



# Rubéole





# Rubéole



## Épidémiologie

---

La rubéole est une maladie virale aiguë, en général bénigne, qui touche traditionnellement les enfants et jeunes adultes sensibles partout dans le monde. Son importance en santé publique est principalement due au potentiel tératogène du virus. Grâce à la mise en œuvre de stratégies de vaccination anti-rubéoleuse, l'incidence de cette maladie a nettement diminué dans de nombreux pays et la transmission endémique du virus rubéoleux dans la Région OMS des Amériques a été interrompue depuis 2009.

### ***Historique des stratégies de contrôle :***

En 1941, un ophtalmologiste australien, N. McAlister Gregg, décrivait pour la première fois l'association entre la rubéole contractée par une femme enceinte et la présence d'anomalies congénitales chez son nouveau-né.

Lorsque le vaccin anti-rubéoleux a été mis sur le marché en 1969, les États-Unis se relevaient de la dernière grande épidémie mondiale qui avait débuté en 1962 et qui avait atteint ce pays en 1964-1965.

Tous les pays qui ont mis en place des programmes de contrôle de la rubéole par la vaccination se sont fixés le même but : réduire au minimum les cas de syndrome de rubéole congénitale (ou, si possible, les éliminer tous).

La rubéole a en général un mode de survenue saisonnier, avec des épidémies tous les 5 à 9 ans. Cependant, l'étendue et la périodicité de ces épidémies sont très variables, dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement. Une infection rubéoleuse survenant juste avant la conception et 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.

### ***Enquêtes sérologiques :***

Il existe de nombreuses enquêtes sérologiques sur la rubéole, mais leurs données doivent être interprétées avec prudence. Peu d'études ont cherché à obtenir un échantillon aléatoire de sujets et de nombreuses études n'indiquent pas la méthode d'échantillonnage. La majorité des études étaient transversales en ce qui concerne la conception, mais le profil sérologique obtenu variait avec le temps écoulé depuis la dernière épidémie. Les méthodes de détection des IgG spécifiques variaient d'une étude à l'autre tout comme le titre considéré comme positif.

### ***Incidence du SRC***

La majorité des données sur le SRC couvrent des périodes où sont survenues des épidémies de rubéole. Les taux de rubéole congénitale pour 1000 naissances vivantes étaient d'au moins 1,7 en Israël en 1972, 0,7 à Oman en 1993, 2,2 au Panama en 1986, 1,5 à Singapour en 1969, 0,9 à Sri Lanka en 1994-1995 et 0,6 à Trinité-et-Tobago en 1982-1983.

Ces données excluent les avortements et sous-estiment les anomalies congénitales puisque toutes les études, sauf celle faite en Israël, n'incluent que les anomalies manifestes à la naissance ou pendant les premiers mois de vie.

### **Recommandations**

De nombreux pays ont déjà rassemblé suffisamment de preuves de la charge de morbidité due au SRC. Dans d'autres pays, il semble que le SRC soit un problème caché et il faut recueillir sans attendre davantage d'informations. Les méthodes adaptées au recueil d'informations dans ce domaine sont les suivantes : recherches prospectives ou rétrospectives dans les registres hospitaliers de malformations compatibles avec le SRC chez les nourrissons; suivi de la réceptivité à la rubéole chez les femmes enceintes et/ou dépistage TORCHES pendant la grossesse; études sérologiques cas-témoins dans des institutions pour enfants sourds et/ou aveugles; intégration des études du SRC dans des enquêtes générales sur les handicaps; surveillance de la rubéole acquise pour déterminer la proportion de cas affectant les femmes en âge de procréer et identifier les épidémies; surveillance active du SRC après une épidémie. Une concertation au niveau national entre les épidémiologistes, les pédiatres, les obstétriciens et les directeurs du laboratoire national permettra de choisir les méthodes les plus pratiques.





## Structure et taxonomie du virus

---

Le virus de la rubéole, un togavirus appartenant au genre Rubivirus, est un virus enveloppé à ARN monocaténaire ayant un sérotype unique qui ne présente pas de réaction croisée avec d'autres togavirus. L'homme est le seul hôte connu. Le virus rubéoleux se transmet par voie respiratoire et, au début, se réplique dans la muqueuse rhinopharyngée et les ganglions lymphatiques avoisinants. La période d'incubation est de 12 à 23 jours, la moyenne se situant à 18 jours. La virémie s'installe 5 à 7 jours après l'exposition et le virus se répand dans différents organes. On peut le trouver dans des échantillons rhinopharyngés 1 semaine avant l'apparition de l'éruption cutanée et jusqu'à 2 semaines après, son excrétion maximale survenant 1 à 5 jours après l'apparition de l'éruption. Chez les femmes enceintes, le virus infecte le placenta et le fœtus. Les nourrissons atteints de rubéole congénitale peuvent excréter le virus pendant au moins 1 an dans leurs sécrétions pharyngées et leurs urines.

En 2005, une nomenclature systématique des génotypes des virus rubéoleux sauvages a été adoptée. Ceux-ci sont divisés en 2 groupes phylogénétiques majeurs. Actuellement, 3 des 13 génotypes définis (1E, 1G, 2B) ont une large distribution géographique, tandis que les autres apparaissent sporadiquement ou sont plus localisés géographiquement.

Le virus de la rubéole appartient à la famille des Togaviridae, genre Rubivirus, espèce Virus de la rubéole.

Le virion est constitué d'une enveloppe lipoprotéique qui entoure une nucléocapside icosaédrique. L'enveloppe porte des spicules d'hémagglutinine. Le génome est constitué d'un ARN monocaténaire.

**Taxonomie :**

Famille : Togaviridae

Genre : Rubivirus

Structure :

Virus de 50 à 100 nm

Génome : ARN, monocaténaire, polarité positive; réplication cytoplasmique

Capside icosaédrique

Enveloppé (virus fragile) avec spicules d'hémagglutinine

***L'homme est le seul réservoir du virus.***

Le virus de la rubéole se propage par contact inter-humain indirect. Il est transmis par les micro-gouttelettes salivaires d'un sujet infecté. Le virus est présent dans le rhinopharynx de 13 jours avant à 21 jours après l'éruption. La période de contagiosité s'étend approximativement de 5 à 8 jours avant à 5 à 8 jours après le début de l'éruption.

