

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.

LE VIRUS DE LA RUBEOLE : POUVOIR PATHOGENE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT.

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- AMAR SETTI SIHAM
- BELLATRECHE ROMAISSAA

Devant le jury :

- Dr. C.BENYERBAH Assistante en microbiologie. CHU Blida Président de jury.
- Dr. S.BELKACEMI Assistante en microbiologie. EHS Psychiatrie Examinatrice.
- Dr. F.DAHMANI Maitre-assistante en Microbiologie. CHU Blida Promotrice.

REMERCIEMENTS

«الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ»

*A notre Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la
capacité d'écrire et de
réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au
bout du rêve et le
bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya
Kayoum "*

A notre promotrice de mémoire

Dr. F.Dahmani

*qui nous a guidé, soutenu et éclairé dès le début de notre
mémoire. Nous n'oublierons jamais son précieux apport
scientifique, sa patience, sa bienveillance dont nous avons
beaucoup bénéficié ainsi que le temps qu'il nous a consacré
et l'attention qu'il nous a témoignés.*

A nos maîtres et jurys de mémoire

Dr. C.Benyerbah assistante en Microbiologie.

Dr. S.Belkacem Assistante en Microbiologie.

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très
grande amabilité de siéger parmi notre jury de mémoire.
Veuillez accepter ce travail maître, en gage de notre
grand respect et notre profonde reconnaissance.*

Et également nos remerciements sont exprimés :

*tous les enseignements de pharmacie de l'Université Saad
Dahlab*

et dont nous sommes honorés d'avoir été leurs étudiants

*Et sans oublier les responsables de la bibliothèque qui ont
beaucoup facilité notre recherche bibliographique.*

*Et tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour la
réalisation de ce mémoire de fin d'étude.*

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

A MES CHERS PARENTS

A mon très cher père

Mr. Amar setti M'hamed

Tu as remplis ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Nous sommes fiers de toi.

Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinis. Que dieu te garde longtemps parmi nous.

A ma très chère mère

Mme. Bouloume Rachida

Ce travail est le fruit de tes efforts, des longues années de sacrifices aux quels tu as consentis.

Je ne trouverais jamais assez de mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon affection.

Que Dieu t'accorde longue vie et te rende au centuple tout ce que tu fais.

A MES CHERS GRANDS PARENTS

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous m'avez adressés dans la joie et la sérénité.

Que Dieu vous garde longtemps.

A ma chère tante

En témoignage de mon respect et de mon affection.

Je t'embrasse affectueusement.

te.

Arwa

Rachida, Mohamed

En témoignage de mon affection fraternelle et profonde estime.

Un grand coup de bonheur et de réussite.

amis et solidaires.

ille

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection la plus sincère, je

A toutes les personnes qui connaissent mon AM de près ou de loin.

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

A MES CHERS GRANDS-PARENTS

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A MES CHERS PARENTS

A mon très cher père

Mr. Bellatreche Mohamed

Tu as remplis ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Nous sommes fiers de toi.

Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinies. Que dieu te garde longtemps parmi nous.

A ma très chère mère

Mme. Belkheiri Nacera

Ce travail est le fruit de tes efforts, des larmes et des années de sacrifices.

tu as conseillé.

Je ne trouverais jamais assez de mots pour te dire mon amour et

Que Dieu t'accorde longue vie et bonne santé pour

A mes chers frères

A mes sœurs

En témoignage de mon respect et profonde estime.

Je vous souhaite un avenir plein de bonheur et de réussite.

et de solidarité.

A toute ma famille

En témoignage de mon respect et l'expression de mon affection la plus sincère.

Je vous souhaite un bon travail.

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce SAA de près ou de loin.

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : généralités	2
I.1. Historique :	2
I.2. Classification du virus :	3
I.3. Structure du virus :	4
I.3.1. L'enveloppe :	5
I.3.2. La capside :	6
I.3.3. Le génome :	6
I.4. Propriétés du virus :	7
I.4.1. Viabilité :	7
I.4.2. Propriétés physico-chimiques :	7
I.4.3. Propriétés antigéniques :	7
I.5. Multiplication du virus :	8
I.5.1. Animaux sensibles :	8
I.5.2. Cycle de multiplication :	8
I.6. Epidémiologie :	10
Chapitre II : Pouvoir pathogène	12
II.1. Rubéole acquise :	12
II.1.1. Primo infection :	12
II.1.1.1. Pathogénie :	12
II.1.1.2. Clinique :	12
II.1.2. Réinfection :	16
II.1.2.1. Pathogénie :	16
II.1.2.2. Clinique :	16
II.2. Rubéole congénitale :	16
II.2.1. Pathogénie :	16
II.2.1.1. Après primo-infection maternelle :	16
II.2.1.2. Après réinfection maternelle :	18
II.2.2. Fréquence des malformations congénitales :	18
II.2.2.1. Après primo-infection maternelle :	18
II.2.2.2. Après réinfection maternelle :	18
II.2.3. Clinique :	19
II.2.3.1. Embryopathie :	19

II.2.3.2. Fœtopathie :	21
II.2.3.3. Complications tardives :	23
Chapitre III : Diagnostic	25
III.1. Diagnostic clinique :	25
III.2. Diagnostic radiologique :	26
III.3. Diagnostic biologique :	27
III.4. Diagnostic virologique :	27
III.4.1. Diagnostic direct :	27
III.4.1.1. Prélèvements :	27
III.4.1.2. Techniques :	28
a. culture cellulaire :	28
b. RT-PCR :	30
III.4.2. Diagnostic indirect :	31
III.4.2.1. Prélèvement :	31
III.4.2.2. Techniques :	31
a. Technique immuno-enzymatique :	31
b. Technique d'inhibition de l'hémagglutination :	32
c. Technique d'agglutination sur latex :	33
d. Mesure de l'avidité des IgG :	33
III.4.2.3. Cinétique des anticorps :	36
III.4.2.4. Interprétation des résultats :	37
III.4.2.5. Démarche diagnostique :	37
a. Détermination du statut immunitaire :	37
b. Diagnostic chez la femme enceinte devant un contexte évocateur :	39
c. Diagnostic de la rubéole congénitale :	42
III.4.2.6. Prise en charge de l'infection rubéoleuse pendant la grossesse :	43
Chapitre IV : Traitement	44
IV.1. Traitement curatif :	44
IV.1.1. Rubéole acquise :	44
IV.1.2. Rubéole congénitale :	44
IV.2. Traitement préventif :	44
IV.2.1. Vaccination :	44
IV.2.1.1. Mode d'administration, conservation, composition :	45
IV.2.1.2. Efficacité :	54
IV.2.1.3. Contagiosité :	54
IV.2.1.4. Effets indésirables :	55

IV.2.1.5. Indications : diverses politiques de vaccination :	55
IV.2.1.6. Contre-indications :	56
IV.2.2. Les autres mesures préventives :	58
Conclusion.....	59
Résumé.	

Liste des tableaux

Tableau 1: Résumé des évènements marqués dans l'histoire de la rubéole.....	3
Tableau 2: Fréquence de l'infection congénitale après une rubéole maternelle à différents stade de grossesse d'après Miller et al.	17
Tableau 3: Pourcentage d'infection fœtale en fonction de la date de séroconversion maternelle d'après Daffos et forestier.	17
Tableau 4: Sévérité de l'atteinte fœtale en fonction du moment de la séroconversion maternelle d'après Munro et coll. à partir de 106 cas prouvés de rubéole pergravidique.....	18
Tableau 5: Anomalies retrouvées dans le syndrome de rubéole congénitale et leur fréquence.	24
Tableau 6: Interprétation de l'indice d'avidité des IgG.	35
Tableau 7: Vaccination en Algérie.	58

Liste des figures

Figure 1: Interview de Norman McAlister Gregg.....	2
Figure 2: Structure du virus de la rubéole (microscopie électronique G x 10000).....	4
Figure 3: Structure schématique du virus de la rubéole.....	4
Figure 4: Structure schématique de l'enveloppe du virus de la rubéole.....	5
Figure 5: Formation des protéines structurales et topologie de la membrane du virus de la rubéole.....	5
Figure 6: Structure schématique du virus de la rubéole (schématique).....	6
Figure 7: Représentation du génome du virus la rubéole.....	7
Figure 8: Cycle de multiplication du virus de la rubéole.....	9
Figure 9: Taches de forschheimer de la rubéole.....	12
Figure 10: Eruption de la rubéole.....	13
Figure 11: Adénopathie au niveau de la région rétro-auriculaires.....	14
Figure 12: Atteinte cardiaque.....	19
Figure 13: Dilatation cardiaque.....	19
Figure 14: Cataracte (opacification du cristallin, visible à travers la pupille).....	20
Figure 15: Fond de l'œil (aspect poire et sel).....	20
Figure 16: Microphthalmie de la rubéole.....	20
Figure 17: Hépatosplénomégalie.....	22
Figure 18: bandes claires métaphysaire.....	22
Figure 19: Face fœtale à 19 semaines d'aménorrhée (vue coronale) : asymétrie ophtalmique et microphthalmie.....	26
Figure 20: Effet cytopathique du virus de la rubéole sur les cellules de rein de lapin (RK-13).....	28
Figure 21: effet cytopathique du virus de la rubéole sur les cellules BHK21.....	28
Figure 22: Réaction de l'hémagglutination.....	29
Figure 23: Technique ELISA Indirect.....	32
Figure 24: Technique d'inhibition d'hémagglutination.....	32
Figure 25: Technique d'agglutination sur latex.....	33
Figure 26: Technique mesure de l'indice d'avidité.....	34
Figure 27: Indice d'avidité en fonction du temps écoulé après infection rubéolique (Le jour 0 correspond au début des signes cliniques).....	34
Figure 28: Maturation de l'avidité des IgG.....	35
Figure 29: La cinétique des anticorps rubéoliques au cours de la primo-infection et de la réinfection.....	36
Figure 30: Algorithme décisionnel. Dépistage systématique des immunoglobulines G (IgG).....	38
Figure 31: Algorithme décisionnel. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage récent (<15jours) [23].....	39
Figure 32: Algorithme décisionnel. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage tardif (>15 jours mais < 2 mois) et /ou présence de signes cliniques [23].....	40
Figure 33: Sérologie rubéolique pour anomalies à l'échographie [7].....	41
Figure 34: Vaccin RUDIVAX.....	45
Figure 35: Vaccin MERUVAX II.....	46
Figure 36: Vaccin BIAVAX.....	47
Figure 37: Vaccin R-O-R VAX.....	48
Figure 38: Vaccin M-M-R II.....	49

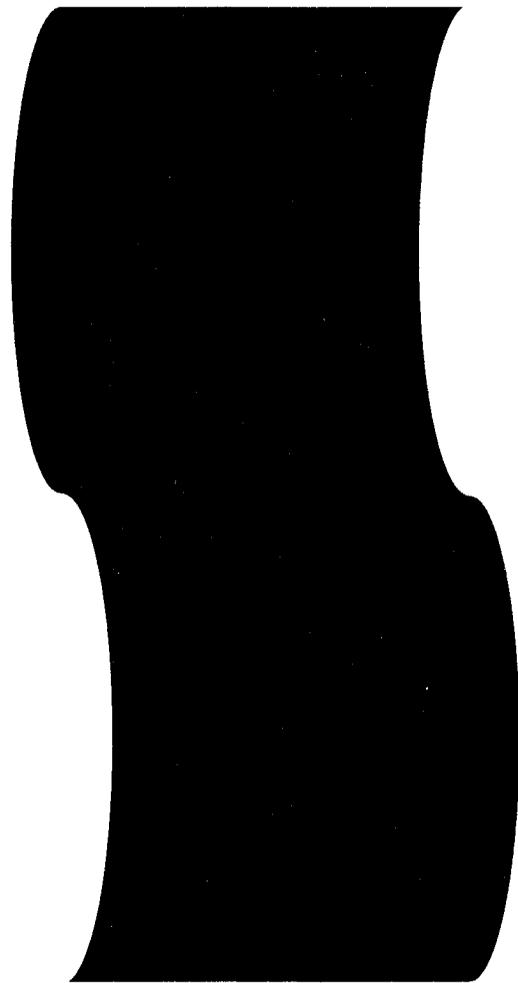
Figure 39: Vaccin M-M-R VAX PRO.....	51
Figure 40: Vaccin PRIORIX.....	52
Figure 41: Vaccin PRIORIX-TETRA.	53
Figure 42: Vaccin PROQUAD.	54

Liste des abréviations

Ac :	Anticorps.
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique.
Ag :	Antigène.
APS :	Algérie Presse Service.
Arg:	Arginine.
ARN:	Acide RiboNucléique.
BHK21:	Baby Hamster Kidney 21.
C :	Cytosine.
CD4 :	Cluster of Differentiation 4.
CIA :	Communication Intra-Auriculaire.
DICC 50 :	Dose Infectant 50% des Cultures Cellulaire.
CIV :	Communication Intra-Ventriculaire.
CMV :	CytoMégaloVirus humain.
CNR :	Centre Nationale de Référence.
Coll :	Collaborateurs.
°C :	Degré Celsius.
DO :	Densité Optique.
dNTP :	désoxyriboNucléosides TriPhosphates.
EBV :	Epstein-Barr Virus.
ECHO :	Enteric Cytopathic Human Orphan.
ECP:	Effet CytoPathogène.
EEG:	ElectroEncephaloGramme
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay.
EMEM:	Eagle's Minimal Essential Medium.
G× :	Grossissement.
G :	Guanine.
GR :	Globule Rouge.
HAS :	Haute Autorité de Santé.
HHV-6:	Human herpes virus 6.
Hib:	Heamophilus influenzae b.
HLA:	Human Leukocyte Antigen.

HPV:	Human PapillomaVirus.
HPV-77 :	High Passage Virus - 77
Ig :	Immunoglobuline.
IgA :	Immunoglobuline A.
IgG :	Immunoglobuline G.
IgM :	Immunoglobuline M.
IHA :	Inhibition de l'HémAgglutination.
IMG :	Interruption Médicale de Grossesse.
J :	Jour.
Kb :	kilobase.
kDa :	kiloDalton.
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien.
MEM :	Minimum Essential Medium.
µg :	microgramme.
mg :	milligramme.
min :	minimum.
ml :	millilitre.
mm :	millimètre.
mm³ :	millimètre cube.
MRC-5 :	Medical Research Council cell strain 5.
N :	Nombre.
nm :	nanomètre.
NSP :	Protéine Non Structurale.
OGM :	Organisme Génétiquement Modifié.
ORF :	Open Reading Frame.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
P :	Protéine.
PCR :	Polymerase Chain Reaction.
PH :	Potentiel Hydrogène.
ppm :	partie par million.
Pro :	Proline.
RCIU :	Retard de Croissance Intra-Utérin.
RK13 :	Rabbit Kidney 13.
RNase :	RiboNucléase.
RO :	Rubéole-Oreillon.

ROR :	Rougeole-Oreillons-Rubéole.
RR :	Rougeole-Rubéole.
RT-PCR :	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.
S :	Sérum.
SA :	Semaine d'Aménorrhée.
SIDA :	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée.
SIRC :	Statens SerumInstitut Rabbit Cornea
SNC :	Système Nerveux Central.
SP :	Protéine Structurale.
SRC :	Syndrome de la Rubéole Congénitale.
TCID 50:	Tissue Culture Infectious Dose for 50% of the cultures.
UFP :	Unités Formant Plages.
UI:	Unité Internationale.
USA:	The United States of America.
UTR:	UnTranslated Region.
UV:	Ultra-Violet.
VERO :	Verda Reno.
VIH :	Virus de l'Immunodéficiency Humaine.
VPI :	Vaccin antiPoliomyélique Inactivé.
WI :	Wistar Institute.



Introduction générale

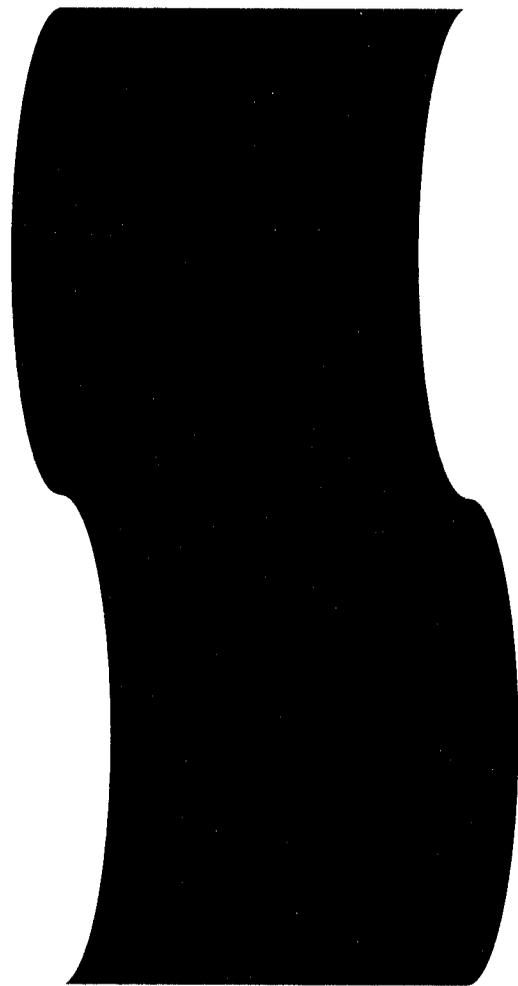
Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* où il représente, à lui seul, le genre *Rubivirus*. Il s'agit, d'un virus enveloppé, à ARN, possédant une nucléocapside icosaédrique.

Le virus de la rubéole est responsable d'une maladie éruptive, contagieuse, immunisante, le plus souvent bénigne, voire inapparente. La gravité de l'affection est due à la tératogénicité du virus, si l'infection survient chez la femme enceinte, surtout lors du 1^{er} trimestre de la grossesse. Elle fut la première pathologie infectieuse reconnue comme responsable d'embryo-fœtopathie, en 1941. L'ensemble de ces atteintes est connu sous le nom de syndrome de rubéole congénitale.

Les taux d'incidence de ce syndrome varient d'un pays à un autre et sont estimés entre 0.6 et 2.2 pour 1000 naissances vivantes, dans les pays en voie de développement. En Algérie, l'incidence reste mal connue, du fait de l'absence de documentation et de données statistiques vérifiables [35].

La clinique de la rubéole est souvent trompeuse puisque le virus de la rubéole peut donner des éruptions atypiques ou, au contraire, d'autres infections virales ou parasitaires donnent des formes rubéoliques. Le diagnostic doit donc être un diagnostic de certitude chez une femme enceinte. Il repose, en pratique, sur la caractérisation des anticorps spécifiques par des tests sérologiques. Ces derniers ont sensiblement progressé ces dernières années. Cependant, l'interprétation des résultats peut encore poser des problèmes.

La vaccination anti-rubéolique reste le seul moyen de prévention. Grâce à celle-ci, le syndrome de rubéole congénitale a pu être éradiqué dans certains pays développés. Cependant, il reste fréquent et responsable d'handicaps majeurs, engageant parfois le pronostic vital, dans les pays en voie de développement.



Chapitre I : généralités

I.1.Historique :

Dans l'histoire ancienne, la rubéole, en tant que maladie, s'est perdue parmi la maladie exanthématique. Dans un examen approfondi, Griffith a suggéré que la rubéole était connue en premier par les médecins arabes sous le nom d'al-hamikah. Ils la considéraient comme une forme de rougeole.

Elle a commencé à être individualisée en Allemagne, à la fin du XVIIIe siècle (Rotheln, German measles). Elle a été définie comme entité clinique propre, sous son nom actuel de rubéole «rubella», au milieu du XIXe siècle [27].

En 1881, lors du Congrès international de la médecine à London, un consensus s'est dégagé que la rubéole est une maladie distincte [11].

Peu d'importance a été accordée à cette maladie jusqu'en 1941. 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 [7].



Figure 1: Interview de Norman McAlister Gregg.

En 1962, deux équipes américaines indépendantes ont publié, côte à côte, dans la même revue, l'isolement du virus de la rubéole par deux techniques différentes : l'équipe de Weller et Neva à Boston et l'équipe de Parkman, Buesher et Artenstein à Washington [6,7].

En 1966, P.D.Parkman et ses collaborateurs ont obtenu la première souche de virus atténué (souche HPV 77) pour vaccination. Ils ont mis au point l'inhibition de l'hémagglutination (IHA) pour le titrage des anticorps rubéoliques en 1967 [6,7].

En 1969, le premier vaccin vivant atténué antirubéoleux a été mis au point aux Etats-Unis et, peu de temps après, introduit en combinaison avec d'autres vaccins [27].

Dans les années suivantes, différents vaccins ont été lancés. Le programme de vaccination de rubéole a commencé aux USA et autres pays dans le monde. Les récents programmes de vaccination ont réduit nettement l'incidence de la rubéole dans de nombreux pays industrialisés. L'OMS a posé des mesures d'immunisation pour éliminer la rubéole, non seulement dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement (tableau 1) [2].

Tableau 1: Résumé des événements marqués dans l'histoire de la rubéole.

1881	Déclaration de la rubéole comme une maladie distincte.
1941	Découverte du caractère tératogène du virus.
1962	Isolement du virus.
1966	Obtention de la première souche de virus atténué (souche HPV 77) pour la vaccination contre la rubéole.
1967	Mise au point de la technique d'hémagglutination.
1969	Lancement du premier vaccin vivant atténué antirubéoleux aux USA.
1971, 1978, 1979 et 1983	Épidémie sévère de la rubéole au Royaume-Uni touchant les adolescents et les jeunes filles mais aussi une minorité de femmes enceintes.
1986	Séquençage du génome de virus de la rubéole.
1988	Mise au point d'une politique de vaccination des enfants préscolaires par un vaccin ROR au Royaume-Uni.
2000	L'OMS recommande des mesures d'immunisation pour l'élimination de syndrome de rubéole congénitale.
2002	123 (57%) de 212 pays et territoires introduisent la vaccination contre la rubéole dans les programmes de l'immunisation nationale.

1.2. Classification du virus :

Le virus de la rubéole est la seule espèce du genre *Rubivirus* de la famille des *Togaviridae*. 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 [4].

I.3. Structure du virus :

Sa morphologie, en microscopie électronique, est celle d'une sphère de 50 à 70 nm de diamètre. Le virion apparaît constitué d'une nucléocapside icosaédrique, à symétrie cubique, de 30 nm de diamètre, entourée d'une enveloppe périphérique lipoprotéique avec des spicules de 6 à 8 nm. Il contient un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire simple brin, à polarité positive [10].

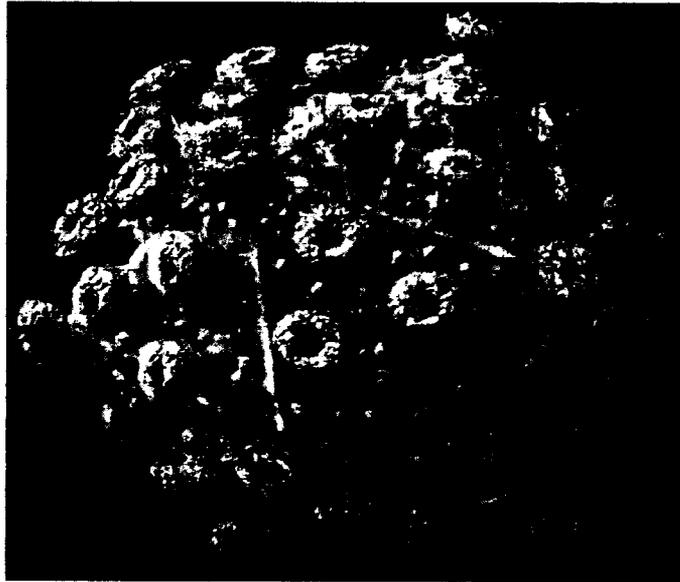


Figure 2: Structure du virus de la rubéole (microscopie électronique G x 10000).

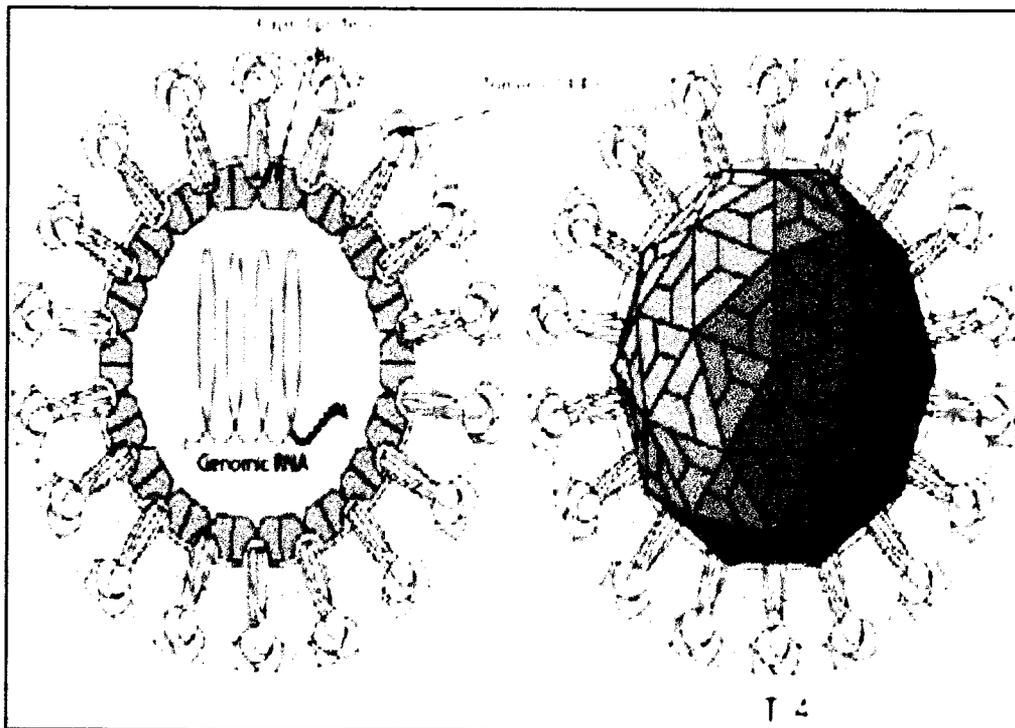


Figure 3: Structure schématique du virus de la rubéole.

