

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان



DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

LA RUBEOLE :
La prévalence chez la femme enceinte

Présenté par : BOUANANI Saloua
BELAHCEN Rachid

Soutenu le : 18-06-2014

Le Jury

Président : Pr SMAHI M C

Département de Médecine – Université ABOU BEKR BELKAÏD

Membres : Mr DALIYAHIA M K

Département de Pharmacie – Université ABOU BEKR BELKAÏD

Mme BENYAHIA D

Département de Pharmacie – Université ABOU BEKR BELKAÏD

Encadreur : Mr BENABADJI B

Département de Pharmacie – Université ABOU BEKR BELKAÏD

Année Universitaire : 2013-2014

TABLE DES MATIERES

Remerciements

Dédicaces

Abréviation

Liste des figures

Liste des Tableaux

I- INTRODUCTION

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

II- DEFINITION	2
III- HISTORIQUE DE LA RUBEOLE	2
IV- L'AGENT PATHOGENE.....	4
IV-1- <i>Classification – Structure du virus de la Rubéole</i>	4
IV-1-1-Le génome	5
IV-1-2-L'Enveloppe	6
IV-2- <i>Propriétés du virus</i>	6
IV-2-1-Propriétés physico-chimique	6
IV-2-2-Caractères cultureux.....	6
IV-2-3-Propriétés antigéniques	7
IV-3- <i>La multiplication virale</i>	7
IV-3-1-Le cycle de multiplication	7
IV-3-2-La traduction	8
IV-3-2-1- <i>Protéines non structurales</i>	8
IV-3-2-2- <i>Protéines structurales</i>	9
IV-3-2-2-1- <i>Protéine de capsid C</i>	9
IV-3-2-2-2- <i>Protéines membranaires E1 et E2</i>	9

V- EPIDEMIOLOGIE	10
V-1- <i>La Transmission</i>.....	10
V-1-1-Transmission Horizontale	10
V-1-2- Transmission Verticale	11
V-2-<i>Situation Epidémiologique</i>.....	11
V-2-1- Dans le Monde.....	12
V-2-2- Au pays du Grand Maghreb.....	13
V-3- <i>L'incidence de l'infection fœtale</i>	14
V-3-1-Fréquence des anomalies congénitales	14
V-3-2-L'incidence d'une réinfection maternelle.....	16
VI- PATHOGENIE.....	17
VI-1- <i>Rubéole enfant – adulte</i>	17
VI-2- <i>Rubéole congénitale</i>	17
VII- LA CLINIQUE.....	18
VII-1- <i>La rubéole enfant – adulte : forme classique</i>	18
VII-1-1-Caractéristiques cliniques	18
VII-1-2- Evolution	20
VII-1-3-Diagnostic différentiel	20
VII-2- <i>La Rubéole Congénitale (RC)</i>.....	20
VII-2-1-l'embryopathie	21
VII-2-2-la fœtopathie	23
VII-2-3-la rubéole congénitale d'apparition tardive	23
VII-3- <i>La réinfection rubeolique</i>	24
VIII- IMMUNISATION DANS LE CAS DE LA RUBEOLE.....	24
VIII-1- <i>Immunisation dans le cas d'une Primo-infection</i>.....	24
VIII-1-1-Réponse immunitaire humorale	24
VIII-1-2- Réponse immunitaire cellulaire.....	25
VIII-2-<i>Immunisation dans le cas d'une Réinfection</i>.....	25
VIII-3- <i>Détermination du statut immunitaire</i>.....	25

IX- DIAGNOSTIC DE L'INFECTION RUBEOLIQUE	26
IX-1- Diagnostic indirect ou le diagnostic sérologique.....	26
IX-1-1-Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti-rubéoleux.....	26
IX-1-1-1-Primo-infection.....	26
IX-1-1-2-La réinfection.....	27
IX-1-1-3- la cinétique de l'infection congénitale.....	28
IX-1-2-Le prélèvement	28
IX-1-3-Les Techniques d'analyses utilisées pour la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole	29
IX-1-3-1- Technique d'inhibition d'héماغglutination.....	29
IX-1-3-2-Techniques immun-enzymatiques de type ELISA.....	30
IX-1-3-3-Technique immunoenzymatique liée à la fluorescence ELFA.....	30
IX-1-3-4-Agglutination sur latex	30
IX-1-3-5Hémolyse radiale sur gel	30
IX-1-3-6- La mesure de l'avidité des IgG.....	31
IX-1-4- Algorithme diagnostic	31
IX-2- Le diagnostic direct	36
IX-2-1- Isolement du virus en culture cellulaire	36
IX-2-1-1- Indication.....	36
IX-2-1-2- prélèvement	36
IX-2-1-3-Technique.....	36
IX-2-2-Recherche de l'ARN viral par amplification génétique PCR (polymérase Chain réaction) et RT-PCR (reverse transcriptase-polymérase Chain réaction)	37
X- LA PRISE EN CHARGE	37
X-1- La sérothérapie	37
X-2- Interruption de la Grossesse	37
XI- VACCINATION	38
XI-1- Objectif de la vaccination	38

XI-2- immunogénicité	38
XI-3- Efficacité	39
XI-4- Sécurité	39
XI-5- Indications	39
XI-6- contre indication et précaution d'emploi	40

ETUDE PRATIQUE

I- MATERIEL ET METHODES	41
I-1- MATERIEL.....	41
I-1-1- le prélèvement	41
I-1-2- L'automate AxSYM	41
I-1-3- le kit commercial pour une manipulation manuelle	43
I-2- METHODE	44
I-2-1- La collecte des données et les outils de mesure les variables	44
I-2-2- les variables d'étude	44
I-2-3- manipulation des prélèvements	45
I-2-3-1- la technique microparticulaire automatisée	45
I-2-3-2- La technique immunoenzymatique manuelle.....	47
I-2-3-2-1- La technique du laboratoire BIORAD	47
I-2-3-2-2- La technique du laboratoire HUMAN	50
I-2-4- l'analyse des données.....	53
II- RESULTATS ET DISCUSSION	53
II-1- RESULTATS	53
II-1-1- Description du nombre total des femmes ayant participé à l'enquête.....	55
II-1-1-1- Répartition selon l'âge	55
II-1-1-2- Répartition selon l'âge de Grossesse.....	56

II-1-1-3-Répartition selon l'antécédent d'avortement.....	57
II-1-1-4-Répartition selon la parité.....	58
II-1-1-5- Répartition selon la technique	59
II-1-1-6- Répartition selon l'immunité.....	60
II-1-2- <i>Prévalence De La Population Immunisées Et Non Immunisées Contre La Rubéole</i>	61
II-1-2-1-Répartition selon l'âge.....	61
II-1-2-2-Répartition selon l'âge de Grossesse.....	62
II-1-2-3-Répartition selon la parité.....	63
II-1-2-4-Répartition selon l'antécédent d'avortement.....	64
II-1-2-5- Répartition selon le titre d'IgG	65
II-1-3- <i>Etude de la population suspecte IgG+, IgM+ / IgG-, IgM+</i>	66
II-1-3-1-Répartition du nombre selon le titre IgG.....	66
II-1-3-2-Répartition selon l'âge.....	67
II-1-3-3-Répartition selon l'âge de Grossesse.....	68
II-1-3-4-Répartition selon la parité.....	69
II-1-3-5-Répartition selon la Technique du dosage.....	70
II-2- <i>L'ANALYSE DES RESULTATS PAR LE TEST DU Chi Deux (χ^2)</i>	71
II-2-1- <i>Association l'Age – IgG</i>	71
II-2-1- <i>Association l'Age de Grossesse – IgG</i>	71
II-2-1- <i>Association Parité – IgG</i>	72
II-2-1- <i>Association Avortement – IgG</i>	72
II-3- LA DISCUSSION	74
III- CONCLUSION	78

Référence bibliographique

Résumé

REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos louanges à dieu - الله - le tout puissant pour nous avoir permis d'accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier infiniment Dr BENABADJI d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour ses encouragements et ses discussions scientifiques enrichissantes, ainsi pour ses conseils et orientation pour le bien de ce travail.

Nous remercions très sincèrement et tout particulièrement les membres du jury qui ont eu l'amabilité d'accepter de juger cette thèse. Veuillez d'accepter dans ce travail l'expression du grand respect que nous vous témoignons.

Nous remercions le Professeur SMAHI, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury.

Nous remercions sincèrement Docteur BENYAHIA d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous remercions également Docteur DALIYAHYA d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nous exprimons mes profonds remerciements, à Docteur BOUSSELHAM, médecin microbiologiste au niveau du l'hôpital du Maghnia, pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée dans la conception de ce travail

Nous tenons à remercier Monsieur BORSALI pour ses conseils et orientations dans le domaine statistique. Soyez assurés de notre grande reconnaissance.

Nous remercions aussi toute l'équipe du laboratoire de Microbiologie de l'hôpital CHU de Tlemcen, pour leur gentillesse et leur aide considérable.

Enfin, à toute personne qui a participé de près ou de loin pour accomplir ce modeste travail.

DEDICACE

Les années de mes combats pour mes études se résument dans ce modeste mémoire que je dédie à :

Mes chers Parents -que dieu les garde- pour leur patience et leurs sacrifices sans limites.

Ma sœur Asma pour son soutien moral ainsi que sa patience tout au long de ce travail.

Mon frère Khalil et Ma belle sœur Fatima.

Mes sœurs Souad et Khaoula et Mes beaux frères Djilali et Abdelkader

Mes neveux: Kawther, Abdelmoumen, Mohamed, Soulimen, youness et Ali

Mes amies et tous mes proches...

Mes camarades de promotion.

A mon pays.

Saloua

DÉDICACE

CE TRAVAIL MODESTE EST DÉDIÉ :

À MA CHÈRE MÈRE ; ET MON PÈRE ;

*À TOUS MES PROCHES DE LA FAMILLE AHMED, MOKHTAR, MOHAMMED,
MES SŒURS ET MES FRÈRES ;*

*À TOUS MES CHÈRES AMIS ET MES COLLÈGUES DE L'UNIVERSITÉ DE
TLEMCEN ;*

ET À TOUS MES ENSEIGNANTS LE LONG DE MA VIE SCOLAIRE ;

ET MON GRAND PAYS L'ALGÉRIE.