La rubéole est une maladie essentiellement infantile qui survient le plus souvent entre 3 et 6 ans sous la forme d'épidémies dans les crèches et les écoles. C'est une infection endémique.

Depuis la mise en place de la vaccination, il y a une diminution significative de l'incidence des infections rubéoliques mais la maladie n'est pas encore éradiquée et ses conséquences parfois redoutables chez la femme enceinte n'ont pas disparu.

## Pathogénie

---

Après inhalation, le virus de la rubéole se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire et des ganglions cervicaux d'où il gagne la circulation générale. La virémie est détectable, en général, 7 jours avant l'éruption. Les poly-adénopathies correspondent à des sites de multiplication secondaire du virus. L'éruption apparaît en même temps que la production d'anticorps (Ac) et serait liée à la formation de complexes immuns.

Le virus de la rubéole est responsable d'infections in utero chroniques, non cytolytiques, 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 au niveau des yeux, du cœur, du cervelet, du cerveau et de l'oreille. En touchant les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, elles peuvent être la cause de thromboses et contribuer à la constitution de lésions ischémiques cérébrales; un ralentissement des mitoses peut être observé. L'assemblage de l'actine est inhibé au cours de l'infection par la rubéole, 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. Incidence de l'infection fœtale. Le risque d'infection fœtale varie avec l'âge gestationnel. Miller et al. ont montré qu'avant 11 SA, la fréquence de l'infection fœtale est de 90 %. Cette fréquence diminue ensuite pour atteindre 25 % entre 24 et 26 SA, puis augmente à nouveau pour atteindre 100 % en fin de grossesse. Si la conception a eu lieu après l'éruption, le risque d'infection fœtale est vraisemblablement faible puisque l'éruption coïncide avec l'apparition des Ac et la fin

de la virémie : aucune infection intra-utérine n'a été mise en évidence chez les enfants ou les fœtus dont la mère avait fait une éruption avant ou dans les 11 jours suivant les dernières règles, et une seule sur cinq, 12 jours après les dernières règles.

## Présentations cliniques

---

Le virus de la rubéole se propage par contacts interhumains directs. Il est transmis par les micro-gouttelettes salivaires d'un sujet infecté.

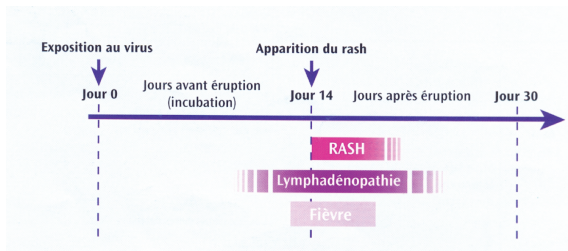
Le virus est présent dans le rhinopharynx de 13 jours avant à 21 jours après l'éruption.

La période de contagiosité s'étend approximativement de 5 à 8 jours avant à 5 à 8 jours après le début de l'éruption. Le virus de la rubéole est aussi transmis par voie trans-placentaire, lorsqu'une femme enceinte est infectée par le virus.

### **La maladie :**

En dehors de la rubéole congénitale, il s'agit d'une maladie bénigne spontanément résolutive qui se produit en général au cours de l'enfance. Au cours de la seconde semaine suivant l'exposition, il peut y avoir une phase prémonitoire accompagnée de fièvre  $<39,0^{\circ}\text{C}$ , d'une sensation de malaise et d'une conjonctivite bénigne, plus fréquente chez l'adulte. L'adénopathie post-auriculaire, occipitale et cervicale postérieure est caractéristique et précède typiquement de 5 à 10 jours l'éruption cutanée. Cette éruption maculo-papulaire, érythémateuse et souvent prurigineuse apparaît chez 50% à 80% des personnes infectées. Elle dure généralement de 1 à 3 jours, apparaît sur le visage et le cou avant de s'étendre ensuite à tout le corps. Les études sérologiques ont montré que 20% à 50% de toutes les infections rubéoleuses se produisent sans qu'il y ait d'éruption, ou sont infra-cliniques. Des symptômes articulaires (arthrites, arthralgies), en général de courte durée, peuvent apparaître chez jusqu'à 70% des femmes adultes, mais sont moins fréquents chez les hommes et les enfants. Une encéphalite post-infectieuse survient dans

près de 1 cas/6000, mais il est arrivé qu'on ait fait état d'incidences pouvant atteindre 1/500 et 1/1600. Les manifestations hémorragiques et un syndrome de Guillain Barré ont été rarement observés.



**Fig 1** : Evolution de l'infection rubéoleuse acquise

### ***Syndrome de rubéole congénitale :***

L'infection rubéoleuse, si elle se produit juste avant la conception et au cours des 8 à 10 premières semaines de gestation, peut provoquer de multiples malformations fœtales qui touchent jusqu'à 90% des cas, et peut entraîner une perte fœtale ou la naissance d'un enfant mort-né. Le risque diminue par la suite et les malformations fœtales sont rarement associées à une rubéole maternelle après la seizième semaine de grossesse, bien qu'une surdité de perception puisse survenir jusqu'à la vingtième semaine. Les malformations associées au SRC sont des anomalies ophtalmologiques (cataractes, microphthalmie, glaucome, rétinopathie pigmentaire, chorio-rétinite); auditives (surdité de perception); cardiaques (par ex., sténose périphérique de l'artère pulmonaire, persistance du canal artériel ou communication intra-ventriculaire); et cranio-faciales (microcéphalie). Le SRC peut présenter les manifestations néonatales suivantes : méningo-encéphalite, hépato-splénomégalie, hépatite, thrombopénie et radio-clarté des os longs (une caractéristique

radiologique typique du SRC). Les complications de la thrombopénie peuvent être mortelles. Une pneumonie interstitielle peut apparaître chez les nourrissons atteints de SRC. Ceux qui survivent à la période néonatale peuvent présenter des incapacités graves sur le plan du développement (par exemple des déficits visuels et auditifs) et sont exposés à un risque accru de retard du développement (notamment d'autisme), de diabète sucré de type I et de thyroïdite. Une encéphalopathie progressive ressemblant à une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë a été observée chez des patients présentant un SRC.