I.3.1.L'enveloppe :

L'enveloppe est faite d'une bicouche lipidique, dérivant des membranes de la cellule infectée, associée à deux glycoprotéines virales E1 et E2 qui forment un hétéro-dimère où la glycoprotéine E1 est la plus exposée et la plus immuno-dominante [10].

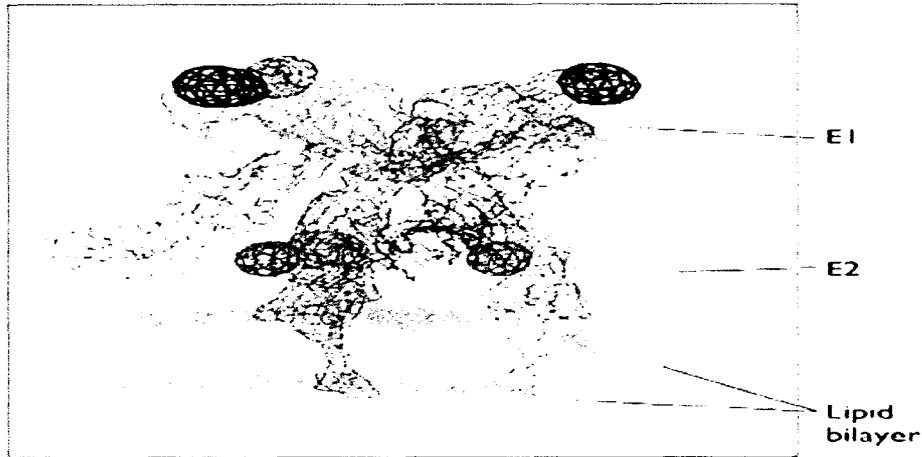


Figure 4: Structure schématique de l'enveloppe du virus de la rubéole.

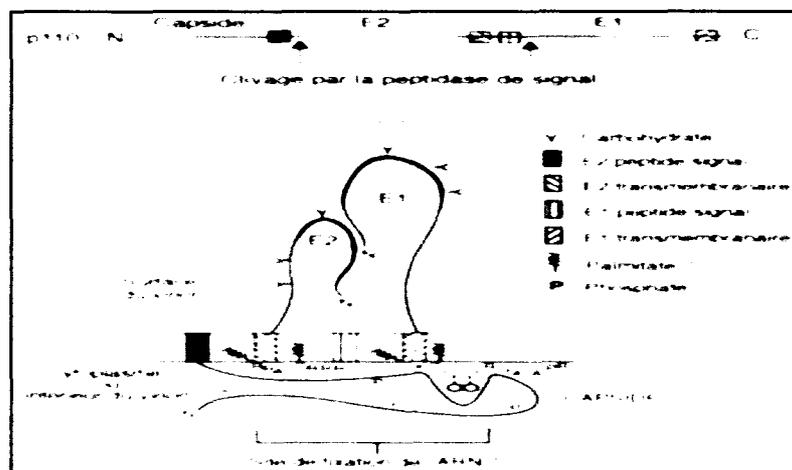


Figure 5: Formation des protéines structurales et topologie de la membrane du virus de la rubéole.

La glycoprotéine E1, de 481 acides aminés, a une masse moléculaire de 58 kDa et 3 sites de N-glycosylation. La glycoprotéine E2 est de 282 acides aminés. Elle existe sous deux formes de glycosylation différentes E2a (42kDa) et E2b (47kDa). Le nombre de N-glycosylation est variable selon les souches. Elle possède aussi des sites de O-glycosylation.

Les fonctions des protéines E1 et E2 ont été largement étudiées, en utilisant des anticorps monoclonaux. Il a été montré que la protéine E1 contient, des sites antigéniques localisés dans la région des acides aminés 245-284. Les épitopes antigéniques, induisant la synthèse d'anticorps neutralisants et hémagglutinants, sont localisés au niveau des acides aminés 208-239.

Un épitope impliqué dans la neutralisation a également été décrit sur la glycoprotéine E2, il serait relativement inaccessible aux immunoglobulines dans le virion mature [2,33].

I.3.2. La capside :

La capside, de forme icosaédrique, est présentée sous forme d'un dimère disulfure relié dans le virion.

Le monomère de capside est constitué de 277 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 31 kDa. La région N-terminale, d'environ 100 amino-acides, est fortement basique et interagit avec l'ARN génomique viral pour former la nucléocapside. L'analyse de cette région montre qu'elle est hydrophile, riche en résidus proline (Pro) et arginine (Arg). Les résidus amino-acides 28-56 se lient spécifiquement aux nucléotides 347-375 de l'ARN viral.

La phosphorylation de la protéine de capside, en particulier Sérine 46 (qui se trouve au niveau des résidus amino-acides 28-56), limite la liaison de l'ARN aux protéines de la capside. Une capside non phosphorylée a une plus grande affinité pour l'ARN génomique, ce qui indique que la phosphorylation régule négativement l'activité de la liaison à l'ARN. En outre, la déphosphorylation de la capside, au cours des dernières étapes de l'assemblage du virus, peut être nécessaire pour l'efficacité de l'assemblage de nucléocapside et pour le bourgeonnement.

L'extrémité C-terminale de la protéine de capside est reliée à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine E2 d'un peptide signal [2, 28,33].

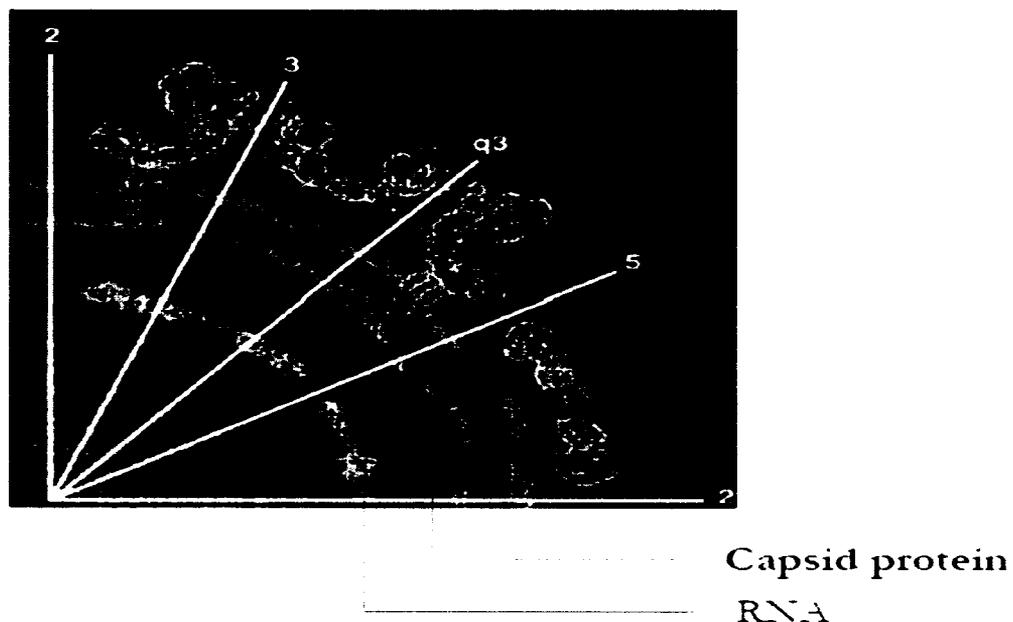


Figure 6: Structure schématique du virus de la rubéole (schématique).

I.3.3. Le génome :

Le virus de la rubéole est le seul virus, dans la famille des *Togaviridae*, à avoir un génome qui contient un seul brin d'ARN de polarité positive. Son génome est d'environ 10 kilobases (kb), soit environ 9762 nucléotides.

Il contient deux cadres ouverts de lecture (Open Reading Frame, ORFs) :

L'extrémité 5', méthylée, d'environ 6345 nucléotides, code pour la polyprotéine p200, précurseur des protéines non structurales (NSP-ORFs) : p150 (code pour méthyl transférase et protéase) et p90 (code pour hélicase et polymérase ARN-dépendante).

La région proximale 3', d'environ 3189 nucléotides, code pour les protéines structurales (SP-ORFs) : la protéine de capside C et les deux protéines d'enveloppe E1 et E2.

Ainsi l'ordre des gènes pour l'ARN 40S (coefficient de sédimentation) est 5'-p150-p90-C-E2-E1-3'.

Le génome contient également des régions non transcrites (UTR), à son extrémité 5' (40 nucléotides) et 3' (59 nucléotides) et entre les ORFs (118 nucléotides).

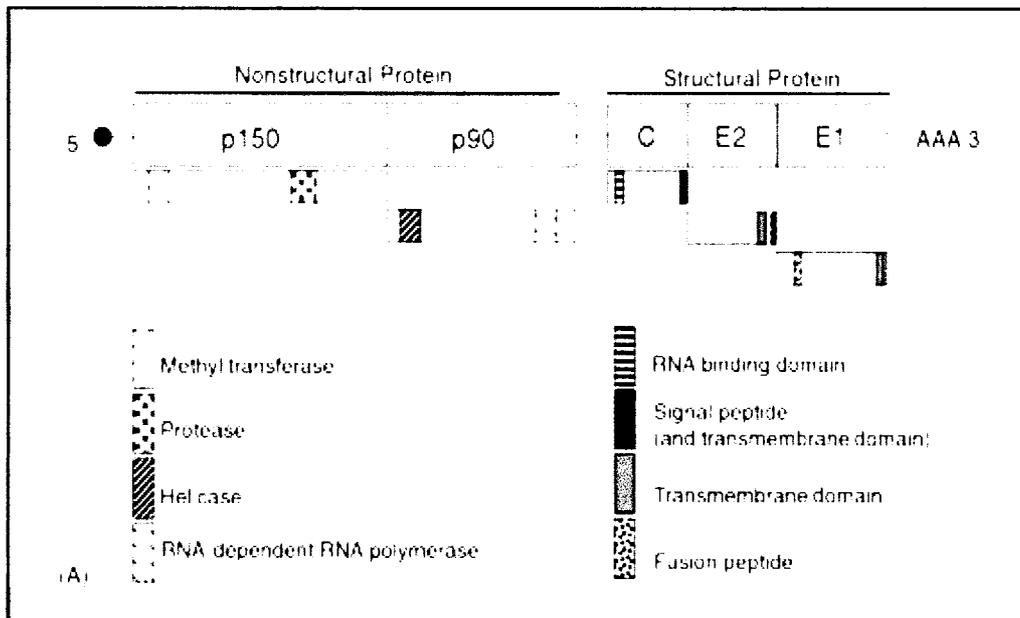


Figure 7: Représentation du génome du virus la rubéole.

Le génome du virus de rubéole a un contenu élevé en G + C de 69%, le plus élevé de tous les virus à ARN connu jusqu'à ce jour l'ARN [2, 28,33].

Le virus de la rubéole présente peu de variations nucléotidiques entre les souches. Une étude entre 22 souches différentes isolées en Europe, aux Etats Unis et en Asie, a montré des variations nucléotidiques au niveau d'E1, par rapport à la souche Thérien allant de 0,0 % à 8,77 % entraînant des différences dans la séquence d'acides aminés de 0,0 % à 1,96 % [10].

I.4. Propriétés du virus :

I.4.1. Viabilité :

Comme tout virus à péplos, le virus de la rubéole est un virus fragile qui ne résiste pas dans l'environnement. Il s'inactive rapidement dans les selles.

Il est strictement humain. Il se transmet par voie respiratoires [8].

I.4.2. Propriétés physico-chimiques :

Le virus de la rubéole est :

- Inactivé par la chaleur : 56°C pendant 30 minutes, 70°C pendant 4 minutes, 100°C pendant 2 minutes.
- Inactivé par des PH extrêmes et la trypsine.
- Sensible aux rayons UV.
- Sensible à l'éther, aux acides et à de nombreux désinfectants et antiseptiques (hypochlorite de sodium à 1%, éthanol à 70%, glutaraldéhyde, formaldéhyde, solvants lipidiques) [6,27].

I.4.3. Propriétés antigéniques :

Le virus de la rubéole est un virus génétiquement très stable qui présente peu de variation d'une souche à l'autre ce qui facilite l'efficacité vaccinale [22].

I.5. Multiplication du virus :

I.5.1. Animaux sensibles :

Dans la nature, le virus de la rubéole est strictement humain. Expérimentalement, il infecte un certain nombre de singes (*Cercopithecus aethiops*, *Macaca mulata*, *Erythrocebus patas*, *ouistiri*, *babouin* et *chimpanzé*), le souriceau nouveau-né, le furet et le lapin. Cependant, on ne reproduit jamais, de façon cohérente, les malformations congénitales observées chez l'homme [7].

I.5.2. Cycle de multiplication : [5, 7, 8, 21]

La multiplication virale a lieu dans le cytoplasme des cellules infectées.

Adsorption : Le virus de la rubéole se fixe à la surface des cellules cibles grâce aux glycoprotéines d'enveloppe. En 2011, une glycoprotéine oligodendrocytaire a été identifiée comme récepteur de ce virus. Cela n'exclut pas l'existence d'autres récepteurs [21]

Pénétration : Le virus de la rubéole entre dans la cellule par endocytose et relargue sa nucléocapside dans le cytosol.

Décapsidation : Les structures virales sont ensuite dégradées par les enzymes cellulaires, à l'exception du génome qui se trouve libéré dans le cytoplasme.

Traduction : Les deux tiers 5' de l'ARN 40S sont traduits en un précurseur protéique, de 2116 acides aminés, qu'une protéase contenue dans ses séquences, autoclave en deux protéines (150kDa et 90kDa). Ces protéines constituent la réplicase virale.

Réplication : La réplicase virale utilise l'ARN génomique, comme matrice, pour la transcription d'un ARN de taille génomique, complémentaire, de polarité négative. Cet ARN négatif sert ensuite de matrice pour la synthèse de deux types d'ARN à polarité positive : l'ARN génomique et un ARN subgénomique qui contient la séquence 3' terminale de l'ARN génomique. L'ARN subgénomique fonctionne comme ARN messager (24S), pour la synthèse d'une polyprotéine de 110kDa dont le clivage, en cours de synthèse, donne la protéine de capsid (C) et les deux protéines d'enveloppe E1 (53 kDa) et E2 (30kDa).

Assemblage : La protéine de la capsid C se combine à l'ARN 40S pour former la nucléocapsid. Les deux protéines E1 et E2 sont glycosylées en glycoprotéine E1 (58kDa) et glycoprotéine E2, sous deux formes de glycosylation, E2a (42kDa) et E2b (47kDa). Elles se fixent sur les membranes des cellules infectées.

Libération : La libération se fait par bourgeonnement où le virus acquiert son enveloppe à partir des membranes intracellulaires (appareil de Golgi principalement) ou de la membrane plasmique de la cellule cible.

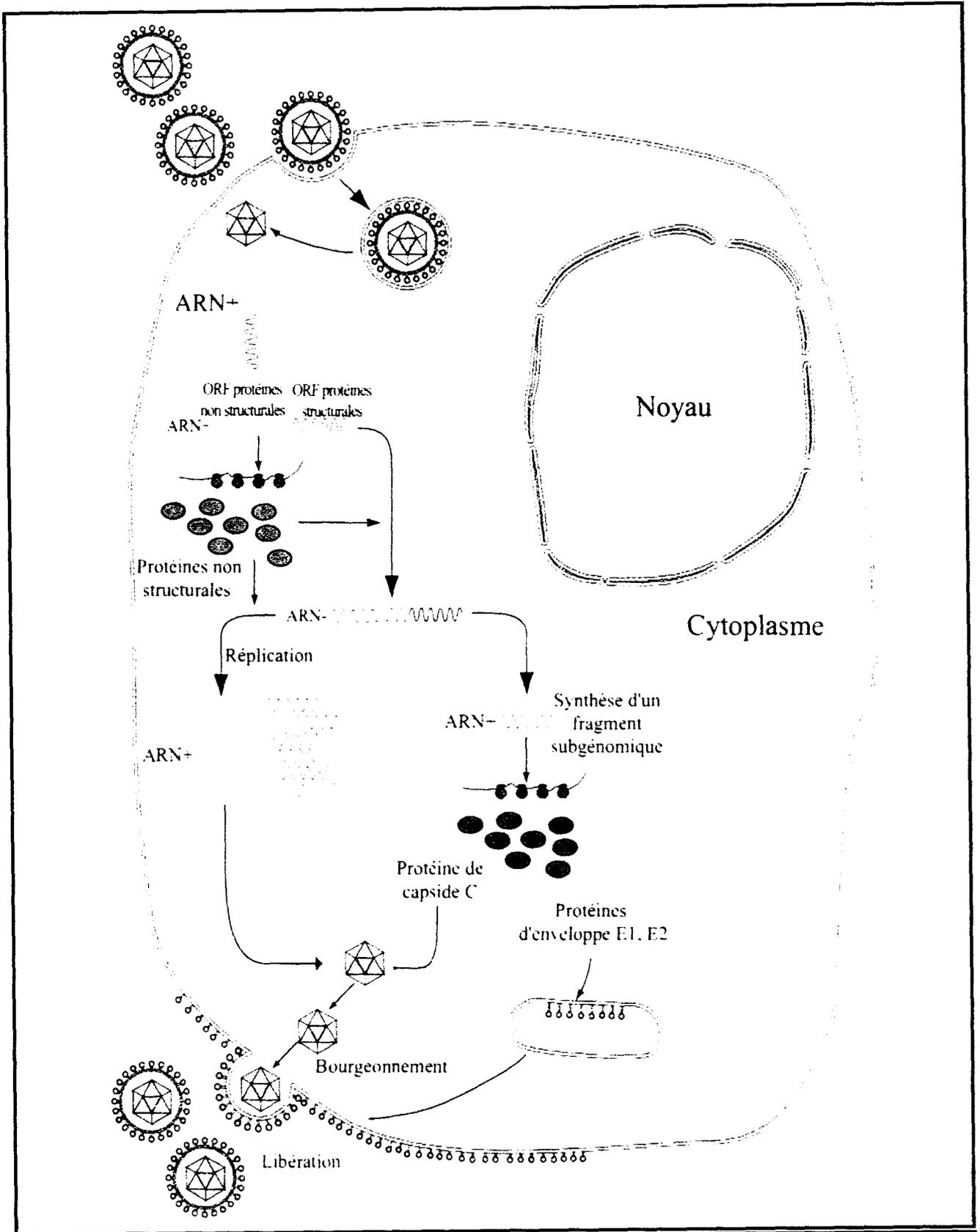


Figure 8: Cycle de multiplication du virus de la rubéole.

I.6.Épidémiologie :

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

La rubéole est une maladie cosmopolite, endémique. Elle prédomine cependant, au printemps sous les climats tempérés. L'incidence de la rubéole varie en fonction de l'âge, de la zone géographique et de l'impact vaccinal [10].

- En l'absence d'un programme de vaccination, la rubéole se présente comme une infection fréquente touchant les enfants de 3 à 15 ans, avec une médiane vers 5-6 ans, en zone urbaine. L'immunisation, après infection par le virus sauvage, concerne 50% des enfants de moins de 10 ans, 75 % de ceux ayant 15 ans, 80 à 90 % des adultes. Elle sévit de façon endémique avec une recrudescence saisonnière (fin de l'hiver- début du printemps) et des épidémies apparaissent tous les 6 à 9 ans.
- En présence d'une vaccination massive des enfants, la rubéole évolue par poussées épidémiques hiverno- printanières et l'âge de survenue de la rubéole est plus tardif : 70 % des cas de rubéole concernent des sujets âgés de 15 ans et plus (contre 25 % des cas dans cette tranche d'âge avant la vaccination). Il a été noté aux U.S.A. que le taux des femmes en âge de procréer réceptives à la rubéole est identique depuis la vaccination à ce qu'il était avant l'ère vaccinale de 15 à 25 % [12,40].

La morbidité de la rubéole est difficile à estimer car, d'une part, la maladie est souvent inapparente et ne donne pas forcément lieu à une consultation médicale et, d'autre part, la difficulté du diagnostic clinique fait sous-évaluer le nombre de cas survenus.

Une infection rubéoleuse, survenant juste avant la conception ou au tout début de la grossesse, peut entraîner une fausse couche, une mort fœtale ou des malformations congénitales, connues sous le nom de syndrome de rubéole congénitale (SRC). On rencontre le risque le plus élevé de SRC, dans les pays où les femmes, en âge de procréer, montrent des taux élevés de sensibilité à la rubéole. Ces taux peuvent montrer des variations considérables au sein d'un même pays et d'un pays à l'autre, reflétant principalement des différences épidémiologiques et socio-économiques et opposant les villes aux campagnes. Avant l'introduction du vaccin anti-rubéoleux, l'incidence du SRC était comprise entre 0,1 et 0,2 pour 1000 naissances vivantes durant les périodes d'endémie et entre 0,8 et 4,0 pour 1000 naissances vivantes au cours des épidémies de rubéole.

Les grandes épidémies peuvent conduire à des taux de morbidité élevés. Ainsi, l'épidémie de rubéole qui a sévi aux États-Unis, en 1964-1965, a provoqué, selon les estimations, 12,5 millions de cas de rubéole, plus 2000 cas d'encéphalite, 11 250 pertes fœtales, plus 20 000 cas de SRC, plus 8000 cas de surdité, 3580 cas d'enfants sourds et aveugles et 1800 autres enfants présentant une arriération mentale.

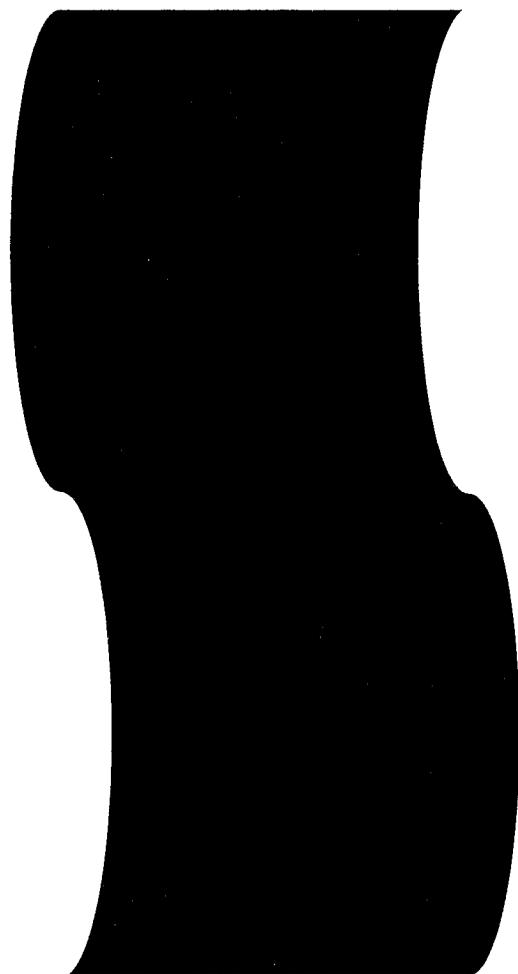
Les estimations laissent penser que le poids du SRC peut être élevé dans des régions qui n'avaient pas introduit de vaccins. Par exemple, en 1996, près de 22 000 enfants atteints de SRC sont nés en Afrique (intervalle de confiance de 95%, 6127-51 472) et environ 46 000 (intervalle de confiance de 95%, 1016-168 910) et 13 000 (intervalle de confiance de 95%, 1545-21 396) dans les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, respectivement. Dans ces régions, peu de pays avaient introduit ces vaccins avant 2008. Les régions qui ont obtenu une couverture vaccinale élevée entre 1996 et 2008, ont eu une incidence réduite du SRC. La vaccination anti-rubéoleuse, à grande échelle, a permis de réduire considérablement, voire de pratiquement éliminer la rubéole et le SRC dans de nombreux pays développés et dans certains pays en développement.

En 2009, un total de 121 344 cas de rubéole a été notifié à l’OMS par 167 pays, soit une diminution de 82% par rapport aux 670 894 cas déclarés en 2000 par 102 pays. Au cours de la période 2000-2009 :

- Dans les 2 régions qui ont pour objectif d’éliminer la transmission d’ici 2010 et 2015, le nombre de cas a diminué tandis que le nombre de pays rapportant ces cas a augmenté : dans la région d’Amérique, le nombre de cas de rubéole a chuté de 39 228 à 18, et le nombre de pays notifiant ces cas est passé de 25 à 34; dans la région européenne, le nombre de cas de rubéole a également diminué, passant de 621 039 à 11 623 et le nombre de pays signalant les cas de rubéole a augmenté de 41 à 46.
- Dans les 2 régions qui ne se sont pas fixées d’objectif spécifique pour lutter contre la rubéole ou prévenir le SRC, le nombre de cas a augmenté: dans la région africaine, il est passé de 865 à 17 388 et le nombre de pays faisant une déclaration de 7 à 38; dans la région de l’Asie du Sud-Est, le nombre de cas a augmenté de 1165 à 17 208 et le nombre de pays faisant une déclaration est passé de 3 à 9.
- Dans la région du Pacifique occidental, le nombre de cas s’est fortement accru, passant de 5475 à 73 077 et le nombre de pays notifiant ces cas de 15 à 25. Ces augmentations ont concouru avec le début de la notification de ses cas de rubéole par la Chine en 2004. En 2009, la Chine totalisait 96% de l’ensemble des cas de rubéole dans le monde.

En 2009, un total de 165 cas de syndrome de rubéole congénitale ont été signalés dans le monde par 123 pays, à comparer aux 157 cas notifiés en 2000 par 75 pays [41,42].

En 2011 et 2012, une épidémie de rubéole a sévi en Tunisie et en Algérie. Ainsi, entre le 1er janvier 2011 et le 30 décembre 2012, 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 entre le 31 janvier 2012 et le 31 juillet 2012. 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, pendant cette période, une recrudescence des cas de rubéole chez la femme enceinte et a diagnostiqué quelques cas d’infections congénitales. Cette situation est liée à une insuffisance de la couverture vaccinale, que ce soit dans les pays du Maghreb ou en France [22].