ONE, TWO, THREE VIVA L'ALGÉRIE

RACHID

ABREVIATION

- **AC** : Anticorp
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **E₁** : Hémagglutinine
- **ECP** : Effet Cytopathogène
- **ELFA** : Enzyme linked fluorescent Assay
- **ELISA** : enzyme-linked immunosorbent assay
- **HA** : Antigène Hémagglutinant
- **IgA** : Immunoglobuline A
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IgM** : Immunoglobuline M
- **IHA** : Inhibition d'hémagglutination
- **InvS** : Institut de Veille Sanitaire
- **MIEA** : Dosage immunoenzymatique à microparticules
- **MNI** : Mononucléose Infectieuse
- **MRC** : Rubéole Congénitale Malformative
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ORF** : Open Reading Fram
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PIR** : Primo-infection Rubéolique
- **PNN** : Polynucléaire Neutrophiles
- **RK13** : Lignée continue de cellules Rénale du lapin
- **ROR**: Vaccin (Rougeole, Oreillons, Rubéole).
- **RT-PCR** : Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction
- **SIRC** : Lignée continue de cellules de la corné du lapin
- **SRC** : Syndrome de rubéole congénitale
- **UV** : Ultra violet

Liste des figures

Figure1 : Virus de la rubéole (microscopie électronique Gx100000).....	4
Figure 2 : Structure du virus de la rubéole	5
Figure 3 : Le génome du virus.....	5
Figure 4 : Les différentes étapes de la multiplication virale.....	8
Figure 5 : La période de contagiosité de l'infection par le virus de la rubéole.....	11
Figure 6 : la fréquence de l'infection et des anomalies fœtale en fonction de l'âge gestationnel	15
Figure 7 : Rubéole. De petites taches roses, faisant parfois légèrement saillie, se généralisent à la presque totalité du corps. © C.N.R.I. © Larousse 2006.....	19
Figure 8 : la triade de GREGG.....	21
Figure9 : Evolution des anticorps lors de la primo-infection rubéolique	26
Figure10 : Evolution des anticorps lors de la réinfection rubéolique.....	27
Figure11 : Dépistage systématique des immunoglobulines IgG rubéolique dans le cas de grossesse.....	32
Figure12 : Arbre décisionnel pour décrire la Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage récent (< 15 jours).....	34
Figure13 : Arbre décisionnel pour décrire la Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage tardif (> 15 jours) et/ou en présence de signes cliniques.....	35
Figure 14 : Automate AxSYM.....	42
Figure 15 : L'unité d'échantillonnage.....	45

Liste des tableaux :

<u>Tableau I</u> : Fréquences de l'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de grossesse. (D'après MILLER et AL).....	14
<u>Tableau II</u> : Risque de malformation fœtal en fonction de l'âge gestationnel.....	15
<u>Tableau III</u> : Principales manifestations cliniques de la rubéole congénitale (D'après Dudgeon 1975 et Cooper 1985)	22
<u>Tableau IV</u> : Réactif Anticorps anti – IgG antirubéoliques D'automate AxSYM	42
<u>Tableau V</u> : Calibrateurs D'automate AxSYM	42
<u>Tableau VI</u> : Contrôle D'automate AxSYM.....	43
<u>Tableau VII</u> : Autres réactifs D'automate AxSYM.....	43
<u>Tableau VIII</u> : interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgG.....	46
<u>Tableau IX</u> : Interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgM.....	46
<u>Tableau X</u> : Interprétation de la sérologie des anticorps IgG anti-rubéoliques (BIO-RAD).....	49
<u>Tableau XI</u> : Interprétation de la sérologie des anticorps IgM anti-rubéoliques (BIO-RAD).....	49
<u>Tableau XII</u> : Interprétation de la sérologie des anticorps IgG et IgM anti-rubéoliques (HUMAN).....	52

Introduction

I- INTRODUCTION

La rubéole est une infection virale contagieuse, généralement bénigne, qui touche le plus souvent les enfants et les jeunes adultes. Mais elle a de graves conséquences chez la femme enceinte (effet tératogène). En effet, elle peut entraîner la mort du fœtus ou des malformations congénitales, par exemple le syndrome de rubéole congénitale SRC qui peut provoquer la surdité, des cataractes et des malformations cardiaques.

Après avoir été longtemps confondue avec d'autres maladies éruptives comme la rougeole ou la scarlatine, la rubéole a commencé à être individualisée à la moitié du 18ème siècle. Actuellement, il existe des moyens efficaces qui reposent essentiellement sur la sérologie comme la technique ELISA, le test d'avidité, et plus récemment la PCR. Le seul problème étant de les utiliser correctement. La vaccination ou mieux encore l'infection naturelle précoce sont les seuls moyens efficaces de prévention contre cette maladie préoccupante.

Il faut bien noter que l'absence de documentation et de données statistiques en Algérie concernant la rubéole, du fait de la non déclaration obligatoire de celle-ci, nous a conduit à traiter ce sujet qui va nous permettre de connaître, en dépit du champ restreint de notre étude, la situation des femmes enceintes contre la rubéole en Algérie, et notamment dans la région de Tlemcen. Notre étude est basée aussi bien sur des informations et des études limitées aux pays du Maghreb, que sur d'autres études publiées sur cette maladie.

L'objectif principal de ce travail est de savoir la prévalence de la rubéole chez des femmes enceintes durant 6 mois : du Octobre 2013 à Mars 2014, par des études sérologiques à travers le laboratoire de microbiologie du CHU de Tlemcen.

Etude bibliographique

II- DEFINITION

La rubéole est une maladie virale éruptive, endémo-épidémique, contagieuse et immunisante, et généralement bénigne, Elle ne présente aucun danger pour l'enfant et le jeune adulte, sauf pour le fœtus lorsque la femme enceinte est contaminée au premier trimestre de la grossesse. La rubéole peut entraîner :

- une fausse couche,
- la mort fœtale
- des malformations graves, souvent multiples et associées, regroupées sous le terme de syndrome de rubéole congénitale (SRC).

L'œil, l'appareil auditif, l'appareil circulatoire et le système nerveux central sont les organes électivement atteints [14].

III- HISTORIQUE DE LA RUBÉOLE :

- La rubéole a été décrite pour la première fois par des médecins arabes sous le nom «al-hamikah ». Ils considèrent la rubéole comme une forme de rougeole. [74,75] .
- le médecin et le chimiste Friedrich Hoffmann ont effectué la première description clinique de la rubéole en 1740, qui a été confirmée par deux médecins allemands De Bergen en 1752 et Orlov en 1758. [1, 4 ,5]
- En 1814, George de Maton a proposé pour la première fois que la rubéole est considérée comme une maladie distincte de la rougeole et de la scarlatine.
- En 1866 Henry Veale, un chirurgien royal anglais d'artillerie, a décrit une manifestation en Inde. Il a inventé le nom « rubéole » (du Latin, voulant dire « peu rouge »).
- En 1881 le Congrès International du Médicament à Londres a identifié formellement la rubéole comme entité individuelle.
- En 1914, Alfred Hess Fabian a théorisé que la rubéole a été provoquée par un virus, basé sur le travail avec des singes.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- En 1938, Hiro et Tosaka ont confirmé les résultats d'Alfred Hess en réussissant la maladie aux enfants utilisant des lavages nasaux filtrés des cas aigus.
- 1941: un ophtalmologiste australien: Norman Mc Alister Gregg fait le lien entre la rubéole acquise dans les antécédents de la mère au cours de grossesse et la cataracte congénitale observée chez les nourrissons.
- 1962: virus est isolé en culture cellulaire par 2 équipes scientifiques américaines indépendantes : Parkman, Buesher et Artenstein à Washington, et Weller et Neva à Boston.
- 1964: grande épidémie aux Etat Unis: 12.5 millions de rubéole post natale avec 20 000 enfants malformés et 11 000 morts fœtales
- 1965: identification de l'hémagglutinine (E1) et première souche de vaccin développée aux Etat Unis.
- En 1969 un vaccin atténué sous tension de virus a été qualifié.
- Au début des années 70, un triple de vaccin atténué contre : la rougeole, les oreillons et le virus de la rubéole (ROR) a été introduit.
- 1983: vaccin recommandé pour les enfants à partir de 12 mois.
- En Algérie : le vaccin n'est pas recommandé dans le calendrier vaccinal.

IV- L'AGENT PATHOGENE

IV-1- Classification – Structure du virus de la Rubéole :

Le virus de la rubéole appartient à la famille des Togaviridae, du genre Rubivirus. [4, 6,7, 8,9]

L'observation au microscope électronique montre un aspect sphérique de 60 à 70 nm de diamètre, possède une capsid (C), icosaédrique, de 30 nm de diamètre, renfermant un acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité positive, et une enveloppe lipidique portant des spicules de 6–8 nm constituées de glycoprotéines (E1 et E2). [10]

En 2005, une nomenclature systématique des génotypes des virus rubéoleux sauvages a été adoptée. 13 génotypes sont individualisés et se sont divisés en 2 groupes phylogénétiques majeurs, le clade 1 et le clade 2, qui montrent une différence de 8% à 10% au niveau des nucléotides. 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 [11].