### ***Rubéole de l'enfant et de l'adulte***

Classiquement, l'éruption apparaît 16 jours après le contage. Des prodromes non spécifiques peuvent être constatés 1 à 5 jours avant l'éruption associant :

- une fièvre modérée.
- des céphalées.
- des douleurs pharyngées.
- des adénopathies cervicales douloureuses.
- des arthralgies.
- une sensation de malaise.

La phase d'invasion se traduit par :

- un exanthème qui débute au visage puis il s'étend rapidement au cou, au tronc et aux membres en respectant les extrémités. Il est constitué de lésions maculo-papuleuses, ne dépassant pas 3 mm de diamètre, inégales, rosées. En 24 heures, les lésions du visage, du bas du dos et des fesses sont confluentes alors qu'elles restent le plus souvent séparées sur l'abdomen et les membres. Cette éruption évolue sur 2 ou 3 jours sans desquamation. Elle ne s'accompagne normalement pas de prurit.

- Des adénopathies multiples en particulier une adénopathie cervicale postérieure et à une splénomégalie une fois sur deux. Les adénopathies sont souvent visibles, tendues et légèrement douloureuses.
- Une fièvre modérée, disparaissant au 2ème ou au 3ème jour de l'éruption, est possible ( $< 38.5^{\circ}$ ).
- Une conjonctivite et un coryza sont aussi observés de temps en temps. La guérison s'obtient en quelques jours sans séquelle. La rubéole est le plus souvent une maladie bénigne. En dehors de la rubéole congénitale, les complications de la rubéole sont limitées : arthralgies transitoires et polyarthrites, purpura thrombopénique post-éruptif, encéphalite.
- Réinfection : Les sujets qui, après une primo-infection, ont gardé un titre d'anticorps rubéoliques insuffisant peuvent se réinfecter au contact d'un sujet contagieux. Mais alors, après inhalation du virus, l'infection se limite à la porte d'entrée respiratoire et elle ne s'accompagne pas de virémie. La réinfection est donc sans éruption et surtout pratiquement (mais pas totalement) sans risque de rubéole congénitale. Aucun des éléments cliniques de la rubéole n'est constant, ni caractéristique. Des éruptions de type rubéolique peuvent s'observer au cours d'autres infections virales à entérovirus, adénovirus, virus d'Epstein-Barr, Parvovirus B19, au cours de la toxoplasmose ou lors de réactions allergiques.

### ***Rubéole congénitale et Rubéole de la femme enceinte***

La symptomatologie clinique chez la femme enceinte est identique à la symptomatologie chez l'enfant et l'adulte. L'infection par le virus de la rubéole peut passer inaperçue car infraclinique ou pauci-symptomatique dans un tiers des cas.



La rubéole congénitale constitue le risque majeur de la maladie et fait la gravité d'une maladie par ailleurs bénigne. En cas de virémie maternelle qui n'existe que lors de la primo-infection, le virus peut passer la barrière placentaire. Le risque d'infection fœtale consécutif à une primo-infection maternelle est variable selon l'âge gestationnel :

- il est particulièrement important aux premier et dernier trimestres de la grossesse. Cependant, la gravité de l'infection rubéolique est beaucoup plus grande pendant les deux premiers mois de la grossesse. En effet, à ce stade, les cellules embryonnaires, très immatures, sont extrêmement fragiles vis-à-vis de la croissance intracellulaire virale.
- Le risque d'infection fœtale diminue avec le processus de maturation des cellules embryonnaires.
- De plus, le placenta est de plus en plus résistant au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse.

Le risque de malformations est également fonction de l'âge gestationnel lors de l'infection maternelle :

- 90% si l'infection survient au cours des 8 premières semaines,
- 52% entre la 9<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine,
- 16% entre la 13<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine et
- nul au-delà de la 20<sup>ème</sup> semaine puisque les organes fœtaux sont tous constitués. Il existe un cas particulier : celui de la réinfection maternelle. Elle semble particulièrement toucher les sujets vaccinés qui rencontrent une souche sauvage du virus et dont l'immunité post-vaccinale est faible. Elle peut, dans de rares cas, s'accompagner d'une atteinte fœtale.

En se multipliant dans les tissus du futur enfant, le virus va provoquer des dégâts considérables en rapport avec des

cassures chromosomiques, des arrêts de mitose, des thromboses vasculaires. Les infections par le virus de la rubéole contractées pendant les 20 premières semaines d'aménorrhée sont les plus graves, elles sont responsables de l'embryopathie. Il s'agit de malformations définitives.

En revanche, les contaminations survenues après la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée sont responsables de lésions viscérales transitoires : la fœtopathie.

### ***Embryopathies liée à la rubéole***

L'embryopathie comporte de manière isolée ou associée les séquelles définitives de la triade de Gregg :

- Surdité de perception : elle est la manifestation la plus commune de la rubéole congénitale. Elle concernerait au moins 80% des enfants atteints de rubéole congénitale. C'est une surdité uni ou bilatérale. Elle peut être modérée ou profonde.
- Malformations oculaires : il s'agit essentiellement d'une cataracte uni ou bilatérale, d'une microphthalmie, d'une rétinopathie, d'un glaucome ou d'opacités cornéennes.
- Retard mental.

Les signes d'une fœtopathie témoignent de l'infection virale évolutive des organes au-delà de leur formation. Ils sont soit isolés, soit associés aux signes de l'embryopathie. En effet, la longue persistance du virus dans l'organisme explique qu'un nouveau-né peut avoir les signes de l'embryopathie et ceux de la fœtopathie.