Chapitre II : Pouvoir pathogène

La rubéole est une maladie virale éruptive, contagieuse, habituellement bénigne lorsqu'elle est contractée après la naissance (rubéole acquise) mais qui a des conséquences très graves, lorsqu'elle est transmise à l'embryon ou au fœtus pendant la grossesse (rubéole congénitale).

II.1. Rubéole acquise :

La rubéole est une infection virale commune de l'enfance, sans expression clinique dans un cas sur deux et, en règle générale, bénigne, limitée à une éruption fugace, mal visible. Les complications sont rares et la mortalité quasi nulle [1].

II.1.1. Primo infection :

II.1.1.1. Pathogénie :

La contamination se fait par voie aérienne, par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions produites par la toux, l'éternuement ou la parole ou par l'intermédiaire d'un objet souillé [32]. Les nouveau-nés infectés excrètent le virus, en abondance, au niveau des larmes, des sécrétions pharyngées, du sang et des urines durant de nombreux mois voire des années, malgré la présence d'un taux d'anticorps élevé [43].

Remarque : Le virus vaccinal de la rubéole n'est pas transmis du sujet vacciné à un sujet non immun.

Le virus de la rubéole se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire puis les ganglions cervicaux. Il est présent dans le pharynx environ 15 jours : une semaine avant et une semaine après le début de l'éruption. La contagiosité est très grande durant cette période. Le virus gagne la circulation générale (virémie) la semaine qui précède l'éruption. Cette dernière apparaît en même temps avec la production des anticorps et serait liée à la formation de complexes immuns plutôt qu'à l'infection des cellules de la peau par le virus. Le virus est éliminé par les selles et par les urines. La virurie est très transitoire (un à deux jours au moment de l'éruption) [7,14].

II.1.1.2. Clinique :

L'infection est asymptomatique dans 50% des cas environ [31].

a. La phase d'incubation :

Elle est asymptomatique. Elle dure 13 à 20 jours (16 jours en moyenne) [22,27].

b. La phase d'invasion :

Elle précède l'éruption, elle est brève (moins de deux jours) et habituellement peu marquée. Lorsqu'elle existe, elle se caractérise par une fièvre modérée (38 à 38,5°C), une conjonctivite bénigne, des myalgies, des sensations de malaise général. A cette phase, on peut palper des adénopathies. Il peut exister également un énanthème pétéchiial du voile du palais (taches de Forscheimer) [27].

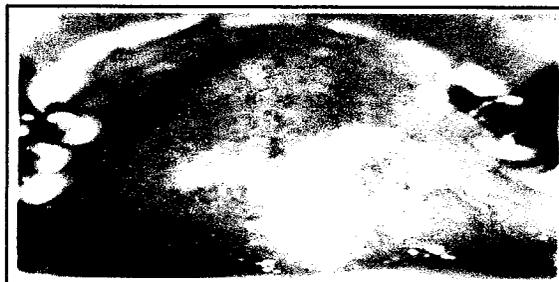


Figure 9: Taches de forscheimer de la rubéole.

c. La phase d'état :

Dans sa forme complète, elle associe une éruption, de la fièvre et des adénopathies. Une discrète splénomégalie existe dans un cas sur deux [22,32].

- **L'éruption :**

Elle survient en moyenne 16 jours après le contagé. Elle est le premier signe à apparaître. C'est une éruption non spécifique, discrète, parfois prurigineuse surtout chez l'adulte, faite de petites macules rose pâle (≤ 3 mm), séparées le plus souvent par des espaces de peau saine. Elle débute au visage où les éléments éruptifs peuvent être confluents au niveau des joues. Elle s'étend à l'ensemble du corps en moins de 24 heures : cou, thorax, abdomen, fesse et membres, en respectant les paumes des mains, les plantes des pieds et le cuir chevelu. Elle prédomine en général sur le bas du dos et le tronc. Les lésions disparaissent en 3-4 jours, sans séquelles (desquamation fine, inconstante), selon le même ordre dans lequel elles sont apparues (le visage d'abord et le corps par la suite) [1, 8, 12, 18, 22,43].

L'éruption est parfois très atypique : intense, morbilliforme, scarlatiniforme, voire purpurique. Parallèlement, des éruptions typiquement "rubéoliformes" s'observent au cours de nombreuses infections virales (infections à entérovirus, parvovirus B19, EBV, adénovirus, HHV-6), au cours de la toxoplasmose ou de réactions allergiques [7,32].

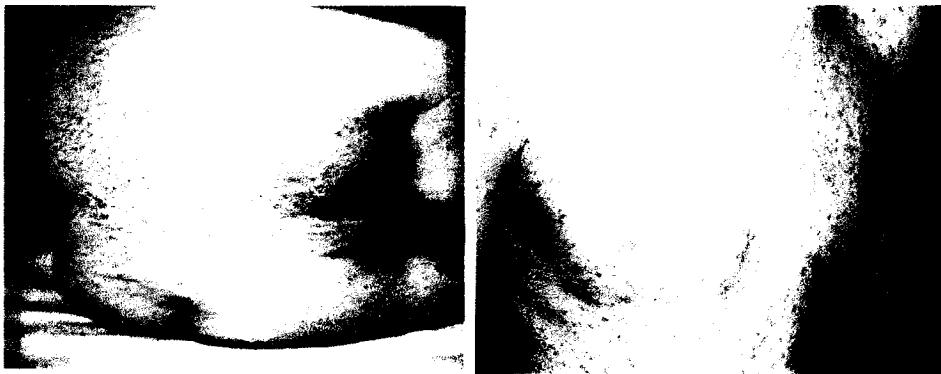


Figure 10: Eruption de la rubéole.

- **La fièvre :**

Elle est modérée (inférieure à 39°C), inconstante et éphémère. Elle disparaît le 2 ou 3^{ème} jour de l'éruption [9,15].

- **Les adénopathies :**

Les adénopathies sont les éléments constants du tableau clinique. Elles peuvent apparaître pendant la période d'incubation (parfois dès le huitième jour) ou pendant la phase d'invasion. Elles sont électivement localisées aux régions rétro-auriculaires, cervicales postérieures ou sous-occipitales. Les ganglions sont habituellement indolores, mobiles, non inflammatoires et de volume modéré (pois à noisette). Ils peuvent persister plusieurs semaines, surtout au niveau des régions sous-occipitales et cervicales postérieures [27].

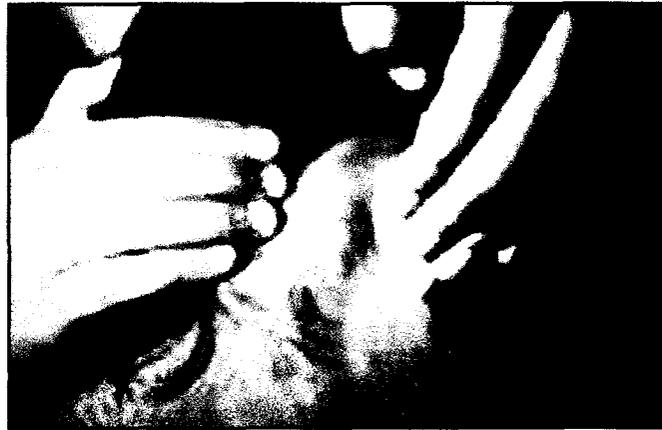


Figure 11: Adénopathie au niveau de la région rétro-auriculaires.

Remarque :

L'âge, au moment de l'infection rubéolique, conditionnerait pour une part la richesse du tableau clinique. La plupart des infections de l'enfant sont inapparentes ou peu symptomatiques, alors que les adolescents et les adultes jeunes, encore réceptifs, risquent une maladie avec des signes plus marqués [27].

d. Complications :

Les complications sont rares. Elles apparaissent plus fréquemment chez l'adulte que chez l'enfant.

- **Complications articulaires :**

Elles intéressent, de façon bilatérale et symétrique, les petites articulations des mains (interphalangiennes proximales, moins souvent, metacarpophalangiennes) et éventuellement par ordre de fréquence : les poignets, les coudes, les genoux et les chevilles. L'atteinte est variable d'un gonflement modéré à prédominance matinale jusqu'à une arthrite fluxionnaire douloureuse. La réapparition d'une fébricule est possible de façon concomitante. Les symptômes débutent pendant ou peu après l'éruption, persistent quelques jours à 2-3 semaines et disparaissent sans séquelles [3,12].

Une autre forme d'arthrites a été reportée. Il s'agit d'arthrites rhumatismales chroniques, survenant à distance de la rubéole acquise ou de la vaccination. Elles se présentent comme les arthrites chroniques juvéniles, avec des manifestations systémiques ou poly- ou mono-articulaires ou des spondyloarthrites [3].

Des paresthésies, à type d'engourdissement ou de fourmillement des mains, peuvent accompagner l'atteinte articulaire et s'avérer parfois plus durable. Elles sont attribuées à une synovite, entraînant un syndrome de canal carpien [12].

Les complications articulaires seraient liées à une multiplication virale active et à la circulation des complexes immuns [27].

- **Complications neurologiques :** [3,12]

Elles sont exceptionnelles.

Les encéphalites aiguës : se rencontrent classiquement, en période épidémique, dans 1 cas sur 5000 ou 6000. Elles frappent préférentiellement les grands enfants.

Les manifestations initiales apparaissent 2 à 4 jours jusqu'à 7 jours après le début de l'éruption, mais peuvent l'accompagner voire, exceptionnellement, la précéder de quelque jours. Le tableau clinique réalisé est très variable d'un cas à l'autre et d'un jour à l'autre chez un même malade. On observe

surtout des troubles de la conscience, allant de l'obnubilation au coma profond et des crises convulsives généralisées ou parfois limité à un hémicorps ; moins fréquents sont : l'ataxie cérébelleuse (d'appréciation malaisée), les mouvements involontaires, l'atteinte de nerf crâniens et le nystagmus, les déficits pyramidaux (hémiplégie) ; on peut observer une névrite optique (papillite, névrite rétrobulbaire) et aussi une myélite, une polyradiculonévrite. L'atteinte méningée est habituelle, objectivée surtout par l'étude systémique du liquide céphalo-rachidien : hypercytose à lymphocytes avec ou sans élévation discrète de la protéinorachie ; exceptionnellement, le virus y a été retrouvé par immunofluorescence, une sécrétion intra-thécale d'anticorps a pu être identifiée. L'électroencéphalogramme révèle des signes de souffrance cérébrale.

L'évolution est classiquement mortelle dans 20% des cas et cela, le plus souvent, dans les trois premiers jours. Si le malade survit, la guérison est généralement complète, sans séquelles. Le fait n'est pas constant, des séquelles intellectuelles et/ou caractérielles pourraient ne se révéler qu'avec retard.

La panencéphalite chronique progressive : Elle est rarissime, pouvant compliquer une rubéole acquise mais aussi une rubéole congénitale.

Son tableau clinique associe, progressivement, des crises épileptiques (myocloniques ou de grand mal), des signes pyramidaux et des troubles cérébelleux, une régression mentale finissant par être importante. L'étude du LCR montre l'absence de cellules, une hyperprotéinorachie nette avec un taux de gammaglobulines élevé. L'évolution, se fait en quelques années, vers un état grabataire et la grande débilite mentale.

- **Complications hématologiques :**

Elles se résument à la thrombopénie. Alors qu'une chute discrète du taux de plaquette n'est pas rare durant la rubéole, il est exceptionnel (1 cas sur 3 000 rubéoles avec éruption) d'observer une thrombopénie marquée (taux de plaquette inférieur à 100 000 par mm³) avec purpura ; on a décrit des rubéoles dont la sémiologie se résume à un purpura thrombopénique aigu.

Cette thrombopénie sévère apparaît généralement le 4^e jour de l'éruption mais sa survenue peut être plus précoce (dès le 2^e jour) ou plus tardive (jusqu'au 11^e jour), un cas, pendant la période d'incubation a été rapporté. Elle entraîne un purpura pétéchiol et ecchymotique, avec ou sans hémorragie des muqueuses (gingivorragie, épistaxis). Le taux de mégacaryocytes médullaires est normal mais il n'y a pas de formation plaquettaire (mégacaryocytes non thrombocytogènes, comme dans les thrombopénies idiopathiques) ; il est rare de mettre en évidence des anticorps antiplaquettes. L'évolution est, en règle, favorable dans les 2 semaines qui suivent, avec retour du taux de plaquette à la normale ; il est exceptionnel qu'une thrombopénie persiste plusieurs mois.

On a décrit de rare cas graves par hémorragie cérébro-méningée, parfois annoncée par des hémorragies rétinienes (d'où la règle de faire examiner systématiquement le fond de l'œil) ; en outre, certains purpura thrombopéniques, apparus lors de la rubéole, évoluent de façon chronique [3, 12].

- **Autres complications :**

Des cas de myocardite, de péricardite, de troubles de rythme supraventriculaire, de thyroïdite aiguë, de syndrome néphrotique, d'entéropathie exsudative et d'hépatite aiguë symptomatique d'anémie hémolytique, de syndrome de Lyell et d'angéite d'hypersensibilité ont été rattachés à l'occasion de cas ponctuels, à une infection rubéolique récente [27].

II.1.2. Réinfection :

II.1.2.1. Pathogénie :

La primo-infection guérit en laissant une immunité durable. Cependant les réinfections ne sont pas exclues [22].

En cas de réinfection, les anticorps résiduels (même un faible taux d'anticorps) jouent le rôle de barrière pour cette maladie. Ces anticorps empêchent la pénétration et la diffusion du virus dans le corps. Il y a une multiplication locale du virus dans le pharynx sans virémie. Mais des réinfections donnant lieu à d'authentiques infections systémiques existent. Cependant, il est donc important de s'entendre sur ce qui définit la réinfection. En effet, l'observation d'une ascension du titre des anticorps (avec ou sans IgM spécifique) chez un sujet préalablement immunisé n'est pas un critère suffisant pour affirmer la réinfection. Une augmentation de titre des anticorps peut survenir hors réinfection, par stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. En fait, on ne peut véritablement parler de réinfection que si l'ascension du titre des anticorps survient dans un contexte clinique évocateur (contage notamment) chez un sujet véritablement préimmunisé [7,27].

II.1.2.2. Clinique :

Les réinfections rubéoliques sont en règle asymptomatiques mais peuvent se révéler aussi par des signes cliniques semblables à ceux de la primo-infection rubéolique décrite. Eruption et arthrite aiguë ont même été rapportées en cas de réinfection rubéolique [27].

II.2. Rubéole congénitale :

La rubéole congénitale survient, essentiellement, lors d'une primo-infection maternelle, où le passage du virus dans la circulation peut infecter l'embryon ou le fœtus par voie hématogène placentaire. Une réinfection maternelle peut survenir, dans un faible pourcentage de cas, après une primo-infection par le virus sauvage ; elle peut survenir également, dans un pourcentage plus élevé de cas, après vaccination. Dans ces cas, l'immunité acquise protège, probablement en grande partie, contre la transmission fœtale du virus.

II.2.1. Pathogénie :

II.2.1.1. Après primo-infection maternelle :

Au cours de la virémie maternelle, lors d'une primo-infection, une infection des cellules trophoblastiques ou intravillositaires peut survenir. Deux facteurs interviennent en particulier : l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle et la résistance du fœtus à l'infection [37].

Une étude de *Miller et al.* en 1982, portant sur 258 cas de primo infection rubéolique symptomatique, a montré qu'en cas de survenue avant la 11^e semaine d'aménorrhée (SA), la fréquence de l'infection rubéolique était très élevée (90 %), puis décroissait jusqu'à 25 % entre la 23^e et la 26^e SA. Au 3^e trimestre, elle augmentait à nouveau pour atteindre 100 % en fin de grossesse (tableau 2).

Dans une étude réalisée par *Daffos et al.* en 1992, le taux de transmission materno-fœtale pourrait être plus faible en tout début de grossesse : 57 % entre la 4^e et la 6^e SA, 66 % entre la 7^e et la 12^e SA et 45 % entre la 13^e et la 18^e SA (tableau 3).

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. Dans une étude publiée par *Enders et al.*, aucune infection intra utérine n'a été mise en évidence chez les enfants ou les fœtus dont la mère (n=61) avait fait une éruption avant ou dans les 11 jours suivant les dernières règles et une seule sur cinq, lorsque l'éruption avait eu lieu 12 jours après les dernières règles [7,37].

Tableau 2: Fréquence de l'infection congénitale après une rubéole maternelle à différents stade de grossesse d'après *Miller et al.*

Stade de la grossesse SA	Enfants examinés N	Enfants infectés n (%)
< 11	10	9(90)
11-12	6	4(67)
13-14	18	12(67)
15-16	36	17(47)
17-18	33	13(39)
19-22	59	20(34)
23-26	32	8(25)
27-30	31	11(35)
31-36	25	15(35)
> 36	8	8(100)
total	258	117(45)

Tableau 3: Pourcentage d'infection fœtale en fonction de la date de séroconversion maternelle d'après *Daffos et forestier.*

Date de séroconversion	N total de fœtus	N de fœtus infectés	%
0-2 SA	11	3	35
4-6 SA	7	4	57
7-12 SA	36	24	66
13-18 SA	65	29	45

Le virus de la rubéole est responsable d'infection in utero chronique, non cytolitique, pouvant toucher n'importe quel organe. Plusieurs types de lésions peuvent survenir chez l'embryon ou le fœtus [7,22] :

- La nécrose non inflammatoire est la lésion la plus commune au niveau des yeux, du cœur, du cerveau et de l'oreille. Touchant aussi des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, elle peut être cause de thromboses, notamment au niveau du cœur. Elle peut, également, contribuer à la constitution des lésions ischémiques cérébrales.
- Un ralentissement des mitoses peut être observé. L'actine, composant critique du cytosquelette joue un rôle important dans les mitoses. Or l'infection rubéolique inhibe l'assemblage de l'actine. Ce processus pourrait jouer un rôle dans l'inhibition du développement des organes.
- Des anomalies de l'organogenèse peuvent être observées, par un processus apoptotique, participant à la destruction des cellules.
- Des phénomènes auto immuns tardifs peuvent s'expliquer par des communautés antigéniques entre le virus et des tissus immuns.

II.2.1.2. Après réinfection maternelle :

Une réinfection maternelle peut survenir, dans un faible pourcentage de cas, après une primo-infection par le virus sauvage. Elle peut survenir également, dans un pourcentage plus élevé de cas, après vaccination. Le risque d'infection fœtale et la fréquence des anomalies congénitales après réinfection sont mal connus. Selon *Robinson et al.*, 19 cas de rubéole congénitale, liés à une réinfection bien documentés et répondant à une définition rigoureuse, ont été recensés dans la littérature de langue anglaise jusqu'en 1993. Ces cas sont survenus chez des femmes qui avaient des titres d'anticorps faibles mais aussi chez des femmes ayant des titres d'anticorps considérés comme protecteurs. *Morgan-Capner et al.* ont cherché à estimer le risque d'atteinte fœtale, en cas de réinfection maternelle, en combinant les résultats de trois études : ce risque était estimé à 8 %, en cas de réinfection maternelle survenant avant la 12^e SA. Même si les résultats observés doivent être interprétés avec précaution, en raison des limites méthodologiques de ces études, il semble qu'une atteinte congénitale après réinfection maternelle soit un événement rare.

Différentes hypothèses ont été formulées afin d'expliquer la survenue de réinfection avec virémie. Ont été ainsi évoquées, la possibilité d'une anomalie qualitative et/ou quantitative de la réponse immunitaire humorale ainsi qu'une déficience de l'immunité cellulaire [37].

II.2.2. Fréquence des malformations congénitales :

II.2.2.1. Après primo-infection maternelle :

La sévérité de l'atteinte fœtale varie en fonction du terme de la grossesse. Selon *Miller et al.* et *Munro et al.*, lorsque la primo infection maternelle survient avant la 11^e SA, les risques de malformations congénitales sont très élevés (70 à 90 %). Entre la 11^e et la 18^e SA, les estimations sont plus disparates entre les deux études (15 à 80%). Enfin, après la 18^e SA, les risques d'atteinte congénitale malformative sont nuls (tableau 4) [37].

Tableau 4: Sévérité de l'atteinte fœtale en fonction du moment de la séroconversion maternelle d'après *Munro et coll.* à partir de 106 cas prouvés de rubéole pergravidique.

Moment de la rubéole maternelle (SA)			
	3-12 SA	13-18 SA	> 18 SA
Malformations multiples (Coeur, SNC, yeux, ouïe)	22 (42.3%)	1 (2.6%)	0
Surdité seule	22 (42,3%)	21 (53.8%)	0
Absence de malformation	8 (15.4%)	17 (43.6%)	15
Total	52	39	15

II.2.2.2. Après réinfection maternelle :

Les malformations congénitales, après réinfection maternelle, sont tout à fait exceptionnelles et aucun cas n'a été décrit après la 12^e SA [7].

II.2.3.Clinique :

La rubéole congénitale peut prendre des formes cliniques différentes, selon l'âge gestationnel auquel survient la contamination de l'embryon ou du fœtus. On distingue classiquement l'embryopathie lorsque l'infection survient avant la fin du 3^e mois de grossesse et la fœtopathie en cas d'atteinte ultérieure. Cependant, les deux atteintes sont souvent associées. Le virus peut entraîner des lésions qui ne se révéleront que plus tard, au cours de l'enfance (tableau 5) [37].

II.2.3.1.Embryopathie :

L'embryopathie peut tout d'abord se traduire par une fausse couche spontanée, dont la fréquence de survenue est difficile à apprécier (elle pourrait atteindre 50 % selon certains auteurs) [37].

Typiquement, elle se traduit par des malformations touchant essentiellement l'œil, le cœur et l'oreille interne, connues sous le nom de triade de Gregg et pouvant s'accompagner d'anomalies du système nerveux central. Environ 15 % des bébés atteints meurent avant l'âge de 1 an [16,37].

- **Malformations cardiaques :**

Elles sont présentes chez 80% des enfants, dont 50% ont été contaminés pendant les premiers mois de gestation.

Il s'agit, le plus souvent, de La persistance du canal artériel, parfois, d'une communication interauriculaire ou interventriculaire, d'une sténose pulmonaire, d'une coarctation aortique. Plus rarement d'une autre malformation.

Ces malformations peuvent être isolées ou associées entre elles (en particulier : canal artériel + sténose pulmonaire ; canal artériel +CIA ou CIV) [11].

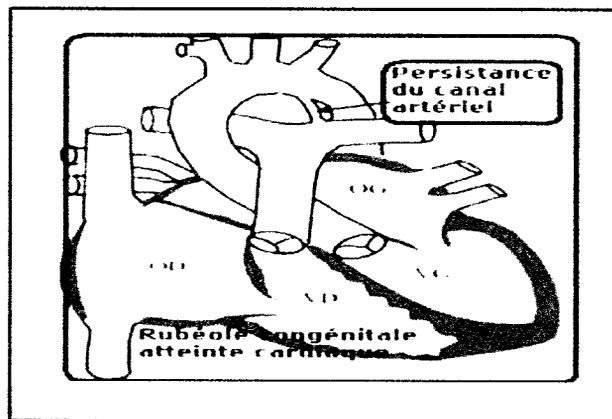


Figure 12: Atteinte cardiaque.

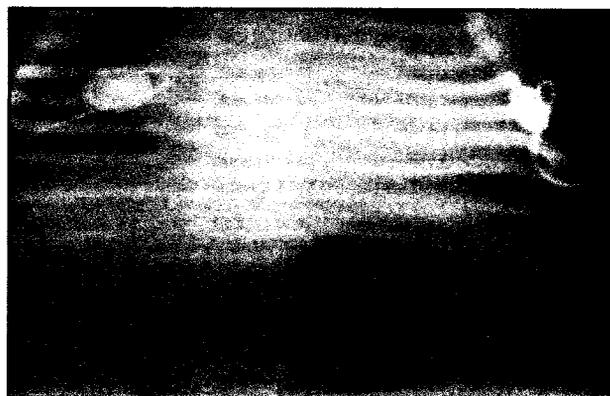


Figure 13: Dilatation cardiaque

- **malformations oculaires :**

Les malformations oculaires sont généralement présentes dès la naissance, elles peuvent cependant n'apparaître qu'au cours des deux ou trois premières années de la vie. Elles s'observent dans 53% des cas.

Il s'agit surtout d'une cataracte (30-50% des cas), le plus souvent bilatérale (70% des cas), centrale ou totale, de traitement chirurgical délicat.



Figure 14: Cataracte (opacification du cristallin, visible à travers la pupille).

Il s'agit moins souvent d'une rétinite (20 à 50% des cas) ou pseudo-rétinite pigmentaire, traduite par un semis de taches poivre et sel, sans réaction inflammatoire, atteignant le pôle postérieur de l'œil et plus particulièrement la région maculaire, non évolutive, ne perturbant pas à elle seule la vision tout au moins chez l'enfant [11,30].

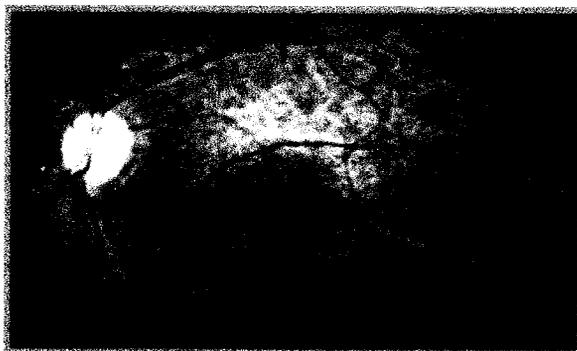


Figure 15: Fond de l'œil (aspect poivre et sel)

Il s'agit plus rarement de glaucome (3-4%des cas), d'opacités cornéennes, de microphthalmie...



Figure 16: Microphthalmie de la rubéole.

- **Malformations auditives :**

Les malformations auditives se voient dans 30% des cas selon Gregg.

Il s'agit d'une surdité de perception par atteinte cochléaire ou neurosensorielle par lésion de l'organe de Corti, bilatérale dans 70% des cas, mais asymptomatique le plus souvent, d'intensité variable et rarement totale. Elle peut entraîner la mutité [11].

- **lésions cérébrales :**

Elles sont responsables d'une microcéphalie, d'une hypotonie, d'un état léthargique, d'une hyper-réflexivité, d'une irritabilité. Seulement 2/3 des enfants survivent à cette atteinte [3].