Les différences antigéniques au niveau des épitopes sont mineures et l'immunisation avec un type du virus conduit à l'immunité contre tous les autres virus de la rubéole en circulation. [4,13]

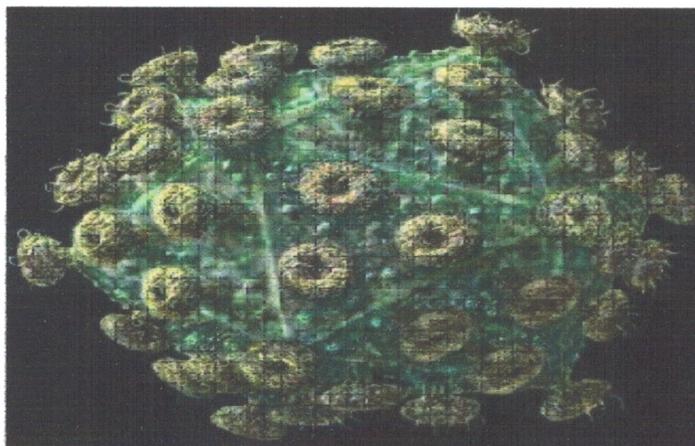


Figure1 : Virus de la rubéole (microscopie électronique Gx100000)

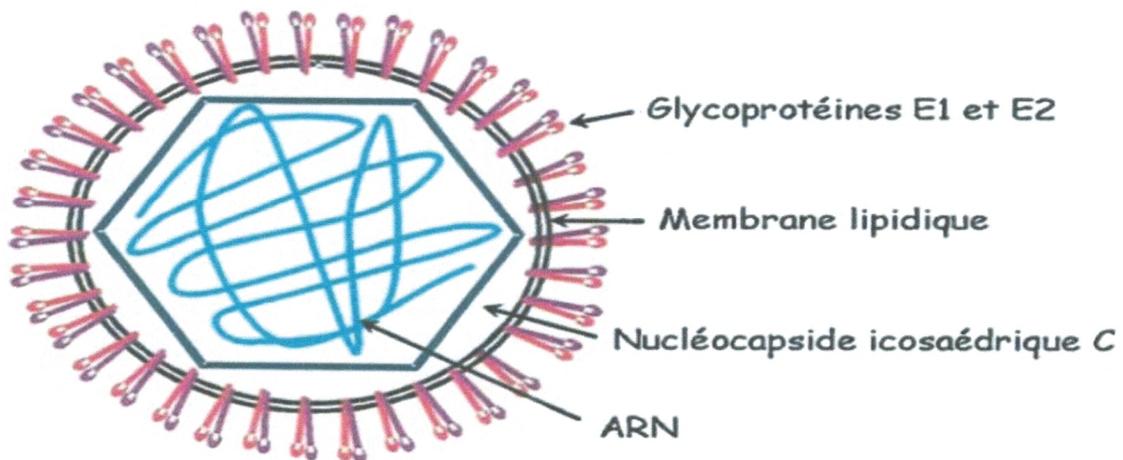


Figure 2 : Structure du virus de la rubéole [14]

IV-1-1- Le génome :

Le génome est un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire simple brin, à polarité positive, il est d'environ 10 kilobase (kb), coiffé sur son extrémité 5' et polyadynylé en 3'. [4,6,7,8,9]

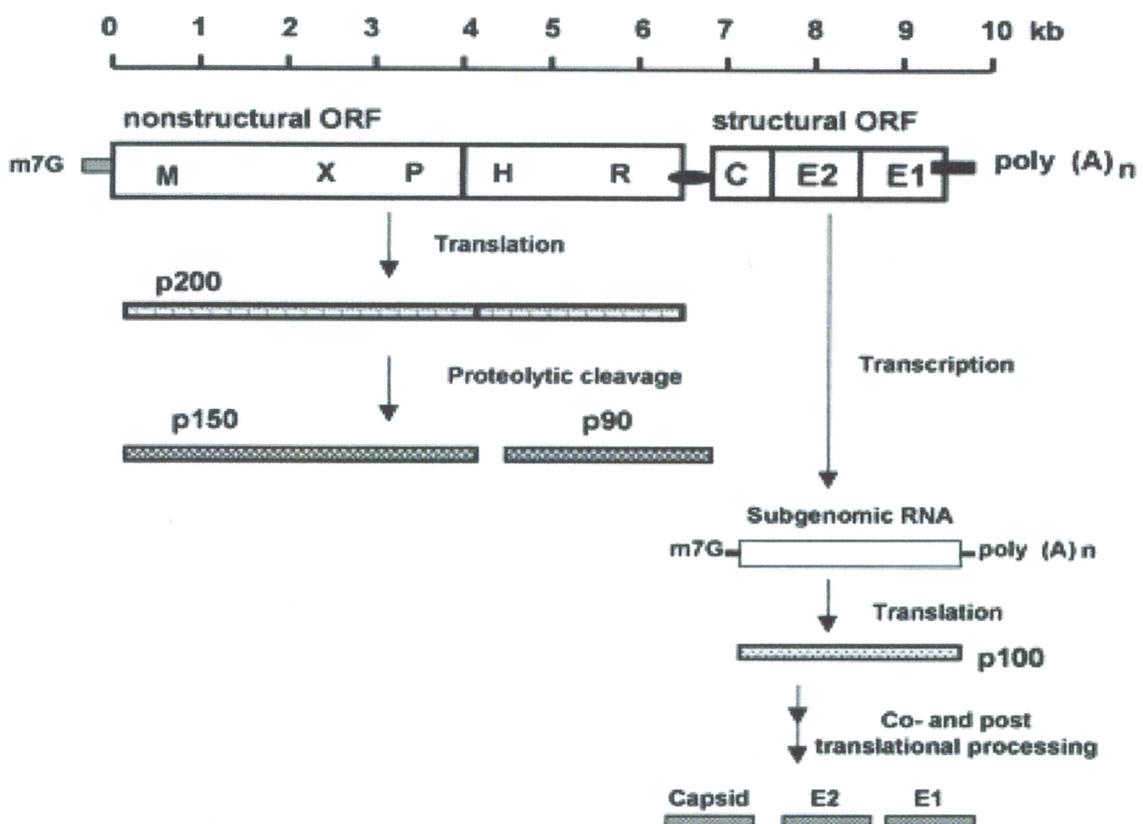


Figure 3 : Le génome du virus

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Le génome contient deux trames de lecture (Open Reading Frame (ORF :) **Figure 3**

- a) ORF 5' proximal codant pour 2 protéines non structurales est qui sont p150 et p90. Cette trame contient environ 6345 nucléotides.

- b) ORF 3' proximal codant pour les trois protéines structurales E1, E2 qui sont les protéines de l'enveloppe et C qui est une protéine de la capsid. L'ORF 3' proximal contient environ 3189 nucléotides.

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' et 3' et entre les ORF (la région de jonction).

IV-1-2- L'Enveloppe :

Est une bicouche lipidique où sont insérées deux glycoprotéines virales E1 (58KD) et E2 (30KD), formant des spicules de 6 à 8 nm. Ces glycoprotéines ont des propriétés immunisantes, la protéine E1 est la plus grande et représente l'antigène majeur. [4+6]

IV-2- Propriétés du virus :

IV-2-1- Propriétés physico-chimique :

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

Sa conservation est possible par congélation ou lyophilisation. (15, 78).

IV-2-2- Caractères cultureux :

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

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

IV-2-3- Propriétés antigéniques :

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

Les épitopes antigéniques induisant la synthèse d'anticorps neutralisants et hémagglutinants sont localisés sur la glycoprotéine E1. Un épitope neutralisant a également été décrit sur E2, mais il serait relativement peu accessible aux immunoglobulines sur le virion mature. **Figure1, 2,3.** Les anticorps anti-hémagglutinine ont une action neutralisante et protectrice et peuvent être mis en évidence par une réaction d'inhibition de l'hémagglutination. [10]

Il existe aussi des antigènes viraux fixant le complément (FC) constitués par deux types de particules, séparables par filtration sur gel. [1]

IV-3- La multiplication virale

La multiplication est intracytoplasmique, elle s'effectue en 6 étapes formant le cycle de multiplication. [7,8,9]

IV-3-1- Le cycle de multiplication :

1	fixation	par des glycoprotéines d'enveloppe
2	pénétration	Par endocytose
3	décapsidation	Par décapsidases cellulaires
4	Expression du génome : → <i>enzymes</i> réplication du génome expression des génomes : → <i>protéines de capsides et d'enveloppe</i>	- Transcription et réplication dans le cytoplasme - Cette période du cycle correspond aux synthèses : on l'appelle la phase d'éclipse car le virus semble avoir « disparu » : il est impossible d'isoler une particule virale.
5	Assemblage des nucléocapsides	par un processus d'auto-assemblage
6	Libération des nouveaux virions	Par bourgeonnement

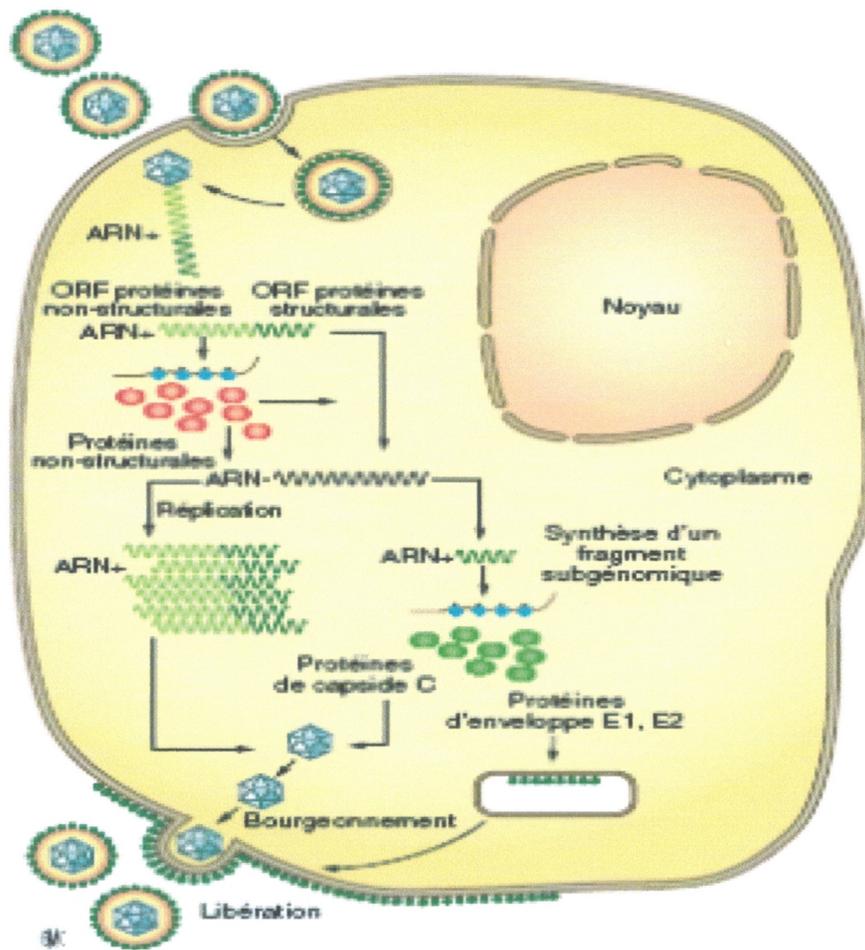


Figure 4: Les différentes étapes de la multiplication virale. (16)

IV-3-2- La traduction :

Le virus purifié -grâce aux techniques de purification et d'électrophorèse des protéines- contient 2 types de protéines : structurales et non structurales.

