère.

Les symptômes prodromiques sont plus communs chez les adultes que chez les enfants. des lymphadénopathies rétroauriculaire, occipitale et des cervicaux postérieurs sont caractéristiques, et précèdent habituellement l'éruption cutanée de 5 à 10 jours.

L'éruption cutanée maculopapuleuse, érythémateuse et souvent prurigineuse apparaît dans 50 à 80 % des personnes infectées par la rubéole. L'éruption cutanée, durant habituellement d'un à trois jours, commence sur le visage et le cou avant de progresser plus bas sur le corps. Des symptômes articulaires (arthrite, arthralgie), habituellement de courtes durées, peuvent apparaître chez jusqu'à 70 % des femmes adultes atteintes de la rubéole, mais sont moins communs chez les hommes et les enfants. Une encéphalite post-infectieuse apparaît dans approximativement 1/6 000 des cas de rubéoles, mais occasionnellement des incidences ont été reportées jusqu'à des hauteurs de 1/500 et 1/1 600 [21].

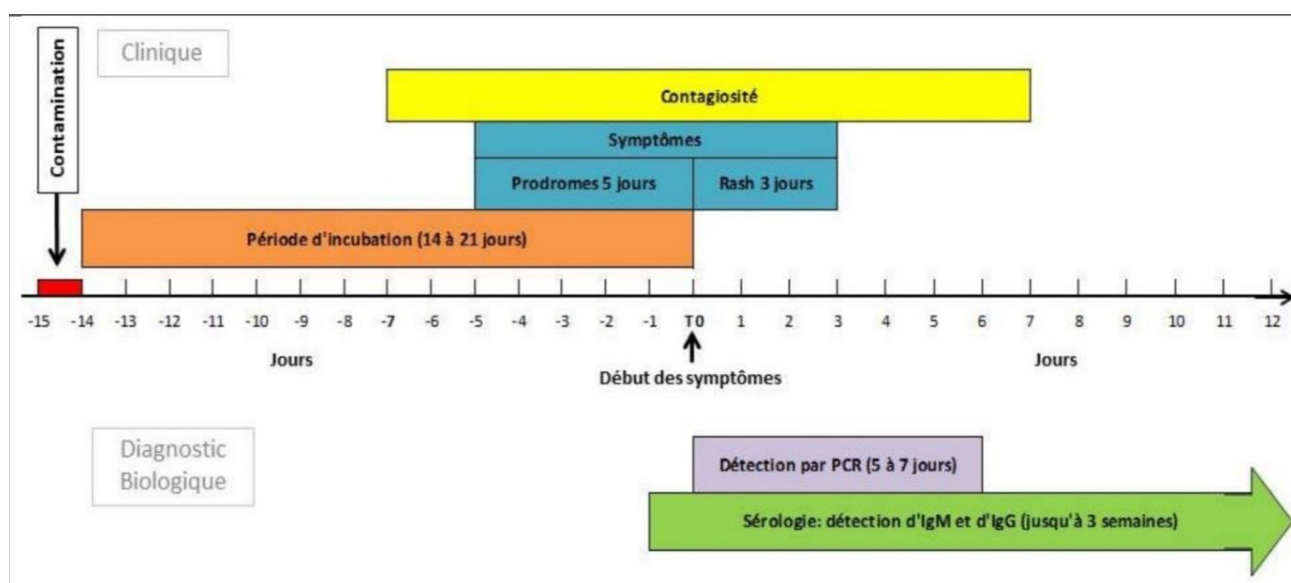


Figure 3 : Histoire naturelle de la rubéole [21].

IV.2 Rubéole congénitale :

Le risque d'infection fœtale varie avec l'âge gestationnelle. Avant 11 semaines d'aménorrhée (SA), la fréquence de l'infection fœtale est environ 90%, cette fréquence diminue ensuite pour atteindre 25% vers 20 SA, puis augmente à nouveau pour atteindre 100% en fin de grossesse. Si la conception a eu lieu après l'éruption, le risque d'infection fœtale est vraisemblablement faible puisque l'éruption coïncide avec l'apparition des anticorps et la fin de la virémie. Lorsque l'infection maternelle a lieu avant 11 SA, le risque d'anomalies fœtales majeures est très important (de l'ordre de 90%).

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 ,glaucome, opacités cornéennes), et peuvent s'accompagner d'atteintes du système nerveux centrale (microcéphalie ,retard mentale).

La fœtopathie peut également comporter une pneumopathie interstitielle, une encéphalite ou un retard de croissance intra utérin, des phénomènes auto-immuns, tel un diabète, peuvent survenir dans l'adolescence. Certaines lésions restent longtemps évolutives après la naissance et le pronostic à long terme d'une rubéole congénitale malformative est très réservé, surtout en ce qui concerne l'avenir psychomoteur. En cas d'infection maternelle entre 12 et 18 SA, la fréquence des anomalies est variable et les séquelles les plus souvent constatées sont auditives (perte d'audition, qui peut se développer tardivement après la naissance). En cas d'infection maternelle après 18-20 SA, ce risque de séquelle est quasi-nul.

Il est très important de noter que les anomalies congénitales induites par le virus de rubéole peuvent passer inaperçues à l'échographie en particulier de dépistage. On ne connaît pas les performances de l'IRM dans ce contexte car les cas de rubéole congénitale malformative sont devenus très rares dans les pays qui disposent de cet équipement [20].

Tableau 1: Fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle pendant la grossesse [3].

Stade de la grossesse (en SA)	Nombre d'enfants examinés	Enfants infectés <i>n</i> (%)
< 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.

IV.3 La réinfection rubéolique :

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^e semaine d'aménorrhée (SA) [22].

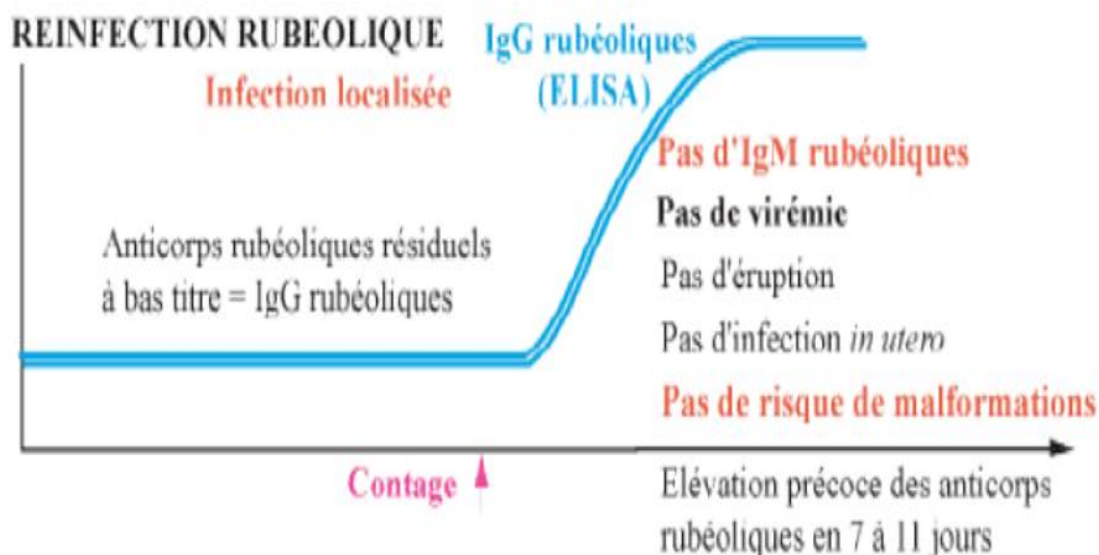


Figure 4 : Evolution des anticorps lors de la réinfection rubéolique [10].

V. IMMUNITE ANTI RUBEOLIQUE :

V.1 Primo-infection :

V.1.1 Réponse immunitaire humorale :

Cinétiques des anticorps Antirubéoliques :

Lors de la primo-infection les IgM apparaissent 48 à 72 heures après le début de l'éruption (qui n'est pas toujours présente) et disparaissent en 6 à 12 semaines en fonction des patientes mais surtout en fonction des techniques utilisées .lors d'une primo-infection leur cinétique est caractéristique : après augmentation de leur titre , elles diminuent de moitié toutes les 3 semaines et peuvent réapparaître à distance de l'infection à l'occasion d'une stimulation non spécifique du système immunitaire ou d'une réinfection.0les IgG apparaissent 5 à 7 j après le débuts des signes cliniques et peuvent atteindre un plateau très rapidement, la décroissance des IgG est très lente mais des années après l'exposition, en l'absence de stimulation spécifique, ce titre d'anticorps peut être très faible et éventuellement inférieur au seuil des techniques utilisées [6].

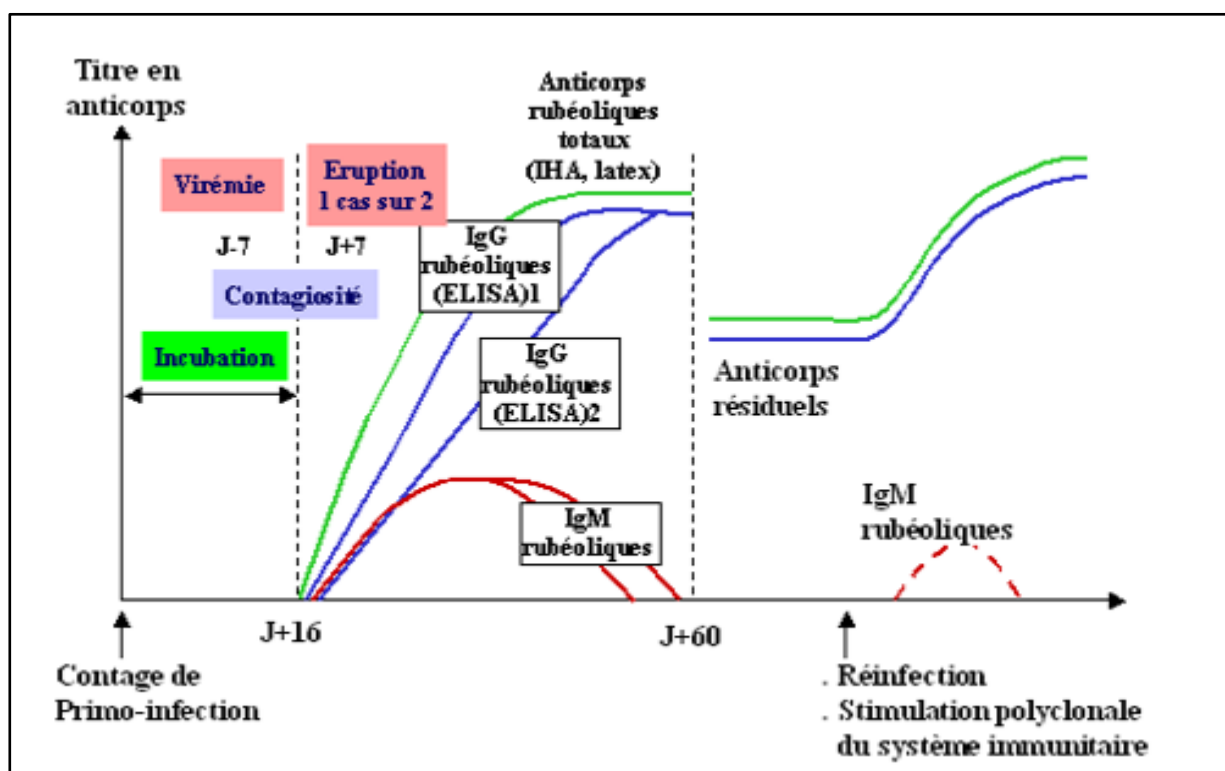


Figure 5 : Cinétique des anticorps anti-rubéolique au cours de l'infection [12].