- Lésions cérébrales : méningo-encéphalite ou un retard psychomoteur.
- Retard de croissance intra-utérin.
- Purpura thrombopénique.
- Hépatomégalie.
- Lésions osseuses.

### ***Devenir des enfants contaminés***

- Le devenir des enfants contaminés in utéro est dominé par la mortalité et les séquelles.
- La mortalité est très importante : dans environ 30% des cas, elle survient avant l'âge d'un an.
- La plupart des enfants survivants demeurent très handicapés, victimes d'un retard de croissance somatique, de complications oculaires aboutissant à une cécité, d'une baisse de l'acuité auditive et de séquelles neurologiques.
- Suite à une rubéole congénitale, le virus persiste dans l'organisme plusieurs mois après la naissance. Il peut être retrouvé dans le pharynx, les urines, les selles, le liquide céphalo-rachidien, les sécrétions conjonctivales et la moelle osseuse.

**Tableau I** : Manifestations du Syndrome de Rubéole Congénitale

Manifestations ophtalmiques	Caractère Microphthalmie Glaucome Chorio-rétinite
Manifestations auditives	Surdité neuro-sensorielle
Manifestations Cardiaques	Persistance du canal artériel Sténose de l'artère pulmonaire Communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire
Manifestations neurologiques	Microcéphalie Méningo-encéphalite Retard mental

**Tableau II : Anomalies congénitales et manifestations tardives de l'infection au virus de la rubéole**

Anomalies présentes à la naissance	Manifestations tardives
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies audiolgiques (60 %-75 %)</li> <li>- Surdit� de perception</li> <li>- Anomalies cardiaques (10 %-20 %) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o St�nose pulmonaire</li> <li>o Persistance du canal artériel</li> <li>o Communication inter-ventriculaire</li> </ul> </li> <li>- Anomalies ophtalmiques (10 %-25 %)               <ul style="list-style-type: none"> <li>o R�tinopathie</li> <li>o Cataractes</li> <li>o Microphthalmie</li> <li>o Glaucome pigmentaire et cong�nital</li> </ul> </li> <li>- Syst�me nerveux central (10 %-25 %) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o D�ficiency mentale</li> <li>o Microc�phalie</li> <li>o M�ningo-encéphalite</li> </ul> </li> <li>- Autres :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Thrombocytopénie</li> <li>o Hépato-splénomégalie</li> <li>o Maladie radio-transparente des os</li> <li>o Purpura caractéristique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète sucré</li> <li>- Thyroïdite</li> <li>- Déficit en hormone de croissance</li> <li>- Trouble comportemental</li> </ul>

**Surveillance du SRC :**

Le SRC peut être diagnostiqué grâce à la triade classique des signes cliniques : cataracte, cardiopathie et surdité. Cependant, de nombreux enfants n'ont que l'une ou l'autre de ces manifestations ou peuvent présenter des signes néonataux précoces; la confirmation du diagnostic par le laboratoire est donc souhaitable. Le virus de la rubéole peut être isolé pendant les 6   12 mois qui suivent la naissance, parfois davantage, à partir d'écouvillonnages rhinopharyngés, d'échantillons d'urine ou de liquide céphalo-rachidien, plus

rarement à partir de tissus obtenus lors de biopsies, d'autopsies ou d'interventions chirurgicales. Les IgM spécifiques de la rubéole sont détectables pendant les six premiers mois de vie et, dans un pourcentage décroissant de cas, jusqu'à un an. Leur détection témoigne généralement d'une infection prénatale plutôt que postnatale.

La persistance des IgG spécifiques au-delà de six mois (âge auquel les IgG d'origine maternelle ont généralement disparu) se voit chez 95 % des enfants atteints de rubéole congénitale. Cependant, la présence d'IgG après six mois peut témoigner d'une infection prénatale ou postnatale. La probabilité qu'elle reflète une infection prénatale peut être évaluée en comparant la prévalence des IgG parmi des cas suspects de rubéole congénitale et des témoins en bonne santé appariés sur l'âge. Si l'on dispose de services de laboratoires sophistiqués, l'identification des IgG1 à faible avidité est en faveur d'une infection prénatale.

### **Immunité naturellement acquise :**

Les anticorps ne sont détectables qu'au bout de 14 à 18 jours après qu'une infection rubéoleuse a été contractée, ce qui coïncide à peu près avec l'apparition de l'éruption maculo-papulaire. Au début, les titres d'immunoglobuline M (IgM) et d'immunoglobuline G (IgG) s'élèvent, les titres d'IgG persistant mais ceux d'IgM diminuant assez rapidement pour devenir pratiquement indétectables au bout de 8 semaines. Une réponse en lymphocytes T spécifiques de la rubéole débute une semaine après la réponse humorale et l'immunité à médiation cellulaire s'installe et persistera tout au long de la vie. Cependant, dans de rares cas, des réinfections sérologiquement documentées se sont produites et l'on a parfois signalé une réinfection pendant la grossesse se soldant par un SRC.

Bien qu'on observe une certaine variation selon les pays en ce qui concerne la concentration d'IgG considérée comme protectrice, la présence de  $\geq 10$  UI/ml d'IgG anti-rubéoleuses est communément considérée comme une preuve de protection.

### **Diagnostic de laboratoire**

Les épreuves sérologiques constituent la méthode privilégiée pour le diagnostic courant de la rubéole au laboratoire. La présence d'IgM anti-rubéoleuses ou la mise en évidence d'une élévation importante des IgG anti-rubéoleuses dans des échantillons de sérum appariés de phase aiguë et de convalescence offrent des éléments de preuve d'une infection rubéoleuse en cours ou récente. En de rares occasions, des résultats faussement positifs pour les IgM peuvent être obtenus lorsqu'on utilise des kits de dépistage (par exemple titrage avec un immunabsorbant lié à une enzyme ou ELISA). Là où la rubéole est rare, des résultats sérologiques faussement positifs sont relativement plus courants, accroissant ainsi la nécessité de faire appel à des épreuves de confirmation. La présence d'IgM doit toujours être interprétée avec prudence s'il n'y a pas de contexte clinique clair (par exemple lorsque les tests sont pratiqués systématiquement pendant la grossesse). La rubéole congénitale est plus communément diagnostiquée par le dépistage d'IgM anti-rubéoleuses dans le sérum ou dans la salive au cours des tous premiers mois de la vie. Elle peut également être diagnostiquée grâce au dépistage du virus rubéoleux à l'aide de la RT-PCR et à l'isolement du virus.