IV-3-2-1- Protéines non structurales :

Le rôle des protéines de la rubéole a été démontré à partir de cellules infectées par le virus. Les premières études ont montré plusieurs protéines de poids moléculaire 200, 150, 87, 75 et 27 kDa dans les cellules infectées par le virus. Des travaux plus récents ont révélé que la protéine de 200 kDa est un précurseur de polyprotéine qui est clivée pour produire deux produits, de 150 et 90 kDa.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

↳ Protéine de 150 kDa a une activité enzymatique protéase.

↳ Protéine de 90kDa a une activité hélicase et répliqueuse

De plus, il y a présence d'une courte région de fonction inconnue dite motif X et un acide aminé (méthyltransférase). Ainsi l'ordre des gènes du virus pour la 5'ORF est : 5'-méthyl-X-protéase-hélicase-répliqueuse-3' [7, 8, 9,17]

IV-3-2-2- Protéines structurales :

IV-3-2-2-1- Protéine de capsid C :

La protéine de capsid (de 33 à 38 kDa) est une protéine non glycosylée, phosphorylée. Elle contient des clusters de résidus proline et arginine de nature basique qui sont impliqués dans leur liaison avec l'ARN génomique du virus formant ainsi les nucléocapsides virales. (17)

La protéine C joue un rôle important dans la réplication du virus, sa phosphorylation modifiant la multiplication du virus, L'importance de la phosphorylation de la capsid, dans la réplication du virus, a été démontré en utilisant des mutants à capsid déphosphorylée. Suite à la déphosphorylation l'effet cytopathogène est moindre (7).

IV-3-2-2- Protéines membranaires E1 et E2 :

Les protéines de l'enveloppe du virus sont E1 (58kDa) et E2 (42 à 47kDa), ces protéines sont des glycoprotéines membranaires. Les fonctions des protéines E1 et E2 ont été largement étudiées en utilisant des anticorps monoclonaux, il a été démontré que la protéine E1 contient au moins six épitopes différents, dont certains sont liés à l'hémagglutination et neutralisation. E1 apparaît comme la protéine de surface principale, avec des domaines impliqués dans la fixation du virus à la cellule. La fonction d'E2 n'est pas encore totalement déterminée mais E2 contient une hémagglutination partielle et des épitopes neutralisants (17).

V- EPIDEMIOLOGIE

C'est une infection cosmopolite et endémique. Elle devient en général 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. (19)

IV-1- La Transmission

L'homme est le seul réservoir du virus. Le virus se propage par contacts interhumains directs. Il est transmis par les microgouttelettes salivaires d'un sujet infecté. La contagiosité est de 8 jours avant et 8 jours après l'éruption. (Voir figure 7)

** Les sources de la contagion :* elles sont soit

- Les rubéoleux pendant une semaine avant et après l'éruption.
- Les nouveaux nés infectés pendant 6 mois (car les nourrissons restent contagieux pendant 6 mois à un an).

** La transmission est directe par :*

V-1-1- Transmission Horizontale :

Le virus diffuse vers les ganglions lymphatiques régionaux où s'effectue la multiplication virale, 7 à 9 jours après l'infection. Le virus est présent dans la circulation sanguine ; puis va être acheminé vers les tissus. La virémie précède l'éruption d'une semaine. L'éruption marque la fin de la virémie et le début de l'apparition des anticorps spécifiques qui augmentent rapidement dans les deux semaines suivantes. [28].

La virémie maximale est atteinte entre les 16 à 18 jours après l'infection. Pendant ce temps, le virus est excrété dans les sécrétions nasopharyngées. De ce fait, la personne infectée est contagieuse 7 jours avant et 7 jours après l'éruption. (Figure 6).

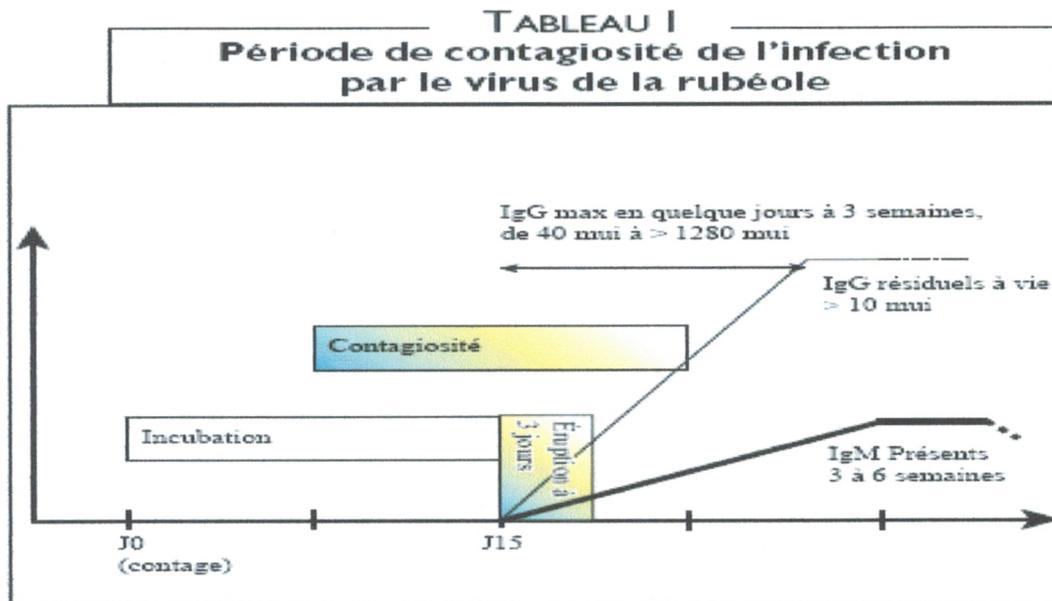


Figure 5 : La période de contagiosité de l'infection par le virus de la rubéole.

V-1-2- Transmission Verticale :

Au cours de la virémie maternelle, le virus infecte le placenta et peut se transmettre au fœtus. Cette transmission est bien observée au cours d'une primo-infection rubéoleuse chez la femme enceinte, et elle est très rare dans le cas d'une réinfection maternelle. L'embryon (fœtus) atteint va développer une infection chronique qui expliquera son existence pharyngé et urinaire au moment de la naissance.

V-2- *Situation Epidémiologique:*

Le syndrome de rubéole congénitale (SRC) est un problème de santé publique mal connu dans beaucoup de pays en développement. 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.

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. (21, 22, 23,24)

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

En 1996, et selon OMS près de 22 000 enfants atteints de SRC sont nés en Afrique et environ 46 000 et 13000 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 et, de ce fait, le poids actuel du SRC y est probablement comparable à celui estimé pour 1996. (25)

Les régions qui ont obtenu une couverture élevée du vaccin anti-rubéoleux entre 1996 et 2008 ont eu une incidence réduite du SRC. Au cours de la dernière décennie, la vaccination anti-rubéoleuse à grande échelle a permis de réduire considérablement, voire l'élimination presque totale de la rubéole et le SRC dans de nombreux pays développés et dans certains pays en développement. (26)

La Région OMS des Amériques n'a enregistré aucun cas de rubéole de nature endémique (transmise naturellement) depuis 2009. C'est dans les Régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du Sud-est, où la couverture vaccinale est la plus faible, que les taux de(SRC) sont les plus élevés. (83)

V-2-1- Dans le monde:

La rubéole, dite la 3ème maladie des exanthèmes infantile est une maladie à déclaration obligatoire. L'épidémiologie naturelle a été modifiée par l'introduction de programmes adéquats de vaccination.

- ❖ Aux États-Unis, en 1969, environ 20000 nouveau-nés avaient un syndrome de rubéole congénital, après la généralisation de la vaccination 18cas ont été recensé en 2002.
- ❖ L'Europe, et précisément en France le Réseau Rénarub, l'institut de veille sanitaire(INvS), recense chaque année les infections rubéoliques survenus pendant la grossesse ainsi que les infections congénitales. Depuis 2006 moins de 10 cas de rubéole ont été rapporté chaque année chez les femmes enceintes et, entre 2006 et 2010, un seul enfant est né avec RC malformative. (16) La Finlande et le Danemark sont un bon exemple de programme de vaccination avec une couverture de 100%.(27)

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Une publication de l'OMS en 2003 rapporte que 100% des pays industrialisés disposaient du vaccin contre la rubéole, alors que seulement 71% des pays à revenu intermédiaire, et 48% des pays en développement l'avaient inclus dans leurs programmes de vaccination. (28)

Toujours, selon l'OMS, 10000 cas de rubéole congénitale sont recensés chaque année. La prévalence du syndrome de rubéole congénitale est de 7.3/10000 naissances vivantes dans certains pays du golf. (29)

V-2-2- Pays du grand Maghreb :

Malheureusement, on n'a pas d'études ni enquêtes précises sur cette maladie.