V.1.2 Réponse immunitaire cellulaire :

L'immunité cellulaire qui se développe face à l'infection rubéolique peut être appréciée par des tests de transformation lymphocytaire, l'étude de la sécrétion d'interféron ou de facteurs inhibant la migration des Rubéole - EM| Premium macrophages ou de cytokines [24]. Ainsi, les lymphocytes périphériques de sujets immuns réagissent plus précocement que ceux de sujets non exposés au virus de la rubéole.

V.1.3 Réponse immunitaire locale :

La réponse anticorps au niveau du nasopharynx, porte d'entrée de l'infection rubéolique, est constituée essentiellement d'IgA dont la persistance à ce niveau est remarquable par sa durée, au moins 1 an après la primo-infection [24].

La présence d'IgA muqueuses protégerait de la réinfection.

V.2 Réinfection :

Une réinfection est possible après exposition au virus de la rubéole chez des personnes redevenues susceptibles, lorsque le taux résiduel d'anticorps sériques a fortement diminué, attesté en particulier par des titres sériques inférieurs ou égaux au 1/64 avec la réaction RIH. Une élévation du taux des anticorps de type IgG peut être alors mise en évidence : la réplication virale est en règle vite bloquée, prévenant habituellement toute dissémination virale, et en particulier la virémie. Mais des réinfections donnant lieu à d'authentiques infections systémiques existent, y compris chez la femme enceinte.

La présence d'IgM peut être rarement décelée à cette occasion. Le taux d'IgM est habituellement plus faible que lors d'une primo-infection rubéolique .

Des techniques cherchent à définir des critères immunologiques et biochimiques des IgG et des IgM antirubéoliques de façon à différencier les profils sérologiques de la primo-infection et de la réinfection rubéolique . Le test le plus intéressant est la mesure de l'avidité spécifique des IgG1 permettant de différencier primo-infection et réinfection [23].

VI. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION RUBEOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

VI.1 Diagnostic directe :

VI.1.1 Prélèvement :

L'isolement du virus ou préférentiellement la recherche du génome viral (par PCR) est possible à partir de prélèvements de gorge ou d'urines (réalisés dans les 10 premiers jours après la survenue des signes cliniques), mais il est en pratique très peu réalisé.

En effet, ces examens sont disponibles dans peu de laboratoires, ce qui implique un transport des prélèvements impérativement en carboglace en raison de la fragilité importante du virus à température ambiante ou à +4°C (ces recherches sont effectuées à visée épidémiologique, en particulier en vue de la certification de l'élimination de la rubéole en France et par le CNR) [6].

VI.1.2 Méthode :

Il existe peu de techniques commercialisées de RT-PCR en temps réel. Les techniques dites <<maison >> utilisent des amorces localisées dans le gène E1 [6].

- La PCR est une méthode d'amplification génique. Elle permet de détecter de Très petites quantités d'ADN ou d'ARN par multiplication sélective d'un fragment à l'aide d'une polymérase bactérienne, et par conséquent quantifier la charge virale [26]. La région amplifiée étant située dans le gène E1 [27].

- La RT-PCR est une méthode qui consiste à extraire l'ARN viral qui est ensuite transcrit en ADN par transcription inverse. L'ADN obtenu est alors amplifié par deux PCR successives [27].

VI.2 Diagnostic indirecte

VI.2.1 Prélèvement :

Le sang maternel en vue de la réalisation des sérologies doit être prélevé sur tube sec ou sur tout autre tube validé pour le test utilisé. Dans le bilan d'une femme enceinte chez laquelle se pose le problème d'une primo-infection, les recours aux échantillons de sonothèque est essentiel, et tous doivent être analysés dans le même laboratoire par la même technique [6].

VI.2.2 Méthode :

La recherche des IgG et des IgM est effectuée par technique du type ELISA, avec immuno-capture pour les IgM. La mesure de l'avidité des IgG repose sur l'observation de l'effet d'un agent dissociant (urée, par exemple) sur la liaison antigène - anticorps lors d'une technique ELISA indirecte. Les résultats sont rendus sous forme d'indice. Il n'existe pas de technique commerciale validée pour la confirmation ou l'exclusion d'une infection datant de moins de 3 mois. La mesure de l'avidité des IgG est en général réalisée au CNR.

Les anticorps totaux mis en évidence par inhibition d'hémagglutination ou par agglutination passive sont des techniques qui doivent être abandonnées.

L'immunoblot permet de s'assurer de la spécificité des IgG en particulier en cas de résultat discordants entre technique ELISA.

Actuellement, les immunoblots disponibles pour évaluer l'immunité anti-rubéoleuse sont plus sensibles que les techniques ELISA [6].

VII. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION CONGÉNITALE :

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale repose sur la mise en évidence des IgM dans le sang fœtal, et / ou sur la mise en évidence de l'ARN viral dans le liquide amniotique (LA). Un délai d'au moins 5 semaines entre l'infection maternelle et le prélèvement doit être respecté, et les prélèvements doivent être effectués à partir de 21^{ème} SA.

En ce qui concerne l'acheminement au laboratoire, le sang fœtal peut être transporté à température ambiante. Il est impératif que tous les prélèvements pour RT-PCR soient transportés dans la carboglace en raison de la fragilité importante du virus. Les prélèvements fœtaux sont conservés par le laboratoire agréé qui effectue le diagnostic prénatal à -80°C pendant 3 ans.

Le diagnostic post-natal de l'infection congénitale repose sur la mise en évidence des IgM dans le sang du nouveau-né.

L'absence ou la présence d'excrétion virale devra être contrôlée par RT-PCR sur la salive et/ou les urines [6].

VIII. INDICATION DE LA SEROLOGIE ANTI-RUBEIOLIQUE :

Le diagnostic d'une infection rubéoleuse repose essentiellement sur la sérologie. Les signes cliniques sont, en effet, inconstamment présents et peu spécifiques. Par ailleurs, la rubéole étant devenue une infection très rare, peu de cliniciens pensent à cette infection lorsqu'il observent une éruption [6].

En fonction de du contexte, les marqueurs sérologique mis en œuvre et leur interprétation sont différents. Il y 04 indication, totalement distinctes, à bien préciser avant prescription [6].

VIII.1 Détermination du statut immunitaire

En ce qui concerne la femme enceinte, la Haute Autorité de santé (HAS) a, en octobre 2009, émis les recommandations suivantes : « il est recommandé qu'une sérologie rubéolique soit proposée à l'occasion de la première consultation prénatale, à seule fin de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole. Cette sérologie ne portera que sur la détection des IgG spécifiques. Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéolique devra être proposée uniquement à 20 SA, à la recherche d'une éventuelle séroconversion » .

Le premier objectif de la sérologie effectuée pendant la grossesse est donc de dépister. Les femmes enceintes séronégatives afin de les vacciner après l'accouchement. Le second objectif est de dépister une éventuelle primo-infection qui serait survenue entre le premier dépistage et la 20e SA [3].

VIII.2 Notion de Contage :

A la suite d'un contage chez une femme enceinte non immunisée ou de statut immunitaire inconnu, un premier sérum doit être prélevé le plus rapidement possible dans les 10 à 15 jours afin de déterminer s'il existait une immunité anti-rubéolique antérieur au contage. [6].

Une recherche conjointe des IgG et des IgM est à effectuer d'emblée.

VIII.3 Signes cliniques évocateurs

Il peut s'agir d'un contage rubéoleux datant de plus de 15 j , de résultats d'examens évocateurs d'une primo-infection (séroconversion, augmentation du titre des RV-IgG, présence d'IgM spécifiques (RV-IgM) Ou d'un voyage récent dans un pays n'ayant pas de programme de vaccination anti-rubéoleux efficace [12].

VIII.4 Dépistage d'anomalies échographiques compatibles avec une fœtopathie rubéolique :

Cette sérologie n'est réalisée que si le dépistage d'infection rubéoleuse n'a pas été fait au cours de la grossesse. Les anomalies échographiques de la rubéole congénitale sont essentiellement le retard de croissance intra-utérin , la cataracte et les anomalies cardiaques[12].

Dans tous les cas où cela est possible, on doit tenter de retrouver un sérum de début de grossesse afin de connaître le statut sérologique de la patiente avant la grossesse [5,30].

VIII.5 Diagnostic de l'infection congénitale :

VIII.5.1 Diagnostic prénatal de l'infection fœtale :

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale est réalisé par la recherche des RV-IgM spécifiques dans le sang fœtal , prélevé à partir de la 22 SA ,ou, plus souvent aujourd'hui , par la recherche de l'ARN viral par réaction en chaîne polymérase (PCR) dans le liquide amniotique [5].

La spécificité de ces deux procédures est voisine de 100% et leur sensibilité > 90 % , à condition qu'un délai de 6 semaines entre l'infection maternelle et le prélèvement soit respecté ,et que les prélèvements soient effectués à partir de la 21^{ème} SA [3,31].

VIII.5.2 Diagnostic post natal de l'infection congénitale:

le diagnostic post natal de l'infection congénitale repose principalement sur la recherche des RV- IgM spécifique dans le sang du nouveau-né.

le virus ou son génome peut également être recherché dans les urines , les sécrétions pharyngées ou le liquide céphalo-rachidien , par culture virale ou PCR [5].

le diagnostic pré-natal de l'infection congénitale doit être réalisé même si l'enfant est asymptomatique. L'absence ou la présence d'excrétion virale pourra être contrôlée par RT-PCR sur la salive ou les urines [3,31].

IX. TECHNIQUE DE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE :

IX.1 Technique immuno-enzymatique (ELISA=Enzyme Linked Immunosorbent Assay):

IX.1.1 Principe :

les techniques de type ELISA sont les plus couramment utilisées pour la détection des IgG et IgM rubéoliques (dépistage). Il s'agit en effet de méthodes rapides, automatisées et standardisées. La très grande majorité des réactifs Elisa utilisés pour la détection des Ac rubéoliques sont des tests indirects, utilisant des antigènes d'origine variée (protéines recombinantes, peptides ou lysats viraux) fixés sur un support solide.

Les résultats sont exprimés en fonction d'un seuil, qui est un seuil de spécificité et non de protection (dépistage). Ce seuil est fixé à 10 UI/ml (norme proposée par le Rubella Subcommittee of the National Committee for Clinical Laboratory Standards aux États-Unis et par le Department of Health en Grande Bretagne) ou à 15 UI/ml [32].

IX.1.2 Avantages de cette technique:

- Sensible et spécifique,
- Détection des classes d'Ac : IgG, IgM
- Automatisation : bonne reproductibilité, grandes séries et faibles volumes réactionnels adaptées au dépistage (HIV, hépatite C)
- Quantification des Ac : sérums étalons de référence (Rubéole).
- Avidité des IgG : distinguer primo-infection et infection ancienne [33].