Actuellement, la méthode ELISA est la plus fréquemment utilisée pour le dépistage des anticorps anti-rubéoleux et le diagnostic parce que c'est une technique sensible et adaptable que l'on peut facilement automatiser.

Cependant, la majorité des premières études sur le vaccin anti-rubéoleux et des études de séroprévalence ont fait appel à une épreuve d'inhibition de l'hémagglutination. On peut également utiliser le test d'agglutination au latex, l'hémolyse radiale simple et la neutralisation des plages, principalement à des fins de confirmation. La RT-PCR est un outil diagnostique extrêmement sensible et spécifique. L'isolement du virus demande énormément de travail et est coûteux et n'est pas habituellement utilisé pour le diagnostic.

### **Diagnostic des infections rubéoliques**

Le diagnostic biologique n'est pas systématique sauf en cas de grossesse. Sérum : recherche d'anticorps (rarement pour virémie), liquide amniotique (LA) ou sang fœtal : diagnostic prénatal.

- Diagnostic direct :

- o Recherche du génome viral par RT-PCR : sur LA ou sang fœtal (diagnostic prénatal), sur sang du nouveau-né.
- o Isolement viral en culture cellulaire : très difficile et rarement réalisé.

- Diagnostic indirect :

o Recherche d'anticorps par ELISA :

- IgM anti-rubéole : sont présentes lors de l'éruption, persistent 4 à 8 semaines. Elles signent une infection récente.
  - IgG anti-rubéole : apparaissent au bout de 3 à 6 semaines et persistent toute la vie.
  - Avidité des IgG : elle est faible en cas de rubéole récente. Permet de dater une infection maternelle.
- o Le diagnostic prénatal d'une infection rubéolique doit impérativement être confirmé sur le nouveau-né.

## **Diagnostic différentiel**

Avec les autres virus responsables d'exanthème (surtout en cas de grossesse) : Adénovirus, Entérovirus, EBV, CMV, HIV...

## **Prise en charge**

- Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour les infections rubéoliques.
- Possibilité d'interruption médicale de grossesse en cas de malformations fœtales à l'échographie ou en cas de rubéole congénitale précoce.

## **Prévention de la rubéole :**

- Dépistage systématique de la rubéole (IgG et/ou IgM) lors des déclarations de grossesses.
- En cas de sérologie négative :
  - Suivi sérologique mensuel jusqu'à 20 semaines d'aménorrhée.
  - Conseils d'hygiène : éviter les enfants malades, éviter les contacts salivaires (baisers avec enfants malades, échanges de couverts...)
- Vaccination systématique après l'accouchement, lors du séjour à la maternité.
- Éviction scolaire systématique des enfants malades.



## Vaccination contre la rubéole

---

### ***Vaccins anti-rubéoleux :***

La plupart des vaccins anti-rubéoleux homologués sont préparés à partir d'un virus vaccin vivant atténué appartenant à la souche RA 27/3, propagée en cellules diploïdes humaines. Les autres souches de virus vaccin rubéoleux atténués sont les souches Takahashi, Matsuura et TO-336, qui sont principalement utilisées au Japon, et la souche BRD-2, qui est utilisée en Chine.

Les vaccins anti-rubéoleux sont disponibles en formulations monovalentes ou associés à d'autres vaccins. Les vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux communément employés sont des vaccins associés anti-rougeoleux anti-rubéoleux (RR), anti-rougeoleux-anti-ourlien-anti-rubéoleux (ROR), ou anti-rougeoleux-anti-ourlien-anti-rubéoleux et anti-varicelleux (RORV). Chaque dose d'un tel vaccin associé renferme un nombre défini d'unités infectieuses ( $\geq 1000$  UFP ou DIC50). Lorsqu'ils sont conservés à  $+4^{\circ}\text{C}$ , la plupart d'entre eux ont une durée de conservation de 2 à 3 ans. Le vaccin anti-rubéoleux monovalent, le RR et le ROR doivent être conservés entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$  à l'abri de la lumière. Les diluants des vaccins associés ne sont pas aussi sensibles aux températures de conservation que les vaccins avec lesquels ils sont employés. On les conserve donc normalement à température ambiante, sauf s'ils sont emballés avec le vaccin. Dans ce cas, ils doivent être conservés dans la chaîne du froid entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ . Les flacons de diluants ne doivent jamais être congelés. (Pour les instructions relatives à la conservation des vaccins RORV et de leurs diluants, et à l'administration des vaccins reconstitués, voir la notice du fabricant.)

## ***Calendriers***

Le taux de réponse élevé à une dose unique de vaccin anti-rubéoleux ( $\geq 95\%$ ) et la persistance à long terme de la protection chez les vaccinés ne plaident pas en faveur de l'administration systématique d'une deuxième dose de vaccin. Toutefois, en se fondant sur les indications d'une deuxième dose des vaccins renfermant le vaccin anti-rougeoleux ou le vaccin anti-ourlien, on offre désormais dans la plupart des pays une deuxième dose de RR ou de ROR.

Les vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux sont normalement administrés en injection sous-cutanée (mais ils peuvent également l'être par voie intra-musculaire), habituellement à l'âge de 12-15 mois, mais ils peuvent également être administrés à des enfants de 9 à 11 mois ou à des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes. Dans la plupart des pays, le vaccin anti-rubéoleux est administré sous forme de RR ou de ROR et l'âge d'administration suit le calendrier du vaccin anti-rougeoleux – c'est-à-dire que la première dose est habituellement administrée à 9 mois ou entre 12 et 15 mois et la deuxième entre 15 et 18 mois ou entre 4 et 6 ans.