II.2.3.2. Fœtopathie :

La fœtopathie ou rubéole congénitale évolutive correspond à une infection virale chronique généralisée qui continue d'évoluer après la naissance. Elle peut faire suite à l'embryopathie ou se présenter de façon isolée, si l'infection est survenue après le premier trimestre de grossesse.

La fœtopathie rubéolique apparaît, cliniquement, assez proche des autres fœtopathies infectieuses (à cytomégalovirus, herpès simplex virus, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, streptocoque B, *Escherichia Coli*), alors que l'embryopathie est beaucoup mieux individualisée.

Elle se caractérise, principalement, par un retard de croissance intra utérin. À la naissance, on retrouve fréquemment une hépato-splénomégalie, un purpura thrombopénique, une anémie hémolytique, plus rarement une méningo-encéphalite ou une pneumopathie interstitielle. La radiographie peut mettre en évidence des bandes claires métaphysaires au niveau des extrémités inférieures des fémurs et supérieures des tibias [37].

- **manifestations hématologiques :**

- **Thrombopénie :** Elle entraîne souvent, mais non toujours, un purpura : présent dès la naissance ou peu après, rarement plus tard (14^e jours, 28^e jours, 2^e mois, voire 9^e mois), de type pétéchial, avec parfois ecchymoses, rarement hémorragies viscérales, assez souvent accompagné de splénomégalie.

La thrombopénie se répare en moins de 4 mois, le plus souvent en 1 mois, la mort est cependant possible par hémorragie.

- **Anémie :** L'anémie est plus rare. Il s'agit, le plus souvent, d'une anémie hémolytique particulière par la présence de thromboses et d'anomalies morphologiques des hématies (en casque, fragmentées...) sans anticorps décelables, si bien qu'elle a été rapprochée, par Zukham, de la microangiopathie thrombotique thrombocytopénique (maladie de Moschcovitz). Elle peut durer plusieurs mois.

IL s'agit beaucoup plus rarement d'une anémie par aplasie médullaire (erythro-blastopénie).

- **Aplasia médullaire globale :** L'aplasie médullaire globale est rare, transitoire ou persistant jusqu'à la mort [11].

- **Manifestations hépatiques :**

- **Hépatomégalie :** Elle est souvent importante. Elle peut persister des mois et peut s'accompagner d'un ictère cholestatique précoce mais transitoire et d'une splénomégalie. La biopsie ne montre, le plus souvent, qu'une hyperplasie des îlots d'hépatopoïèse.

- **Hépatite :** La fréquence de l'hépatite est difficile à préciser. Elle se traduit par un ictère avec selles parfois décolorées, une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, un taux élevé des transaminases sériques.

L'évolution pourrait se faire vers la cirrhose et vers la mort.



Figure 17: Hépatosplénomégalie.

– **Atrésie des voies biliaires** : On pourrait voir une atrésie des voies biliaires extra ou surtout intra-hépatique [11].

- **Manifestations osseuses :**

Les lésions osseuses sont uniquement radiologiques. Les plus typiques intéressent les métaphyses des os longs, en particulier l'extrémité inférieure des fémurs et l'extrémité supérieure des tibias. Elles réalisent une ligne de calcification métaphysaire mal définie et une trabéculatation grossière, avec des zones radiotransparentes alternant avec des zones opaques, disposées en bandes longitudinales. Ces anomalies disparaissent en 6 à 12 semaines, parfois plus tard (3 à 12 mois).

On peut observer des bandes transparentes parallèles au cartilage de conjugaison ou des zones de calcifications irrégulières sur tout le squelette.

Quoi qu'il en soit, il n'y a jamais d'atteinte du périoste [3,5,11].

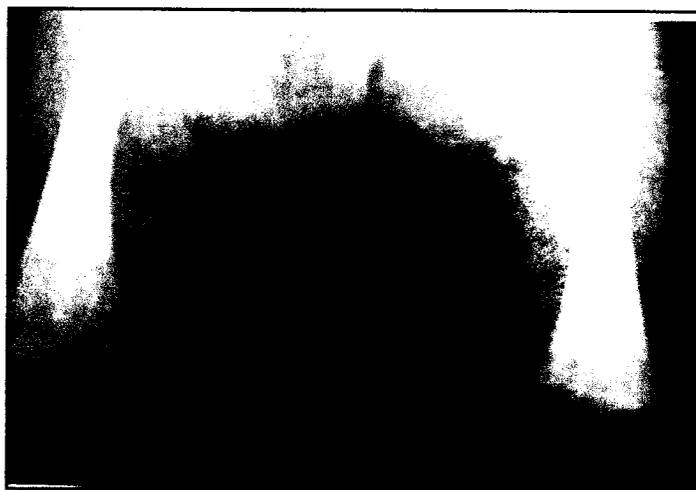


Figure 18: bandes claires métaphysaire

- **Autres manifestations :**

Les autres atteintes possibles sont un exanthème, une adénopathie, une méningoencéphalite avec hyperprotéinorachie (disparaissant en 3 mois), une myocardite, une myosite, une pneumopathie interstitielle, une diarrhée et des opacités cornéennes [3,11].

II.2.3.3. Complications tardives :

Certaines complications de la rubéole congénitale peuvent survenir plusieurs années après la naissance. Il s'agit notamment de l'atteinte du système nerveux central et de pathologies endocriniennes.

- **Atteinte du système nerveux central :**

Elle constitue avec la surdité l'une des causes majeures de séquelles de la rubéole congénitale. Elle est parfois évidente, dès la période néonatale mais, le plus souvent, elle est dépistée après quelques mois d'évolution. Progressivement, l'enfant présente un retard des acquisitions, des troubles du comportement, un autisme dans 6% des cas. Comme dans la rougeole, l'apparition d'une panencephalite sclérosante subaiguë a été décrite dans la deuxième décennie de la vie [3].

- **atteintes endocriniennes :**

Environ 20% des enfants atteints de rubéole congénitale développent un diabète sucré insulino-dépendant au cours de l'adolescence, soit une prévalence 100 à 200 fois supérieure à la population générale. La fréquence des haplotypes HLA, conférant une sensibilité accrue (HLA DR3) ou diminuée (HLA DR2) au diabète, est la même que chez les enfants indemnes de rubéole. Le virus a été isolé du pancréas de sujets décédés de rubéole congénitale. Des anticorps anti îlots de pancréas et cytotoxiques sont retrouvés chez 20 à 30 % des enfants atteints. Une élévation des Lymphocytes T activés est retrouvée dans toutes les maladies auto-immunes associées à la rubéole congénitale. Une insuffisance pancréatique externe est aussi possible.

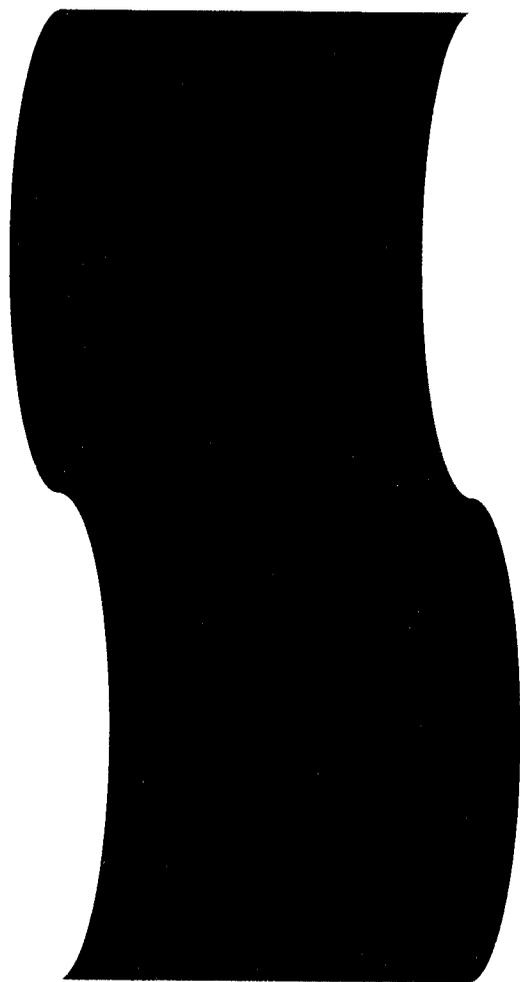
Les anomalies du fonctionnement de la thyroïde (5% des cas) sont d'origine auto-immune. Des anticorps anti-thyroglobuline et anti-microsomes ont été isolés. Elles sont responsables d'hypo ou d'hyperthyroïdie, voire de thyroïdite. Un hypopituitarisme et insuffisance surrénale peuvent se voir.

Une étude a été publiée, en 2002, qui rapportait les résultats du suivi à 60 ans de la cohorte australienne originelle de patients identifiés par Gregg comme présentant une rubéole congénitale et nés entre 1939 et 1944. Parmi les 40 patients survivants, 32 avaient pu bénéficier d'une évaluation clinique et paraclinique complète. En dehors des malformations congénitales, les patients inclus présentaient certaines endocrinopathies selon une prévalence supérieure à celle observée dans la population australienne : diabète (22 %), dysthyroïdie (19 %), ménopause précoce (73 %), ostéoporose (12,5 %).

Ces résultats diffèrent, sensiblement, de ceux issus des études de suivi des personnes atteintes de rubéole congénitale, au cours de l'épidémie de 1963-64 aux Etats Unis, suggérant des atteintes beaucoup plus sévères. Ils mettent, cependant, en évidence le caractère de maladie chronique de la rubéole congénitale associé à la possibilité de séquelles d'apparition tardive [3].

Tableau 5: Anomalies retrouvées dans le syndrome de rubéole congénitale et leur fréquence.

Anomalie	Fréquence	Rare
Générale	RCIU	Prématurité, avortement, mort néonatale
Cardio-vasculaire	Persistance du canal artériel Sténose de l'artère pulmonaire.	Coarctation de l'aorte Myocardite, CIA, CIV
Oculaire	Cataracte, Rétinopathie Microphthalmie (si cataracte unilatérale)	Opacité cornéenne, Glaucome Néovascularisation rétinienne
Auditive	Surdité d'origine centrale+++	
Système nerveux central	M�ningoenc�phalite Anomalies EEG, Retard mental, Troubles du comportement, hypotonie	Microcéphalie, Calcifications intracrâniennes, Autisme, Panenc�phalite chronique progressive, Troubles du langage (en dehors de la surdité)
Cutanés	Anomalies des dermatoglyphes	Eruption rub�oliforme chronique
Pulmonaire		Pneumonie interstitielle
Hépatique	Hépatomégalie	Ictère Hépatite
Sang	Purpura thrombocytopénique	Anémie
Système immunitaire		Hypogammaglobulinémie, Adénopathies, Hypoplasie thymique
Os	Malformation des métaphyses des os longs (bandes claires)	Fontanelle antérieure large Micrognathie
Système endocrinien	Diabète	Pathologie thyroïdienne Anomalie de l'hormone de croissance



Chapitre III : Diagnostic

III.1. Diagnostic clinique :

On élimine :

- **Rougeole :**

Il est en règle facile d'éliminer une rougeole, car celle-ci comporte :

- Une invasion bruyante, hautement fébrile (40°C), avec un énanthème important et signe de Koplik.
- Une éruption plus marquée (faite de maculopapules ≥ 5 mm et d'un rouge plus intense) [8].
- Le diagnostic peut être difficile car certaines rougeoles sont discrètes, des adénopathies et une plasmocytose peuvent s'y observer [11].

- **Scarlatine :**

Le diagnostic avec la scarlatine est plus aisé, même si celle-ci est fruste, car elle comporte un énanthème avec aspect particulier de la langue, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et éosinophile sans plasmocytose, la présence de streptocoques hémolytiques dans la gorge, enfin une desquamation caractéristique [11].

- **Autres maladies éruptives :**

- L'exanthème subit du nourrisson, avec son évolution particulière, sa leuco-neutropénie sans plasmocytose.
- L'exceptionnel mégaérythème épidémique dont l'éruption est en ailes de papillon sur le visage, en cartes de géographie sur les membres.
- La mononucléose infectieuse qui peut comporter une éruption, mais reste facilement reconnue sur l'hémogramme, la positivité de la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn [11].

On discute :

- **Eruption toxique :** Les éruptions toxiques, d'origine en générale médicamenteuse, sont parfois discutées, mais il existe alors en principe une éosinophilie.
- **Sudaminas :** Des sudaminas peuvent prêter à erreur, mais l'éruption faite de fines vésicules et l'hémogramme permettent de trancher.
- **Erythèmes viraux :** En fait, les problèmes essentiels sont posés par les érythèmes dus à divers virus. L'absence de plasmocytose et à fortiori l'enquête virologique permettent de trancher [11].

Cela dit, il faut savoir que :

- La rubéole donne parfois des éruptions intenses, morbilliformes (= ressemblant à la rougeole), scarlatiniformes ou purpuriques.
- Au cours de la primo-infection, l'éruption est inconstante et l'on observe un grand nombre de primo-infections inapparentes : en France, 9 femmes sur 10 en âge d'être enceintes ont déjà fait la rubéole, alors qu'à l'interrogatoire, on ne retrouve d'antécédents plus ou moins évocateurs de rubéole que dans la moitié des cas. En contrepartie, une femme enceinte soumise à un contact peut infecter son fœtus sans faire elle-même de manifestations cliniques.
- En dehors d'une épidémie de rubéole caractérisée, la moitié des éruptions rubéoliformes «typiques» viennent en fait d'une infection par un virus autre : adénovirus, échovirus ou coxsackievirus, EBV, parvovirus B19, voire HHV-6 [8].

III.2. Diagnostic radiologique :

Les signes d'appels échographiques les plus fréquents dans les cas de syndrome rubéoleux fœtal sont :

- Les anomalies cardiaques structurales : Elles comprennent les anomalies ventriculaires et celles du septum de l'atrium, la sténose pulmonaire et la coarctation de l'aorte. Elles sont de découvertes fréquentes dans le cas d'infection rubéolique acquise pendant les 2 premiers mois de grossesse. Bien que, certaines de ces tares puissent être suspectées à partir de la vue du plan des quatre cavités du cœur, les patientes présentant le risque du syndrome de la rubéole congénitale devraient, toujours, se voir prescrire une échocardiographie fœtale.
 - Les anomalies oculaires : Le diagnostic prénatal de cataracte est possible dès le deuxième trimestre, quoique le moment exact de visibilité reste incertain. Le cristallin fœtal normal apparaît à l'échographie comme un cercle hypoéchogène, situé latéralement par rapport au nez et dans la partie antérieure de l'orbite. Au contraire, les cataractes s'observent sous la forme de structures uniformément hyperéchogènes (à un degré variable). La microphthalmie est observée associée à une distance orbitale interne normale. Toutefois, la distance orbitale externe et les diamètres des globes sont généralement en dessous du troisième centile.
 - Les calcifications intracrâniennes sont moins fréquentes dans les cas d'infection par la rubéole qu'avec l'infection par CMV.
 - L'hépatomégalie, la splénomégalie et le RICU.
 - D'autres découvertes sont possibles à l'échographie et peuvent comprendre la dilatation ventriculaire (rare) et peritonie méconiale.
- 60 % des interruptions médicales de grossesses (IMG) sont décidés à la suite d'un examen échographique [29].

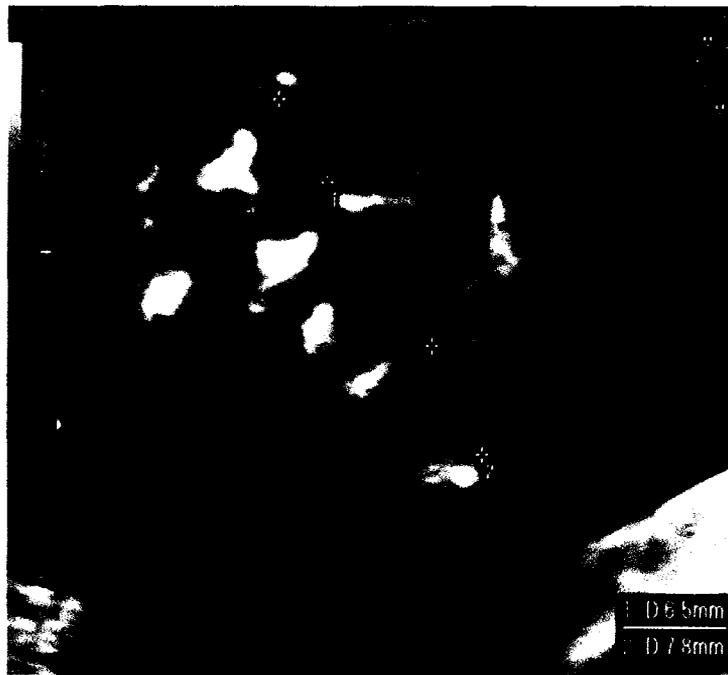


Figure 19: Face fœtale à 19 semaines d'aménorrhée (vue coronale) : asymétrie ophtalmique et microphthalmie

III.3. Diagnostic biologique :

- L'hémogramme montre :
 - une leucocytose généralement normale ou un peu basse (4000 – 5000 par mm³) avec granulopénie relative et parfois quelques cellules mononuclées hyperbasophiles. Le fait majeur est la présence d'une plasmocytose en général précoce (apparaît avec l'exanthème, parfois la veille ou au 4^e – 5^e jour de l'éruption), d'intensité modérée (taux de 7 à 9 %, rarement plus de 15%), durant en moyenne 2 semaines avec des extrêmes de 3 et de 10 semaines voire plus ; en fait cette plasmocytose est inconstante (de 13,5 à 21 % des cas) et non pathognomonique car elle peut s'observer dans la rougeole, les infections à virus ECHO ou adénovirus.
 - Une thrombopénie [12].
- Les anomalies du L.C.R sont transitoires :
 - Protéïnorrhée et glucorrhée normales.
 - Pléiocytose modérée (inférieur à 300 par mm³) à prédominance de lymphocytes [3].

III.4. Diagnostic virologique :

Il faut bien admettre que le diagnostic de la rubéole n'est pas clinique. C'est un diagnostic de laboratoire qui comporte, comme l'examen clinique, ses règles et ses limites. En pratique, toute éruption maculopapuleuse ou purpurique, survenant chez une femme enceinte ou dans son entourage, doit être considéré comme suspecte de rubéole et impose un diagnostic au laboratoire [8].

III.4.1. Diagnostic direct :

L'isolement du virus et/ou l'un de ses constituants est effectué soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples ou multiplex. Il est réservé à des laboratoires spécialisés.

La première technique est en pratique peu réaliste. Les propriétés intrinsèques de la multiplication du virus au sein de cellules permissives, mais aussi les longs délais d'obtention des résultats (jusqu'à 4 semaines), sont parfois incompatibles avec une prise de décision telle qu'une interruption thérapeutique de grossesse. On lui préfère, dans ce cas, la recherche de l'ARN génomique du virus de la rubéole par la technique de RT-PCR dont les résultats sont disponibles en moins de 24 heures [25,39].

III.4.1.1. Prélèvements :

Dans le cas de la rubéole congénitale, Le virus peut persister dans l'organisme et être isolé après plusieurs mois d'évolution voir des années dans les sécrétions pharyngées, les urines, le LCR, la conjonctive voir le cristallin chez les enfants opérés de cataracte.

Dans le cas d'interruption de grossesse ou d'avortement, le virus est isolé des débits ovulaires, des prélèvements d'organes et de placenta [3,5].

Le génome viral peut être recherché sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse (L'amniocentèse est un examen qui consiste à prélever, sous contrôle échographique, un échantillon de liquide amniotique et à l'examiner au laboratoire. La ponction se pratique sous anesthésie locale. C'est un examen simple, mais le risque d'interruption de la grossesse n'est pas négligeable, puisqu'il tourne autour de 1% à 2%). Le prélèvement peut se faire après la 18^e SA, voire de préférence après la 22^e SA. Il doit être clair et transporté dans la carboglace (-80 °C) car les ribonucléases (RNases) présentes dans le liquide amniotique détruisent très rapidement l'ARN viral [25,26].

III.4.1.2. Techniques :

a. culture cellulaire :

Le virus de la rubéole se réplique dans un grand nombre de cellules. Cependant, il n'induit d'ECP discret que dans certaines cellules en lignée continue, telles les cellules RK 13 (cellules de rein de lapin), les SIRC (cellule de corné de lapin), les BHK21 (Baby Hamster Kidney) et les cellules d'amnios humain [7].

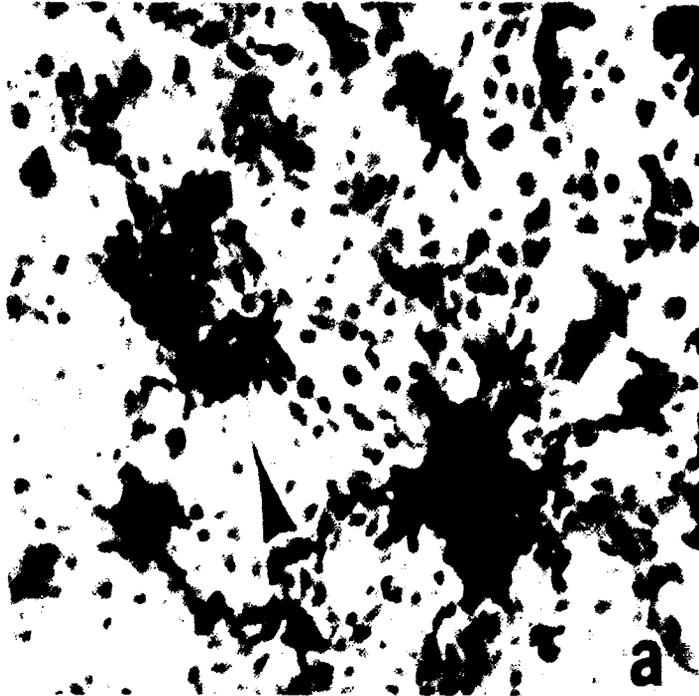


Figure 20: Effet cytopathique du virus de la rubéole sur les cellules de rein de lapin (RK-13).

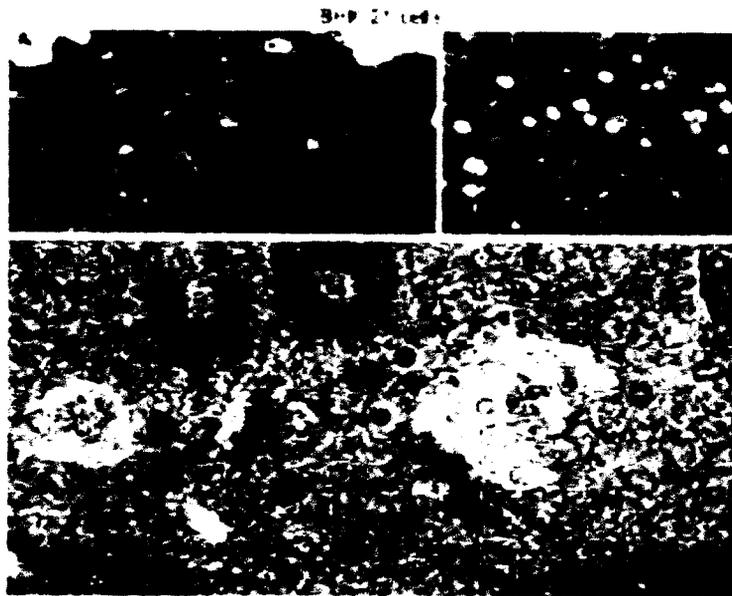


Figure 21: effet cythopatique du virus de la rubéole sur les cellules BHK21.

En cellules Vero (rein de singe vert africain), le virus n'induit pas d'ECP, mais il peut y être détecté par d'autres techniques [7] :

- **Technique d'interférence :**

Elle a été mise en évidence par Parkman et ses collatères.

En primoculture de cellules rénales de singe (Vero), le virus se multiplie sans provoquer d'altération cellulaire évidente. Cependant il induit la synthèse d'interféron qui va protéger les cellules contre toute nouvelle atteinte virale. D'où une interférence utilisée pour l'isolement viral. En pratique, dans un premier temps, les prélèvements sont inoculés à une telle culture cellulaire et, dans un deuxième temps, un deuxième virus connu et capable de provoquer un effet cytopathique (L'Echovirus type 11, par exemple) est inoculé à cette même culture. Si, au cours du premier temps, un virus de la rubéole s'est multiplié, sans provoquer d'effet cytopathique mais en induisant une synthèse d'interféron, le deuxième virus révélateur ne pourra pas se multiplier. Si au contraire, au cours du premier temps, aucun virus ne s'est développé, le virus révélateur pourra se multiplier, donnant alors l'effet cytopathique attendu [6,11].

Remarque : le phénomène d'interférence est retrouvé aussi avec les cellules amniotiques humaines ou les cellules diploïdes humaines et le virus Sindbis [11].

- **Technique d'hémagglutination :**

Les cellules Vero et BHK21 (Baby Hamster Kidney) permettent la multiplication du virus avec production importante de l'hémagglutinine dans le milieu de culture.

Le surnageant des cultures cellulaires est mis en contact avec les globules rouges (les hématies de poussins de 1 jour, les hématies de pigeons adultes et les hématies d'oie) dans une cupule de microplaque :

- une réaction positive se traduit par la formation d'un tapis à la surface de cupule (hémagglutinine).
- une réaction négative se traduit par la sédimentation des globules rouges au fond de la cupule (un point au fond) [11].