IX.2 Technique immunoenzymatique liée à la fluorescence ELFA :

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA). La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration d'anticorps présents dans l'échantillon. À la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimée [34].

IX.2.1 Principe :

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage.

Les autres réactifs sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. Après dilution, l'échantillon est incubé avec le cône. Celui-ci, sensibilisé au préalable par de l'antigène rubéolique, fixe alors les anticorps anti-IgG rubéolique présents dans l'échantillon. Une première étape de lavage permet d'éliminer les composants non liés de l'échantillon. Une seconde étape d'incubation est ensuite réalisée avec l'anticorps monoclonal de souris anti-IgG humaines conjugué à la phosphatase alcaline, suivi d'une seconde étape de lavage. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé par le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthylombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450nm.

La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à concentration d'anticorps présents dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimée. [35]



Figure 6 : Automate mini VIDAS ®biomérieux France [35].

IX.3 Technique ImmunoEnzymatique Microparticulaire MEIA :

IX.3.1 Principe biologique de la méthode :

AxSYM Rubéole IgG et AxSYM Rubéole IgM sont des dosages immunoenzymatiques microparticulaires (MEIA).

Le premier est utilisé pour la mesure quantitative et qualitative des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole, alors que le second est utilisé uniquement pour la mesure qualitative des anticorps IgM dirigés contre le virus de la rubéole.

L'analyse se fait à partir de sérum ou de plasma humain (EDTA), héparine). L'échantillon et tous les réactifs AxSYM Rubéole IgG nécessaires pour une série de dosages sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits d'une cartouche de réaction (CR) se trouvant dans l'unité d'échantillonnage. La Cartouche de Réaction est immédiatement transférée dans l'unité de traitement, où le pipetage continue avec l'aiguille de traitement. Le même procédé est effectué dans le cas d'AxSYM Rubéole IgM. Les réactions ont lieu dans l'ordre. [35]



Figure 7 : Automate AxSYM (Abbot®USA) [35].

IX.4 l'immuno-empreinte (Western-blot):

IX.4.1 Principe :

- Les protéines virales natives sont séparées par électrophorèse puis transférées sur membrane de nitrocellulose.
- Les Ac spécifiques éventuellement présents dans le sérum se fixent sur ces protéines.
- La liaison Ag-Ac est révélée par une anti-Ig marquée à l'aide d'une enzyme. On ajoute le substrat => réaction colorée.

IX.4.2 Avantages :

- Très spécifique car elle distingue les anticorps réactifs vis-à-vis des différents antigènes cibles.
- Elle est automatisable et sert surtout de test de confirmation.
- Réponse en détail vis à vis des protéines virales.

IX.4.3 Inconvénients :

- Moins sensible que l'ELISA [33].

IX.5 Technique d'agglutination sur latex :

Elle met en jeu de particules (latex, gélatine, hématies) sensibilisées par un antigène rubéoleux dont l'interaction avec l'Ac (IgG et IgM) du sérum à tester conduit à une agglutination macroscopique

NB : si on utilise des hématies on parle d'hémagglutination [33].

Exemple : RUBALEX

Principe :

Le Rubalex est un test d'agglutination sur lame, simple et rapide, permettant la mise en évidence des anticorps rubéoleux dans le sérum. Le réactif Rubalex est constitué de particules de latex sensibilisées par un antigène rubéoleux, qui agglutinent en présence d'anticorps rubéoleux [35]

IX.6 Inhibition de l'hémagglutination (IHA):

IX.6.1 Principe :

- Virus (de la rubéole, de la grippe...) capable d'agglutiner spécifiquement les hématies (HA) de certaines espèces animales (cobayes, poussins...)
- les Ac spécifiques du virus se fixent sur le virus => le virus n'a plus accès à la surface des hématie=> il y a IHA donc inhibition de la formation d'un agglutinat visible à l'œil nu [33].

IX.6.2 Avantages et Inconvénients :

- Les techniques d'agglutination sont très utilisées en raison de leur bonne sensibilité, de leur rapidité d'exécution, de leur facilité de lecture, du nombre d'antigènes ou d'anticorps révélés.
- Les réactions d'agglutination essentiellement qualitatives nécessitent cependant l'observance des températures optimales de réaction des anticorps et l'adaptation de leur concentration. Il existe une inhibition possible de la réaction d'agglutination par des concentrations élevées d'anticorps « phénomène de prozone ».
- La facilité d'exécution ne doit en aucun cas faire oublier la nécessité de témoins pour l'interprétation des résultats.
- L'utilisation de réactifs prêts à l'emploi introduit une standardisation nécessaire pour la spécificité et la reproductibilité des tests [36].

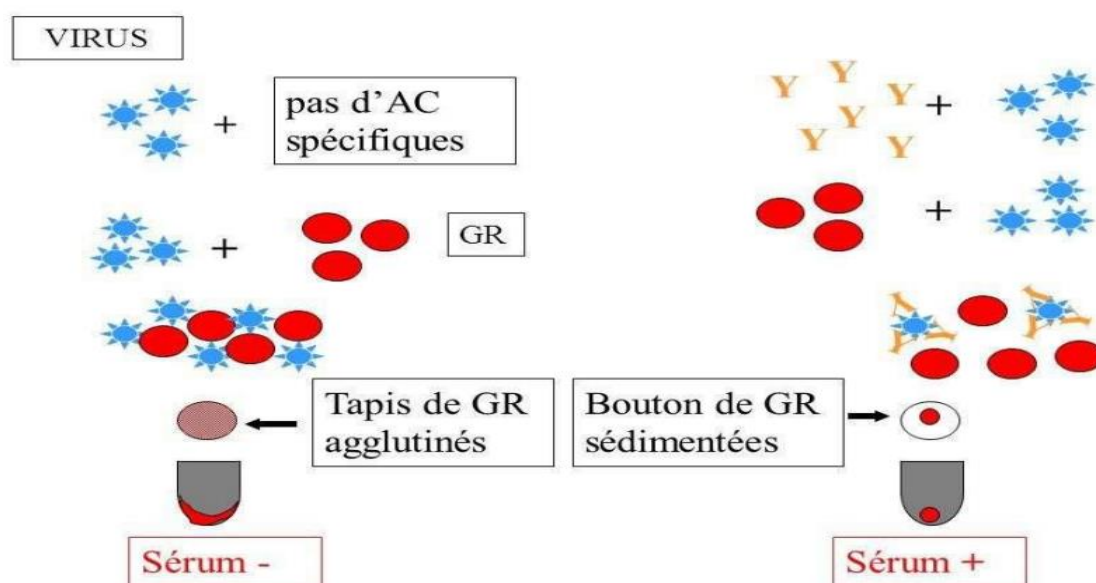


Figure 8 : Principe de technique de l'inhibition de l'hémagglutination [33].

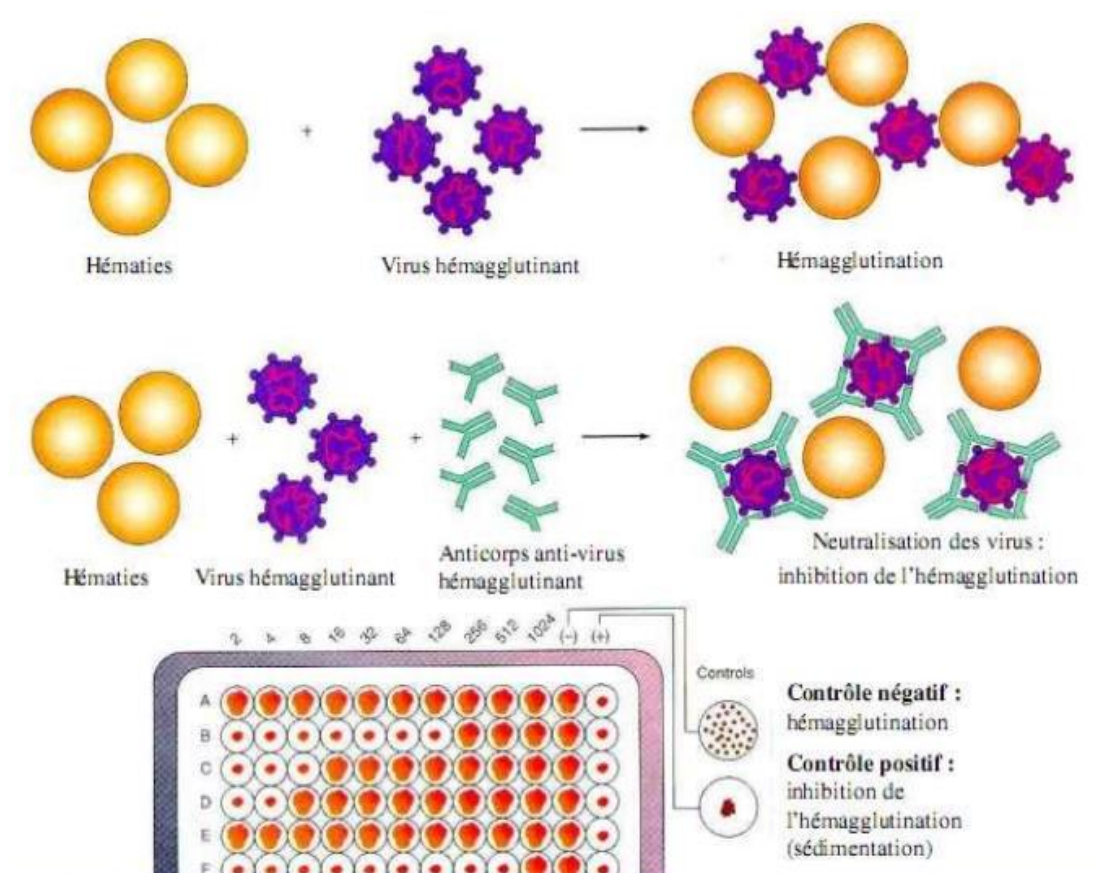


Figure 9 : Technique d'inhibition de l'hémagglutination [33].

IX.7 Tests de confirmation :

La confirmation de cas de laboratoire pour la rubéole donne les résultats de test suivants :

- détection d'IgM anti-rubéole par test immuno-enzymatique (EIA). C'est la norme d'excellence. Les résultats de l'IgM devraient être reportés dans les 4 jours suivant l'arrivée de l'échantillon au laboratoire.

- un changement de titre significatif sur le plan du diagnostic dans le niveau d'anticorps IgG dans un sérum aigu ou convalescent, ou une séroconversion documentée (passage de IgG négatif à IgG positif).

- une RT-PCR positif ou un isolement viral dans une culture de cellules [21].

IX.8 La mesure de l'avidité des IgG :

La mesure de l'avidité des IgG est une technique apparue depuis l'an 2000 et qui occupe une place de choix, en cas de suspicion de primo-infection chez une femme enceinte qui présente des taux d'IgG élevés ou des IgM positifs, car elle permet d'évaluer l'ancienneté de l'infection.

L'avidité des IgG est la force de liaison entre un antigène multivalent et les IgG spécifiques correspondantes. Une faible avidité c'est-à-dire une liaison des IgG avec l'antigène facilement dissociable (par un agent dissociant de type urée), correspond généralement à une primo-infection récente (moins de 1 à 2 mois) tandis qu'une forte avidité correspond, soit à une infection ancienne, soit à une réinfection.