Au cours des flambées de rougeole, les vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux peuvent être administrés à des nourrissons n'ayant que 6 mois. Du fait de la possibilité d'une séroconversion plus faible, la dose administrée à 6 mois ne doit pas être comptée comme dose valide et l'enfant doit recevoir les doses ultérieures de vaccin conformément au calendrier national de vaccination habituel.

## ***Immunogénicité :***

Tous les vaccins anti-rubéoleux homologués induisent des

taux de séroconversion d'environ 95% ou plus après administration d'une dose unique. La souche RA 27/3 permet d'obtenir des titres d'anticorps qui ressemblent étroitement à ceux induits par l'infection naturelle. Dans les essais cliniques, 95% à 100% des personnes sensibles âgées d'au moins 12 mois ont fabriqué des anticorps anti-rubéoleux après l'administration d'une dose unique de vaccin. Cependant, il convient de noter que la réponse immunitaire peut être relativement lente et il est donc conseillé d'attendre 6 à 8 semaines après la vaccination pour évaluer la séroconversion. Jusqu'à 5% de l'ensemble des vaccinés ne montrent pas de séroconversion; cela peut être dû en partie à la présence d'une infection concomitante ou – chez le jeune nourrisson – à la présence d'anticorps anti-rubéoleux maternels pré-existants.

Les réponses immunitaires aux antigènes rubéoleux ne sont pas modifiées par les autres constituants du vaccin dans les associations RR, ROR ou RORV. De plus, les taux de séro-conversion sont comparables pour les différentes formulations du vaccin RA 27/3 lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins vivants ou inactivés.

### ***Efficacité***

Les vaccins anti-rubéoleux homologués au plan international, qu'ils soient seuls ou en association, se sont avérés extrêmement efficaces pour la prévention de la rubéole et du SRC dans différentes parties du monde, notamment dans les pays de forte endémie. Dans les situations de flambée, l'efficacité des différents vaccins a été, selon les estimations, de 90% à 100%. L'unique essai contrôlé randomisé portant sur l'efficacité des vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux, qui a été mené au cours d'une flambée en Chine, dans la province de Taïwan, a montré une efficacité vaccinale de 95%

pour le RA 27/3. La protection a été effective 2 à 3 semaines après la vaccination, comme l'a montré l'absence de cas parmi les sujets vaccinés au delà de cette période.

L'efficacité du RA 27/3 a été mise en évidence par l'élimination de la rubéole et du SRC des pays de l'hémisphère occidental et par le fait que plusieurs pays européens ont réussi à obtenir une couverture vaccinale élevée des vaccins renfermant le RA 27/3 et à la maintenir.

***Durée de l'immunité conférée par le vaccin et risque de réinfection :***

En général, on part du principe que l'immunité conférée par le vaccin est une immunité à vie, bien que les titres d'anticorps anti-rubéoleux puissent tomber au-dessous des seuils détectables. L'examen de plusieurs études s'étant intéressées à la durée de la protection conférée pendant les 10 à 21 ans suivant une vaccination par le RA 27/3 fait état d'une séropositivité persistante  $\geq 95\%$ . La définition de la réinfection est la suivante: élévation importante de la concentration en anticorps chez une personne ayant des anticorps préexistants. Cela se produit rarement et, dans le cas d'une réinfection rubéoleuse survenant au cours des 12 premières semaines de la grossesse chez une femme précédemment vaccinée, il est probable que le risque d'infection congénitale soit faible.

***Sécurité du vaccin et réactions indésirables :***

En général, les réactions indésirables faisant suite à la vaccination par le RA 27/3, qu'il soit sous forme monovalente ou en associations fixes, sont bénignes, en particulier chez l'enfant. Les réactions indésirables courantes sont les suivantes: douleur, rougeur et induration au point d'injection. Une légère fièvre et une éruption cutanée peu marquée,

une irritabilité, une adénopathie, des myalgies et des paresthésies sont fréquemment rapportées.

Les symptômes articulaires tendent à être rares chez l'enfant (0-3%) et chez l'homme. Toutefois, chez les femmes adultes sensibles, 25% ont présenté des arthralgies et 12% une arthrite franche. Ces réactions se produisent en général 7 à 21 jours après la vaccination et leur durée s'étend de quelques jours à 2 semaines. Ces réactions semblent ne survenir que chez les femmes sensibles à la rubéole, qui auraient le plus besoin du vaccin.

Dans le cadre de la stratégie visant à éliminer la rubéole et le SRC de la Région des Amériques, >250 millions d'adolescents et d'adultes ont été vaccinés lors de campagnes de masse par le RR. La pharmacovigilance menée dans ces pays n'a pas permis d'identifier de réactions indésirables graves associées aux vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux. De grandes études épidémiologiques n'ont pas fait état d'une association entre le vaccin anti-rubéoleux et une maladie articulaire chronique. Ainsi, une crainte injustifiée des effets indésirables ne doit pas empêcher la vaccination des femmes dont l'état immunitaire vis-à-vis de la rubéole n'est pas certain.

Pour le vaccin RR, une thrombopénie a été rapportée chez 1 vacciné/30 000 (par comparaison avec 1 cas/3000 pour la rubéole due au virus sauvage). Une revue Cochrane de 31 essais contrôlés portant sur les effets du ROR a abouti à la conclusion qu'il y avait probablement une relation de cause à effet entre ce vaccin et un purpura thrombopénique bénin, une parotidite, des symptômes articulaires et au niveau des membres, et des convulsions fébriles dans les 2 semaines suivant la vaccination. Il est peu probable qu'il y ait un lien de cause à effet entre l'exposition au ROR et une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. En de rares

occasions, une méningite à liquide clair a été associée à des vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux, qui comprenaient aussi des vaccins anti-ourliens (à l'exception de ceux préparés à partir de la souche Jeryl-Lynn). Les réactions anaphylactiques sont rares après administration du RA 27/3. Rien ne permet de penser qu'il y ait un lien de cause à effet entre l'autisme et le ROR.