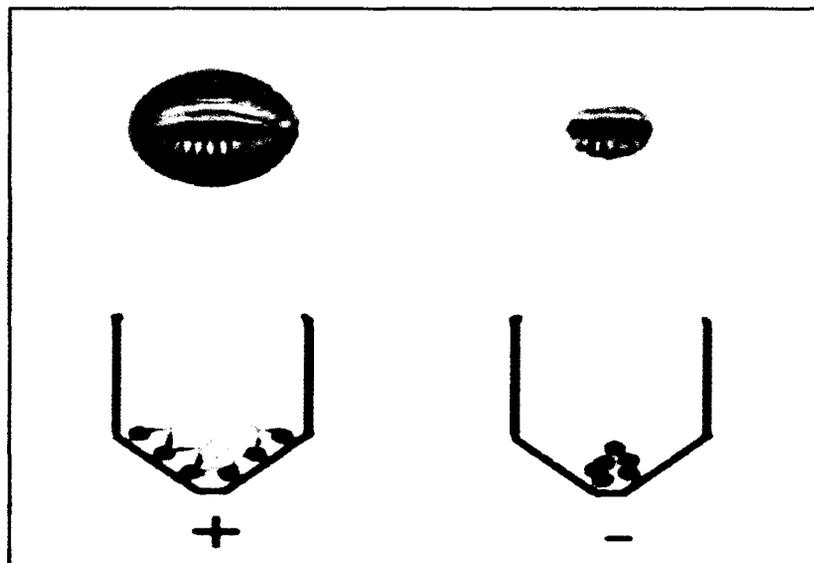


Figure 22: Réaction de l'hémagglutination.

- **Technique d'immunofluorescence :**

C'est une analyse indirecte des protéines (C, E1 et E2) du virus, en utilisant des anticorps monoclonaux disponibles sur le marché. Les cellules, exprimant les protéines du virus de la rubéole, réagissent alors avec les anticorps spécifiques du virus. Ces derniers sont alors détectés avec les anticorps humains anti-Ig de la chèvre, marqués à la fluorescéine. Les étapes de lavage doivent être faites soigneusement, pour éviter tout résultat non spécifique. La lecture se fait par microscopie à fluorescence.

- **b. RT-PCR :**

Les techniques de biologie moléculaire ont été appliquées à la détection du génome du virus de la rubéole à partir du milieu des années 1980.

La réaction de polymérisation en chaîne précédée d'une transcription inverse ou RT-PCR permet la détection de l'ARN viral de façon rapide, sensible et spécifique en utilisant des amorces localisées au niveau du gène de la glycoprotéine d'enveloppe E1 par exemple [37].

La PCR est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP) en excès dans une solution tampon. Les tubes, contenant le mélange réactionnel, sont soumis à des cycles de température réitérés plusieurs dizaines de fois, dans le bloc chauffant d'un thermocycleur (appareil qui comporte une enceinte où l'on dépose les tubes échantillons et dans laquelle la température peut varier, très rapidement et précisément, de 0 à 100°C par effet Peltier). L'appareil permet la programmation de la durée et de la succession des cycles de paliers de température. Chaque cycle comprend trois périodes de quelques dizaines de secondes.

- **La dénaturation : 94°C**

La première période s'effectue à une température de 94°C, dite température de dénaturation. À cette température, l'ADN matriciel, qui sert de matrice au cours de la réplication, est dénaturé : les liaisons hydrogène ne peuvent pas se maintenir à une température supérieure à 80°C et les ADN double-brin se dénaturent en ADN simple-brin (ADN monocaténares).

- **L'hybridation : 40 – 70°C**

La deuxième période s'effectue à une température généralement comprise entre 40 et 70°C, dite température d'hybridation des amorces. La diminution de la température permet aux liaisons hydrogènes de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider. Les amorces, courtes séquences monocaténares complémentaires de régions qui flanquent l'ADN à amplifier, s'hybrident plus facilement que les longs brins d'ADN matriciel. Plus la température d'hybridation est élevée, plus l'hybridation est sélective, plus elle est spécifique.

- **L'élongation : 72°C**

La troisième période s'effectue à une température de 72°C, dite température d'élongation. À 72°C, la Taq polymérase se lie aux ADN monocaténares amorcés et catalyse la réplication, en utilisant les désoxyribonucléosides triphosphates présents dans le mélange réactionnel. Les régions de l'ADN matriciel en aval des amorces sont ainsi sélectivement synthétisées. Au cycle suivant, les fragments synthétisés au cycle précédent servent à leur tour de matrice et au bout de quelques cycles, l'espèce prédominante correspond à la séquence d'ADN comprise entre les régions où les amorces s'hybrident. Il faut compter 20 à 40 cycles, pour synthétiser une quantité analysable d'ADN (environ 0,1 microgramme) [17].

Chaque cycle, théoriquement, doubler la quantité d'ADN présente au cours du cycle précédent [17].

III.4.2. Diagnostic indirect :

La sérologie de la rubéole permet de mettre en évidence les anticorps dirigés contre le virus de la rubéole, dans le but, soit de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de cette infection, soit de dater cette infection. Si les techniques de mise en évidence de ces anticorps ont sensiblement progressé au cours de ces dernières années, l'interprétation des résultats peut encore poser de problème [19].

III.4.2.1. Prélèvement :

Le prélèvement du sang se fait par ponction veineuse sur tube sec et le prélèvement échoguidé de sang fœtal dans le cordon ombilical permet l'accès au compartiment vasculaire du fœtus. Les sérums sont récupérés par centrifugation.

Les laboratoires de biologie ont l'obligation légale de les conserver un an à -18°C . Cette conservation est indispensable pour effectuer la comparaison des titres d'anticorps sur deux prélèvements séquentiels. Le premier sérum est toujours prélevé le plus tôt possible (c'est-à-dire dans 15 jours après le contagé ou 2 à 3 jours en cas d'éruption). Le second sérum est à prélever, en cas d'éruption, 15 jours après celle-ci et en cas de contagé, 3 ou 4 semaines après celui-ci. Ces deux sérums doivent être examinés simultanément, en parallèle, au cours de la même épreuve, bien évidemment dans le même laboratoire, du fait des variations normales des résultats d'une même technique d'un jour à l'autre et d'un laboratoire, à l'autre. [7, 8, 24,34]

III.4.2.2. Techniques :

a. Technique immuno-enzymatique :

Il s'agit en effet de méthodes rapides, automatisées et standardisées. Leurs résultats ne sont, cependant, pas superposables d'un réactif à l'autre ni avec les autres techniques.

Ces techniques permettent la mise en évidence des IgG et des IgM anti-rubéoliques :

- Les tests utilisés pour la détection des IgG sont, pour la plupart, des tests indirects, utilisant des antigènes d'origine variée (protéines recombinantes, peptides ou lysats viraux), fixés sur un support solide. Le sérum est à incuber avec la phase solide. Après lavage, la fixation des IgG est révélée au moyen d'une immunoglobuline anti chaîne gamma humaine marquée par un enzyme. [20]
- Les tests utilisés pour la détection des IgM rubéoliques sont de deux types principaux :
 - Les tests indirects, soumis au risque de résultats faussement positifs en présence de facteur rhumatoïde (nécessitant donc de procéder à l'élimination du facteur rhumatoïde avant leur mise en œuvre) et au risque de résultats faussement négatifs en raison d'une concurrence entre les IgG spécifiques (ayant une forte affinité) et les IgM spécifiques (ayant une plus faible affinité) à se fixer sur l'antigène.
 - Les techniques d'immuno-capture, en général, plus sensibles et plus spécifiques que les tests indirects. Les anticorps anti-chaîne-gamma humaines, liés au support, capturent tous les anticorps de classe IgM. Ensuite, seuls les IgM spécifiques sont révélées par l'addition soit d'un antigène viral lié à l'enzyme (réaction directe), soit par d'un antigène viral non marqué, révélé par un anticorps lié à l'enzyme (réaction indirecte).

Les résultats sont exprimés en fonction d'un seuil, qui est un seuil de spécificité et non de protection. 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 Département of Health en Grande Bretagne) ou à 15 UI/ml. Cependant une certaine incertitude demeure dans la détermination du seuil

de protection, dès lors qu'aucune étude, incluant un nombre élevé de sujets, avec des titres différents d'IgG, exposés au virus rubéolique, n'a été réalisée [37].

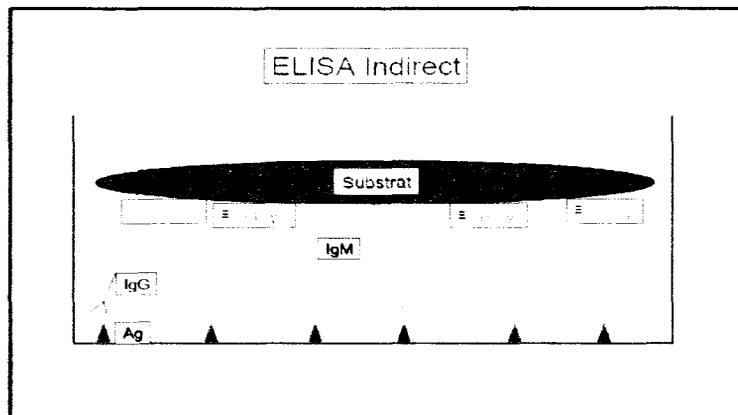


Figure 23: Technique ELISA Indirect.

b. Technique d'inhibition de l'hémagglutination :

Le test d'inhibition de l'hémagglutination a longtemps été le test de référence pour l'évaluation de l'immunité rubéolique et le diagnostic sérologique de la rubéole. Il constituait le «gold standard» par rapport auquel les performances des autres techniques de détection des anticorps étaient mesurées. Cette technique détecte les anticorps totaux IgG, IgM et IgA. Son principe repose sur la capacité du virus rubéolique à agglutiner les hématies de poussins de 1 jour, mais aussi les hématies de pigeons adultes et les hématies d'oise. Au cours du test, l'agglutination est inhibée par la fixation des anticorps spécifiques sur l'agglutinine virale [11,37].

Pour effectuer un titrage des anticorps, les sérums sont dilués de deux en deux, dans des cupules, à partir du 1/10^e ou du 1/8^e, ce qui donne les dilutions suivantes : 1/10 1/20 1/40 ...1/1280 ou 1/8 1/16 1/32 1/64...1/1024. Ces dilutions sont mises en contact avec une quantité donnée de virus hémagglutinant. Les mélanges virus + dilutions de sérum sont incubés une heure à température du laboratoire. Durant ce premier temps, les anticorps, s'ils sont présents, se fixent sur le virus. Au cours du deuxième temps de la réaction, une suspension d'hématies de poussins nouveau-né est ajoutée aux mélanges virus +dilution de sérum. Si au cours du premier temps de la réaction, des anticorps rubéoliques sont présents dans le sérum, ils se fixeront sur les virus et ceux-ci perdront leur pouvoir hémagglutinant. Par contre, si le sérum examiné ne contient pas d'anticorps rubéoliques, les virus agglutineront toujours les hématies de poussins nouveau-nés.

Les résultats sont rendus sous forme d'un nombre appelé titre du sérum. C'est l'inverse de la dernière dilution (dilution limite) avec laquelle il y a encore inhibition totale de l'hémagglutination, par exemple, si un sérum inhibe l'hémagglutination jusqu'à la dilution de 1/160 son titre est 160 [6].

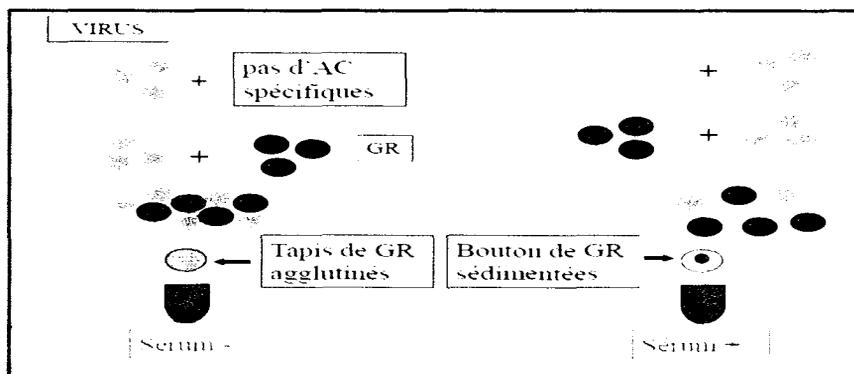


Figure 24: Technique d'inhibition d'hémagglutination.

c. Technique d'agglutination sur latex :

Elle repose sur l'utilisation de billes de latex, sensibilisées par l'antigène rubéolique. L'interaction de ces billes avec les anticorps du sérum du malade conduit à une agglutination macroscopique rapide. Ces tests sont, particulièrement, utiles pour les laboratoires de soins de santé primaires, car ils sont simples et les résultats sont faciles à interpréter. Depuis 1982, plusieurs études comparatives des tests commerciaux d'agglutination au latex pour la détection des anticorps de la rubéole ont été signalées.

La sensibilité et la spécificité du test étaient de 100% et 94%.

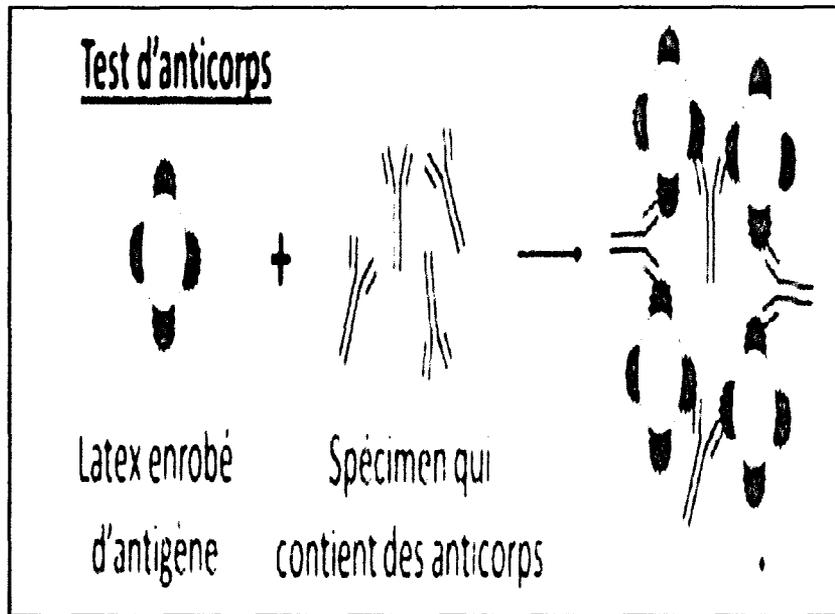


Figure 25: Technique d'agglutination sur latex.

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 méthodes les plus utilisées, pour mesurer l'avidité des IgG, reposent sur l'utilisation d'agents dénaturant les protéines, dans une technique immuno-enzymatique. Les agents dénaturants sont, soit inclus dans le diluant du sérum pour empêcher la formation de complexes antigène-anticorps (principe de dilution), soit ajoutés dans le liquide de lavage, après la formation des complexes (principe d'élution). À l'heure actuelle, c'est l'urée, à différentes molarités (4 à 8 M) qui est l'agent dénaturant le plus utilisé.

Il existe de nombreuses possibilités pour calculer l'avidité dans des réactions utilisant des dénaturants des protéines ; cependant, la méthode la plus largement utilisée consiste à mesurer l'absorbance (DO) sur une seule dilution de sérum (deux réactions par sérum), avec ou sans agent dénaturant. L'avidité est alors calculée de la façon suivante :

$$\frac{\text{DO en présence de l'agent dénaturant} \times 100}{\text{DO sans agent dénaturant}}$$

Les résultats sont rendus sous forme d'indice [19].

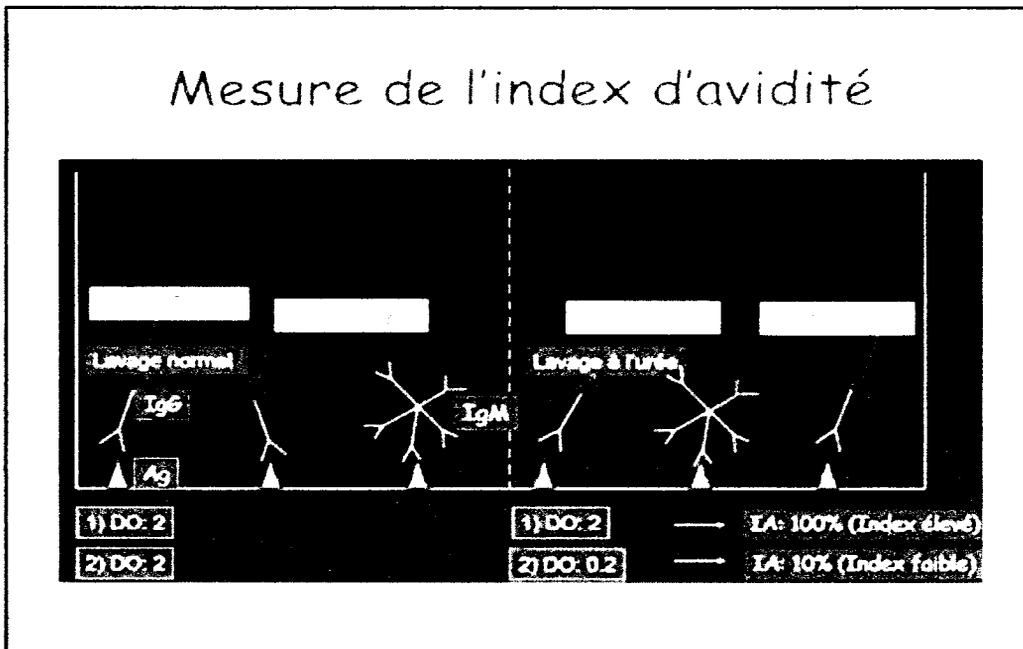


Figure 26: Technique mesure de l'indice d'avidité.

En cas de primo infection rubéolique, une augmentation progressive de l'avidité des IgG survient avec passage d'une avidité faible à modérée 6 à 12 semaines après l'éruption cutanée puis atteinte d'une avidité forte au bout de 4 à 5 mois. Six à 12 mois après l'infection, 90 % à 100 % des patients ont une avidité forte qui persiste plusieurs années. La maturation de l'avidité des IgG est plus rapide en cas de réinfection (2 à 4 semaines après le contact) qu'en cas de primo infection (environ 4 à 5 mois).

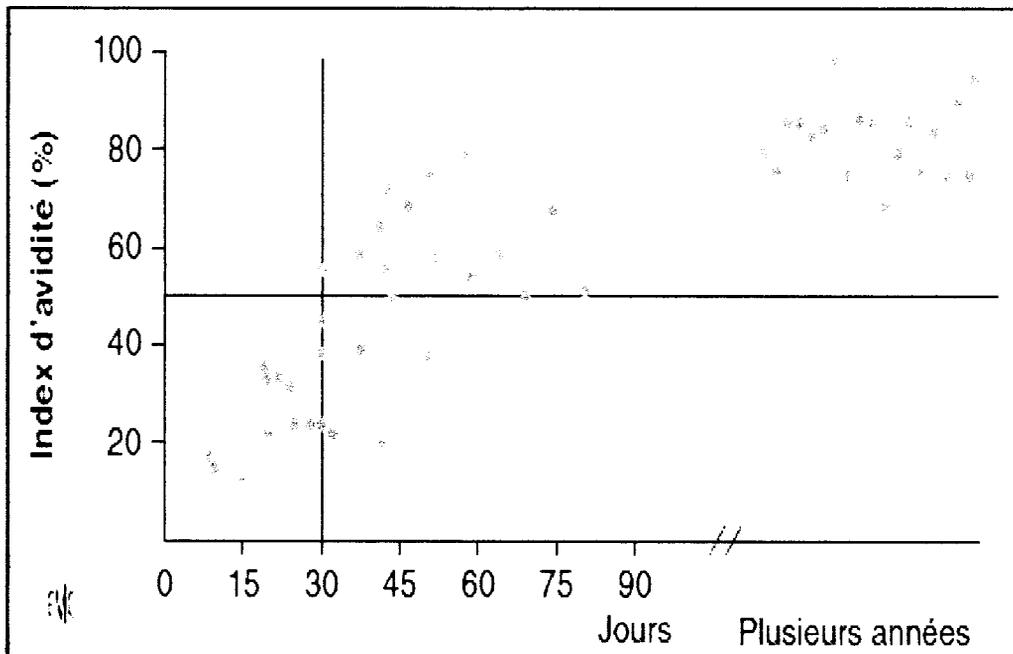


Figure 27: Indice d'avidité en fonction du temps écoulé après infection rubéolique (Le jour 0 correspond au début des signes cliniques).

L'avidité des IgG augmente plus lentement après vaccination : une avidité forte est retrouvée chez moins de 10 % des femmes 5 mois après l'inoculation du vaccin rubéolique, chez 20 % à 40 % à 5-9 mois et chez 50 % à 10-12 mois.

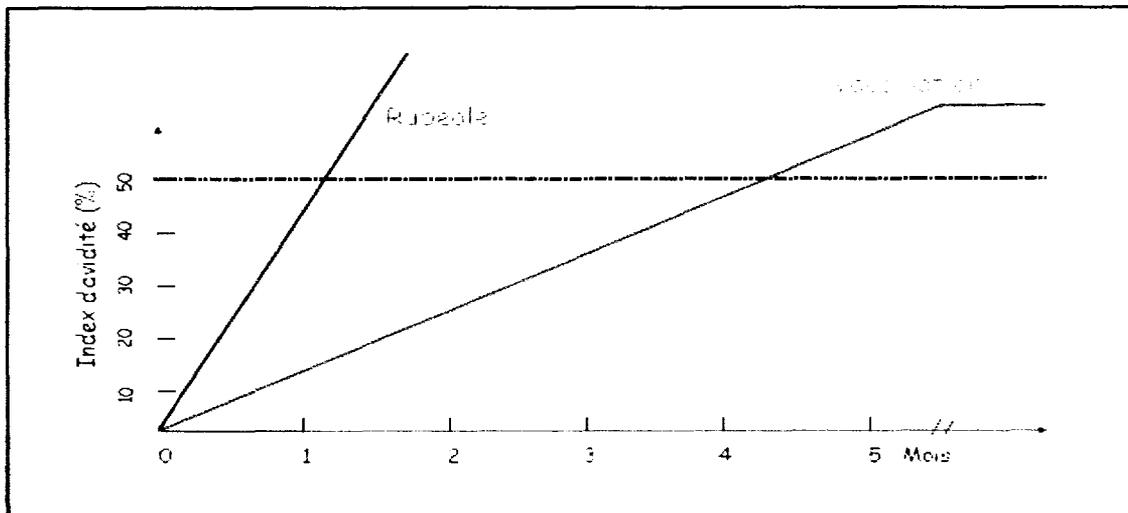


Figure 28: Maturation de l'avidité des IgG.

La mesure de l'avidité des IgG est particulièrement utile afin de distinguer des IgM associées à une primo infection rubéolique, d'IgM persistant au long cours [37].

Un indice d'avidité faible est un bon signe de primo-infection récente. Cependant, un indice plus élevé est souvent d'interprétation difficile (tableau 6) [7].

Tableau 6: Interprétation de l'indice d'avidité des IgG.

Indice d'avidité des IgG rubéoliques	< 50 %	50-70 %	70 %
Interprétation	-primo-infection récente très probable (< 1 mois)	-infection datant de 1 à 2 mois. -infection ancienne. -vaccination.	-infection ancienne très probable (> 2 mois).

Limites de la technique de mesure de l'indice d'avidité des IgG :

- La mesure de l'avidité des IgG n'est réellement possible que chez les patientes immunocompétentes. L'avidité ne peut être mesurée si la concentration des IgG est trop faible. *Hedman et al.* par exemple, estiment que des mesures d'avidité, effectuées sur des sérums ayant des concentrations d'IgG rubéoliques inférieures à 25 UI/ml, doivent être interprétées avec prudence.
- Il a aussi été clairement établi que les IgG rubéoliques mûrent beaucoup plus rapidement que les IgG anticytomégalovirus, par exemple, ou que les IgG antitoxoplasme. Ceci a des conséquences importantes. En effet, si un faible indice d'avidité est corrélé, de façon formelle, à une primo-infection récente (moins de 1 à 2 mois), un indice relativement élevé ne permet pas de différencier une infection semi récente (> 2-3 mois) d'une infection plus ancienne.
- Un autre facteur complique, encore un peu plus, la situation : la vaccination. Après vaccination l'avidité mûrit plus lentement qu'après infection naturelle et se stabilise souvent à des niveaux d'indice moyen. Pour interpréter correctement un indice d'avidité, il est donc essentiel de savoir si le sujet a été vacciné et de connaître la date de la vaccination par rapport au prélèvement [31].

III.4.2.3. Cinétique des anticorps :

La cinétique des anticorps est variable selon les individus et les techniques utilisées.

Les anticorps totaux ou les IgG apparaissent au cours de la primo-infection rubéolique avec l'éruption ou quelques jours après (voire une semaine). Leur titre augmente, en un délai variable selon les individus, en 3 jours à 3 semaines (souvent en huit jours) jusqu'à un plateau (de niveau variable selon les individus) qui se maintient plusieurs semaines, plusieurs mois ou plusieurs années, puis redescend progressivement, en quelques années jusqu'à un taux résiduel stable (de niveau variable mais généralement faible) conférant une protection prolongée à vie. En cas de réinfection, le titre des anticorps réaugmente de nouveau [6].

Les IgM rubéoliques sont détectées dès le début de l'éruption, atteignent leur titre maximal aux alentours du 20^e jour. Dans l'infection post-natale, elles persistent 4 à 8 semaines, parfois davantage. Après vaccination, elles peuvent persister plus de 6 mois. Contrairement à un schéma simpliste, elles peuvent réapparaître après réinfection. Cependant, la cause la plus fréquente de leur détection est assurément la stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. Fait important, les IgM rubéoliques ont, lors d'une primo-infection, une cinétique caractéristique : après augmentation de leur concentration (qu'il est rarement donné de voir), elles diminuent de façon significative, très nette entre deux prélèvements à trois semaines d'intervalle. Cette diminution est en faveur d'une primo-infection. En revanche, lorsque les IgM rubéoliques sont détectées hors primo-infection, leur concentration varie habituellement peu entre deux prélèvements successifs.

Les IgA rubéoliques peuvent être mises par immunocapture, mais il n'existe pas de technique commercialisée. Elles sont toujours présentes lors de primo-infection. Elles persistent en général un peu plus longtemps que les IgM rubéoliques. On peut les détecter dans l'infection ancienne et au cours des réinfections. Leur absence permet donc d'exclure une primo-infection récente [7,27].