- ❖ **En Algérie** : Une seule enquête sérologique effectuée en 1978 à Alger a montré que 89% des femmes présentent des AC anti-rubéoleux. Une autre étude faite au niveau de la wilaya de Constantine et ses environs en 2012 a montré que sur 519 échantillons testés pour rechercher des IgG et IgM spécifiques du virus de la rubéole chez la femme enceinte à Constantine, 83.46% des femmes sont séropositives pour les IgG et 9.47% sont séronégatives. Quant aux femmes testées pour les IgM spécifiques, 1% seulement d'entre elles sont séropositives. (30).

- ❖ **Au Maroc** : trois études de séoprévalence sur les femmes en âge de procréer ont été faites entre 1970 et 1999 montrant que 14.8% à 33.5% sont séronégatives. Une autre étude rétrospective faite en 2002 s'est basée sur des données des départements de néonatalogie, d'ophtalmologie pédiatrique, de cardiologie pédiatrique au niveau des centres hospitaliers universitaires et de certaines écoles pour les enfants sourds, ainsi que sur des données de candidats pour une carte d'identité handicapés enregistrés au ministère de l'intégration des personnes handicapées, a estimé que le taux d'incidence de rubéole congénitale au Maroc est de 8.1 à 12.7/100 000 naissances vivantes(31)

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

V-3- L'incidence de l'infection fœtale :

Le risque d'infection fœtale varie avec l'âge gestationnel. Avant 11 semaines d'aménorrhée, la fréquence de l'infection fœtale est de 90%. Cette fréquence diminue ensuite pour atteindre 25% entre 24 et 26 semaines d'aménorrhée, puis augmente à nouveau pour atteindre 100% en fin de grossesse selon **MILLER et AL. (32)**

Lorsque la contamination est antéconceptionnelle, le risque de transmission est extrêmement faible. (33)

Tableau I : Fréquences de l'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de grossesse. (D'après MILLER et AL). (32)

Stade de l grossesse en (SA)	Nombres des enfants examinés	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)
18 - 22	59	20(34)
23 - 26	32	8(25)
27 - 30	31	11(35)
31 - 36	25	15(60)
> 36	8	8(100)
TOTAL	258	117(45)

V-3-1- Fréquence des anomalies congénitales :

Lorsque l'infection maternelle aura lieu avant 11 semaines d'aménorrhée, le risque d'anomalie fœtale est majeur est de l'ordre de 90%. Après 18 semaines d'aménorrhée, les risques semblables sont nuls. Entre 11 et 18 semaines d'aménorrhée, la fréquence des anomalies est variable.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Tableau II : Risque de malformation fœtal en fonction de l'âge gestationnel. (35)

Age de la grossesse lors de l'infection, en semaines d'aménorrhée (SA)	Proportion des enfants malformés (%)
5 à 8 SA	82%
9 à 12 SA	52%
13 à 20 SA	16%
20 SA	0%

La courbe :

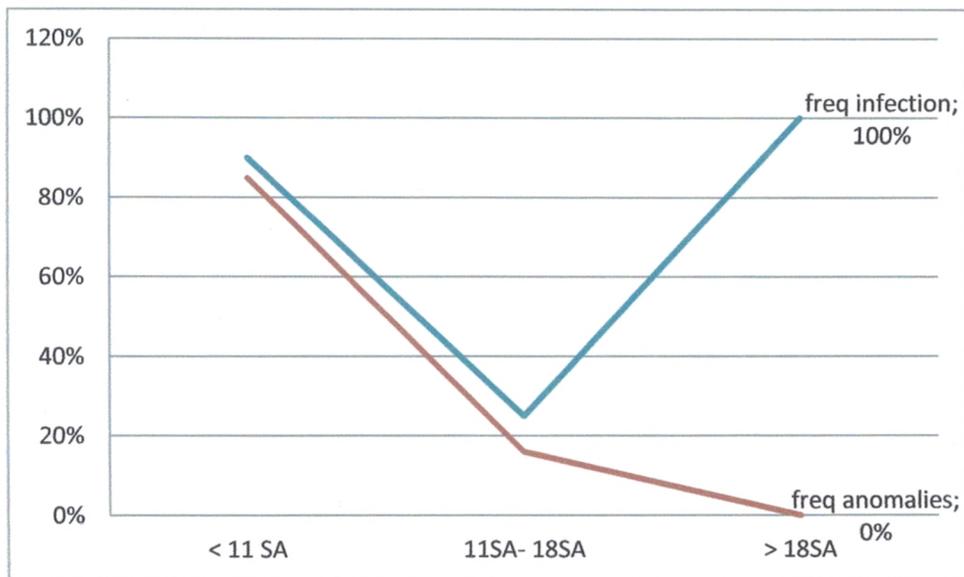


Figure 6: la fréquence de l'infection et des anomalies fœtale en fonction de l'âge gestationnel.

Les raisons de variation de transfert placentaire avec l'âge gestationnel sont inconnues et cette variation pose beaucoup de questions - qui sont restées jusqu'à aujourd'hui sans réponse - sur la pathogénèse du SRC (34) :

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- Pourquoi le risque d'infection embryonnaire diminue au second trimestre seulement et augmente au troisième trimestre ?
- Et qui contrôle la propagation du virus dans l'embryon.- Pourtant, il a été suggéré que seulement 1 sur 10^3 à 10^5 de ces cellules sont infectées au début du premier trimestre. ?
 - ⊗ Selon la courbe on remarque que le risque d'infection et d'anomalie est très élevé au 1^{er} trimestre et cela est dû à l'absence d'une réponse immunologique du fœtus pour éviter la propagation du virus, et donc la plupart des dommages se produisent après l'infection dans cette période.(peu de cellules sont infectées –de 1 sur 10^3 à 10^5 -) mais une fois que le virus pénètre les cellules, il est transféré à leur descendance au cours de la prolifération cellulaire, ce qui entraîne des clones de cellules infectées.(34)
 - ⊗ Dans le 2eme trimestre le risque d'infection fœtale diminue de manière significative, en raison du changement dans le placenta et du transfert accru des IgG maternelle, associé à la réponse immunitaire du fœtus. Tout cela peut conduire à une résistance accrue pendant cette période.
 - ⊗ Durant le 3eme trimestre : le risque d'anomalie est presque nul, mais le risque d'infection augmente de nouveau, probablement à cause de la surface du placenta qui grandit considérablement au fur et à mesure de la gestation dont surface est de 14 à 15 M² à la fin de la grossesse (76), ce qui permet un passage important du virus sans aucun risque pour le fœtus.

V-3-2- L'incidence d'une réinfection maternelle :

L'incidence des réinfections pendant la grossesse est inconnue. La majorité des réinfections sont inapparentes, limitées à l'oropharynx, et sans risque pour le fœtus. L'infection fœtale est cependant possible s'il y a virémie. (36)

Les malformations congénitales après réinfection maternelle sont exceptionnelles [36]. Le risque de la réinfection asymptomatique sur le fœtus durant les 12 premières semaines de grossesse est difficile à déterminer, certaines femmes font une réinfection avec une virémie suffisante pour induire une infection fœtale inconnue. Il est possible qu'existe, dans ces cas-là, une modification quantitative et/ou qualitative de la réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire. (37,38)

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Le taux d'infection congénitale occulte est d'environ 8 %, mais le risque d'anomalies congénitales est probablement moins de 5 %, ce risque est considérablement moins important que le risque de la primo infection. La réinfection symptomatique présente probablement un risque plus important mais cela n'a pas été évalué quantitativement [39].

VI- PATHOGENIE

VI-1- Rubéole enfant – adulte :

Le virus se multiplie d'abord dans la muqueuse respiratoire et les ganglions cervicaux, entraînant des adénopathies. Une virémie est apparue une semaine avant l'éruption maculopapuleuse. Cette éruption est causée par une vascularite qui résulte d'un dépôt des complexes Antigène-Anticorp sur les vaisseaux sanguins.

VI-2- Rubéole congénitale :

L'embryon se contamine lors de la virémie par voie transplacentaire, une atteinte qui diffuse touche $1/10^3$ à $1/10^5$ des cellules fœtale qui se développe et se divisent plus lentement que les cellules non infectés, participant ainsi au retard de croissance intra-utérin global habituellement observé chez le fœtus atteint. (18)

Malheureusement il n'y a pas de model animal qui permette de bien comprendre la pathogénèse des lésions fœtales dues au virus de la rubéole mais les études en histopathologie des fœtus infectés suggèrent que les atteintes cardiovasculaires, neurologiques et cochléaires sont due à des actions cytotoxiques fœtales des parois vasculaires et cardiaques. Les séquelles oculaires semblent dues à un effet cytopathique direct sur le cristallin avant qu'il soit protégé par la capsule. (18)

L'infection par le virus de la rubéole se fait donc à plusieurs niveaux :

- ◆ D'abord, le virus de la rubéole limite la division cellulaire dans l'embryon ou le fœtus en développement, entraînant une croissance incomplète ou retardée des organes et des partie du corps ou des malformations de ceux-ci. Si le virus attaque pendant le premier trimestre du développement, il peut infecter et agir sur le développement de tous les organes.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- ◆ Deuxièmement, le virus endommage les cellules et produit des inflammations dans tout le corps du fœtus. Ces dégâts cellulaires affectent en général le début du développement de l'oreille interne et causent des dégâts vasculaires généralisés.
- ◆ Troisièmement, le virus de la rubéole continue à infecter l'entourage sur le plan postnatal, comme en témoigne l'isolation du virus chez un grand nombre d'enfants avec la rubéole congénitale, jusqu'à l'âge de dix-huit mois et plus.

Enfin, les chercheurs croient qu'il existe un lien entre la circulation des complexes immuns spécifiques à la rubéole et les manifestations tardives de certaines conditions immunes médiates telles que l'épilepsie, la thyroïdite, le glaucome, une tolérance anormale au glucose, etc. (19,20).