Des études post-commercialisation comparant le RORV au ROR plus vaccin anti-varicelleux administré séparément, ont montré qu'après la première dose, le RORV comportait un risque excédentaire de convulsions fébriles survenant dans les 7 à 10 jours de 4,3/10 000 doses (intervalle de confiance à 95% : 2,6-5,6). Il n'y avait pas de majoration des convulsions fébriles après la deuxième dose de RORV.

### ***Précautions et contre-indications***

#### **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 :

- Allergie connue à la néomycine ou à tout constituant du vaccin;
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire, en particulier le sida ;
- 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).

Comme il s'agit d'un vaccin vivant, il faut éviter d'administrer le vaccin contre la rubéole à une femme enceinte. Cette recommandation est basée sur des arguments théoriques car, à ce jour, aucun cas d'embryopathie rubéoleuse n'a été rapporté chez les femmes ayant reçu accidentellement un vaccin durant la grossesse, même si des infections asymptomatiques du fœtus ont été observées (Enders, 1985; Sheppard et coll., 1986; CDC, 1990). Toute femme en âge de procréer et qui doit recevoir le vaccin doit être informée de l'existence de ce risque théorique d'effet tératogène. Il faut se renseigner sur l'éventualité d'une grossesse avant de vacciner et s'en abstenir en cas de réponse positive. Il n'y a pas lieu d'exclure la possibilité d'une grossesse méconnue avant de vacciner. Toute femme en âge de procréer doit être avisée d'éviter toute grossesse dans le mois qui suit la vaccination. Il n'est pas justifié de recommander une interruption de grossesse en cas de vaccination accidentelle dans le mois qui précède la conception ou après celle-ci.

Le vaccin peut être administré sans danger aux personnes qui seront en contact avec une femme enceinte réceptive ou des personnes présentant une immunosuppression. En effet, aucun cas de transmission du virus à partir de sujets nouvellement vaccinés n'a été prouvé, même si le virus peut être isolé dans le pharynx entre le 7<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour après la vaccination contre la rubéole.

L'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination contre la rubéole. S'il est vrai qu'on a isolé le virus provenant du vaccin dans le lait maternel, on n'a observé aucun cas de transmission chez les nourrissons.

Les autres contre-indications du RRO sont les états d'immunosuppression secondaires à toute affection néoplasique généralisée, ceux résultant d'une thérapie ou

déficit immunitaire héréditaire. La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les personnes infectées par le VIH (symptomatiques ou non), mais la réponse immunitaire est incertaine.

Il a été démontré que l'administration antérieure ou simultanée de produits sanguins ou d'immunoglobulines anti-Rh (D) n'entrave pas la réponse immunitaire au vaccin contre la rubéole. Dans ces cas, le CCNI (1993) suggère quand même une sérologie six à huit semaines après la vaccination afin de déterminer la réponse au vaccin. Par contre, pour être pleinement efficace, le vaccin doit être administré au moins deux semaines avant ou plus de trois mois après l'injection d'immunoglobulines humaines.

En ce qui concerne les réactions allergiques et les précautions à prendre, le lecteur peut se référer au Protocole d'Immunisation du Québec (1995).

#### Contre-indications et précautions d'emploi

Aucun cas de SRC n'a été notifié chez plus de 1000 femmes sensibles qui, sans le savoir, en étaient au tout début de leur grossesse lorsqu'elles ont été vaccinées contre la rubéole. Cependant, en raison d'un risque théorique, mais jamais démontré, de tératogénicité, il convient par principe d'éviter la vaccination anti-rubéoleuse chez la femme enceinte et l'on conseille aux femmes qui envisagent une grossesse d'attendre pour cela 1 mois suite à cette vaccination. Bien qu'il faille interroger les femmes sur la possibilité d'un début de grossesse avant de les vacciner contre la rubéole, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests de dépistage afin d'exclure les femmes enceintes. La vaccination anti-rubéoleuse de femmes qui étaient enceintes sans le savoir n'est pas une indication d'avortement.



Il convient de ne pas vacciner les personnes ayant un antécédent de réaction anaphylactique à la néomycine, à la gélatine ou à d'autres constituants du vaccin. Les vaccins anti-rubéoleux ne doivent pas être administrés aux personnes atteintes d'une immunodéficiência grave, notamment d'une infection à VIH avancée ou du SIDA, de troubles immunitaires congénitaux, de tumeurs malignes ou suivant un traitement immunosuppresseur agressif. Un examen systématique de la littérature portant sur l'immunité induite par le vaccin chez des enfants 6 mois après l'arrêt d'une chimiothérapie visant à traiter une leucémie aiguë lymphoblastique, a montré que 72% à 92% d'entre eux possédaient des anti-corps anti-rubéoleux et que ceux qui n'en avaient pas répondaient bien à la revaccination. Rien ne permet de penser que le vaccin anti-rougeoleux ou anti-rubéoleux puisse abaisser suffisamment le système immunitaire pour réactiver une tuberculose latente ou renforcer une tuberculose évolutive. Toutefois, les personnes dont on sait qu'elles ont une tuberculose évolutive ne doivent pas être vaccinées tant qu'un traitement n'a pas été mis en place.

Il n'y a pas de contre-indication à l'administration du ROR ou du RORV à des personnes présentant une immunité contre un ou plusieurs de leurs constituants parce que les anticorps existants neutraliseront la souche correspondante. Les anticorps anti-rubéoleux présents dans le sang total ou dans les préparations d'immunoglobulines peuvent interférer avec la vaccination anti-rubéoleuse. Si l'on utilise un vaccin renfermant le vaccin anti-rubéoleux en association avec un vaccin renfermant le vaccin anti-rougeoleux, les précautions applicables à ce dernier doivent être suivies. Ainsi, l'administration d'immunoglobulines ou d'autres produits

sanguins renfermant des anticorps peut neutraliser l'effet de la composante anti-rougeoleuse pendant 3 à 11 mois, selon la dose d'anticorps anti-rougeoleux présents. Si l'on utilise uniquement un vaccin anti-rubéoleux monovalent les personnes qui ont reçu des produits sanguins doivent attendre au moins 3 mois avant de se faire vacciner et éviter si possible de recevoir des produits sanguins pendant les 2 semaines suivant la vaccination.

