

VIRUS DE LA RUBÉOLE

La rubéole (ou German measles, ou encore 3 day measles) est une infection virale éruptive, parfois inapparente, survenant habituellement dans l'enfance (2^{ème} maladie), mais aussi chez les jeunes adultes non vaccinés ou n'ayant jamais eu la rubéole durant l'enfance. Elle est souvent bénigne, sauf lorsqu'un fœtus y est exposé au cours des premiers mois de grossesse. **Le risque de malformations congénitales sévères est alors important.**

CLASSIFICATION

- Famille : *Togaviridae* (nv. *Matonaviridae*)
- Sous-famille : -----
- Genre : *Rubivirus*
- Espèce : *Rubella virus* (RV, RuV)

STRUCTURE

- ARN monocaténaire linéaire à polarité positive, infectieux, réplication cytoplasmique.
- Capside à symétrie icosaédrique : protéine C.
- Enveloppe lipidique (E3, 6K), porte des spicules constitués de glycoprotéines : E1 et E2 ; ayant une activité hémagglutinante. (Les épitopes antigéniques induisant la synthèse d'anticorps neutralisants et hémagglutinants sont localisés sur la glycoprotéine E1 → utile dans le diagnostic sérologique par titrage des anticorps inhibant l'hémagglutination (Ac-IHA)).
- Un seul type antigénique.
- Multiplication très lente en culture de cellules.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Réservoir strictement humain.
- Le virus de la rubéole se propage par l'intermédiaire de contacts inter-humains directs, uniquement par voie respiratoire.
- La contamination fœtale se fait par voie transplacentaire. La rubéole peut entraîner la mort du fœtus ou des malformations congénitales (**syndrome de rubéole congénitale**).
- Les nourrissons atteints du syndrome de rubéole congénitale (SRC) peuvent excréter le virus pendant 6 mois à 1 an = source de contact très importante.
- Le virus est présent dans le pharynx 5-10 jours avant et jusqu'à 7-15 jours après le début de l'éruption. C'est une infection moins contagieuse que la rougeole ou la varicelle et nécessite un contact rapproché pour être transmise.
- Virose fréquente chez l'enfant de 4 à 9 ans.
- Distribution mondiale.
- On observe des cas sporadiques tout au long de l'année avec, au printemps et en hiver, une épidémie d'importance variable selon les années.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RUBÉOLE CONGÉNITALE

- En 1941, un ophtalmologiste australien, Norman Gregg, a remarqué une concentration inhabituelle de cas de cataracte congénitale chez les nouveau-nés dans sa pratique – une épidémie de cécité.
- Une recherche diligente de ses archives a révélé que la plupart des mères avaient contracté la rubéole au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Des investigations supplémentaires ont révélé que ces malheureux enfants avaient également souffert d'une série d'autres malformations congénitales, notamment la surdité, le retard mental et les anomalies cardiaques et d'autres maladies dont ils souffriront toute leur vie (autisme, diabète sucré et dysfonctionnement de la thyroïde...), (= **syndrome de rubéole congénitale**), qui exigent souvent des traitements coûteux, des actes chirurgicaux et d'autres soins onéreux.
- Avant l'introduction du vaccin, jusqu'à quatre enfants pour 1000 naissances vivantes présentaient ce syndrome (OMS).
- C'est dans les pays où les femmes en âge de procréer ne sont pas immunisées contre la rubéole (parce qu'elles n'ont jamais été vaccinées ou parce qu'elles n'ont jamais contracté la maladie) que le risque de syndrome de rubéole congénitale est le plus élevé.

Cataracte chez un enfant atteint du syndrome de rubéole congénitale



- Depuis la mise en place dans les années 70 d'un vaccin efficace, et grâce à la généralisation de la vaccination chez l'enfant, le taux d'infections rubéoleuses maternelles et le taux d'infections congénitales a chuté de façon significative au cours des vingt dernières années.
- Dans les pays développés, jusqu'à 95% des femmes en âge de procréer sont immunisées.
- Malgré ces données encourageantes, il convient de rester prudent. En effet, en 2011 et 2012, une épidémie de rubéole a sévi en Tunisie et en Algérie : plus de 2000 cas de primo-infection rubéoleuse ont été recensés (données OMS, région Méditerranée orientale) et une recrudescence des cas de rubéole chez la femme enceinte a été observée.

RUBÉOLE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

PHYSIOPATHOLOGIE

- Après contagage par voie respiratoire, la période d'incubation dure 16 jours en moyenne (14-25 jours).
- Le virus de la rubéole se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire et ensuite passe dans les ganglions cervicaux → adénopathies cervicales postérieures.
- Le virus passe ensuite dans la circulation = virémie secondaire, détectable 8 jours avant l'éruption.
- **L'éruption serait liée à la formation de complexes immuns** : Réaction Ag-Ac contre le virus → hémorragies sous cutanées microscopiques = éruption cutanée maculopapuleuse rose pâle.
- L'infection rubéolique provoque une immunité quasi définitive, au moins sur le plan clinique, mais une réinfection est possible, passant totalement inaperçue et seulement démontrée par une remontée rapide du titre des anticorps IHA circulants.