VII- LA CLINIQUE

Cliniquement on distingue 3 types rubéoleux différents:

VII-1- La rubéole enfant – adulte : forme classique : (1, 4,30, 33, 40, 41, 42,50)

VII-1-1- Caractéristiques cliniques :

- Incubation : est silencieuse en principe 14 à 20 jours
- Période d'Invasion : est brève (moins de 2 jours) et discrète : syndrome infectieux banal
- Phase d'état : **Eruption, Adénopathies, Fièvre et Douleurs articulaires**

L'ERUPTION :

- l'éruption rubéoleuse n'est ni constante (50% des formes sont inapparentes), ni caractéristique (nombreuses formes asymptomatique)
- elle survient en moyenne 16 jours après le comptage.
- elle débute au visage et s'étend en moins de 24 heures au tronc et aux membres inférieurs
- aspect morbilliforme (semblable à celle de la rougeole), et évolutif dans le temps : (voir la figure 7).

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- 1^{er} jour : éruption maculeuse (aspect morbiliforme)
 - 2^{ème} jour : confluence des lésions (aspect scarlatiniforme)
 - 3^{ème} jour : disparition sans séquelles
- elle ne s'accompagne ni d'un prurit, ni d'un énanthème



Figure 7 : Rubéole. De petites taches roses, faisant parfois légèrement saillie, se généralisent à la presque totalité du corps. © C.N.R.I. © Larousse 2006

- **LES ADENOPATHIES**
 - Elles apparaissent une semaine avant l'éruption et persistent parfois plusieurs semaines.
 - Surtout sous-occipitales, cervicales postérieures
- **LA FIEVRE**
 - Inconstante, modérée (moins de 39°C)
 - Disparition au 2 ou 3^{ème} jour de l'éruption
- **DOULEURES ARTICULAIRES :**
 - Modérées, très fréquent chez l'adulte surtout chez la femme, plus rare chez l'enfant.

VII-1-2- Evolution :

L'évolution se fait spontanément vers une guérison sans séquelles en quelques jours. Les complications sont rares : arthralgies, encéphalite, purpura.

VII-1-3- Diagnostic différentiel :

Devant la rubéole commune : on élimine :

- * Rougeole : Le diagnostic comporte : Invasion bruyante, énanthème important (éruption localisée au niveau des muqueuses), éruption plus marquée, et parfois des adénopathies. Une plasmocytose est observé.
- * Scarlatine : comporte un énanthème avec aspect particulier de la langue, une hyperleucocytose à PNN (polynuclaires neutrophiles) et éosinophilie sans plasmocytose, la présence de streptoco β Hémolytique dans la gorge et enfin une desquamation cutanée caractéristique.
- * autres maladies éruptives : on écarte facilement : exanthème surtout de la mononucléose infectieuse (MNI)

VII-2- La Rubéole Congénitale (RC):

Il s'agit d'une affection très particulière et différente de l'infection classique dans son aspect clinique, évolutif et pronostic. L'aspect clinique et le pronostic différent selon l'âge de la grossesse. Le moment de l'infection de la mère permet de conclure que la maladie est autant plus grave pour le fœtus lorsque la grossesse est moins avancée, (c.à.d. que la fréquence de la gravité dépend de la période de la grossesse).

La RC peut prendre des formes cliniques différentes selon l'âge gestationnel auquel survient la contamination de l'embryon ou du fœtus. On distingue donc : l'embryopathie, la foetopathie et la RC d'apparition tardive. (44)

VII-2-1- l'embryopathie :

lorsque l'infection survient avant la fin du 3eme mois de grossesse, ceci peut se traduire par un avortement spontané, sinon elle se manifeste par un trépied malformatif caractéristique, c'est la Triade de Gregg.

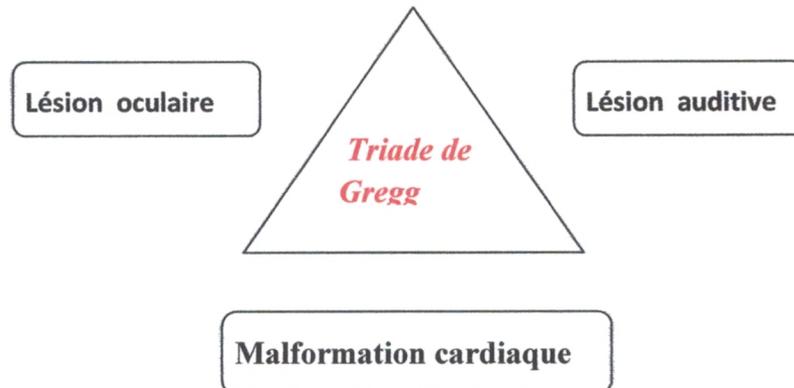


Figure 8: la triade de GREGG

1) une lésion oculaire : caractérisée par cataracte bilatérale dans la moitié des cas, rétinopathie et microphthalmie.

2) lésion auditive : qui atteint l'oreille interne et se traduit par une surdité uni ou bilatérale, qui peut se développer tardivement après la naissance.

3) malformation cardiaque : dont les plus fréquentes la persistance du canal artériel et hypoplasie de l'artère pulmonaire.

- D'autres malformations moins caractéristiques ont été décrites : Microcéphalie, retard mental, hypoplasie ou agénésie dentaire (absence totale), micrognathie (développement insuffisant des maxillaires) et hydrocéphalé.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Tableau III: Principales manifestations cliniques de la rubéole congénitale (D'après Dudgeon 1975 et Cooper 1985) [72]

Catégorie	Manifestations spécifiques
Générale	<ul style="list-style-type: none">- Perte du fœtus (avortement spontané, mort-né)- Faible poids de naissance- Retard mental
Système auditif	<ul style="list-style-type: none">- Surdité sensori-neuronale (surdité de perception) uni ou bilatérale- Affection du système auditif central- Défauts de langage
Système cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none">- Persistance du canal artériel- Sténose pulmonaire- Défauts du septum interventriculaire- Maladie cardiaque congénitale complexe
Système oculaire	<ul style="list-style-type: none">- Rétinopathie pigmentée- Cataracte: nacrée, dense, nucl�e- bilatérale dans 50% des cas, souvent associée à une rétinopathie- Microphthalmie
Manifestations transitoires néonatales (infection étendue, forte mortalité)	<ul style="list-style-type: none">- Thrombocytopénie +/- purpura- Hépato-splénomégalie- Méningo-encéphalite- Signes osseux radiologiques- Adénopathies
Manifestations tardives	<ul style="list-style-type: none">- Pneumonie interstitielle tardive, vers l'âge de 3 � 12 mois- Diabète sucré insulino-dépendant à l'adolescence.

VII-2-2- la fœtopathie :

La fœtopathie ou rubéole congénitale évolutive correspond à une infection virale chronique généralisée qui continue d'évoluer après la naissance (42). 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(41,42). L'intensité de la lésion est variable de la plus importante qui entraîne la mort in utéro ou à la naissance, jusqu'à la plus légère qui passe inaperçu. Les formes complètement inapparentes sont assez fréquentes ; on les décèle par la sérologie et l'isolement du virus chez le fœtus et le nouveau né.

VII-2-3- la rubéole congénitale d'apparition tardive :

Des complications de la rubéole congénitale peuvent survenir après 3 à 6 mois et parfois plus tard devant des manifestations de pneumonie interstitielle, de diarrhée chronique, d'une hépato splénomégalie avec thrombopénie parfois associée à un déficit profond en IgG et IgA avec augmentation des IgM. Et une radioclarité des os longs (une caractéristique radiologique typique du SRC)

Des complications évolutives à distance ont été rapportées quelquefois dans la deuxième décennie selon une étude 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.

Il s'agit souvent de pathologie endocrinienne à type de diabète insulino-dépendant, d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'une thyroïdite [16], d'un hypopituitarisme (insuffisance hypophysaire), [tableau 4], des troubles du développement psychomoteur avec un retard mental plus ou moins sévère et troubles du comportement et des cas d'autismes ont été rapporté [55,56,57], ainsi que la panencéphalite sclérosante subaiguë, exceptionnelle. Donc, la rubéole congénitale devrait être vue comme une maladie chronique. [52]

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

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.

VII-3- La réinfection rubeolique :

La primo infection laisse une immunité presqu'à vie. La réinfection est soit symptomatique ou asymptomatique. Le diagnostic repose sur l'augmentation du taux des IgG en présence ou non d'une réponse IgM spécifiques chez les sujets préalablement immunisés dans un contexte clinique évocateur (contage et/ou signes cliniques).

VIII- IMMUNISATION DANS LE CAS DE LA RUBEOLE

VIII-1- Immunisation dans le cas d'une Primo-infection

VIII-1-1- Réponse immunitaire humorale :

La multiplication virale et sa dissémination dans l'organisme précède la maladie. La détection d'anticorps sériques dirigés contre le virus de la rubéole est donc possible quelques jours seulement après le début des symptômes.

Au niveau du nasopharynx, porte d'entrée de l'infection rubéolique, la réponse anticorps est constituée essentiellement d'IgA dont la persistance à ce niveau est remarquable par sa durée, au moins 1 an après la primo-infection. La présence d'IgA muqueuses protégerait de la réinfection. (79)

Des IgM spécifiques peuvent être mises en évidence dans le sérum, lors de la primo-infection, grâce aux plusieurs techniques. Les IgM sont décelées dès le début de l'éruption, atteignent leur titre maximal aux alentours du 20e jour. Leur taux décroît ensuite rapidement et les IgM ne sont plus détectables en règle au-delà de 8 à 12 semaines après le début de l'éruption.

Des IgG sont détectées dans le sérum, 5 à 15 jours après le début de la maladie et en 15 à 30 jours, leur taux est maximal puis décline très progressivement sur plusieurs années pour

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

atteindre un taux constant et en règle stable, conférant alors une protection prolongée presque à vie. **(80)**

VIII-1-2- Réponse immunitaire cellulaire :

L'immunité cellulaire qui se développe face à l'infection rubéolique peut être appréciée par des tests de transformation lymphocytaire, l'étude de la sécrétion d'interféron ou de facteurs inhibant la migration des macrophages ou de cytokines. Ainsi, les lymphocytes périphériques de sujets immuns réagissent plus précocément que ceux de sujets non exposés au virus de la rubéole. **(18,80)**

VIII-2- Immunisation dans le cas d'une Réinfection :

Une réinfection est possible après exposition au virus de la rubéole chez des personnes redevenues susceptibles, lorsque le taux résiduel d'anticorps sériques a fortement diminué.