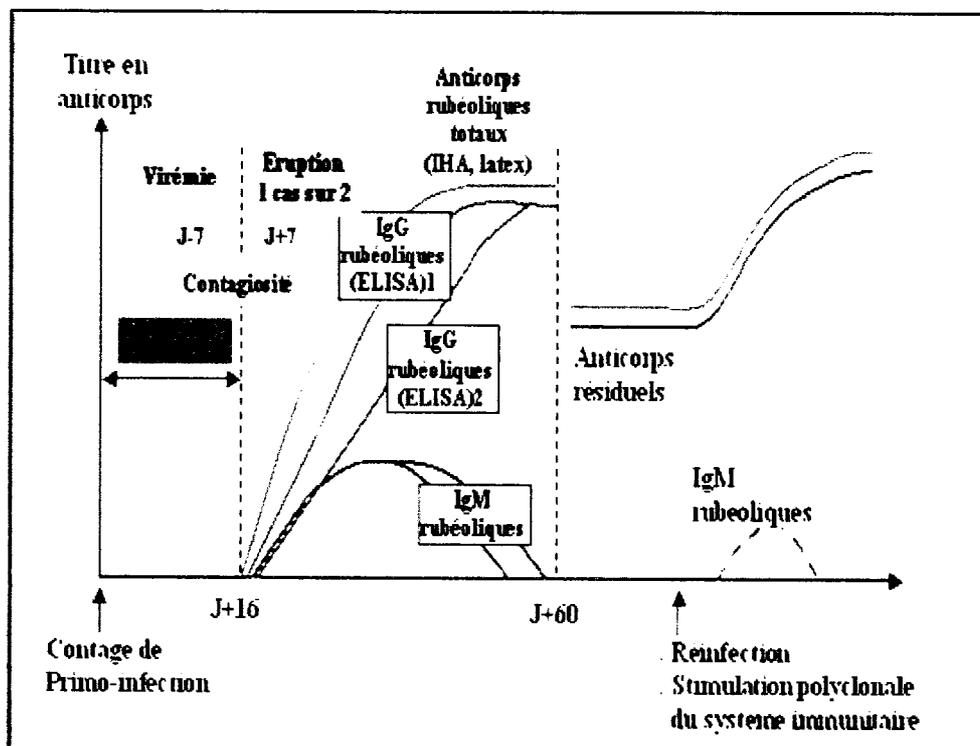


Figure 29: La cinétique des anticorps rubéoliques au cours de la primo-infection et de la réinfection.

III.4.2.4. Interprétation des résultats :

a. Séroconversion :

Une séroconversion correspond à l'apparition d'anticorps, observée sur deux échantillons sanguins prélevés séquentiellement :

S1= négatif (-)

S2= positif (+)

Elle est souvent corrélée à une primo-infection. Cependant, en ce qui concerne la sérologie de la rubéole, le seuil de positivité des techniques de détection des IgG étant élevé (entre 10-15 UI/ml), il peut arriver qu'une apparente séroconversion ne présente, en fait, qu'une augmentation des anticorps, non systématiquement liée à une primo-infection [7,23].

b. Augmentation significative du titre d'anticorps :

Elle peut s'observer lors d'une primo-infection, mais aussi lors d'une réinfection, et surtout, lorsqu'il y a stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. En conséquence de quoi, l'observation d'une augmentation des IgG spécifiques ou des anticorps totaux ne permet pas de conclure et doit conduire à rechercher des IgM spécifiques [23].

Remarque : Une augmentation de titre d'anticorps est une multiplication du titre par deux en ELISA et par quatre en IHA [7].

c. Titre stable :

Pour beaucoup de biologistes et beaucoup de cliniciens, l'observation de titres stables d'anticorps est rassurante. En fait, selon les sujets testés, les anticorps peuvent atteindre un plateau quelques jours après le début de l'éruption en cas de recours à l'IHA ou au test au latex, ce qui fait plus de deux semaines après le contagé. C'est davantage en cas de recours à l'ELISA. Il ne faut donc pas conclure à une infection "ancienne" lorsque le titre des IgG reste stable, surtout si celui-ci est supérieur à 100 UI/ml. Un titre stable à deux prélèvements consécutifs n'exclut pas formellement une primo-infection récente si le premier prélèvement sérique a quelque peu tardé. Lorsque le titre des IgG observé sur deux prélèvements consécutifs est faible et stable, le risque de primo-infection est extrêmement faible, voire nul.

Il est important de noter que le terme "infection ancienne" est à proscrire car, pour la majorité des cliniciens, "infection ancienne" signifie "infections anticonceptionnelles" quel que soit le terme au moment où la sérologie est effectuée [7,23].

III.4.2.5. Démarche diagnostique :

Le diagnostic de la rubéole est principalement réalisé chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né de mère ayant fait une rubéole pendant la grossesse ou pour déterminer le statut immunitaire [22]

a. Détermination du statut immunitaire :

Le but de la détermination du statut immunitaire est de savoir si un sujet a été en contact avec le virus de la rubéole. La mise en évidence d'anticorps permet de conclure que le sujet est immunisé et, par extension « protégé ». Cette détermination n'est pas nécessaire avant vaccination, mais la majorité des femmes en âge de procréer y ont recours. En ce qui concerne la femme enceinte, la Haute Autorité de santé (HAS) a, en octobre 2009, émis les recommandations suivantes : « Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle, il est recommandé qu'une sérologie rubéoleuse soit proposée à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées, 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 et sera réalisée sur un seul prélèvement. Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéoleuse devra être proposée uniquement à 20^e SA, à la recherche d'une éventuelle séroconversion ».

Le premier objectif, de la sérologie effectuée pendant, la grossesse, est 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 20^e SA

La recherche systématique d'IgM rubéolique, ne figure pas à la nomenclature des actes de biologie médicale pour trois raisons :

- La très faible incidence de la primo-infection rubéolique chez la femme enceinte.
- Le fait que la majorité de ces infections se déclarent dans un contexte clinique évocateur (contage et/ou signes cliniques).
- La fréquence de la détection des IgM rubéoliques en dehors de toute infection rubéolique, qui pose un problème d'interprétation certain.

Trop de biologistes sont encore persuadés que la détection d'IgM rubéolique permet d'affirmer l'existence d'une primo-infection rubéolique récente [7,22].

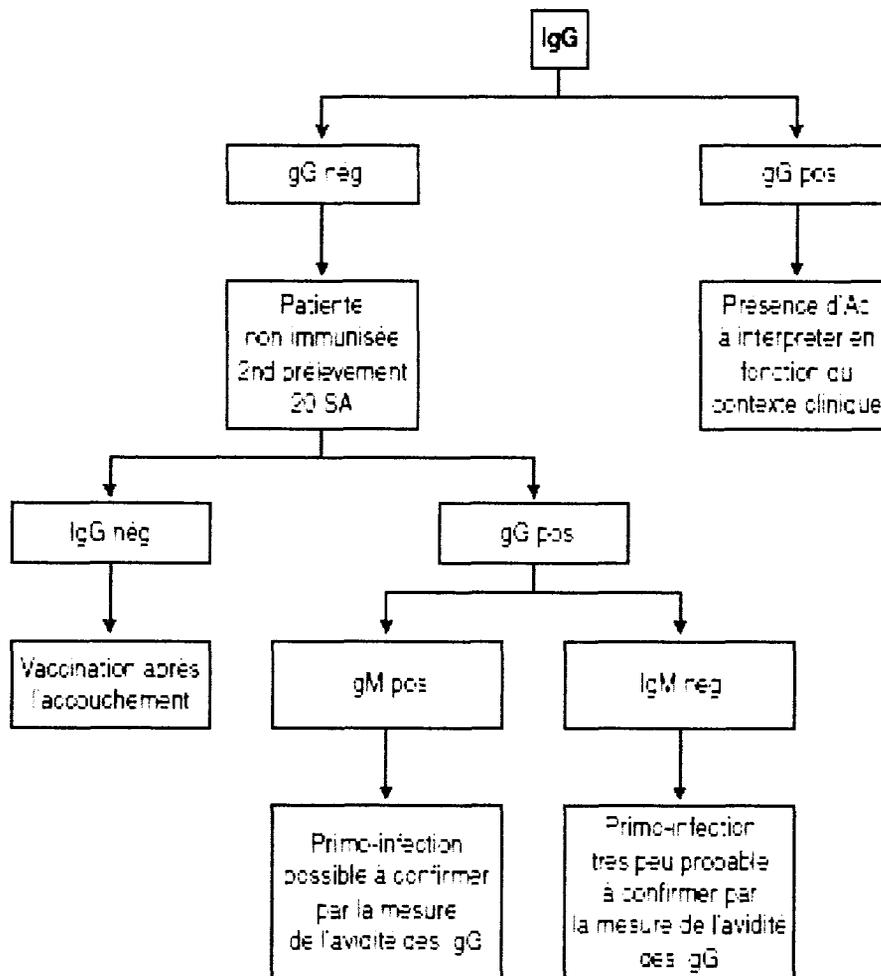


Figure 30: Algorithme décisionnel. Dépistage systématique des immunoglobulines G (IgG) rubéoleuses [23].

b. Diagnostic chez la femme enceinte devant un contexte évocateur :

- **Diagnostic chez la femme enceinte avec notion de contage récent < 15 jours :**

En cas de contage récent, de moins de 15 jours, une recherche d'anticorps permet, soit de rassurer la patiente, si la sérologie est positive ; soit de recommander une surveillance sérologique, en effectuant un deuxième prélèvement. Fait essentiel, la date de ce deuxième prélèvement n'est pas 15 jours après le premier comme souvent en sérologie virale : il faut trois à quatre semaines après le contage supposé ou démontré, le temps de l'incubation plus une semaine au moins, pour que s'amorce la séroconversion. Quinze jours après le contage, on manque à coup sur la séroconversion en IgG [7].

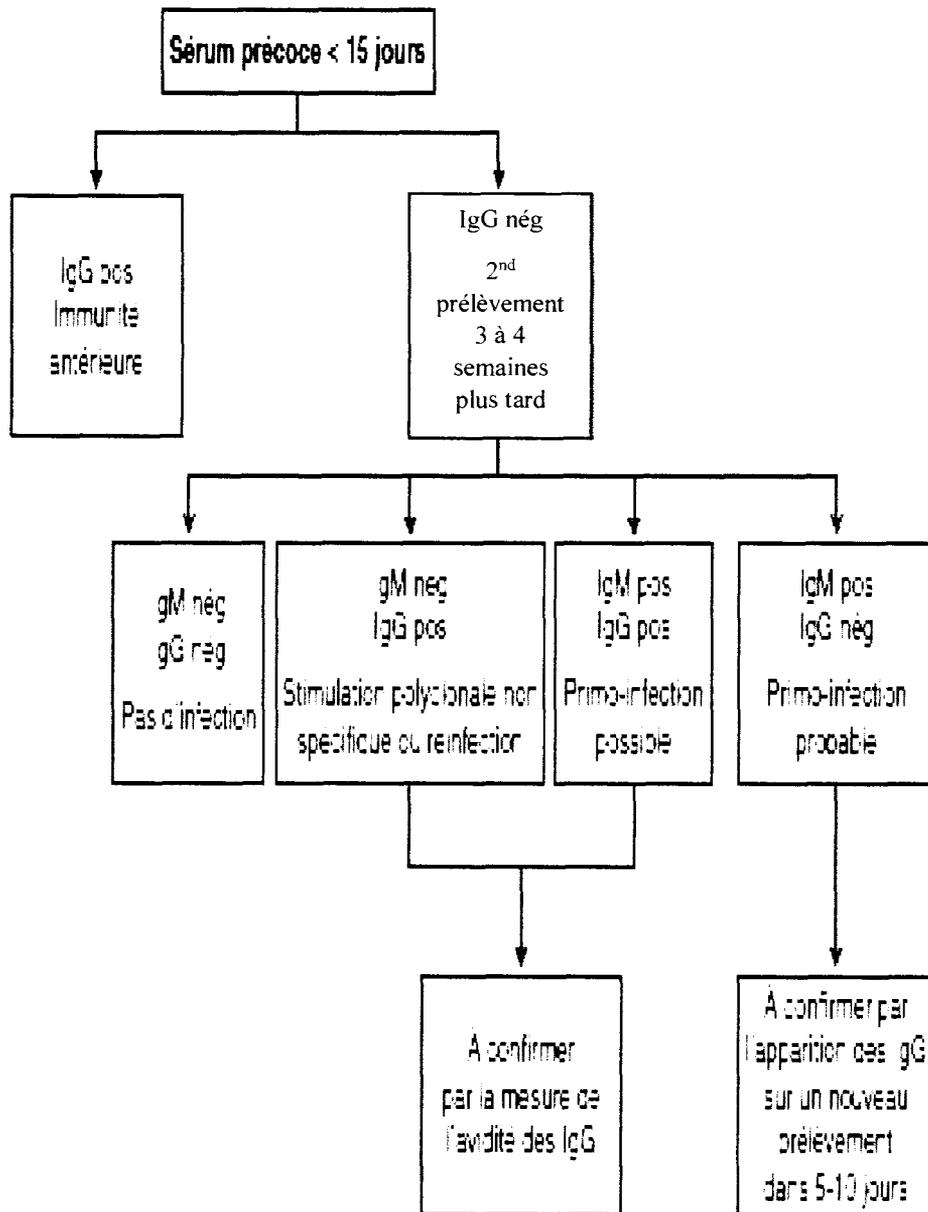


Figure 31: Algorithme décisionnel. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage récent (<15jours) [23].

• **Diagnostic chez la femme enceinte avec notion de contage tardif > 15 jours ou d'éruption :**

Un contage ancien, c'est-à-dire remontant à plus de 15 jours, ou des signes cliniques évocateurs d'une rubéole (éruption typique ou non, chez ou dans l'entourage d'une femme enceinte) imposent la recherche d'IgM rubéoliques en même temps que celle d'IgG.

- Si les IgM rubéoliques sont absentes (durant la période où l'on peut compter les trouver, 4 à 8 semaines après le début de l'éruption, 6 à 10 semaines après le contage), la primo-infection peut être exclue.
- Il peut arriver que les IgM rubéoliques soient présentes et les IgG absentes en cas de prélèvement précoce et un deuxième prélèvement est alors à faire.
- Si les IgM et les IgG rubéoliques sont présentes, il y a toute chance qu'il s'agisse d'une primo-infection rubéolique ; ce qui confirme la mesure d'index d'avidité des IgG [7].

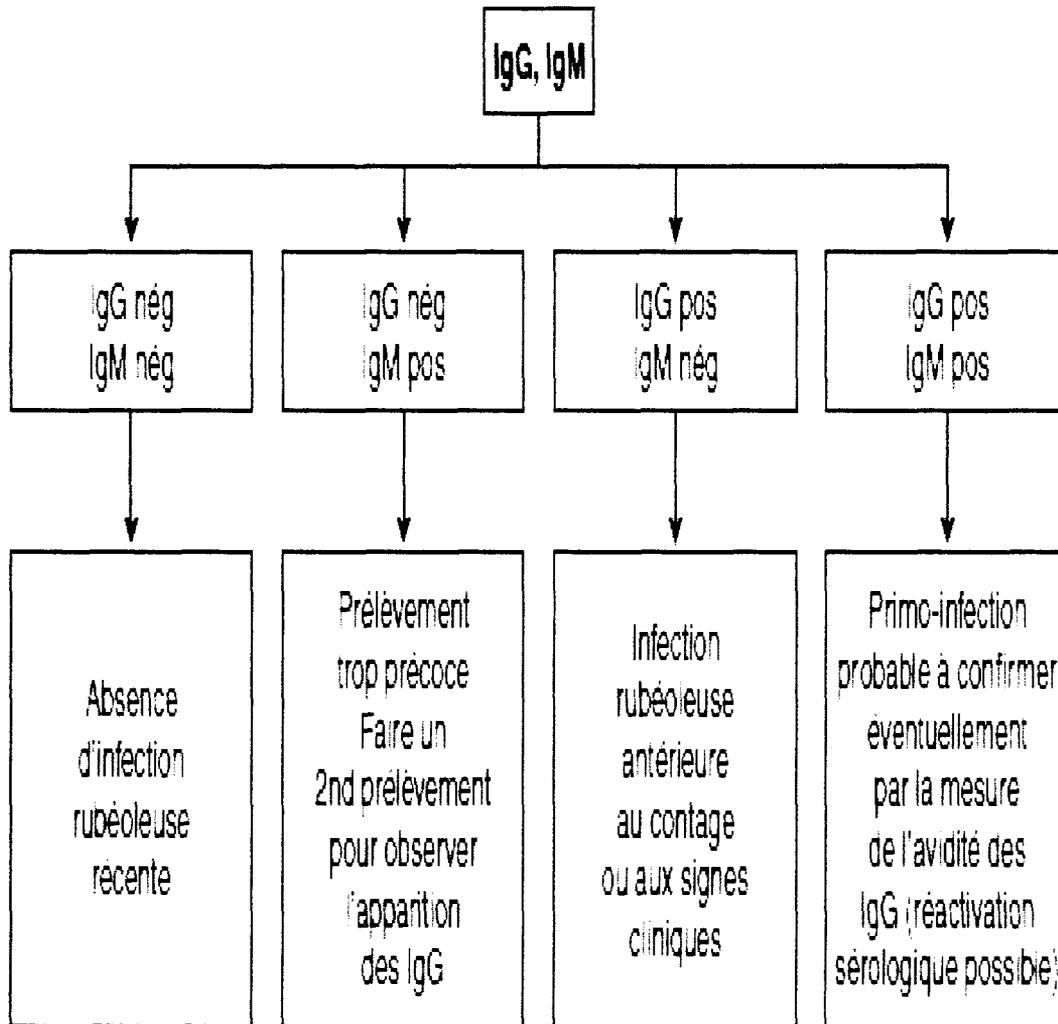


Figure 32: Algorithme décisionnel. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage tardif (>15 jours mais < 2 mois) et /ou présence de signes cliniques [23].

• **Diagnostic chez la femme enceinte avec anomalie à l'échographie :**

Comme on l'a vu, les anomalies induites par le virus de la rubéole, chez l'embryon ou le fœtus, peuvent passer inaperçues à l'échographie ; cependant, des signes non spécifiques, tel un retard de croissance intra-utérin, peuvent conduire à des enquêtes cliniques et biologiques chez la femme enceinte. Quand les anomalies échographiques apparaissent, les IgM rubéoliques peuvent avoir disparu, d'où l'intérêt de retrouver alors un sérum du début de grossesse, que les laboratoires de biologie ont l'obligation légale de conserver un an à -18°C [7].

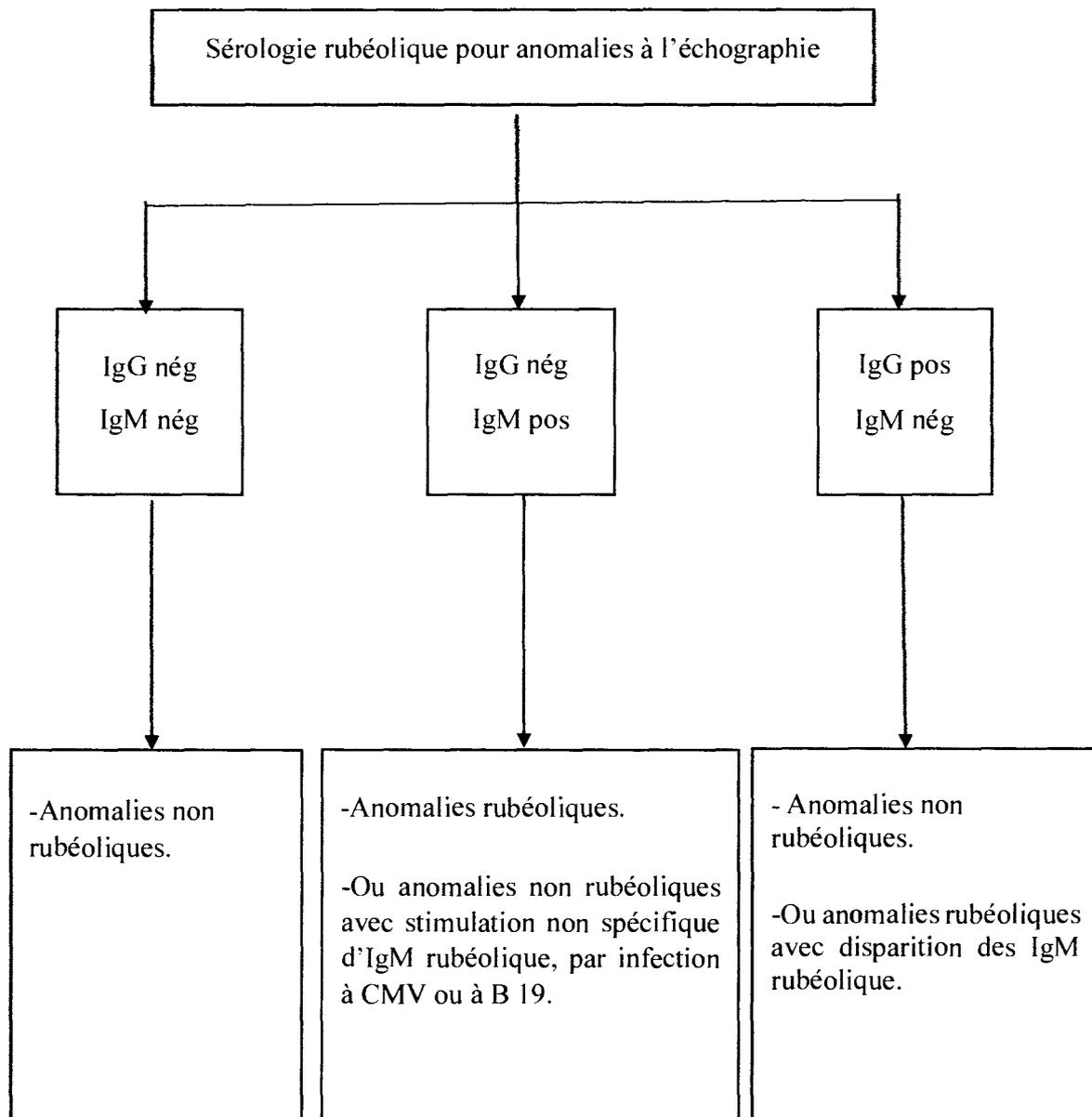


Figure 33: Sérologie rubéolique pour anomalies à l'échographie [7].

c. Diagnostic de la rubéole congénitale :

- **Diagnostic prénatal :**

Cette procédure est réservée à des laboratoires agréés.

Le diagnostic prénatal de l'infection rubéolique congénitale est indiqué si l'infection maternelle survient dans une période à risque pour le fœtus. On distingue les infections avant 12 semaines et celles ayant eu lieu entre 12 et 18 semaines. Au-delà de ce terme, les risques d'anomalies fœtales sont quasi nuls et le diagnostic prénatal invasif n'est pas utile.

Le diagnostic repose, d'une part sur la mise en évidence des IgM spécifiques anti-rubéoliques dans le sang fœtal par immunocapture et d'autre part, sur la mise en œuvre de technique de biologie moléculaire afin de détecter le génome viral dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse.

La spécificité de ces deux procédures est voisine de 100 % et leur sensibilité supérieure à 90 %, à condition qu'un certain nombre de règles soient respectées. Un délai d'au moins six semaines entre l'infection et les prélèvements est nécessaire. Par ailleurs, le sang fœtal doit être prélevé à partir de la 22^e SA (en évitant leur mélange avec le sang maternel) et le liquide amniotique, après la 18^e SA, voire, de préférence, à la 22^e SA.

En raison des difficultés de prélèvement de sang fœtal, le diagnostic prénatal de la rubéole congénitale est, aujourd'hui, essentiellement réalisé par la détection de l'ARN viral sur le liquide amniotique [23, 26,31].

- **Diagnostic post-natal :**

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale repose sur la mise en évidence des IgM spécifiques [23].

Le diagnostic sérologique est faussé par la présence d'anticorps maternels. Ainsi durant la période néonatale, la positivité d'une réaction d'IHA ne signifie pas qu'il s'agit d'une rubéole congénitale puisque cette positivité peut être due aux anticorps transmis par la mère. Seule la recherche d'anticorps spécifiques de type IgM, identifiés par technique ELISA immunocapture (dont la sensibilité et la spécificité de détection sont voisines de 100 %) permet d'affirmer le diagnostic [27].

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale doit être réalisé, même si l'enfant est asymptomatique, car un enfant infecté in utero va excréter le virus dans la salive et dans les urines pendant plusieurs mois (voire plusieurs années) et sera donc potentiellement contaminant pour l'entourage. En cas d'IgM négatives à la naissance et contrôlées dans la première semaine de vie, un examen pédiatrique approfondi de l'enfant (dépistage auditif, examen ophtalmologique, échocardiographies, etc.) n'est pas nécessaire dans la mesure où la spécificité et la sensibilité des IgM sont excellentes.

L'absence ou la présence d'excrétion virale peut être contrôlée par PCR sur la salive ou sur les urines [23].

Après l'âge de 6 mois et la disparition des anticorps maternels, la positivité de la réaction d'inhibition IHA prouve la survenue d'une rubéole mais ne permet pas d'affirmer l'existence d'une contamination anténatale. Toutefois en cas de rubéole congénitale, les anticorps de type IgM persistent beaucoup plus longtemps (1 an ou plus) que lors d'une rubéole postnatale [27].

III.4.2.6. Prise en charge de l'infection rubéoleuse pendant la grossesse :

La prise en charge de l'infection repose sur l'évaluation statistique de l'atteinte fœtale. En effet, en dehors du terme auquel survient la grossesse, aucun facteur prédictif de sévérité n'a été établi. On peut résumer la prise en charge de la façon suivante :

- infection avant 18 SA : la fréquence des infections fœtales est très importante. De ce fait, pour certains cliniciens, une interruption peut être réalisée d'emblée, en particulier si l'infection maternelle a eu lieu avant 12 SA ; cependant, un examen échographique détaillé et une recherche d'ARN viral dans le liquide amniotique sont recommandés. En cas d'absence de signes échographiques et de virus dans le liquide amniotique, la grossesse pourra être poursuivie. Si le fœtus est infecté, une interruption de grossesse, pour raison médicale, peut être discutée.
- infection après 18 SA : la grossesse pourra être poursuivie avec une simple surveillance échographique. Un examen pédiatrique à la naissance est indispensable afin de vérifier l'absence d'infection de l'enfant [23].