Adénopathies cervicales (auriculaires postérieurs)



CLINIQUE

- L'infection est asymptomatique dans 50% des cas.
- Les adénopathies de la rubéole sont cervicales, indolores et de localisations retro-auriculaires. Elles apparaissent sept jours avant l'éruption et peuvent persister 10 à 14 jours après sa disparition.
- La fièvre est inconstante, brève (1 à 2 jours) et modérée 38-38,5°C.
- L'éruption, lorsqu'elle survient, apparaît après une incubation de 16 jours en moyenne. C'est une éruption non spécifique discrète, faite de macules rose pâle commençant au visage et s'étendant rapidement au tronc et aux membres supérieurs. Elle dure rarement plus de 3 jours. Elle est parfois plus atypique, scarlatiniforme voire purpurique.

NB : Le tableau clinique de la rubéole est variable et non caractéristique de la maladie. La moitié des éruptions rubéoliformes "typiques" proviennent d'une infection par un virus autre : adénovirus, Echo et Coxsackie virus, EBV, parvovirus B19, voire HHV-6.

COMPLICATIONS

- Les arthralgies sont la complication la plus commune de la rubéole chez l'adulte. Rares en période pubertaire, elles peuvent atteindre jusqu'à 60% des femmes adultes. Toutes les articulations peuvent être concernées mais plus particulièrement les petites articulations ainsi que les poignets et les genoux. Elles persistent trois à quatre jours en règle générale, mais occasionnellement plus d'un mois et disparaissent sans séquelle.
- Les autres complications sont rares : une thrombopénie peut survenir (1/3000 cas), s'accompagnant d'un purpura, plus rarement d'hémorragies muqueuses ; l'encéphalite est rare (1/6000 cas) et de pronostic assez favorable, avec guérison sans séquelles dans 80% des cas.
- La primo-infection rubéoleuse guérit spontanément en laissant une immunité durable, toutefois, les réinfections sont possible, en général cliniquement inapparentes, limitées à l'oropharynx, et sans risque pour le fœtus.
- L'infection fœtale est cependant possible s'il y a virémie. Les malformations congénitales après réinfection maternelle sont tout à fait exceptionnelles.

Éruption rubéoliforme typique



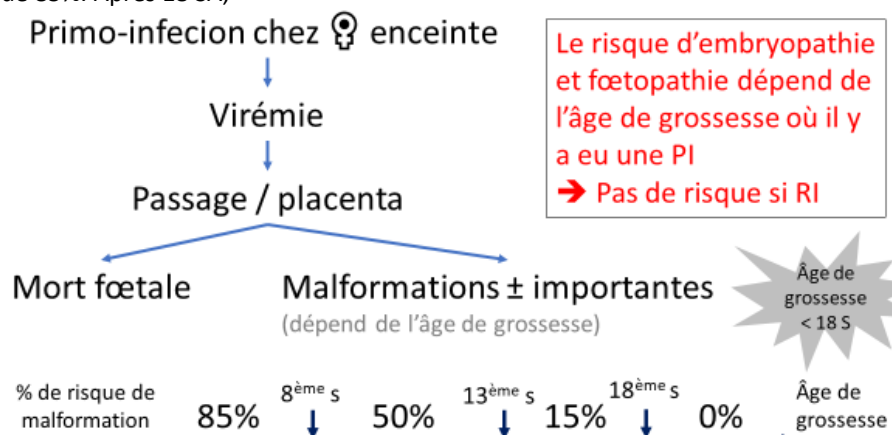
RUBÉOLE CONGÉNITALE

PHYSIOPATHOLOGIE

- La maladie bénigne qui vient d'être décrite est le témoin de la diffusion du virus dans tout l'organisme par l'intermédiaire d'une virémie. Or en cas de virémie, qui n'existe que lors de la primo-infection et non pas en cas de réinfection, le virus peut traverser la barrière placentaire.
- En se multipliant dans les tissus du futur enfant, le virus va provoquer des dégâts d'autant plus importants et visibles à la naissance que l'infection est plus précoce durant la grossesse.
- C'est ainsi qu'une primo-infection au cours du premier trimestre (< 18^{ème} SA) de la grossesse peut aboutir à une embryopathie avec des malformations faites de cardiopathies, cataracte et surdité.
- Très souvent, à l'embryopathie fait suite une infection chronique non cytolitiques du fœtus, le virus continuant à se multiplier pendant toute la grossesse, pouvant toucher n'importe quel organe.
- Plusieurs types de lésions peuvent survenir chez l'embryon ou le fœtus :
 - La nécrose non inflammatoire est la lésion la plus commune, peut être à l'origine de thromboses et contribuer à la constitution de lésions ischémiques ;
 - Un ralentissement des mitoses peut être observée, interférant avec le développement des organes ;
 - Des processus apoptotiques sont responsables d'anomalies de l'organogenèse ;
 - Des phénomènes auto-immuns tardifs peuvent s'expliquer par des communautés antigéniques entre le virus et des tissus humains.