Les résultats sont rendus sous forme d'indice exprimé en pourcentage. Un résultat inférieur à 50 % indique une avidité faible alors que pour une forte avidité des IgG, le résultat est supérieur à 50% [37, 38, 39,40]. Il faut noter que cette technique est délicate et n'est pas maîtrisée par tous les laboratoires.

IX.9 Hémolysé radiale sur gel :

Dans le test d'hémolysé radiale pour les anticorps spécifiques du virus de la rubéole, les sérums obtenus peu après la primo-infection produisent une perturbation appelée «hémolysé ménagée». L'hémolysé ménagée est provoquée par un anticorps IgG contre le virus de la rubéole et représente un nouveau principe de sérodiagnostic. Cette technique, à côté du dosage des IgM, permet le diagnostic rapide de la rubéole récente, sur un échantillon unique de sérum [41].

X. INTERPRETATION DES RESULTATS DE LA SEROLOGIE ANTI-RUBEOLIQUE :

Chez une femme, il est impératif de savoir si elle est enceinte et quel est le terme de la grossesse. Existe-t-il une notion de contag, d'éruption rubéoliforme ? Un premier sérodiagnostic a-t-il déjà été effectué dans un autre laboratoire, à quelle date et quels en sont les résultats ? Chez tous , il faut savoir s'il existe une notion de vaccination antirubéolique et , si oui , à quelle date ? [5].

X.1 Infection maternelle :

X.1.1 Détermination de statut immunitaire :

Lors d'un Dépistage biologique systémique :

- **Première demande de sérologie**

SI IgG < seuil : absence d'IgG , absence d'immunité

Un contrôle est conseillé par prudence à 20 SA (il est inutile de faire des sérologies interactives tous les mois)

Recommander la vaccination après l'accouchement.

Si IgG >seuil : patiente à considérer comme immunisée.

La mise en évidence d'IgG spécifique permet de conclure que le patient est immunisé. En absence de renseignement, la seule interprétation que le biologiste peut donner à la présence d'IgG rubéoleuses est << Présence d'anticorps rubéoleux à interpréter en fonction du contexte clinique e biologique >>. Cela rappelle au clinicien la nécessité d'interroger la patiente aussi bien sur le plan clinique (existence et date de contag, de signes clinique évocateurs, notion de voyage récent dans un pays d'endémie) que sur le plan sérologique (résultat écrit de sérologie antérieures).

Un prélèvement de contrôle 3 à 4 semaines plus tard est nécessaire pour suivre l'évolution du titre des anticorps et conclure (ce que l'on redoute est une augmentation significative des IgG , c'est –à-dire au moins un doublement du titre qui peut n'être observé qu'au terme de ce délai)[6].

- **Deuxième prélèvement, 3 à 4 semaines plus tard**

Titre stable d'IgG : un titre stable peut être obtenu après une primo-infection en 6 à 8 semaines avec les techniques utilisées aujourd'hui. Il est donc dangereux de conclure à une

‘infection ancienne ‘, même si cela est vrai dans la grande majorité des cas . Ce résultat doit être interprété en fonction du contexte clinique et biologique.

Augmentation significative du titre des IgG : sérologie à interpréter en fonction du contexte clinique et de la recherche d'IgM spécifiques sur le premier prélèvement.

Si les IgM sont négative, une primo-infection est exclue ; il s'agit d'une réactivation sérologique

Si elle sont positive, il peut s'agir d'une primo-infection, d'une vaccination (les IgM persistent parfois 6 mois et plus), d'une ré-infection ou d'une stimulation polyclonale du système immunitaire (notamment en cas d'infection par un herpes virus , le parvovirus B19..)

Des examens complémentaires sont nécessaires pour conclure notamment la mesure de l'avidité des IgG.

Un faible indice d'avidité (seuil variable selon la technique utilisée) signe de façon formelle une infection récente (datant de moins de 2 mois), en dehors de toute notion de vaccination.

Un indice 'avidité élevé ne permet pas de distinguer une infection semi- récente (2 à 3 mois) d'une infection ancienne [5,30].

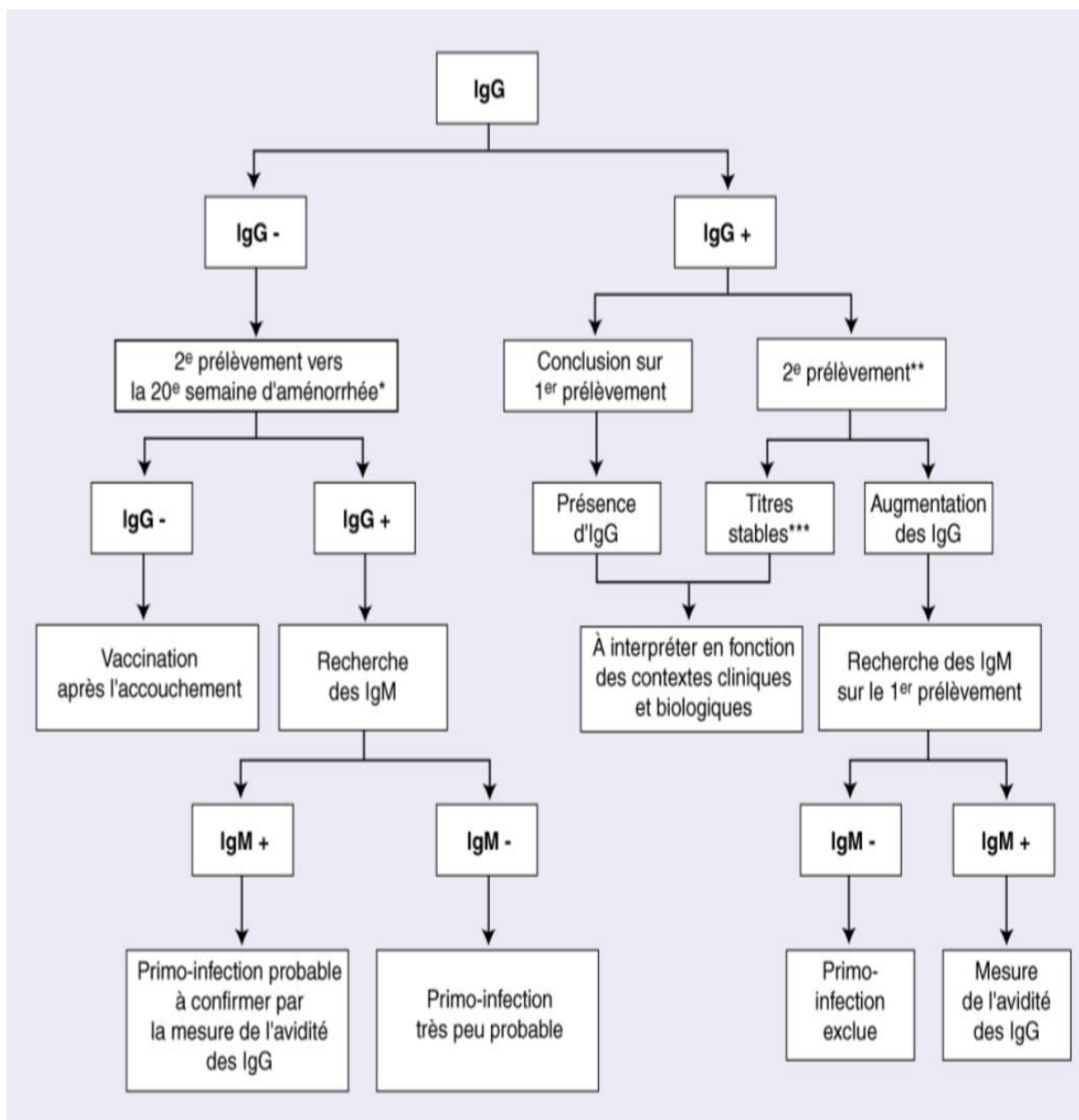


Figure 10 : Arbre décisionnel. Conduite à tenir et interprétation des résultats en cas de dépistage systématique des IgG rubéolique au cours de la grossesse [82].

- * Au-delà de 18 semaines d'aménorrhée, les risques de malformation sont quasi nuls.
- ** La répétition systématique des examens n'est pas recommandée.
- *** Attention ! des titres stables peuvent être observés quelques semaines après le contage en fonction des individus et des techniques utilisées .

X.1.2 Résultats d'un dépistage effectué lors une notion de contagé :

- **Première demande de sérologie (moins de 15 jours après le contagé) : dosage des IgG**

Si IgG < seuil : considérer la patiente comme non immunisée.

Demander un prélèvement de contrôle 15 à 30 jours plus tard.

Si IgG > seuil : patiente immunisée ; immunité antérieure au contagé.

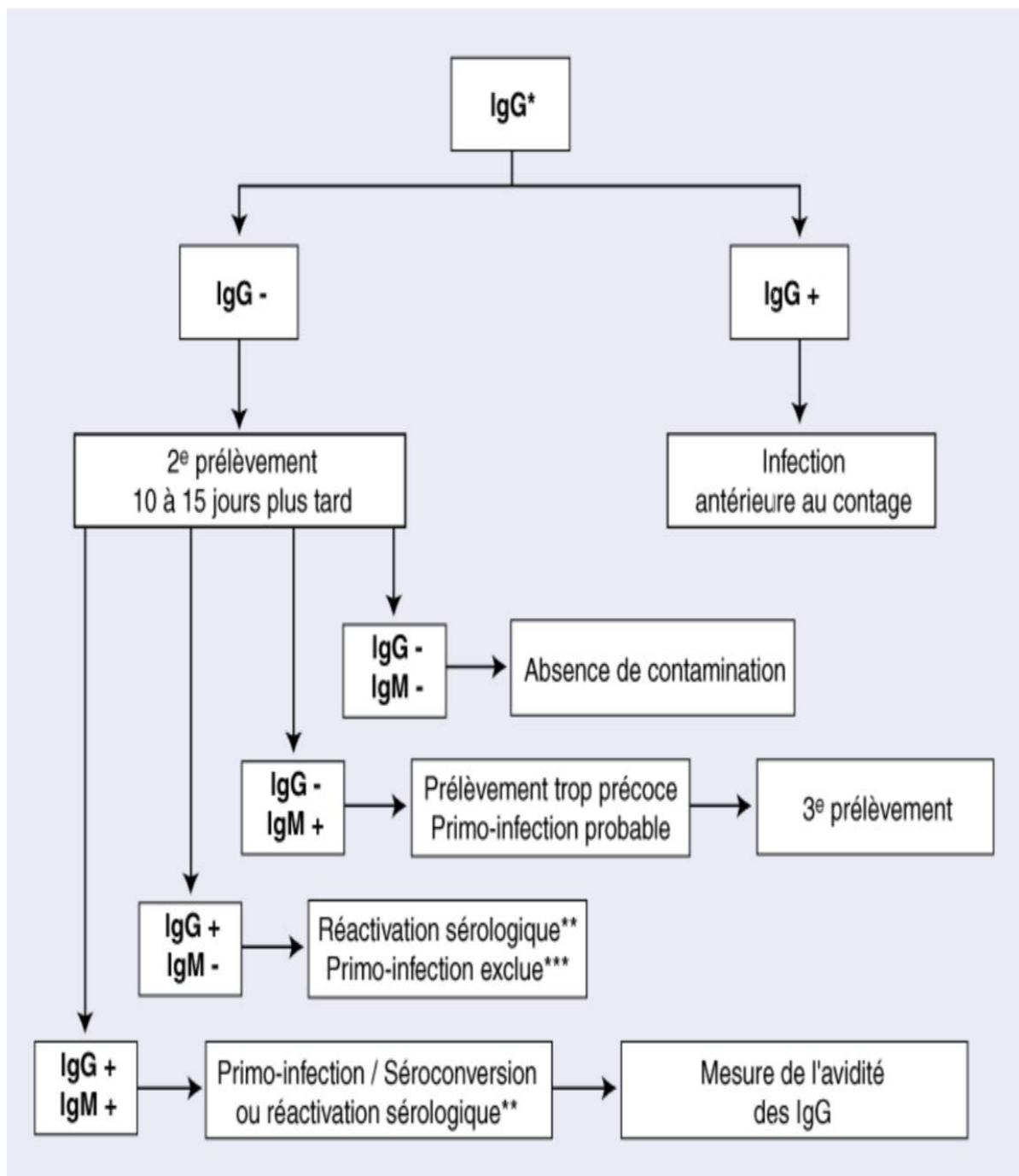


Figure 11 : Arbre décisionnel .Conduite à tenir et interprétation des résultats en cas de dépistage de l'infection rubéolique après contact récent (< 15 jours) .