L'administration d'immunoglobuline humaine anti-D n'interfère en général pas avec une réponse immunitaire au vaccin anti-rubéoleux et ne constitue pas une contre-indication à la vaccination durant le post-partum.

Des infections concomitantes bénignes ne sont pas considérées comme des contre-indications, mais la vaccination doit être reportée si la patiente présente une fièvre  $>38,5^{\circ}\text{C}$  ou d'autres signes de maladie grave.

Le principal objectif de la vaccination anti-rubéoleuse est de prévenir la rubéole congénitale, notamment le SRC. Il existe 2 grandes stratégies d'utilisation des vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux. L'une est exclusivement axée sur la réduction du nombre de cas de SRC en vaccinant des adolescentes ou les femmes en âge de procréer, ou les deux. L'autre est plus globale et vise à interrompre la transmission du virus rubéoleux, éliminant ainsi la rubéole et le SRC. Cette dernière approche nécessite que les vaccins renfermant le vaccin anti-rubéoleux soient introduits dans les calendriers de vaccination systématique des enfants et qu'on y associe la vaccination des classes d'âge plus élevées qui sont sensibles à la rubéole. En fonction de la charge de morbidité et des ressources disponibles, les pays peuvent choisir d'accélérer leur progression en vue de l'élimination de cette maladie en

menant des campagnes visant une large tranche d'âge d'hommes et de femmes.

***Vaccination des femmes séro-négatives pour la rubéole :***

Femmes séronégatives pour la rubéole n'ayant pas reçu 2 doses de vaccin rubéole ou R.O.R :

- Administrer le vaccin combiné par voie IM ou SC dans la région deltoïdienne
- L'allaitement n'est pas une contre-indication à cette vaccination.
- Contraception dans les deux mois suivant la vaccination.
- Les sérologies post-vaccinales ne sont pas utiles.

Le seul vaccin monovalent contre la rubéole (Rudivax ) n'est plus commercialisé.

Il n'y a pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée



## Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

Cela concerne les sujets non immunisés ou à statut sérologique inconnu ayant été en contact direct et rapproché (de 1 à 2 mètres) avec une personne infectée, de 7 jours avant son éruption et jusqu'à une semaine après (sauf immunodéprimés et enfants atteints de rubéole congénitale chez lesquels le portage est prolongé pendant plusieurs mois).

Il convient de faire une sérologie initiale pour les sujets à statut sérologique inconnu.

- Pour les femmes non immunisées en âge de procréer :
  - o Si une grossesse débutante est possible, il convient de pratiquer un test de grossesse immédiat.
  - o Si une grossesse est en cours : la prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire. Pour l'entourage du malade : éviter le contact avec les femmes enceintes non immunisées.
- En cas de grossesse :
  - o Evaluation systématique du statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole, en particulier en médecine du travail;
  - o En cas d'antécédents vaccinaux documentés anciens (plus de 10 ans), la persistance d'efficacité doit être contrôlée sérologiquement.



## Conclusion

---

Depuis la mise en évidence, par Gregg, en 1941, du pouvoir tératogène du virus de la rubéole, des progrès importants ont été réalisés; cependant, beaucoup de zones d'ombre restent à éclaircir et beaucoup reste à faire pour éradiquer cette maladie.

L'étude des mécanismes par lesquels le virus exerce son pouvoir pathogène est difficile en raison du manque de modèles animaux reproduisant la maladie humaine. Ainsi, les mécanismes précis de la tératogenèse ne sont pas complètement élucidés. De même, une analyse complète du virus avec le système immunitaire de l'hôte reste à faire pour expliquer les désordres auto-immuns qui surviennent chez les sujets atteints de rubéole congénitale.

Dans le domaine du diagnostic de l'infection maternelle, la signification des IgM est en partie élucidée et de nouvelles méthodes basées sur la mesure de l'avidité facilitent le diagnostic de la primo-infection. Le diagnostic anténatal de l'infection fœtale peut maintenant être réalisé, de façon fiable, par PCR sur le liquide amniotique.

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 éradiquer la maladie.





## **Annexe 1 : Définition de cas**

---

**Cas confirmé** : en l'absence de symptômes mais hors du contexte d'une vaccination récente, une des conditions suivantes :

- détection du virus de la rubéole.
- augmentation significative du titre sérologique d'anticorps spécifiques ;
- présence d'IgM spécifiques de la rubéole dans le sérum.

**Cas clinique** : Présence simultanée des deux conditions suivantes

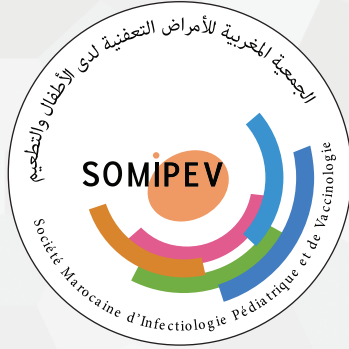
- fièvre et éruption s'accompagnant d'au moins un des états suivants : arthrite ou arthralgie, lymphadénopathie ou conjonctivite ;
- cas lié épidémiologiquement à un cas confirmé ou cas observé dans un milieu où la transmission de la rubéole est attestée.

Le diagnostic clinique de rubéole est à rejeter si un test sérologique effectué au bon moment ne met pas en évidence d'anticorps spécifiques.

Un lien épidémiologique signifie une histoire de contact direct avec un cas confirmé. Il y a éclosion lorsqu'on est en présence de deux cas ou plus liés dans le temps, dans un même milieu et dont au moins un est confirmé.







Site : <http://www.somipev.ma>  
Contact : [mbouskraoui@gmail.com](mailto:mbouskraoui@gmail.com)