CLINIQUE

- Lorsque l'infection maternelle a lieu avant 8 SA (semaines d'aménorrhées), le risque d'anomalies fœtales majeures est de l'ordre de 85%. Après 18 SA, ces risques sont nuls. Entre 8 et 18 SA, la fréquence des anomalies est variable.



- L'atteinte virale **au cours de l'embryogenèse** se traduit essentiellement par des embryopathies :
 - Atteintes oculaires (78%) (microphthalmie, cataracte, rétinopathie)
 - Déficits de l'audition, surdité (66%)
 - Retard psycho-moteur conséquence de l'atteinte du système nerveux central (62%)
 - Malformations cardiaques (62%) (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire).
- La **fœtopathie** se caractérise par des signes d'atteintes polyviscérales :
 - Un retard de croissance intra-utérin
 - Une microcéphalie
 - Une hépatomégalie et une splénomégalie, avec ictère
 - Un purpura thrombopénique
 - Une anémie hémolytique
 - La radiographie peut montrer une transparence anormale des os avec bandes claires métaphysaires.
 - La fœtopathie peut également comporter une pneumopathie interstitielle ou une encéphalite.
- Entre 11 et 18 SA le risque principal est celui de la perte d'audition, qui peut se développer tardivement après la naissance. Des phénomènes auto-immuns, tel un diabète, peuvent survenir dans l'adolescence.

REINFECTION CHEZ UNE FEMME ENCEINTE

- Au cours des réinfections, les anticorps résiduels, même à bas titre, constituent en principe une barrière susceptible de s'opposer à une nouvelle diffusion du virus dans l'organisme ; il y a multiplication locale pharyngée sans virémie et de ce fait, en principe, aucun risque d'atteinte fœtale.
- Cliniquement inapparentes, les réinfections se traduisent, comme on l'a vu, par la seule remontée du titre des anticorps rubéoliques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la rubéole n'est pas clinique

- Le recours au laboratoire est indispensable au diagnostic, en raison du caractère trompeur de la clinique.
- Il est important de distinguer primo-infection et réinfection car le risque de rubéole congénitale est, à de très rares exceptions, lié aux seules primo-infections maternelles en début de grossesse.
- En pratique, toute éruption maculopapuleuse ou purpurique, survenant chez une femme enceinte ou dans son entourage, doit être considérée comme suspecte de rubéole, et cela impose un diagnostic au laboratoire.

DIAGNOSTIC DIRECT

- Réalisés dans les 10 premiers jours après la survenue des signes cliniques, sur prélèvements de gorge et urines.
- Très peu réalisés en pratique, ces examens sont disponibles dans peu de laboratoires et sont très coûteux. Le diagnostic de l'infection rubéoleuse repose donc sur la sérologie.

Isolement en cultures de cellules :

- Culture difficile et lente : utilisée uniquement pour le diagnostic de la rubéole congénitale du nv-né.
- Délais prolongés pour obtenir la confirmation de la présence du virus dans les cultures : pas d'intérêt à ce type de diagnostic chez une femme enceinte en cas de primo-infection, quand se discute l'éventualité d'une interruption de grossesse.

Recherche du génome viral (diagnostic moléculaire) :

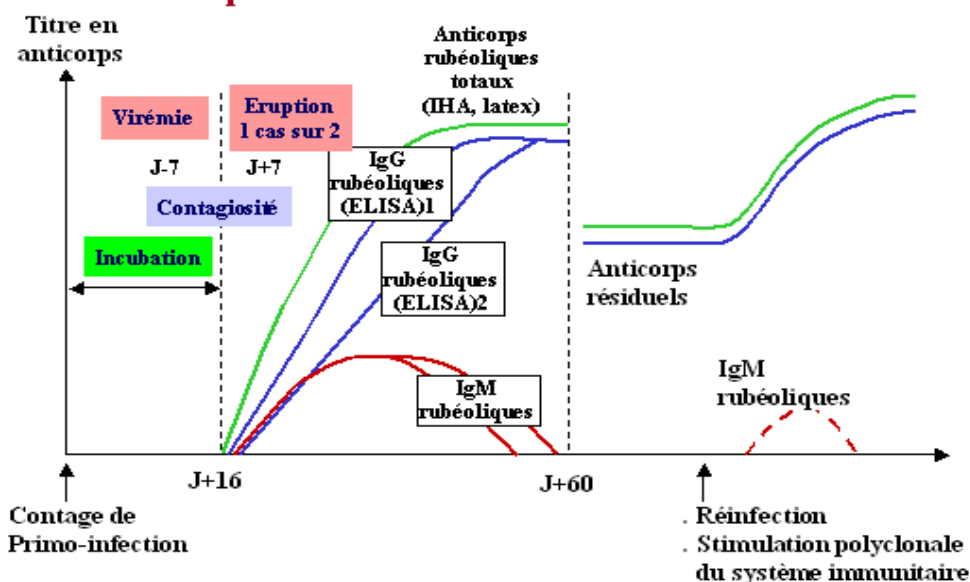
- Amplification génique : PCR
- Effectué à visée épidémiologique.

DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE

Titrage des anticorps rubéoliques dans le sérum total :

- C'est en pratique l'examen qui permet de faire le diagnostic d'une infection rubéolique, de préciser s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une réinfection.
- Il peut se faire par diverses méthodes, les plus courantes étant, par ordre de fréquence décroissante, les techniques ELISA, l'inhibition de l'hémagglutination (IHA) (anticorps totaux protecteurs) et l'agglutination de particules de latex sensibilisées (anticorps totaux).
- Le sérodiagnostic recherche non pas un titre d'anticorps élevé mais une **élévation du titre des anticorps**, ce qui implique trois conditions :
 - Le prélèvement à dates convenables de deux sérums permettant d'encadrer l'élévation du titre des anticorps, c'est-à-dire un premier sérum prélevé le plus tôt possible et un deuxième sérum prélevé 15 jours à 1 mois après l'apparition de l'éruption.
 - Ces deux sérums doivent être examinés simultanément en parallèle au cours de la même épreuve, dans le même laboratoire.
 - Une augmentation de titre d'anticorps est une multiplication du titre par deux en ELISA et par quatre en IHA.
- Les IgM anti-rubéole persistent jusqu'à 2 mois, parfois davantage. Après la vaccination, elles peuvent persister plus de 6 mois et peuvent réapparaître après réinfection.
- Les IgG totaux persistent plusieurs années.

Cinétique des anticorps rubéoliques au cours de la primo-infection et de la réinfection



- **Le diagnostic sérologique doit être réalisé avant la grossesse :**
 - Si RV-IgG + (IgG spécifiques du virus de la rubéole) : infection passée, sans risque pour l'enfant à venir.
 - Si pas d'AC : il faut une vaccination + contraception orale jusqu'à immunisation.
 - Si pas d'AC + grossesse : sérologie mensuelle + vaccination après l'accouchement.
- **Sérologie rubéolique après début de la grossesse :**

Chez la femme enceinte, le diagnostic sérologique est à envisager systématiquement en cas de :

 - Contamination possible récente.
 - En cas d'éruption cutanée, susceptible d'être d'origine rubéolique.

→ Si pas d'AC : il ne s'agit pas d'une rubéole mais il faut une surveillance sérologique mensuelle

→ Si présence d'IgG ⇒ confirmation sur un 2^{ème} prélèvement : la présence d'IgG indique que la femme est immunisée, la surveillance est donc inutile car grossesse protégée.

→ Si IgM+ ⇒ confirmation sur un 2^{ème} prélèvement :

 - Si IgA - : RI ou infection ancienne
 - Si IgA sériques + : PI ou RI
 - Calcule de l'avidité des IgG
 - Rechercher la date probable de la contamination + suivi obstétrical
 - Si PI de la mère pendant les 18S : diagnostic congénital
- **Cas d'une infection congénitale :**
 - Recherche des IgM dans le sang fœtal
 - Recherche de l'ARN :
 - Prélèvement du liquide amniotique :
 - 6 semaines après séroconversion et après 18^{ème} semaine de grossesse
 - RT-PCR par des techniques maison
 - **Diagnostic de la rubéole en cours de grossesse peut justifier son interruption.**
 - Après la naissance : IgM à la naissance + persistance des IgG (6 mois)

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

TRAITEMENT

- Aucun traitement antiviral n'est disponible contre la rubéole.

PRÉVENTION

- Immunisation passive, pas toujours efficace : Injection de gammaglobulines de titre élevé immédiatement après contagion (2 à 3 jrs)
- Vaccination = meilleur moyen de prévention
 - Vaccin vivant atténué ROR
 - Une injection sous cutanée chez enfant > 1 an + rappel entre 3 et 6 ans
 - Séroconversion dans 90% des cas
 - Inconvénient : éruptions discrètes chez l'enfant, arthralgies chez l'adulte.
 - Pour les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ROR ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, : une dose de vaccin trivalent ROR au plus tôt après l'accouchement.