- * Si le prélèvement est proche de 15 j , faire la recherche d'IgM .
- ** Des sujet déjà immunisés ont parfois un titre d'IgG en dessous du seuil des techniques utilisées (IgG présentes dans le premier prélèvement à une concentration inférieure au seuil)
- *** Attention !! les IgM disparaissent en un temps variable selon les individus et les techniques utilisés (3-8 semaines) [82].

- **Deuxième prélèvement (entre J15 et J30 après le contage) :**

dosage des IgG et IgM

IgG < seuil, IgM négatives : patiente non immunisée , absence de contamination .

IgG < seuil , IgM positives : prélèvement trop précoce ; demander un troisième prélèvement pour dépister l'apparition des IgG.

IgG > seuil , IgM négatives : réactivation sérologique (IgG présentes à une concentrations inférieur au seuil dans le premier prélèvement) ; une primo infection est exclue .

IgG > seuil, IgM positives : il peut s'agir d'une primo-infection rubéolique (IgG présentes à une concentrations inférieur au seuil dans le premier prélèvement) ou d'une stimulation polyclonale du système immunitaire .

La mesure de l'avidité des IgG peut aider à conclure.

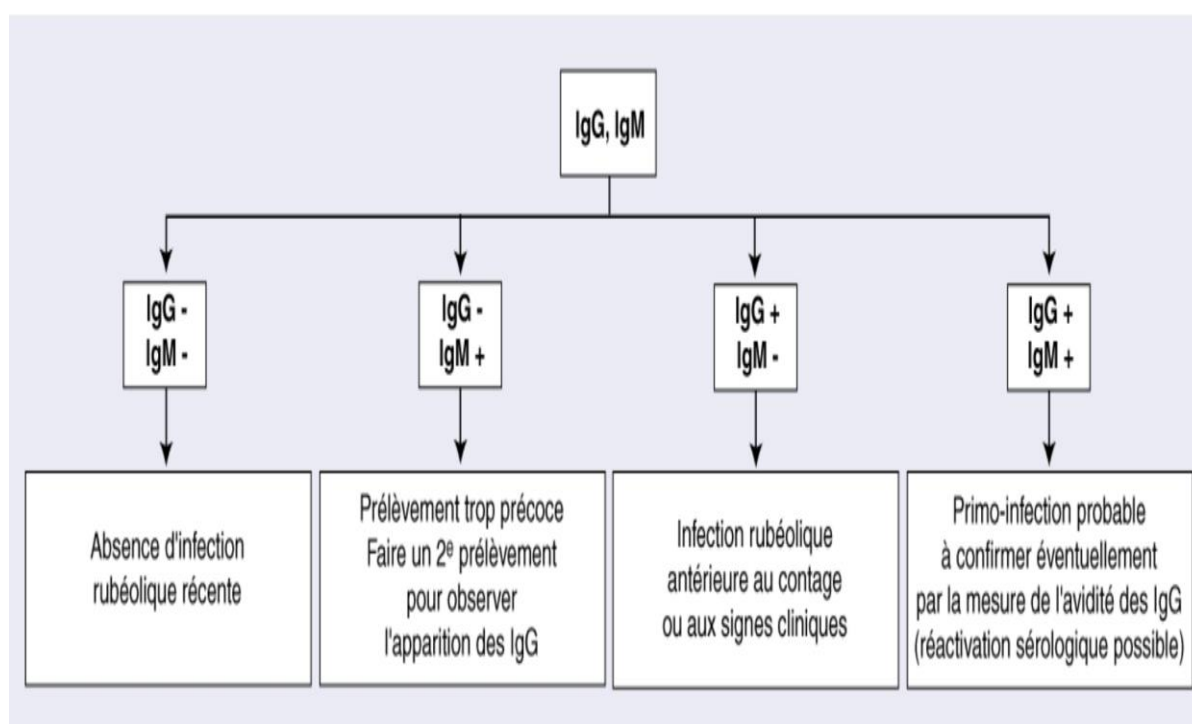


Figure 12 : Arbre décisionnel .Conduite a tenir et interprétation des résultats en cas de dépistage de l'infection rubéolique après un contage tardif (> 15 jours)[82].

X.1.3 Sines cliniques évocatrices chez la femme enceinte :

dosage des IgG et IgM

IgG < seuil , IgM négatives : patiente non immunisée , absence de contamination.

IgG < seuil , IgM positives : un deuxième prélèvement est nécessaire pour observer l'apparition des IgG .

IgG > seuil , IgM négatives : infection ancienne ou datant de plus de 3 à 8 semaines

IgG > seuil , IgM positives : il peut s'agir d'une primo-infection rubéolique , d'une ré-infection (IgG présentes à une concentration inférieure au seuil dans le premier prélèvement) ou d'une stimulation polychorale du système immunitaire .

La mesure d'avidité des IgG peut aider à conclure [5,30].

Tableau 2: Interprétation de l'indice d'avidité des IgG dans l'infection rubéolique [82].

Examens complémentaires		
Mesure de l'avidité des IgG ^b		
Faible	Modérée	Forte
- très probable primo-infection récente (< 1 mois)	- infection datant de 1 à 2 mois	- très probable infection ancienne (> 2-3 mois)

^a Résultats obtenus en l'absence de notion de vaccination.

^b Les seuils sont fonction des techniques utilisées.

X.2 Différence de réponse immunitaire entre le vaccin et l'infection naturelle :

La réponse immunitaire induite par le vaccin est différente de celle induite par une infection naturelle :

_ les IgG apparaissent généralement dans les quatre à sept jours suivant la survenue des symptômes, soit trois à quatre semaines après un contage ou une vaccination

. Cependant, après une vaccination, les titres d'IgG obtenus sont plus faibles que ceux obtenus après une primo-infection

_ les IgM spécifiques apparaissent 15 jours après le contage ou la vaccination et atteignent un pic en sept jours. Après une primo-infection, elles vont être détectables pendant trois semaines à trois mois, selon les sujets testés et les réactifs utilisés. Après vaccination, la persistance des IgM est moins bien connue, mais elle est souvent plus longue, plus de six mois, voire plus d'un an illustre la cinétique des IgG et des IgM après vaccination chez cinq sujets différents (données personnelles non publiées).

_ les IgM spécifiques étant détectées, non seulement lors d'une primo-infection récente ou lors d'une vaccination, mais également lors d'une réinfection (situation exceptionnelle), ou encore, à cause de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire, la mesure de l'avidité des IgG peut s'avérer nécessaire pour confirmer ou infirmer un diagnostic d'infection récente. L'utilisation de cette technique repose sur le fait que l'avidité mature avec le temps après le début de l'infection. Ainsi, après une primo-infection rubéolique, l'indice d'avidité mature très rapidement, passant d'un index faible à modéré dans les deux mois qui suivent. Un indice d'avidité élevé est constamment retrouvé trois mois ou plus après une primo-infection, tandis que suite à une vaccination, l'indice d'avidité mature beaucoup plus lentement, et un indice élevé n'est quasiment jamais observé [25].

X.3 Infection congénitale :

X.3.1 Résultats de diagnostic prénatal :

IgM spécifiques positives dans le sang fœtal ou PCR + dans le liquide amniotique :
proposer éventuellement une interruption de grossesse.

L'indication d'une procédure de diagnostic prénatal dépend de l'âge gestationnel :

- **avant 12 SA**, le risque malformatif étant très élevé, on peut proposer soit un diagnostic prénatal précoce, soit accéder à une demande d'interruption médicale de grossesse ;
- **entre 12 et 18 SA**, le diagnostic repose sur l'amniocentèse et la recherche du génome viral dans le liquide amniotique par PCR ;

- **au-delà de 18 SA**, les atteintes fœtales sévères sont rares et le diagnostic prénatal n'est à effectuer qu'en cas de signes d'appel échographiques. Une surveillance échographique seule doit être mise en place [5,30].