Une élévation du taux des anticorps de type IgG peut être alors mise en évidence, la réplication virale est en règle vite bloquée, prévenant habituellement toute dissémination virale, et en particulier la virémie. Mais des réinfections donnant lieu à de vrais infections systémiques existent, y compris chez la femme enceinte. **(79,81)**

La présence d'IgM peut être rarement décelée à cette occasion. Et seront habituellement plus faible que lors d'une primo-infection rubéolique. **(80)**

VIII-3- Détermination du statut immunitaire :

Vu le peu de spécificités des signes cliniques, et le risque considérable et la gravité d'une infection congénitale, les médecins doivent déterminer le statut immunitaire chez toute femme en âge de procréer, et réaliser un dépistage sérologique devant toute suspicion de contagion.

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'Ac permet de conclure que le sujet est immunisé et, par conséquent, protégé.

La sérologie est portée sur la détection des IgG spécifiques sur un premier prélèvement. Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéolique devra être proposée à

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

20 SA. L'objectif de cette sérologie est de dépister une éventuelle primo-infection qui survient entre le premier dépistage et la 20eme SA. (16).

IX- DIAGNOSTIC DE L'INFECTION RUBEOLIQUE

Du fait de la fréquence des formes inapparentes et de l'absence de symptômes et de signes cliniques caractéristiques de l'infection rubéolique, le diagnostic reste difficile sinon impossible sur des seuls arguments cliniques. Seules les techniques de diagnostic virologique, directes mais surtout indirectes, peuvent apporter une preuve irréfutable de l'infection rubéolique.

IX-1- Diagnostic indirect ou le diagnostic sérologique:

IX-1-1- Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti-rubéoleux :

IX-1-1-1- Primoinfection :

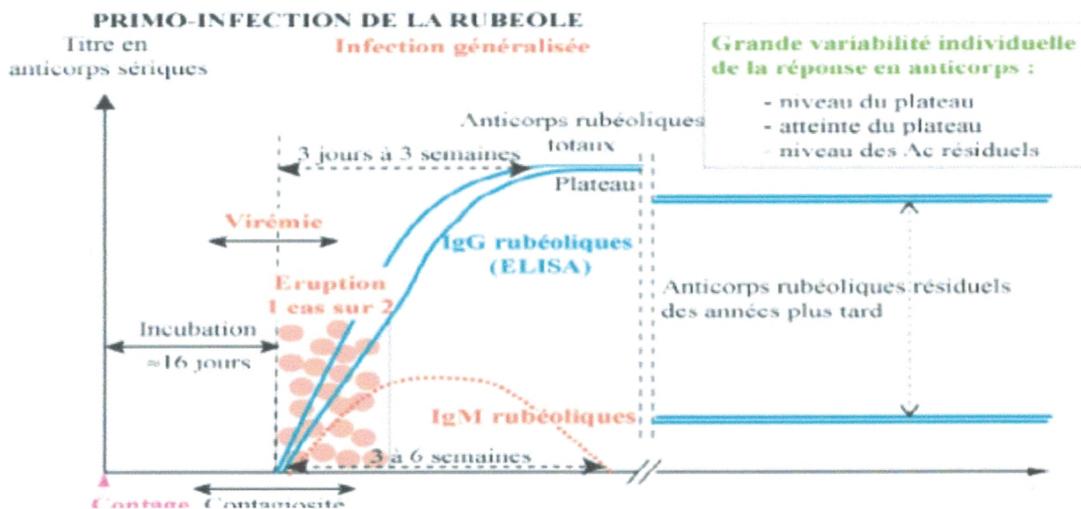


Figure9 : Evolution des anticorps lors de la primo-infection rubéolique [45].

Les Ac totaux (IgM, IgA, IgG) apparaissent au moment de l'éruption, soit 15 jours après le contage, et atteignent un plateau en un temps variable selon les sujets entre 3 jours à 3 semaines (la variabilité de la réponse immunitaire à l'infection rubéolique est liée en partie à

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

la constitution génétique des individus. Exemple : les individus du groupe HLA28 sont des bons répondeurs, donc le titre des anticorps n'est pas une constante biologique. [2])

Les IgM : peuvent être détectées au moment de l'éruption et persistent en général en 3 à 6 semaines selon les sujets et les techniques utilisés. [16,29,36,45]. Cependant la présence d'IgM n'est pas synonyme de primo-infection. Elle peut se voir exceptionnellement en cas de réinfection ou de stimulation antigénique non spécifique (Parvovirus B19, facteurs rhumatoïdes) [36,33].

Les IgM rubéoliques ont, lors d'une primo-infection, une cinétique caractéristique: après augmentation de leur titre, elles diminuent environ de moitié toutes les 3 semaines. En conséquence, un titre stable d'IgM spécifiques sur deux prélèvements successifs effectués à 3 semaines à 1 mois d'intervalle permet quasiment d'exclure une primo-infection récente. [47,48].

Les IgG : apparaissent généralement un peu plus tardivement dans les 4 à 7 jours suivant la survenue des symptômes et atteignent un plateau en 1 à 2 mois. Elles persistent à des taux résiduels très variables d'un individu à l'autre. (16, 29, 36, 46,42)

Les IgA : sont toujours présentes au moment de l'éruption et disparaissent un peu plus tardivement que les IgM. (29, 36,33), leur persistance au niveau du nasopharynx est remarquable par une durée au moins 1 an après la primo-infection.

IX-1-1-2- La réinfection :

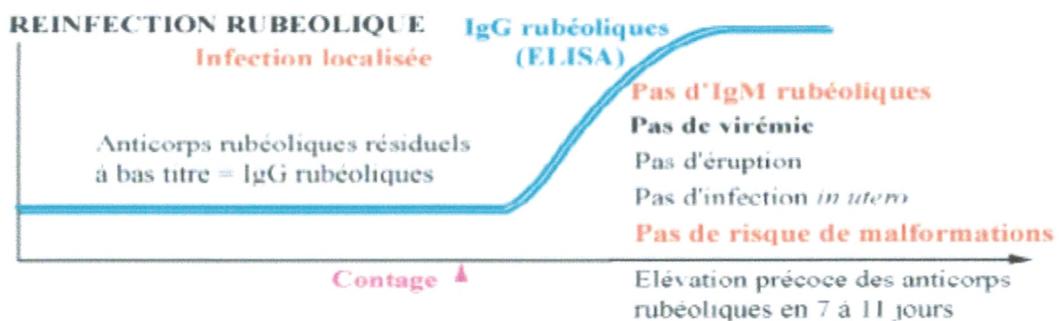


Figure10 : Evolution des anticorps lors de la réinfection rubéolique [45].

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- En cas de réinfection, une ré-ascension rapide des IgG est observée ; les IgM et IgA peuvent également être détectées. Une augmentation du titre des Ac n'est pas obligatoirement liée à une réinfection. Le plus souvent, cette augmentation est due à une stimulation poly clonale non spécifique du système immunitaire. (20).

IX-1-1-3- La cinétique des anticorps dans l'infection congénitale :

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale repose sur la mise en évidence des IgM spécifiques. Il 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 et sera donc potentiellement contaminant pour l'entourage. (54) (les IgM sont obligatoirement d'origine fœtale, car les IgM maternelle ne traversent pas le placenta.). (7). Si l'enfant est effectivement infecté, un suivi pédiatrique et notamment oto-rhino-laryngologique (ORL) et neurologique doit être proposé.

IX-1-2- Le prélèvement :

Le sang total est prélevé sur tube sec ou hépariné à jeun ou en dehors du repas (du fait des inhibiteurs lipoprotéiques non spécifiques). On prélève 2 sérums à 15 jours d'intervalle (S1, S2). S1 doit être très précoce, c à d, dès l'éruption.

Les 2 sérums doivent être traités en même temps.

- le transport de l'échantillon ne demande pas de précautions particulières(58)
- il peut être conservé 24 à 48 heures à + 4 °C avant décantation et avant la survenue d'une hémolyse qui peut perturber certains dosages.

Les sérothèques :

Le sérum aliquoté est conservé à - 20 °C au moins 1 an pour toutes sérologies, 3 ans pour le diagnostic anténatal(58)

IX-1-3- Les Techniques d'analyses utilisées pour la détermination du statut immunitaire vis à vis de la rubéole :

IX-1-3-1- Test d'inhibition de l'hémagglutination :

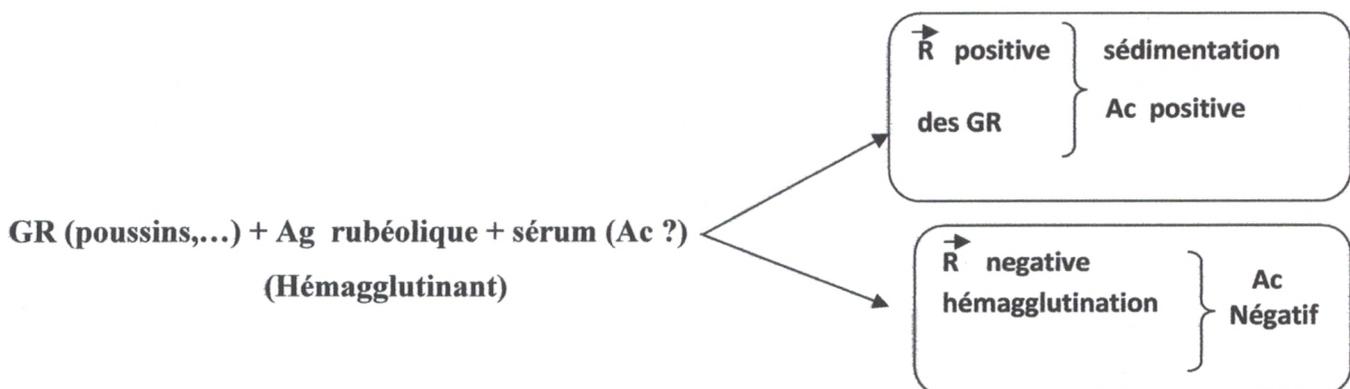
Le test d'inhibition de l'hémagglutination a longtemps été **le test de référence** pour l'évaluation de l'immunité rubéolique et le diagnostic sérologique de la rubéole(60). Cette technique détecte les anticorps totaux IgG, IgM et IgA.