Chapitre IV : Traitement

IV.1. Traitement curatif :

IV.1.1. Rubéole acquise :

La rubéole elle-même ne requiert aucune thérapeutique, il n'existe aucun médicament actif sur le virus de la rubéole [3,11].

L'interféron et l'amantadine n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité *in vivo* sur la réplication virale [3].

Le traitement est donc purement symptomatique. Il se résume à la prescription d'antipyrétique pour lutter contre la fièvre et à la classique désinfection rhinopharyngée [11,27].

En c'est qui concerne les complications :

- Le purpura thrombopénique est souvent traité par les corticoïdes ; il n'est pas certain que cette thérapeutique modifie l'évolution. L'administration des plaquettes est recommandée pour des taux inférieur à 30 000/ mm³.
- L'encéphalite requiert des mesures symptomatiques ; il n'est sûr que la corticothérapie soit utile [11,12].

IV.1.2. Rubéole congénitale :

Le traitement consiste à corriger les différents déficits :

Cure chirurgicale d'une malformation cardiaque, appareillage auditif, orthophonie .La date de traitement de la cataracte est sujette à discussion, entre les partisans de l'intervention précoce pour éviter l'amblyopie et ceux de l'intervention tardive (après 16-18 mois) afin d'éviter une atrophie du globe, secondaire à l'inflammation liée à la dissémination du virus présent dans le cristallin lors de l'intervention [3].

IV.2. Traitement préventif :

Le traitement de la rubéole est surtout préventif. Il vise à immuniser les sujets, soit pour supprimer totalement la maladie (prévention de masse), soit à titre individuel, pour éviter le risque de rubéole congénitale, à l'occasion d'une grossesse dans un avenir plus ou moins lointain [12].

IV.2.1. Vaccination :

La vaccination est une intervention pouvant sauver des vies humaines, efficace quoique peu onéreuse. Elle est utilisée pour combattre les maladies à prévention vaccinale, voire les éliminer et améliorer par conséquent, l'état de santé des populations [36].

Les vaccins contre la rubéole, actuellement en usage, sont tous des vaccins vivants atténués, distribués depuis 1969, très largement utilisés dans les pays industrialisés.

Les deux premiers vaccins initialement distribués, HPV 77 et Cendehill, ont été abandonnés au profit de la souche Wistar RA 27/3, mise au point par Plotkin et son équipe, isolée en 1965, atténuée et préparée sur cellules diploïdes humaines (fibroblastes de poumon fœtal). Reconnu finalement comme le plus efficace et le mieux toléré, ce vaccin est le plus largement utilisé dans le monde. D'autres souches vaccinales sont utilisées au Japon et en Chine.

Le vaccin contre la rubéole est administré seul ou, le plus souvent, combiné aux vaccins contre la rougeole et les oreillons (vaccins bivalents RR ou RO, vaccins trivalents ROR). Il peut être injecté simultanément, avec divers vaccins inertes injectables : anatoxines, vaccin poliomyélitique inactivé,

vaccin coquelucheux, vaccin Hib (*Haemophilus influenzae* B). Ces associations ne modifient ni la tolérance, ni la réponse immunitaire [27].

IV.2.1.1. Mode d'administration, conservation, composition : [13,38]

Isolé ou associé, le vaccin se présente sous forme d'une poudre. Il est reconstitué avec 0,5 ml d'eau pour préparation injectable et peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

La personne vaccinée devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination. Il est recommandé, au vaccinateur, de toujours avoir, à sa disposition, une solution d'adrénaline injectable pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique, suite à l'injection de ce vaccin.

a. Vaccins isolés :

➤ RUDIVAX :

Rudivax est un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois.

- Composition de la poudre :
 - Virus vivants atténués de la rubéole, souche Wistar RA 27/3 M. min. 1 000 TCID₅₀
 - Néomycine (antibiotique) : traces.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.



Figure 34: Vaccin RUDIVAX.

➤ ERVEVAX :

Ervevax est un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

- Composition du lyophilisat :
 - Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines. min. 1 000 TCID₅₀
 - Virus de la rubéole, souche RA 27/3.
 - Néomycine sulfate (antibiotique) : max 25 µg.
 - Sérum albumin. : max 1 mg.
 - Lactose (sucre) : max 32 mg.
 - Mannitol (sucre) : max 8 mg.
 - Sorbitol (sucre) : max 6 mg.
 - Acides aminés : max 8 mg.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

➤ MERUVAX II :

Meruvax II est un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

• Composition du lyophilisat :

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines WI -38 de fibroblastes pulmonaires.

- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute ».
 - Néomycine (antibiotique).
 - Sorbitol (sucre).
 - Sucrose (sucre ordinaire).
 - Glutamate.
 - Chlorure de sodium.
 - Phosphate de sodium.
 - Albumine humaine.
 - Gélatine hydrolysée d'origine bovine.
 - Sérum de fœtus de veau.
 - Minimum Essential Medium (MEM) contenant acides aminés, vitamines et sels de solution tampon.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

min. 1 000 TCID₅₀

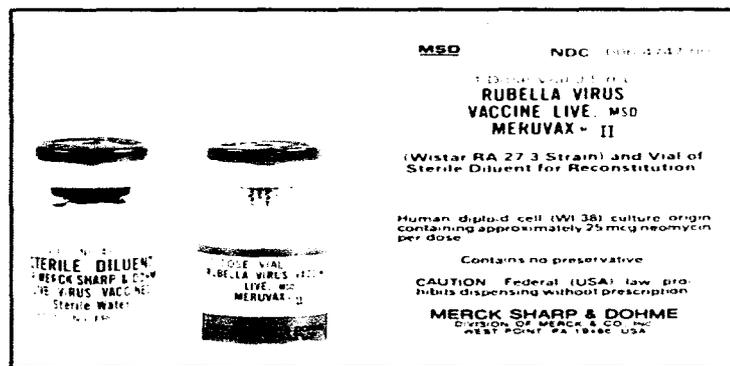


Figure 35: Vaccin MERUVAX II.

b. Vaccins combinés :

b.1. Divalents :

b.1.1. Vaccins Rougeole-Rubéole :

➤ M-R VAX II :

M-R VAX II est un vaccin destiné à prévenir la rougeole et la rubéole. Il combine en fait le vaccin ATTENUVAX et le vaccin MERUVAX II. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

• Composition du lyophilisat :

- Virus de la rougeole, souche Moraten.
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute ».
- Néomycine (antibiotique) environ 25 µg.
- Sorbitol (sucre) : 14 500 µg.
- Sucrose (sucre ordinaire) : 1 900 µg.
- Glutamate.
- Chlorure de sodium.

min. 1 000 TCID₅₀

min. 1 000 TCID₅₀

- Phosphate de sodium.
- Albumine humaine : 300 µg.
- Gélatine hydrolysée d'origine bovine : 14 500 µg.
- Sérum de fœtus de veau : max 1 ppm.
- Autres substances du milieu culture : traces.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

b.1.2. Vaccins Oreillons-Rubéole :

➤ BIAVAX II :

Biavax II est un vaccin destiné à prévenir les oreillons et la rubéole. Il combine en fait le vaccin MUMPSVAX et le vaccin MERUVAX II. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

- Composition du lyophilisat :

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines WI -38 de fibroblastes pulmonaires.

- Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B. min. 20 000 TCID₅₀
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute ». min. 1 000 TCID₅₀
- Néomycine (antibiotique) environ 25 µg
- Sorbitol (sucre) : 14 500 µg
- Sucrose (sucre ordinaire) : 1 900 µg
- Glutamate.
- Chlorure de sodium.
- Phosphate de sodium.
- Albumine humaine : 300 µg.
- Gélatine hydrolysée d'origine bovine : 14 500 µg.
- Sérum de fœtus de veau : max 1 ppm.
- Autres substances tampons : traces.
- Milieu de culture 199.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

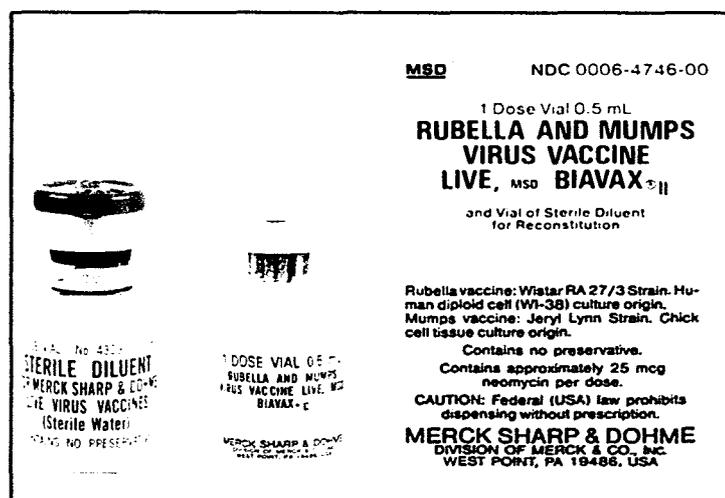


Figure 36: Vaccin BIAVAX.

b.2. Trivalents :Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole :➤ R.O.R. VAX :

Le R-O-R VAX est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

- Composition du lyophilisat :

Le virus vivant atténué de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus vivant atténué des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus vivant atténué de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38

- Virus de la rougeole, souche Edmonston 749D. min. 1 000 TCID₅₀
- Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn. min. 5 000 TCID₅₀
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 M du « Wistar Institute ». min. 1 000 TCID₅₀
- Phosphate monosodique dihydraté.
- Phosphate disodique dihydraté.
- Bicarbonate de sodium.
- Milieu de culture 199.
- Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle).
- Néomycine (antibiotique).
- Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH).
- Albumine humaine.
- Sorbitol (E420) (sucre).
- Phosphate monopotassique et phosphate dipotassique.
- Gélatine hydrolysée : 14 µg.
- Saccharose (sucre ordinaire).
- L-glutamate de sodium (E 621) (exhausteur de goût).
- Résidus d'œuf.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5ml.

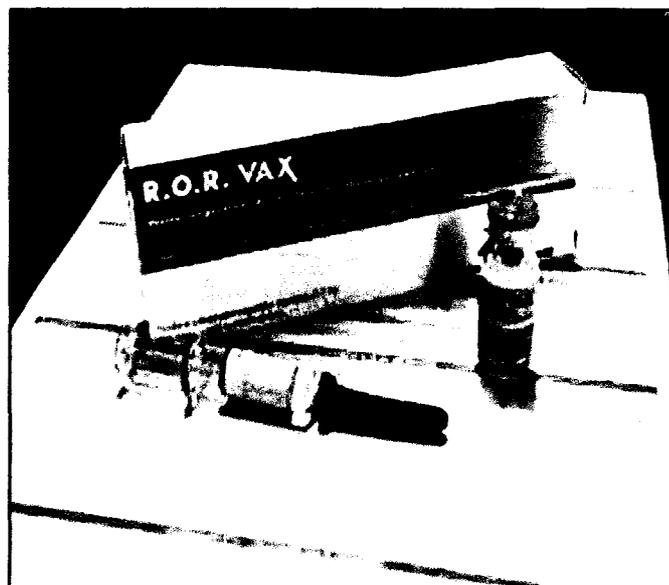


Figure 37: Vaccin R-O-R VAX.

➤ M-M-R II :

M-M-R II est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est en fait une combinaison des trois vaccins ATTENUVAX, MUMPSVAX et MERUVAX (normes de Merck Frosst). Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée dès l'âge de 12 mois.

• Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38.

- Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston. min. 1 000 TCID₅₀
- Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B. min. 5 000 TCID₅₀
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute » min. 1 000 TCID₅₀
- Néomycine sulfate (antibiotique) : 25 µg.
- Sorbitol (sucre) : 14 500 µg.
- Gélatine hydrolysée : 14 500 µg.
- Milieu 199 avec sels de Hanks : 3 300 µg.
- Phosphate de sodium monobasique : 3 100 µg.
- Phosphate de sodium dibasique (anhydre) : 2 200 µg.
- Sucrose (sucre ordinaire) : 1 900 µg.
- Bicarbonate de sodium : 500 µg.
- Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle) : 100 µg.
- Phosphate de potassium dibasique (anhydre) : 30 µg.
- Monohydrate de glutamate monosodique : 20 µg.
- Phosphate de potassium monobasique : 20 µg.
- Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH) : 3,4 µg.
- Albumine humaine recombinée (produite par un OGM) : max 300 µg.
- Sérum de veau fœtal : max 1 ppm.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables environ 0,7 ml.

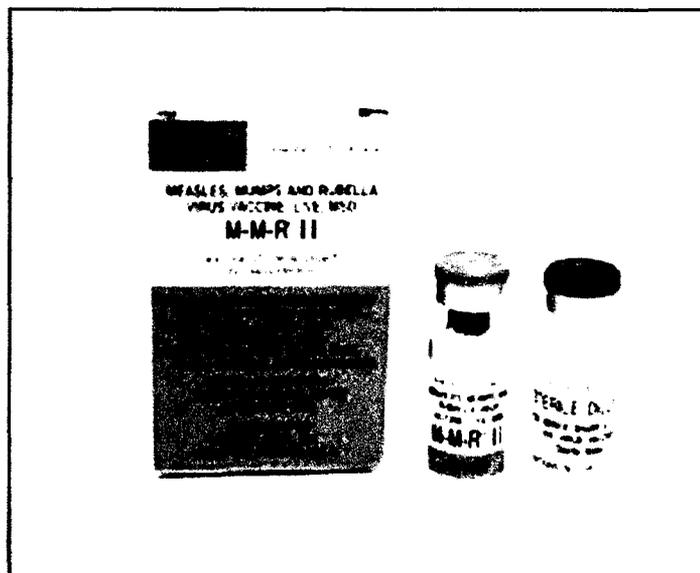


Figure 38: Vaccin M-M-R II.

➤ M-M-R VAX :

M-M-R VAX est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

- Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38.

- Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston. min. 1 000 TCID₅₀
- Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B. min. 5 000 TCID₅₀
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute ». min. 1 000 TCID₅₀
- Néomycine sulfate (antibiotique) : 25 µg.
- Dihydrogénophosphate de sodium.
- Phosphate disodique.
- Hydrogencarbonate de sodium.
- Dihydrogénophosphate de potassium.
- Medium 199.
- Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle).
- Albumine humaine.
- Gélatine de porc.
- Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH).
- L-Glutamate de sodium (E 621) (exhausteur de goût).
- Sorbitol (sucre).
- Saccharose (sucre ordinaire).
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables environ 0,7 ml.

➤ M-M-R VAX PRO :

M-M-R VAXPRO est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est destiné à la prévention de ces maladies chez les sujets âgés de 12 mois ou plus. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée dans la région antérolatérale de la cuisse chez les jeunes enfants et dans la partie supérieure du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. La voie sous-cutanée est impérative chez les sujets porteurs d'un trouble de la coagulation.

- Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38.

- Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston. min. 1 000 DICC₅₀
- Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B. min. 12,5 x 1 000 DICC₅₀
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute ». min. 1 000 DICC₅₀
- Néomycine (antibiotique).
- Phosphate de sodium.
- Phosphate de potassium.
- Milieu 199 avec sels de Hanks.
- Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle).
- Gélatine hydrolysée.
- Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH).
- L-Glutamate de sodium (E 621) (exhausteur de goût).

- Sorbitol (sucre).
- Saccharose (sucre ordinaire).
- Bicarbonate de sodium.
- Acide chlorhydrique (E 507) (pour ajuster le pH).
- Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajuster le pH).
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour faire 0,5 ml.

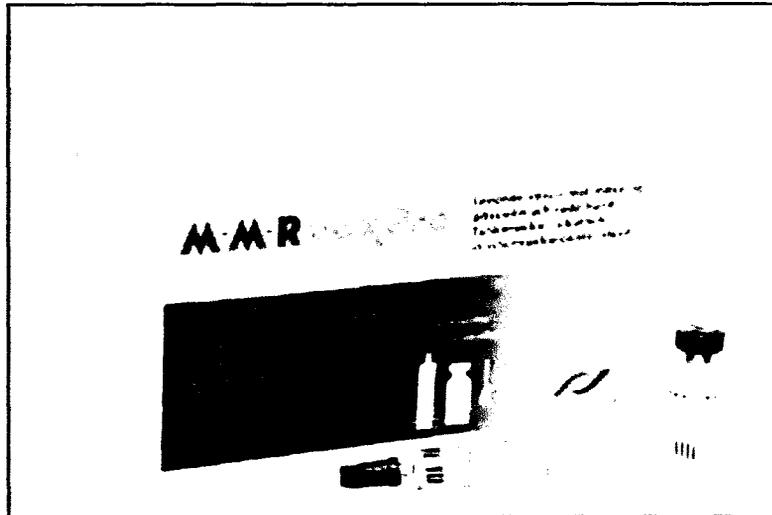


Figure 39: Vaccin M-M-R VAX PRO.

➤ PLUSERIX :

Le vaccin Pluserix, contenant la souche Urabe du virus des oreillons, n'est plus commercialisé. Pluserix est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable.

- Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines.

- Virus de la rougeole, souche Schwarz. min. 1 000 TCID₅₀
- Virus des oreillons, souche Urabe Am 9. min. 20 000 TCID₅₀
- Virus de la rubéole, souche RA 27/3. min. 1 000 TCID₅₀
- Néomycine sulfate (antibiotique) : max 25 µg
- Stabilisat. Dérog. n°42/812.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

➤ PRIORIX :

Priorix est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui mélangés, formeront une suspension injectable.

L'immunisation de base consiste en une seule injection sous-cutanée à partir de l'âge de 15 mois. Un rappel est conseillé à l'âge de 12 ans.

- Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5.

- Virus de la rougeole, souche Schwarz. min. 103,0 DICC₅₀
- Virus des oreillons, souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn. min. 103,7 DICC₅₀

- Virus de la rubéole, souche WISTAR RA 27/3. min. 103,0 DICC 50
- Sulfate de Néomycine (antibiotique) : max 25 µg
- Albumine de sérum humain : 1 000 µg

Ce produit est indiqué dans les notices qui accompagnent le vaccin depuis le 26-02-1998 jusqu'au 14-06-2004. Après cette date, ce produit n'est plus signalé dans les notices.

- Lactose (sucre).
- Mannitol (E421) (sucre).
- Sorbitol (E420) (sucre).
- Acides aminés pour injection.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

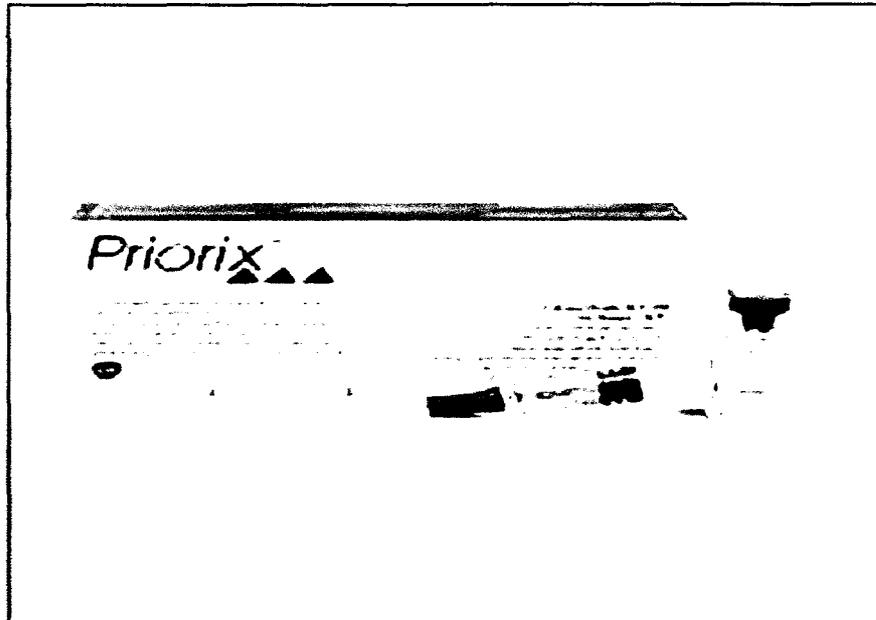


Figure 40: Vaccin PRIORIX.

b.3. Tétravalents :

Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole-varicelle :

➤ PRIORIX-TETRA :

Priorix-Tetra est un vaccin à virus vivants atténués, contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. L'immunisation de base consiste en deux injections sous-cutanées ou intra-musculaires pour les enfants âgés de 9 mois à 6 ans, avec un minimum d'intervalle de 6 semaines entre les deux doses. Il peut cependant être administré jusqu'à l'âge de 12 ans.

- Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5.

Le virus de la varicelle est multiplié sur cellules diploïdes humaines.

- Virus de la rougeole, souche Schwarz. min. 103,0 DICT 50
- Virus des oreillons, souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn. min. 104,4 DICT 50
- Virus de la rubéole, souche Wistar RA 27/3. min. 103,0 DICC 50
- Virus varicelleux, vivant atténué, souche OKA. min. 103,3 UFP
- Sulfate de Néomycine (antibiotique) : traces.
- Protéines d'œufs : traces.

- Lactose (sucre).
- Mannitol (E421) (sucre).
- Sorbitol (E420) (sucre).
- Acides aminés pour injection.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

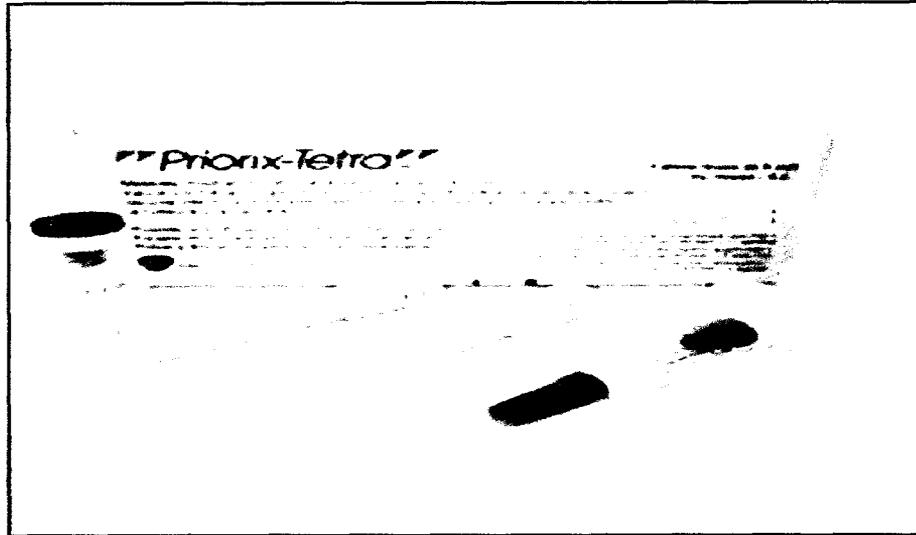


Figure 41: Vaccin PRIORIX-TETRA.

➤ PROQUAD :

ProQuad est un vaccin à virus vivants atténués, destiné à la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant qui, mélangés, formeront une suspension injectable. L'injection de cette suspension se fait par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois.

- Composition de la poudre :

Le virus de la rougeole est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus des oreillons est multiplié sur cellules d'embryon de poulet.

Le virus de la rubéole est multiplié sur fibroblastes diploïdes de tissu pulmonaire humain (souche WI 38).

Le virus de la varicelle est multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5.

- | | |
|--|-------------------------------------|
| - Virus de la rougeole, souche Edmonston Enders. | min. 3,00 log ₁₀ DICC 50 |
| - Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn TM (niveau B). | min. 4,30 log ₁₀ DICC 50 |
| - Virus de la rubéole, souche Wistar RA 27/3. | min. 3,00 log ₁₀ DICC 50 |
| - Virus de la varicelle souche Oka/Merck. | min. 3,99 log ₁₀ UFP |
| - Saccharose (sucre ordinaire). | |
| - Gélatine hydrolysée. | |
| - Chlorure de sodium. | |
| - Sorbitol (E420) (sucre) : 16 mg. | |
| - Glutamate monosodique (E 621) (exhausteur de goût). | |
| - Phosphate de sodium. | |
| - Bicarbonate de sodium. | |
| - Phosphate de potassium. | |
| - Chlorure de potassium (E 508). | |
| - Milieu 199 avec sels de Hanks (milieu nutritif de cultures cellulaires). | |

- Milieu minimum essentiel de Eagle (EMEM) (milieu nutritif de cultures cellulaires).
- Néomycine (antibiotique) : traces.
- Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH).
- Acide chlorhydrique (E 507) (pour ajuster le pH).
- Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajuster le pH).
- Urée.
- Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml.

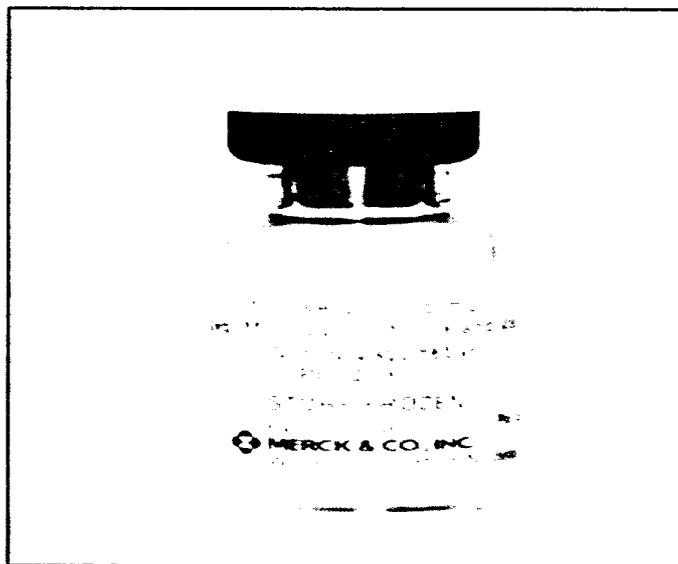


Figure 42: Vaccin PROQUAD.

IV.2.1.2. Efficacité :

Le taux de séroconversion, après vaccination contre la rubéole, est proche de 100 %. La séroconversion survient deux à quatre semaines après la vaccination. Le pouvoir protecteur réel pour des sujets vaccinés, plusieurs années auparavant, est très élevé, généralement estimé autour de 95 %. L'investigation d'une épidémie de rubéole, survenue en Ardèche, en 1997, a conclu à une efficacité de 95 % chez des enfants ayant été vaccinés jusqu'à dix ans auparavant.