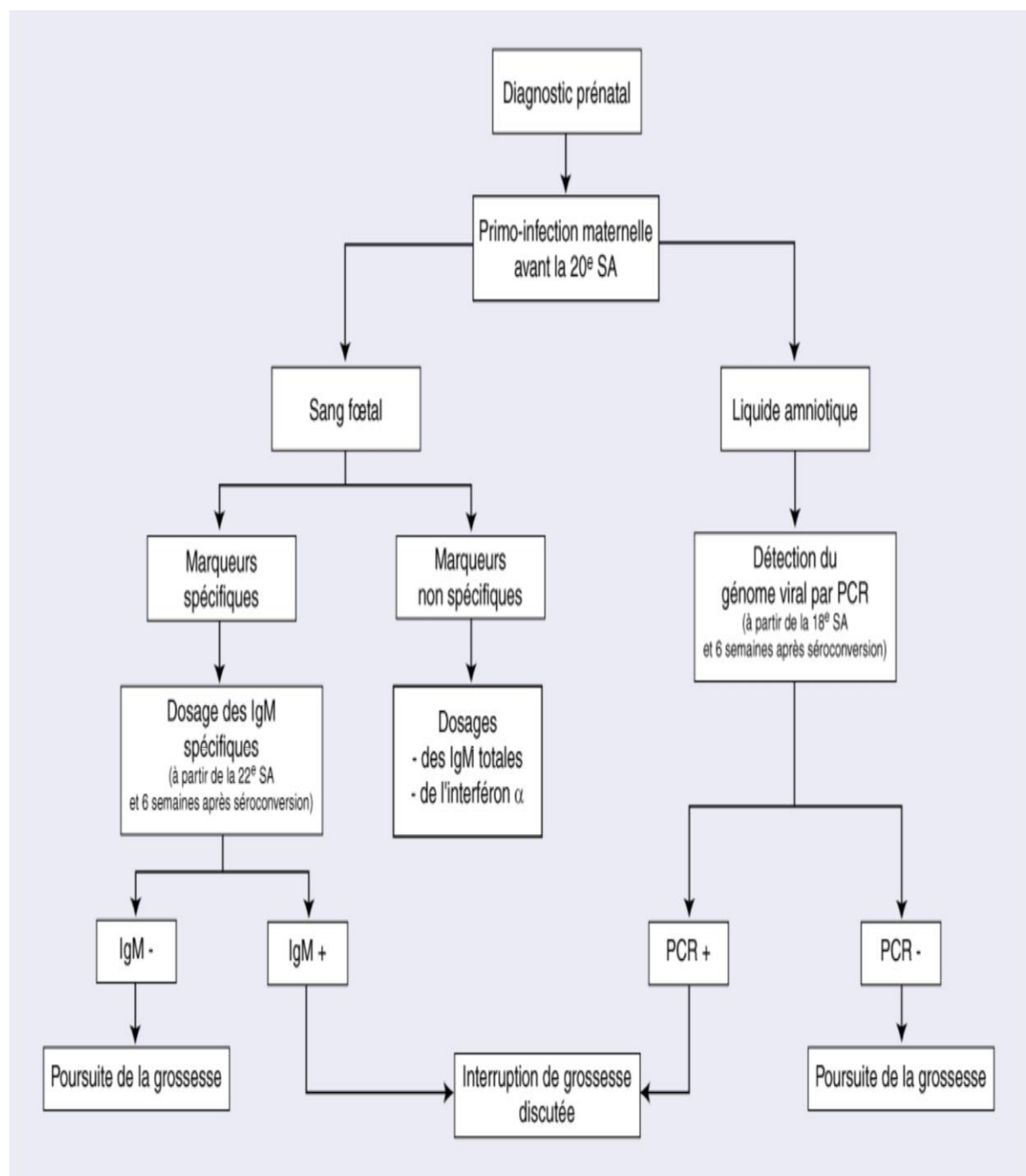


Figure 13 : Arbre décisionnel .Diagnostic anténatal de l’infection rubéolique congénitale.

SA : semaine d’aménorrhée ;PCR :polymerase chain reaction [82].

XI. VACCINATION ANTIRUBEOLE :

Les vaccins combinés contre la rubéole (RCV, en anglais) sont des vaccins vivants atténués, la plupart du temps combinés avec des vaccins de rougeoles et parfois d'oreillons et de varicelle (RR, ROR, RORV). Le vaccin a été très efficace en termes de réduction de la charge de morbidité et a conduit à l'élimination de la rubéole et du SRC au sein de plusieurs pays d'Europe et du Pacifique occidental ainsi que de tous les pays des Amériques [21].

XI.1 Objectif de la vaccination :

L'objectif principal de la vaccination est de prévenir l'infection rubéoleuse pendant la grossesse. Seul le vaccin utilisant la souche atténuée RA27/3 est sélectionné, en raison de son immunogénicité. Il est administré soit, sous forme vaccin trivalent (ROR) puisque combiné avec le vaccin de la rougeole et celui des oreillons (ROR VAX ®), soit, sous forme vaccin monovalent (RUDI VAX ®).

L'immunogénicité des deux vaccins est identique, six semaines, après la vaccination [42].

XI.2 Vaccins disponibles :

XI.2.1 Souches vaccinales :

Les vaccins contre la rubéole sont tous produits à partir de souches de virus rubéoleux vivant atténué. Ils sont apparus sur le marché en 1969, quelques années après l'isolement de la souche virale en culture, en 1962 [43,44].

Ainsi, trois vaccins ont été commercialisés entre 1969 et 1970 aux États-Unis, contenant trois souches virales différentes :

- HPV-77 (cultivée sur cellules de rein de chien)
- HPV-77(cultivée sur cellules d'embryon de canard)
- Cendehill (cultivée sur cellules de rein de lapin) [45,46].

Au cours de la même période, le vaccin contenant la souche RA 27/3, cultivée sur fibroblastes humains, a été commercialisé en Europe [47]. Cette souche RA 27/3 a été isolée au début de 1965 à partir du troisième explant du 27^e fœtus infecté, étudié par S. Plotkin et al. au cours de l'épidémie de 1964 [47,48].

Entre 1969 et 1979, le vaccin contenant la souche HPV- 77 cultivée sur cellules d'embryon de canard, fut largement utilisée aux États-Unis, en particulier en association, dans le premier vaccin trivalent rougeole-oreillon-rubéole (ROR).

Cependant, du fait d'une immunogénicité moindre et d'une moins bonne tolérance, le vaccin contenant cette souche a été progressivement remplacé par le vaccin contenant la souche RA 27/3 [49,50].

En 1979, quand le vaccin contenant la souche RA 27/3 a été commercialisé aux États-Unis, les autres vaccins furent retirés du marché [51].

De même, en 1980, en Chine, un vaccin (BRD-2) a été développé à partir d'une souche de virus isolée chez un enfant. Selon une étude comparative, le taux de séroconversion et les effets indésirables de ce vaccin BRD-2 seraient comparables à ceux observés avec le vaccin RA 27/3 [54].

Cependant, d'autres vaccins ont été développés. Ainsi, au Japon, les premiers vaccins commercialisés contenaient les souches virales Takahashi (cultivée sur cellules de rein de lapin) et Matsuura (cultivée sur des fibroblastes d'embryon de fœtus japonais) [53].

Depuis, le vaccin RA 27/3 est largement utilisé à travers le monde du fait de son fort pouvoir immunogène et de sa tolérance acceptable [52,53].

XI.2.2 Dosage et voie d'administration :

Isolés ou utilisés au sein de combinaisons vaccinales, les vaccins rubéoleux se présentent sous forme lyophilisée et sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Chaque dose doit contenir au moins 1000 unités formant plaque (ufp) au moment de l'administration [55].

Le vaccin doit être conservé entre +2 °C et +8 °C et ne doit pas être congelé. Après reconstitution, le vaccin doit être administré dans les huit heures.

Certaines études ont montré le pouvoir immunogène de la souche RA 27/3 administrée par voie intranasale, particularité non retrouvée avec d'autres souches vaccinales [56,57]. Une autre étude suggère même une meilleure réponse immunitaire de type humorale lors d'une administration par voie intra-nasale avec notamment une meilleure réponse IgA [48,58].

La dose de vaccin nécessaire par cette voie est plus importante (10 000 ufp), des doses plus faibles étant à l'origine d'échecs vaccinaux, particulièrement chez l'enfant. [59,60]

Néanmoins, en respectant les conditions d'utilisation, le taux de séroconversion peut atteindre 95 %, ce qui est légèrement inférieur au taux obtenu lors d'une administration par voie sous-cutanée. [61]

Les vaccins actuels ne sont cependant pas administrés par voie intranasale.

Tableau 3 : Fréquence des doses de vaccin selon l'Age [83].

Âge	Rougeole-oreillons-rubéole (ROR)	Commentaires
9 mois	ROR	Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois. Deuxième dose entre 12 et 15 mois
12 mois	ROR	Pour les autres nourrissons. Deuxième dose au moins un mois après la première, si possible avant l'âge de 24 mois
24 mois-13 ans	ROR	Deux doses à un mois d'intervalle pour tous les enfants n'en ayant pas bénéficié
14-25 ans	ROR	Une dose pour les personnes n'ayant pas été vaccinées contre la rougeole auparavant
Femmes en âge de procréer	Rubéole	Une dose, si non immunisées

XI.2.3 Combinaisons vaccinales :

Les vaccins contre la rubéole actuellement disponibles peuvent être commercialisés soit sous forme de vaccins monovalents, soit en combinaison avec le vaccin contre la rougeole (RR), soit avec le vaccin contre les oreillons (OR), soit avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons (ROR), soit encore, avec le vaccin contre la varicelle en association avec les deux précédents.

Dans de nombreux pays, c'est le vaccin à triple valence ROR qui est recommandé dans les programmes de vaccination.

Celui commercialisé aux États-Unis (MMR II ; Merck Sharp & Dohme) est composé de la souche de virus morbillieux atténuée Moraten (1000 dose infectant 50 % des cultures cellulaires [DICC50]), de la souche Jeryl Lynn (5000 DICC50) pour les oreillons et de la souche RA 27/3 (1000 DICC50) pour la rubéole [15].

En France, plusieurs vaccins sont disponibles [62] :

- Rudivax1, commercialisé par Sanofi-Pasteur-MSD contient la souche RA 27/3 (1000 DICC50) ;
- Priorix1, le vaccin commercialisé par GlaxoSmithKline contient la souche rougeoleuse Edmonston Enders (1000 DICC50), la souche RIT 4385 pour les oreillons (dérivée de la souche Jeryl Lynn) (5000 DICC50) et la souche RA 27/3 (1000 DICC50) pour la rubéole ;
- M-M-R Vax Pro1 commercialisé par Sanofi-Pasteur-MSD est composé de la souche Edmonston Enders (1000 DICC50), de la souche Jeryl Lynn (12 500 DICC50), et de la souche RA 27/3 (1000 DICC50) ;
- Proquad1 et Priorix Tetra1, respectivement commercialisés par Sanofi-Pasteur-MSD et GlaxoSmithKline, contiennent en plus une souche varicelleuse.

XI.3 Efficacité :

La durée de la protection offerte par un vaccin contenant le virus de la rubéole n'est pas connu, mais des études indiquent que la durée de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale dépassent 20 ans. Des cas de réinfection asymptomatique, se manifestant par une élévation du titre d'anticorps, ont été observés chez certaines personnes vaccinées [63,66,65].

La vaccination ROR est très efficace .Après deux doses, plus de 97 % des personnes vaccinées seront protégées contre la rougeole, 100 % contre la rubéole et environ 90 % contre les oreillons.

La protection dure toute la vie lorsque la vaccination est complète (2 doses) pour la rougeole et la rubéole. Ce n'est pas le cas pour les oreillons : chez 15 % des sujets environ, l'immunité semble évanescence expliquant les épidémies observées ces dernières années chez de jeunes adultes dans les collèges et facultés [66].

XI.4 Sécurité :

Le vaccin contre la rubéole est considéré comme tolérable et sécuritaire. Il est combiné aux vaccins contre la rougeole et les oreillons (ROR). La majorité des réactions observées à la suite du ROR sont bénignes et de courte durée. Une réaction anaphylactique est très rare [63].

XI.5 Indications :

Le vaccin est recommandé aux :

- Enfants âgés de 12 mois à 12 ans.
- Adolescents (de 13 à 17 ans) - Adultes (18 ans et plus) : y compris :

- **Les femmes réceptives en âge de procréer** doivent être vaccinées avant la grossesse ou après leur accouchement (si contraception 02 mois avant et 02 mois après la vaccination)
- **Les personnes réceptives qui travaillent avec des enfants** (p. ex. travailleurs en garderie, professeurs) doivent recevoir le vaccin en raison de leur risque relativement élevé d'exposition [63].

XI.6 Contre-indication et précaution d'emploi :

Du fait de leur caractère vivant et de leur mode de production, les vaccins antirubéoleux sont contre-indiqués dans un certain nombre de situations :

- antécédents de réactions anaphylactiques à l'un des composants du vaccin(gélatine, néomycine) [67,68]. Pour les personnes allergiques aux œufs, le risque de réaction allergique est extrêmement rare, d'autant plus que la souche vaccinale est cultivée sur cellules humaines [69,70]. L'allergie à l'œuf n'est donc pas une contre indication à la vaccination ;
- personnes immunodéprimées, à cause d'un déficit immunitaire congénital, d'une affection maligne ou une thérapie immunosuppressive. Il est conseillé d'attendre trois mois après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur avant d'effectuer la vaccination.
- Les traitements par corticoïdes de moins de deux semaines ne sont pas une contre-indication à la vaccination [71]. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peuvent être vaccinés si le taux de lymphocytes T CD4+ est supérieur à 200 par millimètre cube [72]. En revanche, les enfants et adultes ayant des anticorps dirigés contre le virus de la rubéole avant d'être infectés par le VIH n'ont pas besoin d'être revaccinés [73,74] ;
- en raison d'un risque d'échec, le vaccin ne doit pas être administré dans les deux semaines qui précèdent ou les trois mois qui suivent l'administration de produits sanguins (immunoglobulines, sang total) [71,75]. En revanche, l'administration d'immunoglobulines anti-D pour la prévention de l'allo-immunisation maternelle, ne constitue pas une contre-indication à la vaccination [76].

XI.7 Vaccination et grossesse :

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, la vaccination au cours de la grossesse est contre-indiquée. Les recommandations françaises préconisent de s'assurer de l'absence de grossesse débutante avant vaccination et de respecter un intervalle de deux mois suite à une vaccination, avant d'envisager une grossesse. Néanmoins, si le vaccin est administré par inadvertance à une femme enceinte, il n'y a pas d'indication à interrompre la grossesse. En effet, aucun cas de RCM suite à des vaccinations en cours de grossesse n'a été rapporté [77,78].

Des publications plus récentes rapportent également l'absence de RCM chez des nouveau-nés de femmes exposées au vaccin suite à des campagnes nationales de vaccination, au Brésil et au Costa-Rica [79,80]. En postpartum, il n'y a aucune contre-indication à la vaccination, de même que pendant l'allaitement.

XI.8 Immunogénicité :

Le taux de séroconversion après vaccination avoisine 95 à 100 %. La séroconversion survient dans les trois à quatre semaines suivant la vaccination.

La réponse immunitaire la mieux corrélée avec la protection est la sécrétion d'anticorps neutralisants. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre le titre d'anticorps et la protection. En effet, des personnes vaccinées même avec des titres faibles d'anticorps peuvent être protégées, alors que des personnes avec des titres élevés peuvent se réinfecter.

Lors d'une épidémie de rubéole survenue en Ardèche en 1997, il a été observé une efficacité de 95 % chez des enfants ayant été vaccinés jusqu'à dix ans auparavant. Cette longue durée d'immunité est confirmée par plusieurs études qui montrent la persistance des anticorps pendant au moins dix à 20 ans, en particulier pour la souche RA 27/3. De plus, on suppose que l'immunité conférée par le vaccin durerait probablement toute la vie, même si les anticorps peuvent ne plus être détectés.

Quelques études se sont intéressées à la réponse immunitaire à médiation cellulaire induite par la vaccination, et celle-ci serait très proche de celle induite par une infection naturelle [25].

XI.9 Calendrier vaccinal Algérien :

Le Ministre de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière, Abdelmalek Boudiaf a annoncé, le lundi 6 mai 2014, que le calendrier de vaccination serait « bientôt élargi par l'introduction de quatre autres vaccins », selon des propos rapportés par l'APS (Algérie presse service)

Ainsi, les algériens devront obligatoirement se faire vacciner contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, effectuer le vaccin antipolio sous sa forme injectable (VPI) et sous forme orale, ainsi que le vaccin anti-pneumococcique.

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est combinée dans un même vaccin ROR. Elle était introduite dans le calendrier vaccinal à partir 2016 [11].

Groupe d'âge ciblé	11 mois ; 18mois .
--------------------	--------------------

Tableau 4 : Calendrier vaccinal appliqué en Algérie de 2018 [11].

Vaccin \ Âge	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	11 mois	12 mois	18 mois	6 ans	11-13 ans	16-18 ans	Tous les 10 ans à partir de 18 ans
BCG	BCG										
HVB	HVB										
VPO	VPO	VPO		VPO		VPO		VPO	VPO		
DTC-Hib-HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB					
Pneumocoque		Pneumo-coque		Pneumo-coque		Pneumo-coque					
VPI			VPI								
ROR					ROR		ROR				
DTC								DTC			
dT Adulte									dT Adulte	dT Adulte	dT Adulte

BCG : tuberculose, HVB : hépatite B, VPO : poliomyélite orale, DTC-Hib-HVB : Diphtérie-Tétanos- Coqueluche- Haemophilus influenzae type b-Hépatite B, VPI : poliomyélite injectable, ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole, DTC : Diphtérie Tétanos Coqueluche, dT Adulte : diphtérie Tétanos Adulte

XII. PRISE EN CHARGE CLINIQUE :

La prise en charge, qui doit être effectuée dans un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), repose sur l'évaluation de l'atteinte fœtale en fonction du terme de la grossesse ou est survenue l'infection maternelle :

- **Avant 18 SA :** la fréquence des infections fœtales étant très importante, une interruption de grossesse pour raison médicale peut être envisagée, en particulier si l'infection a eu lieu avant 12 SA ; cependant, un examen échographique détaillé et une recherche de l'ARN virale dans le LA sont recommandés. Si la grossesse est poursuivie sans recherche virale en prénatal, un examen pédiatrique et la recherche de RV-IgM chez le nouveau-né à la naissance sont indispensables
- **Après 18 SA :** la grossesse pourra être poursuivie avec une simple surveillance échographique. Un examen pédiatrique, incluant la recherche des RV-IgM chez le nouveau-né, doit également être réalisé.

Si un nouveau-né est effectivement infecté, un suivi pédiatrique, notamment ORL et neurologique, doit être proposé [6].

CONCLUSION :

La surveillance des cas de syndrome de rubéole congénitale (SRC) complète la surveillance de la rubéole. La surveillance de la rubéole ne permet pas de répertorier chaque cas de rubéole, car elle est souvent bénigne ou asymptomatique. Le SRC est le cas le plus sévère de rubéole et la prévention du SRC est la principale raison à l'origine de la vaccination contre la rubéole. De ce fait, les objectifs pour la surveillance du SRC sont liés aux objectifs nationaux pour la vaccination contre la rubéole, dont le suivi des progrès réalisés pour atteindre et maintenir l'élimination. Les objectifs de la surveillance du SRC sont:

- documenter la charge du SRC avant l'introduction du vaccin antirubéoleux
- surveiller l'impact de l'introduction du vaccin antirubéoleux dans le but de réduire

L'incidence du SRC

- détecter et isoler rapidement les nourrissons affectés
- limiter les conséquences de la maladie pour les nourrissons et leurs familles en fournissant, à un stade précoce, des soins médicaux appropriés
- faire la preuve de l'élimination du SRC.

L'objectif global clé de la surveillance du SRC est de fournir des données visant à soutenir l'élimination de la rubéole dans cinq des six régions de l'OMS d'ici 2020 [81].

Lutter contre la rubéole congénitale est basée sur deux axes le premier est celui de la vaccination anti rubéolique et le respect du calendrier vaccinal. Le second est celui de la surveillance des femmes séronégatives pendant la grossesse.

Pour atteindre ce dernier objectif, le respect des mesures préventives sont de mise pour empêcher l'infection pendant la grossesse et dans le cas échéant la connaissance de l'interprétation sérologique est primordiale pour poser le diagnostic de la rubéole congénitale.

Ainsi, trois questions à poser à la patiente sont à retenir : quel est le terme de grossesse ? est ce qu'il y a eu notion de contagion ? et quel est le statut immunitaire de la patiente ?

Il faut retenir qu'en cas de présence des IgG, seul la mesure de l'avidité des IgG peut trancher sur la présence de primo-infection chez la patiente dont le statut immunitaire est inconnu.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] **Christelle Vauloup-Fellous**, Diagnostic anténatal des infections virales materno-fœtales, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2019, Issue 509, 2019, Pages 28-34, ISSN 1773-035X.
- [2] **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**, Relevé épidémiologique hebdomadaire Progrès réalisés pour combattre et éliminer la rubéole et le syndrome de rubéole congénitale dans le monde, 2000-2016 N° 17 NOVEMBER 2017 92,701–716.
- [3] **Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C**, Rubéole EMC Maladies Infectieuses 2013 10(2) :1-[Article 8-050-H-10].
- [4] **Liliane Grangeot-Keros, Elise Bouthry, Christelle Vauloup-Fellous**, La rubéole : une question d'actualité ?, La Presse Médicale, Volume 43, Issue 6, Part 1, 2014, Pages 698-705.
- [5] **Carole Emile**, Sérologie rubéole, Vocation Sage-Femme, Volume 1566, Issue 71, 2009, pages 1-39, ISSN 1634-0760
- [6] **Christelle Vauloup-Fellous**, Rubéole, Rémic Référentiel en microbiologie médicale, société française de microbiologie SFM édition 2018 chapitre 90
- [7] **Maurin, Jacques**. les togaviridés: le virus de la rubéole. Virologie Médicale. Paris : Flammarion Medecine- Science, 1985.
- [8] **Best JM**, Rubella. Séminaire in fetal et Neonatal Medecine. 2007.
- [9] **Jarour N, Hayajneh W A, Balbeesi A, Otoom H, Al-Shurman A, Kharabsheh S**. Seroprevalence of rubella among Jordanian women of childbearing age. Vaccine 2007; 25: 3615–8.
- [10] **BOUANANI Saloua, BELAHCEN Rachid**, la rubéole : la prévalence chez la femme enceinte 2013 -2014. Mémoire de fin d'études université TLEMCEM, faculté de médecine département de pharmacie .
- [11] **Centre Nationale de Pharmacovigilance et de Matérovigilance** en Algérie (CNPM). Actualisation du calendrier nationale de vaccination
- [12] **Elise Bouthry, Christelle Vauloup-Fellous**, Virus de la Rubéole Traité de Virologie Médicales, société française de microbiologie SFM 2^{eme} édition 2018 chapitre 42 p 625-637
- [13] **Collier Leslie, Oxford Jhon**, Virologie humaine, Collection de la biologie à la clinique- 2004- Editions Flammarion- Rubéole : Infections post-natales- p97-100.