Cette longue durée d'immunité est, par ailleurs, attestée par les études sérologiques qui montrent la persistance des anticorps à un taux protecteur pendant au moins dix à vingt ans, en particulier pour la souche RA 27/3. Les réinfections sont cependant possibles chez les sujets vaccinés. Elles sont rares et consistent, essentiellement, en une réascension du titre des anticorps. Les virémies, à l'occasion des réinfections, sont tout à fait exceptionnelles. À noter que la réponse immunologique à la vaccination n'est pas assez rapide pour prévenir la maladie après exposition [38].

IV.2.1.3. Contagiosité :

L'infection résultant de la vaccination induit une virémie décelée entre le 7^e et le 11^e jour, en fait inconstante. Une excrétion pharyngée du virus-vaccin a aussi été mise en évidence, entre le 7^e et 21^e jours, laissant supposer une éventuelle contagiosité. En réalité, le virus est excrété en faible quantité et aucunes des études réalisées sur la contagiosité des vaccinés n'observaient une transmission aux sujets-contacts séronégatifs, à l'exception d'un cas [38].

Cependant certains recommandent d'éviter tout contact entre le 10^e et le 15^e jour après la vaccination avec des femmes susceptibles d'être enceintes [11].

IV.2.1.4. Effets indésirables :

La vaccination rubéolique est dans l'ensemble bien tolérée. Les effets secondaires sont dépendants de l'âge auquel la vaccination est administrée. Pratiquement inexistantes chez les enfants, ceux-ci s'observent chez les adolescents et plus encore chez les adultes.

Une réaction clinique postvaccinale, passagère et bénigne, contemporaine de la virémie, s'exprime à des degrés divers, du 5^e au 14^e jour, par de la fièvre, des céphalées, une éruption, des adénomégalies. Elle s'observe presque uniquement chez l'adulte, jusqu'à une fois sur deux.

Les complications postvaccinales sont celles que l'on attribue à la rubéole elle-même, à une moindre fréquence :

- Ce sont surtout des complications articulaires, arthralgies et arthrites aiguës ou subaiguës, localisées préférentiellement aux doigts et aux genoux, moins souvent aux poignets et aux coudes, survenant dans les 6 semaines suivant la vaccination, guérissant en principe sans séquelle. Leur fréquence, presque nulle chez les enfants et adolescents (inférieure à 1 %) s'élève chez l'adulte à des taux différents d'une étude à l'autre : de 5 à 15 %, jusqu'à plus de 50 %. Les femmes sont au moins deux fois plus touchées que les hommes. Le problème le plus préoccupant est celui des complications articulaires récurrentes ou chroniques, attribuées surtout à la souche HPV 77, heureusement plus rares avec le vaccin RA 27/3 (Quelques cas ont été rapportés). A côté d'arthrites persistantes, ont été décrits des épisodes récurrents de gonflement douloureux des genoux ou d'arthrites tenaces, pouvant débiter longtemps après la vaccination et pouvant persister plusieurs années. En fait, l'imputabilité de ces formes chroniques et/ou tardives à la vaccination peut prêter à discussion.

Un cas d'arthrite prolongée avec virémie chronique, a suivi une vaccination administrée en post-partum.

- Le purpura thrombopénique, complication connue de la rubéole, succède rarement à une vaccination. Une enquête américaine situe sa fréquence à environ un cas pour 1 million de vaccinations, généralement combinées à d'autres vaccins. Ceci conduit à s'interroger sur la causalité de ces rares cas de purpura.
- Diverses neuropathies ont été observées dans les suites proches ou éloignées de la vaccination : radiculite, radiculonévrite, paresthésies, syndrome du canal carpien, névrite optique, myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré. Ce sont des cas rares isolés. L'imputabilité du virus-vaccin est loin d'être prouvée.
- Le risque d'embryopathie après vaccination, en début de grossesse, par ce virus-vaccin vivant potentiellement tératogène, (et assez souvent retrouvé dans le placenta) est resté jusqu'à présent théorique, évalué entre 1 et 4 %. En effet, chez plus de 1 000 enfants nés de mères vaccinées, par inadvertance, en début de grossesse, aucun cas de rubéole congénitale, en particulier de malformation, n'a été observé [27].

Le vaccin ROR ajoute aux troubles précités la possibilité de parotidite discrète [12].

IV.2.1.5. Indications : diverses politiques de vaccination :

- La vaccination systématique et rapide de tous les enfants de 1 à 2 ans est préconisée aux U.S.A. Elle vise à réaliser une immunité collective s'opposant à la transmission du virus (d'autant que, bien souvent, la femme enceinte est contaminée par un de ses enfants) et protégeant ainsi la faible proportion de femmes enceintes réceptives.

Cette technique nécessite une bonne organisation de Santé publique, des moyens considérables et la coopération de beaucoup. En outre, l'immunité vaccinale paraissant actuellement moins forte et probablement moins durable que l'immunité naturelle, il ne paraît pas souhaitable d'envisager une

vaccination de masse des jeunes enfants qui ont tout intérêt à acquérir une immunité par le virus sauvage.

- La vaccination de tous les enfants de sexes féminins vers l'âge prépubertaire (12 à 14 ans) est généralement retenue. Cela sans étude sérologique préalable car il n'y a pas d'inconvénient à vacciner une enfant ayant déjà eu la rubéole. Cette technique laisse naturelle se développer la population infantine. Cependant, elle ne protège pas les femmes réceptives en âge de procréer.
- La vaccination des femmes en âge de procréer doit donc être envisager. Cette vaccination s'adresse seulement aux femmes réceptives, c'est-à-dire présentant un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/40 à la réaction d'inhibition de l'hémagglutination. Elle est particulièrement indiquée chez les enseignantes et les infirmières qui sont très exposées à la rubéole. Elle ne sera faite que sous la garantie d'absence de grossesse, c'est-à-dire sous contraception depuis 1 mois avant la vaccination jusqu'à 3 mois après [11].

IV.2.1.6. Contre-indications :

Les vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole et le vaccin monovalent contre la rubéole ont les contre-indications suivantes, liées à leur caractère vivant et à leur mode de production [11,37,38] :

- Allergie connue à la néomycine, kanamycine, auréomycine ou à tout constituant du vaccin.
- Réaction d'hypersensibilité lors d'une injection précédente de vaccin.
- Déficits immunitaires congénitaux, acquis touchant l'immunité cellulaire (en particulier le SIDA) ou induit par les immunodépresseurs ou les corticoïdes. Cancers et hémopathies malignes. Cas particulier des enfants nés d'une mère infectée par le VIH : le passage obligatoire des anticorps VIH maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois). En France, il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant déterminée par immunotransfert (*Western Blot*) avec l'apport éventuel de techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.
 - Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué.
 - Si l'enfant est infecté, il est conseillé de prendre l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée (la vaccination contre la rougeole est recommandée pour les enfants infectés par le VIH à condition que les lymphocytes CD4 soient supérieurs à 200/mm³).
- Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination trivalente devra être repoussée de trois mois au moins, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps acquis de façon passive.
- La grossesse reste une contre-indication de principe à ce vaccin viral vivant, surtout pendant le 1er trimestre. Une contraception est recommandée pendant les 3 mois qui suivent la vaccination (en France pendant le mois précédent et les 2 mois suivants). Mais comme le risque réellement observé est encore considéré comme nul, l'interruption de la grossesse en cours n'est pas médicalement justifiée. Un certain nombre de vaccinations ont été faites, au début d'une grossesse ou peu de temps avant, sans atteinte du fœtus. Le seul cas d'atteinte fœtale semble être celui de vakeri et coll (virus isolé dans le rein du fœtus).

Remarque :

La vaccination des femmes séronégatives aussitôt après l'accouchement reste recommandée malgré le passage occasionnel du virus dans le lait maternel, qui ne semble pas avoir de conséquence préoccupante [27].

Action de l'OMS :

L'OMS recommande, à tous les pays qui n'ont pas encore introduit le vaccin antirubéoleux d'envisager de le faire, en s'appuyant sur les programmes de vaccination contre la rougeole qui sont déjà bien établis.

Suivant l'objectif des États Membres de la Région du Pacifique occidental d'éliminer la rubéole d'ici 2020, 3 régions de l'OMS se sont fixées pour but d'éliminer cette cause évitable d'anomalies congénitales. L'OMS et ses partenaires se sont engagés à aider les États Membres à atteindre leur but. En avril 2012, l'Initiative contre la rougeole – désormais Initiative contre la rougeole et la rubéole – a présenté un nouveau plan stratégique mondial de lutte contre la rougeole et la rubéole pour la période 2012-2020. Ce plan prévoit de nouveaux objectifs mondiaux pour 2015 et 2020.

D'ici fin 2015 :

- Faire baisser le nombre de décès attribuables à la rougeole dans le monde d'au moins 95% par rapport à 2000.
- Atteindre, au niveau régional, les objectifs relatifs à l'élimination de la rougeole, de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale.

D'ici fin 2020 :

Avoir éliminé la rougeole et la rubéole dans cinq Régions de l'OMS au moins.

La stratégie est axée sur la mise en œuvre de cinq mesures de base :

1. Obtenir et maintenir un haut niveau de couverture vaccinale (la vaccination doit consister en l'administration de deux doses de vaccin combinant la valence rougeole et la valence rubéole).
2. Surveiller efficacement la maladie et évaluer les efforts programmatiques pour assurer une progression et veiller à ce que les activités de vaccination aient un effet positif.
3. Mettre en place et maintenir des dispositifs de préparation et de riposte aux flambées et de traitement efficace des cas.
4. Communiquer pour renforcer la confiance du grand public et susciter une demande en faveur de la vaccination.
5. Entreprendre les activités de recherche-développement nécessaires pour soutenir l'application de mesures efficaces et d'un bon rapport coût-efficacité et améliorer les outils pour la vaccination et le diagnostic.

L'application de ce plan stratégique peut préserver et améliorer rapidement et durablement la vie des enfants et de leur mère dans le monde entier. Il propose, aux responsables de la vaccination dans les pays, des stratégies claires, à appliquer en collaboration avec des partenaires pour atteindre, d'ici 2015 et 2020, les objectifs concernant l'élimination de la rougeole et de la rubéole. Le plan s'appuie sur des années d'expérience dans l'application des programmes de vaccination et tient compte des enseignements tirés des initiatives de lutte accélérée contre la rougeole et d'éradication de la poliomyélite.

L'OMS, qui est l'un des membres fondateurs de l'Initiative contre la rougeole et la rubéole, offre un appui technique aux gouvernements et aux communautés afin qu'ils améliorent les programmes de vaccination systématique et organisent des campagnes de vaccination ciblées. En outre, le réseau mondial OMS des laboratoires de la rougeole et de la rubéole facilite le diagnostic des cas de rubéole et de syndrome de rubéole congénitale ainsi que le suivi de la propagation des virus de la rubéole [43].

Statut en Algérie :

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.

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 sera introduite dans le calendrier vaccinal à partir 2016 (tableau 7) [39].

Tableau 7: Vaccination en Algérie.

Type de vaccin	-rougeole : souche Schwartz. -rubéole : souche Wistar. -oreillons : souche dérivée de JerylLynn.
Mode d'administration	voie sous-cutanée.
Groupe d'âge ciblé	11 mois ; 18 mois (calendrier ancien : une vaccination contre la rougeole à l'âge de 9 mois et 6ans).
Volume par dose	Chaque dose fait 0,5 ml sensible à la chaleur et au gel
Conditions de stockage	Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.
Présentation	une poudre accompagnée de solvants .Il doit être reconstitués avant utilisation Il est capital de n'utiliser que le solvant fourni avec le vaccin.

IV.2.2. Les autres mesures préventives :

a. Eviction :

L'éviction scolaire est maintenue jusqu'à 7 jours après l'éruption [11].

b. Conduite à tenir chez la femme enceinte :

Si cette femme enceinte est séronégative, il lui faudra éviter les occasions de contamination (enfants, milieu médical), surtout durant les 3 à 4 premiers mois de sa grossesse.

Naturellement, cette femme devra impérativement être vaccinée en post-partum, avant la sortie de maternité. En cas d'association avec des gammaglobulines anti-D (prévention de l'immunisation anti-Rhésus), faire un sérodiagnostic de rubéole trois mois plus tard pour apprécier le taux d'anticorps IgG. Si le taux est insuffisant ou négatif, il faut refaire une vaccination (risque théorique d'inefficacité du vaccin en association avec Ig anti-D) [8,9].



Conclusion

La rubéole est une infection bénigne sauf au cours de la grossesse, où la primo-infection, durant le 1^{er} trimestre, peut entraîner des anomalies congénitales, concernant essentiellement le cœur, l'œil, l'oreille et le système nerveux central. L'explication des mécanismes de tératogénicité n'est pas complètement élucidée en raison du manque de modèles animaux reproduisant la maladie humaine.

Un dépistage systématique s'impose, en début de grossesse, chez toute femme enceinte (sans notion d'éruption, ni de contagion) non immunisée ou ignorant son statut immunitaire, à fin de les vacciner après l'accouchement. Ce dépistage portera sur la détection des IgG surtout et se fera sur un seul prélèvement.

Toute éruption maculeuse, maculo-papuleuse ou purpurique, chez ou autour d'une femme enceinte est suspecte de rubéole et impose un diagnostic sérologique. Il est basé sur la détection simultanée des IgG et des IgM. La mesure de l'avidité des IgG peut aider à confirmer ou à exclure une primo-infection récente.

Aucun résultat sérologique ne pourra être interprété si les motifs de sa demande ne sont pas précisés. Aucun titre d'anticorps ne sera comparé à un autre si les deux tests ne sont pas effectués au même temps, dans le même laboratoire et par la même technique.

Le diagnostic anténatal est réservé à des laboratoires spécialisés. Il doit être évoqué à chaque fois que le diagnostic d'infection rubéolique est porté chez une femme enceinte au 1^{er} trimestre de grossesse à fin de pouvoir décider du devenir de la grossesse. Il est basé sur la détection du génome viral dans le liquide amniotique.

La vaccination reste le meilleur moyen de prévention. Il est impératif de vacciner toute femme séronégative en âge de procréer.

Références bibliographiques

Les ouvrages

- [1] Armengaud M, Astruc J, Bazin C, Beaucaire G, Beytout et al.- E. Pilly, Maladies infectieuses - 1997- Rubéole- p384-386.
- [2] Banatvala Jangu, Peckham Catherine - Rubella viruses-2007- First edition.
- [3] Begué P, Astruc J, Vigneron P et al.- Pathologie infectieuse de l'enfant-1999- 2^{ème} édition- Rubéole- p259-267.
- [4] Collier Leslie, Oxford Jhon- Virologie humaine, Collection de la biologie à la clinique- 2004- Editions Flammarion- Rubéole : Infections post-natales- p97-100.
- [5] Fleury H.J.A- Virologie humaine- 2002- 4^{ème} édition- Le virus de la rubéole- p111-113.
- [6] Huraux J.M, Nicolas J.C, Huraux Rendu C- Rubéole et grossesse- 1981- Editions Merial- p5-20.
- [7] Huraux Jean Marie, Nicolas Jean Claud, Agut Henri, Helène Peigue Lafeuille - Traité de virologie- 2003- Togaviridae- Rubivirus- p489-502.
- [8] Huraux J.M, Henri Agut, Anne Marie Fillet, Vincent Calvez- Virologie- 2008- Les virus respiratoires : Les virus des oreillons, de la rougeole et de la rubéole- p181-113.
- [9] Labrune Philippe, Denis Oriot, Labrune Bernard, Gilbert Hunault- Urgences pédiatriques. Volume I- 2004- Edition ESTEM- Maladies éruptives- p476-491.
- [10] Libby Jhon - Les virus transmissibles de la mère à l'enfant- 1999- Rubéole.
- [11] Perelman R- Conférences de pathologie médicale- 1973- 5^{ème} édition- Maladies infectieuses IV- Rubéole- p41-64.
- [12] Perelman R, Durquet Perelman Claire, Lagadere Bernard, Gallet Jean Paul- Pédiatrie pratique II : Maladies infectieuses-1990- 2^{ème} édition- Maladies virales- p1045-1055.
- [13] Pilette Jean- Maladies infectieuses et vaccins- 2011- 1^{ère} édition- Rubéole- p104-113.
- [14] Prescott Lansing M, Harley John P, Klein Donald A - Microbiologie - 2003- 2^{ème} édition Française- Les maladies transmises par l'air- p871-877.
- [15] Romain Cathrine Turberg - Médecine de l'enfant à l'adolescent- 2003- Maladies éruptives de l'enfant - 8-0910.
- [16] Tortora Gerard J, Funke Berdell R, Case Christine L - Introduction à la microbiologie- 2003- 7^{ème} édition- Les maladies infectieuses de la peau et des yeux- p649-655.

Les articles

- [17] Cooray S, Werrener L, Jin L- Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella- *Journal of clinical virology* 35- 2006- p73-80.
- [18] Dontigny Lorraine, Marc Yvon Arsenault, Marie Jocelyne Martel- Rubéole au cours de la grossesse- *Directive clinique de la SOGC*- 2008- vol. N°2- p159-166.
- [19] Grangeot Keros L- Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la rubéole- *Virologie* -2005- N°371.
- [20] Grangeot Keros L- Mesure de l'avidité des immunoglobulines G : techniques, intérêt et limites- EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)- *Biologie médicale*- 90-55-0066-2011.
- [21] Grangeot Keros L, Vauloup Fellous C- Rubéole- EMC- *Maladies infectieuses*- 2013- 10(2)-1-9 [Article 8-050-H-10].
- [22] Grangeot Keros Liliane, Bouthry Elise, Vauloup Fellous Christelle - La rubéole : une question d'actualité- *Press medicale*- 2014- Tome 43- p689-705.
- [23] Grangeot Keros L, Bouthry E, Vauloup Fellous C- Rubéole- EMC- *Pédiatrie/Maladies infectieuses*- 2016- 11(1)-1-10 [Article 4-290-A-20].
- [24] Haddad Boubaker S, Ben Yahia A, Bahri O, Triki H- Etude de l'infection par le virus de la rubéole chez l'enfant et l'adolescent en Tunisie- *Pathologie Biologie*-52- 2004- p11-15.
- [25] Ingrand Didier - Diagnostic anténatal des infections rubéoliques- *Diagnostic des infections virales et parasitaires transmissible de la mère à l'enfant au cours de la grossesse*- 2003- N°353.
- [26] Jacquemard F- Syndrome infectieux fœtal- EMC- *Pédiatrie*-2004- [Article 4-002-X-30].
- [27] Lauriche Henri, Labbé André, Lafeuille Hélène, Rey Michel - *Le Manuel du Résident. Maladies infectieuses*- 2009- Edition Tsunami- *Pédiatrie /Maladies infectieuses* [4-290-A-20].
- [28] Law Lok Man J, Jason C Everite, Martin D Beatch, Charles F B Holmes, Tom C Hobman- Phosphorylation of Rubella Virus Capsid Regulates- Its RNA Binding Activity and Virus Replication- *Journal of virology*- 2003- vol77- p1764-1771.
- [29] Loquet P, Mar Kov D- Diagnostic de l'infection virale fœtale : échographie et techniques invasives- EMC- 2002- [34-592-A-10].
- [30] Merdassi A, Limaiem R, Turki F, Chaker N, Falfoul Y, Mghaieth F, Korchane N, El Matri L- Manifestations ophtalmiques de la rubéole congénitale- Elsevier Masson SAS- *Pédiatrie*- 2011- 18- p870-873.
- [31] Picon. O, Grangeot Keros L- Rubéole et grossesse Rubella and pregnancy- EMC-*Gynécologie Obstétrique* 2- 2005- p343-353.
- [32] Rybojad Michel- Rubéole- *Dermatologie infectieuse*- Elsevier Masson SAS- 2014- p43-45.

[33] Tzeng Wen Pin, Matthews Jason D, Frey Teryl k- Analysis of Rubella Virus Capsid Protein-Mediated Enhancement of Replicon Replication and Mutant Rescues- Journal of Virology- 2006- vol80- p3966-3974.

[34] Vebret A- Diagnostic virologique- EMC- Pédiatrie/Maladies infectieuses- 2012- 7(2)- 1-13 [Article 4-200-A-20].

[35] Wannas S, Ben Hamouda H- Syndrome de rubéole congénitale. A propos de deux cas tunisiens- Journal de pédiatrie et de puériculture- 2013- vol 26- p177-181.

Les sites internet

[36] Bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'Europe : Plan stratégique pour la région européenne de l'OMS- 2005-2010- Elimination de la rougeole et de la rubéole et prévention de la rubéole congénitale ; <http://www.euro.who.int/en/home>

[37] Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique, Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse-2009 ; <http://www.has-sante.fr/portail/>

[38] Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé : Guide des vaccinations- Direction générale de la santé- Comité technique des vaccinations- vaccination contre la rubéole- 2012 ; <http://inpes.santepubliquefrance.fr/>

[39] Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière : Maladies Oreillon, Rougeole, Rubéole- vaccination- 2014 ; <http://www.algerie-focus.com/>

[40] Organisation Mondiale de la Santé : Le point sur les vaccins et la vaccination dans le monde- 2004 ; <http://www.who.int/vaccines.documents/>

[41] World Health Organization : Weekly epidemiological record; Controlling rubella and preventing congenital rubella syndrome-global progress-2009- N° 15 July 2010-85- p413-424; <http://www.who.int/wer.com>

[42] World Health Organization: Weekly epidemiological record; Rubella vaccines- WHO position paper- N°15July 2011-86- p301-316; <http://www.who.int/wer.com>

[43] Organisation Mondiale de la Santé : Rubéole- Aide-mémoire N°367- Mars 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/fr/>

Résumé

La rubéole est une maladie virale épidémique, généralement bénigne chez l'enfant mais qui peut être gravissime chez la femme enceinte au cours du 1^{er} trimestre en raison de l'effet tératogène du virus. En effet, elle peut entraîner la mort fœtale ou des malformations congénitales (syndrome de rubéole congénitale).

Le diagnostic clinique de la rubéole n'est pas fiable, le diagnostic est donc un diagnostic de laboratoire qui repose sur la caractérisation des anticorps spécifiques par des tests sérologiques. Il est basé sur la détection simultanée des IgG et des IgM. La mesure de l'avidité des IgG peut aider à dater l'infection. Les résultats de la sérologie rubéoleuse doivent être interprétés avec précaution.

Un dépistage systématique s'impose, en début de grossesse, chez toute femme enceinte. Ce dépistage portera sur la détection des IgG surtout et se fera sur un seul prélèvement.

Le diagnostic prénatal de l'infection rubéoleuse peut se faire par détection des IgM spécifiques dans le sang fœtal ou, beaucoup plus fréquemment, par détection du génome viral dans le liquide amniotique. Le diagnostic post-natal est réalisé de façon fiable par la mise en évidence des IgM spécifiques dans le sang du nouveau-né.

C'est en matière de vaccination que les progrès les plus importants restent à faire. Il est absolument nécessaire de renforcer les campagnes de vaccination pour éliminer la maladie.

Mots clés : Virus de la rubéole, syndrome de la rubéole congénitale, sérodiagnostic de la rubéole, vaccination.

- AMAR SETTI SIHAM

- sihaamar91@gmail.com

- BELLATRECHE ROMAISSAA

- romaibella92@gmail.com

Résumé :

La rubéole est une maladie virale épidémique, généralement bénigne chez l'enfant mais qui peut être gravissime chez la femme enceinte au cours du 1^{er} trimestre en raison de l'effet tératogène du virus. En effet, elle peut entraîner la mort fœtale ou des malformations congénitales (syndrome de rubéole congénitale).

Le diagnostic clinique de la rubéole n'est pas fiable, le diagnostic est donc un diagnostic de laboratoire qui repose sur la caractérisation des anticorps spécifiques par des tests sérologiques. Il est basé sur la détection simultanée des IgG et des IgM. La mesure de l'avidité des IgG peut aider à dater l'infection. Les résultats de la sérologie rubéoleuse doivent être interprétés avec précaution.

Un dépistage systématique s'impose, en début de grossesse, chez toute femme enceinte. Ce dépistage portera sur la détection des IgG surtout et se fera sur un seul prélèvement.

Le diagnostic prénatal de l'infection rubéoleuse peut se faire par détection des IgM spécifiques dans le sang fœtal ou, beaucoup plus fréquemment, par détection du génome viral dans le liquide amniotique. Le diagnostic post-natal est réalisé de façon fiable par la mise en évidence des IgM spécifiques dans le sang du nouveau-né.

C'est en matière de vaccination que les progrès les plus importants restent à faire. Il est absolument nécessaire de renforcer les campagnes de vaccination pour éliminer la maladie.

Mots clés : Virus de la rubéole, syndrome de la rubéole congénitale, sérodiagnostic de la rubéole, vaccination.

Summary :

Rubella is considered as an epidemic viral disease, it is generally benign in infant however it may be more serious in pregnant woman during the first trimester due to the virus teratogen. In fact, it may provoke a fetal death or congenital malformation (congenital rubella syndrome).

Clinical diagnosis of rubella is unreliable, therefore, cases must be laboratory confirmed. Virus detection and serologic testing can be used to confirm acute or recent rubella infection. Serologic tests can also be used to screen for rubella immunity. The screening is based on the simultaneous detection of IgG and IgM. The measure of IgG avidity may help to date the infection. The results of rubella serology have to be evaluated with caution.

A routine screening is needed in the beginning of the pregnancy of each pregnant woman, this screening will focus mainly on IgG detection and will be done on one sample.

The prenatal diagnosis of rubella infection can be done by the detection of the specific IgM in the fetal blood or more frequently by the detection of viral genome in the amniotic fluid. The postnatal diagnosis is achieved in a reliable way by the detection of IgM in the new born blood.

Vaccination is absolutely necessary process to destroy this virus and strengthening immunization campaigns is vital in the elimination of disease.

Keywords : Rubella virus, congenital rubella syndrome, serodiagnosis rubella, vaccination.