- [14] **ARDOIN, PIERRE**. Virus et diagnostic virologique. P.ARDON. Paris : MALOINE S.A. Editeur 1983, 1983.
- [15] **Yumei.Z, Ushijima.H & Frey.TK**. L'analyse génomique des divers génotypes du virus de la rubéole. Journal of general virology . 2007 ; 88:932-941
- [16] **INGRAND, Didier**, Diagnostic anténatal des infections rubéoliques. Revue Française des laboratoires, Mai 2003; N0 =353.
- [17] **Waxham MN, Wolinsky JS**, Detailed immunologic analysis of the structural polypeptides of rubella virus using monoclonal antibodies. Virology . 1985;143:153–65.
- [18] **L., Grangeot-Keros**, Mesure de l'avidité des immunoglobulines G : techniques, intérêt et limites. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie 90-55-0066, 2011.
- [19] **A.Habzi, S.Benomar**, La rubéole congénitale. . Médecine du Maghreb. s.l. : édition électronique, octobre 2005. n°130.
- [20] **Réseau Renarub**. Données épidémiologiques 2005-2015 Surveillance des infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France.
- [21] **Organisation mondiale de la Santé**, Normes de surveillances des maladies évitables par la vaccination : Rubéole 2018
(<https://www.who.int/fr/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-rubella>)
- [22] **Lee JY, Bowden DS**, Rubella virus replication and links to teratogenicity. Clin Microbiol Rev 2000;13:571–87
- [23] **Henri Laurichesse, André Labbé, Hélène Lafeuille, Michel Rey**, Rubéole. EMC (Elsevier Masson SAS), Pédiatrie - Maladies infectieuses, 4-290-A-20, 1996
- [24] **Horstmann DM**. Rubella. In : Alfred S ed. Viral Infections of Humans : Epidemiology and Control (3rd ed). AS Evans : 1991 : 617-631].
- [25] **M. Guillet**, Rubéole congénitale en 2010 et vaccination, Antibiotiques, Volume 12, Issue 3, 2010, Pages 171-180, ISSN 1294-5501
- [26] **Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z,Tepperberg M, Grossman Z**. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections:.. rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). Reprod Toxicol . 2006;21(4):350-82.
- [27] **WILLIAM S. WEBSTER** ,Department of Anatomy and Histology, University of Sydney, Sydney, Australia. Teratogen Update: Congenital Rubella. TERATOLOGY. 58:13–23 (1998).

- [28] **Robert S. Duszak, O.D.** Congenital rubella syndrome-major review. Optometry. 2009;80:36-43.
- [29] **H., Caïdi.** Sérologie et caractérisation moléculaire des souches de la rubéole au Maroc et identification du nouveau génotype 1g en Afrique Thèse Doctorat Biologie, Rabat; 2007, n° 2381, 185 pages.
- [30] **Philippe Descamps**, Loïc Sentilhes ,Dominique Bonneau. Le diagnostic prénatale en pratique Edition : Elsevier Masson 2011.Chapitre 30 Rubéole et grossesse
- [31] **Grangeot Keros L, Vauloup Fellous C**,Rubéole. EMC Obstétrique-Gynécologie 2013;8(1):1-7 [Article5-018-A-50].
- [32] **Frey TK, Abernathy ES, Bosma TJ, Starkey WG, Corbett KM, Best JM**, et al,Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. . J Infect Dis . 1998;178(3):642-50.
- [33] **S.Benammar, Dr Y.Lombarkia** ,Principales Techniques de Sérodiagnostic , TD de microbiologie 4 ème année pharmacie 2019-2020 université BATNA 2
- [34] **Sharon Bloom, Ahmed Rguig, Amina Berraho, Layla Zniber, Naima Bouazzaoui, Khalid Zaghloul, Susan Reef, Ahmed Zidouh,Mark Papania, Jane Seward**, Congenital rubella syndrome burden in Morocco:a rapid retrospective assessment . Lancet 2005; 365: 135–41.
- [35] **Mosbah Camelia**, Etude préliminaire de la sérologie de la rubéole au niveau de la wilaya de constantine et ses environs 2012
- [36] **Anne-Marie Rouquette**,Réactions d’agglutination, Emc biologie Médicale 2003,Article[90-60-0290]
- [37] **Loquet P, Markov D**, Diagnostic de l’infection virale fœtale : échographie et techniques invasives. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés),Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie, . 34-592-A-10, 2002.
- [38] **Piconel O, G,K,L**, Rubéole et Grossesse. Revue française des laboratoires.2000.
- [39] **Aya P, Topuzoglu A, Korukluoglu G, Cali S** ,Rubella seroprevalence among first-grade primary school students in a district in Istanbul,Turkey. Public Health. 2006.
- [40] **F Jacquemard**, Syndrome infectieux fœtal . Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés),Pédiatrie.4-002-X-30, 2004.
- [41] **Agnès, Bassignot**, DIAGNOSTIC DES INFECTIONS VIRALES. année 2003 _ DCEM 1.
- [42] **Best JM, JE Banatvala. John Wiley and Son.** Principles and practice of clinical virology. s.l. : 5th ed. In: Zuckerman AJ (éditeur), 2004.

- [43] **Parkman P, Buescher E, Artenstein M.** Recovery of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:225—30.
- [44] **Weller T, Neva F.** Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:215—25
- [45] **Meyer HJ, Parkman P, Hobbins T, Larson H, Davis W, Simsarian J, et al.** Attenuated rubella viruses. Laboratory and clinical characteristics. *Am J Dis Child* 1969;118(2):155—65.
- [46] **Prinzie A, Huygelen C, Gold J, Farquhar J, McKee J.** Experimental live attenuated rubella virus vaccine. Clinical evaluation of Cendehill strain. *Am J Dis Child* 1969;118(2):172—7.
- [47] **Plotkin S, Farquhar J, Katz M, Buser F.** Attenuation of RA 27- 3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 1969;118(2):178—85
- [48] **Plotkin S, Cornfeld D, Ingalls T.** Studies of immunization with living rubella virus. Trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. *Am J Dis Child* 1965;110(4):381—9.
- [49] **Wallace R, Isacson P.** Comparative trial of HPV-77, DE-5 and RA 27-3 live-attenuated rubella vaccines. *Am J Dis Child* 1972; 124(4):536—8
- [50] **Spruance S, Smith C.** Joint complications associated with derivatives of HPV-77 rubella virus vaccine. *Am J Dis Child* 1971; 122(2):105—11
- [51] **Preblud S, Serdula M, Frank JJ, Brandling-Bennett A, Hinman A.** Rubella vaccination in the United States: a ten-year review. *Epidemiol Rev* 1980;2:171—94.
- [52] **Plotkin S, Farquhar J, Ogra P.** Immunologic properties of RA27- 3 rubella virus vaccine. A comparison with strains presently licensed in the United States. *JAMA* 1973;225(6):585—90.
- [53] **Perkins F.** Licensed vaccines. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1):S73—6
- [54] **Han Y, Zhao K, Gong Y, Hao S, Wang S, Wang C.** Rubella vaccine in the People's Republic of China. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1):S79
- [55] **Zealley H, Morrison A, Freestone D.** Dose response studies with Wistar RA 27/3 strain live attenuated rubella vaccine. *J Biol Stand* 1974;2(2):111—9.
- [56] **Plotkin S, Ingalls T, Farquhar J, Katz M.** Intranasally administered rubella vaccine. *Lancet* 1968;2(7575):934—6
- [57] **Freestone D.** Clinical trials carried out to assess non-parenteral routes for administration of Wistar RA 27/3 strain live attenuated rubella vaccine. *Dev Biol Stand* 1976;33:237—40

- [58] **Ganguly R, Ogra P, Regas S, Waldman R.** Rubella immunization of volunteers via the respiratory tract. *Infect Immun* 1973;8(4): 497—502
- [59] **Ingalls T, Horne HJ.** Immunisation of women with rubella (RA27- 3) vaccine administered intranasally. *Lancet* 1971;1(7704): 830—2
- [60] **Paradise J, Nemorofsky D, Huggins G, Sondheimer S, Plotkin S.** Intranasal administration of RA 27/3 rubella virus vaccine. A clinical trial in young adults. *J Adolesc Health Care* 1984;5(2): 75—8.
- [61] **Midulla M, Assensio A, Balducci L, Vanni O, Msstropasqua S.** Intranasal versus subcutaneous rubella vaccination in schoolgirls. *Dev Biol Stand* 1976;33:241—8
- [62] **Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations.** Guide des vaccinations. In: INPES, editor. 2008. p. 374—5. http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_-_Edition_2008.pdf
- [63] **Bottiger M, M. Forsgren.** « Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women post-partum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine*. 1997; 1538-1544. Vol. 15, 14.
- [64] **Centers for Disease Control and Prevention.** Advisory Committee on Immunization Practices Provisional Recommendations for Measles-Mumps-Rubella (MMR) 'Evidence of Immunity' Requirements for Healthcare Personnel, 2009 (consulté en November 2010). Sur Internet : <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/mmr-evidence-immunity-Aug2009-508.pdf>
- [65] **Centers for Disease Control and Prevention.** « Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome », *MMWR Recommendation Report*, vol. 50, no RR-12, p. 1-23, 2001
- [66] **R. Cohen, G. Thiebault, P. Bakhache, H. Haas,** Vaccin contre rougeole, oreillons et rubéole, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Volume 33, Issue 1, 2020, Pages 13-19, ISSN 0987-7983
- [67] **Kelso J, Jones R, Yunginger J.** Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(4):867—72
- [68] **Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S.** IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):563—5.
- [69] **Greenberg M, Birx D.** Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children. *J Pediatr* 1988;113(3): 504—6

- [70] **Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R.** Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990;263(2):269-71
- [71] Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Rubella prevention. *MMWR Recomm Rep* 1990;39(RR—15):1—18.
- [72] **Yéni P.** Prise en charge médicales des personnes infectées par le VIH. In: Recommandations du groupe d'expert.. Médecine- Sciences Flammarion; 2008 , (<http://www.sante-sports.gouv.fr/rapport-du-groupe-d-experts-2008-sur-la-prise-en-chargemedicale-des-patients-infectees-par-le-vih-sous-la-directiondu-pr-patrick-yeni.html>)
- [73] **Lima M, De Menezes Succi R, Nunes Dos Santos A, Weckx L, De Moraes-Pinto M.** Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children: cause for concern in vaccination strategies. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7): 604—7
- [74] **Frenkel L, Nielsen K, Garakian A, Cherry J.** A search for persistent measles, mumps, and rubella vaccine virus in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(1):57—60
- [75] **Siber G, Werner B, Halsey N, Reid R, Almeida-Hill J, Garrett S, et al.** Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122(2):204—11.
- [76] **Black N, Parsons A, Kurtz J, McWhinney N, Lacey A, Mayon- White R.** Post-partum rubella immunisation: a controlled trial of two vaccines. *Lancet* 1983;2(8357):990—2
- [77] **Enders G.** Rubella antibody titers in vaccinated and non vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1):S103—7
- [78] **Bart S, Stetler H, Preblud S, Williams N, Orenstein W, Bart K, et al.** Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Rev Infect Dis* 1985; 7(Suppl. 1):S95—102.
- [79] **Badilla X, Morice A, Avila-Aguero M, Saenz E, Cerda I, Reef S, et al.** Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):830—5.
- [80] **Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, Ranieri T, Sanseverino M, Momino W, et al.** Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reprod Toxicol* 2008;25(1):120—3
- [81] **Organisation Mondiale de la Santé,** Normes de surveillances des maladies évitables par la vaccination : syndrome de rubéole congénitale 2018 (https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_03_CRS_French_R1.pdf?ua=1)

- [82] **Grangeot –Keros L ,Vauloup-Fellous C** ,Virus de la rubéole.EMC (Elsevier Masson SAS,Paris),biologie clinique, 90-55-0175,2008.
- [83] **Grangeot –Keros L ,Vauloup-Fellous C** ,Actualités sur la rubéole ,La lettre du Gynécologue – n 317 – décembre 2006
- [84] **H. Marret , H. Guyot , J. Wagner-Ballon , A.-M. Lehr Drylewicz** , Question 18 : Elle est enceinte et a une rubéole ,120 questions en gynécologie-obstétrique
Edition Elsevier Masson SAS © 2009