Ces anticorps augmentent de façon significative à la fois après une primo-infection et après une réinfection. Donc l'IHA seul ne permet pas de différencier les infections primaires des infections secondaires (réinfection), mais son utilisation associée au fractionnement en gradient de densité de saccharose a rendu possible la détection des Ac IgM antirubéolique. (40)

Son principe repose sur la capacité du virus rubéolique qui comprend à sa surface une hémagglutinine capable à agglutiner spécifiquement les hématies de certaines espèces animales (cobayes, poussins nouveau-nés...).

Au cours du test, l'agglutination est inhibée par la fixation des anticorps spécifiques sur l'agglutinine virale. Il s'agit d'une technique très consommatrice de temps.

C'est une technique qui permet de confirmer l'infection rubéolique mais avec une précision moindre que les : MIEA et ELFA. (40, 61)



IX-1-3-2. Techniques immun-enzymatiques de type ELISA:

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

Les résultats sont exprimés en fonction d'un seuil, qui est un seuil de spécificité et non de protection (dépistage). Ce seuil est fixé à 10 UI/ml (norme proposée par le *Rubella Subcommittee of the National Committee for Clinical Laboratory Standards* aux États-Unis et par le *Department of Health* en Grande Bretagne) ou à 15 UI/ml (42).

IX-1-3-3- Technique immunoenzymatique liée à la fluorescence ELFA :

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA). La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à concentration d'anticorps présents dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimée. (30)

IX-1-3-4. Agglutination sur latex :

C'est une méthode semi-quantitative, met en jeu des particules (latex, gélatine, hématies) sensibilisées par l'antigène rubéolique dont l'interaction avec l'Ac (IgG et IgM) du sérum à tester conduit à une agglutination macroscopique rapide (quelques minutes à 2 heures). (65, 66).

IX-1-3-5. Hémolysé radiale sur gel :

Dans le test d'hémolysé radiale pour les anticorps spécifiques du virus de la rubéole, les sérums obtenus peu après la primo-infection produisent une perturbation appelée «hémolysé ménagée». L'hémolysé ménagée est provoquée par un anticorps IgG contre le virus de la rubéole et représente un nouveau principe de sérodiagnostic. Cette technique, à côté du dosage des IgM, permet le diagnostic rapide de la rubéole récente, sur un échantillon unique de sérum (77).

IX-1-3-6. La mesure de l'avidité des IgG :

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

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

Les résultats sont rendus sous forme d'indice exprimé en pourcentage. Un résultat inférieur à 50 % indique une avidité faible alors que pour une forte avidité des IgG, le résultat est supérieur à 50%. [72, 73, 68,69]. Il faut noter que cette technique est délicate et n'est pas maîtrisée par tous les laboratoires.

IX-1-4- Algorithme diagnostic :

La conduite à tenir en matière d'examen sérologique de la rubéole et l'interprétation des résultats sont totalement différents selon les motifs de l'examen. Il faut bien distinguer trois situations, qui exigent chacune une démarche radicalement différente :

- ✓ Est-ce un examen sérologique de rubéole demandé sans notion d'éruption ni de contage suspect et que l'on qualifie de ce fait d'examen systématique ? (**voir Algorithme1**)
- ✓ S'agit-il d'une éruption plus ou moins suspecte de rubéole ? (**voir Algorithme2**)
- ✓ S'agit-il d'un contage plus ou moins suspect de rubéole ? (**voir Algorithme3**)

Une réponse claire à ces questions doit être le préalable à toute prescription d'examen sérologique de rubéole à une femme enceinte. (53)

Algorithme 1

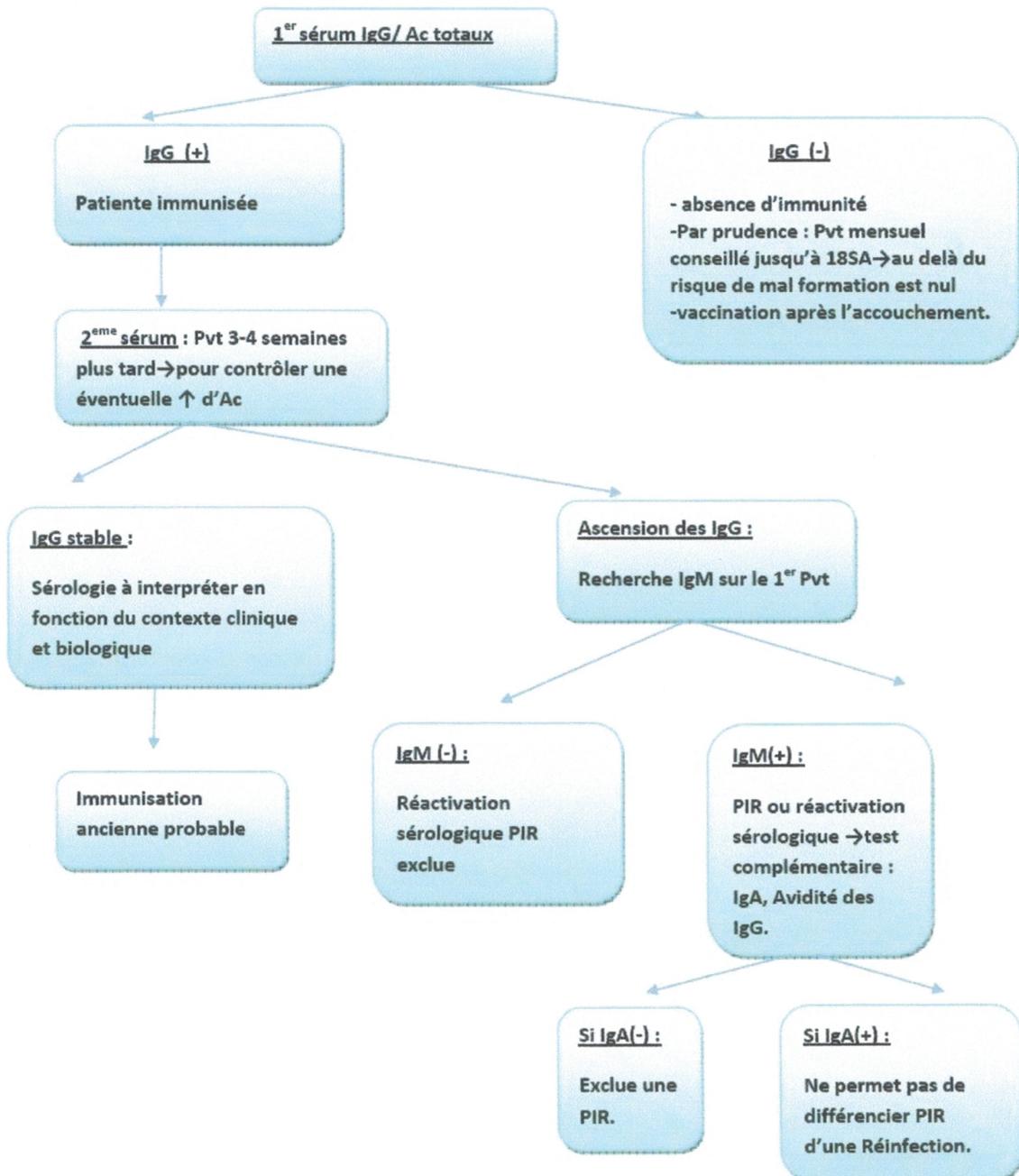


Figure 11 : Dépistage systématique des immunoglobulines IgG rubéolique dans le cas de grossesse

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

La recherche d'anticorps contre le virus de la rubéole dans le sang est essentielle chez les femmes en âge de procréer. Si une femme enceinte s'avère n'avoir pas d'anticorps protecteurs (pas de rubéole ancienne), elle devra être particulièrement surveillée durant sa grossesse. Lorsqu'on ignore si la femme enceinte est immunisée, le diagnostic n'est possible qu'à l'aide de deux prélèvements de sang successifs, à 15 jours d'intervalles :

- Si les taux d'anticorps ont augmenté significativement entre les deux prélèvements, la femme développe soit une primo-infection, soit une réinfection après une rubéole ancienne.
- Si les taux sont faibles, l'immunité est ancienne. Il n'y a alors aucun risque pour le bébé.
- Si les taux sont négatifs c-à-d que la future mère n'a pas contractée la rubéole, elle doit être bien surveillée durant la grossesse. [30]

Lorsque des IgM spécifiques sont présentes, en l'absence d'un contexte clinique très fortement évocateur d'une primo-infection rubéolique, deux procédés peuvent aider à exclure ou confirmer une primo infection rubéolique :

* **La détection des IgA rubéoliques** : leur absence peut aider à exclure une primo infection, en l'absence de déficit immunitaire en IgA, car les IgA sont toujours présents au moment des signes cliniques.

* **La mesure de l'avidité des IgG** définie comme étant la force de liaison entre un antigène multivalent et les IgG spécifiques correspondantes. (51,49)

Une faible avidité correspond généralement à une primo-infection récente, une forte avidité correspond, soit à une infection ancienne, soit à une réinfection. Lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire, l'indice d'avidité est élevé.

La mesure de l'avidité des IgG a ses limites, elle n'est réellement possible que chez les parturientes immunocompétentes. L'avidité ne peut être mesurée si la concentration des IgG est trop faible. (52).

Algorithme 2 :

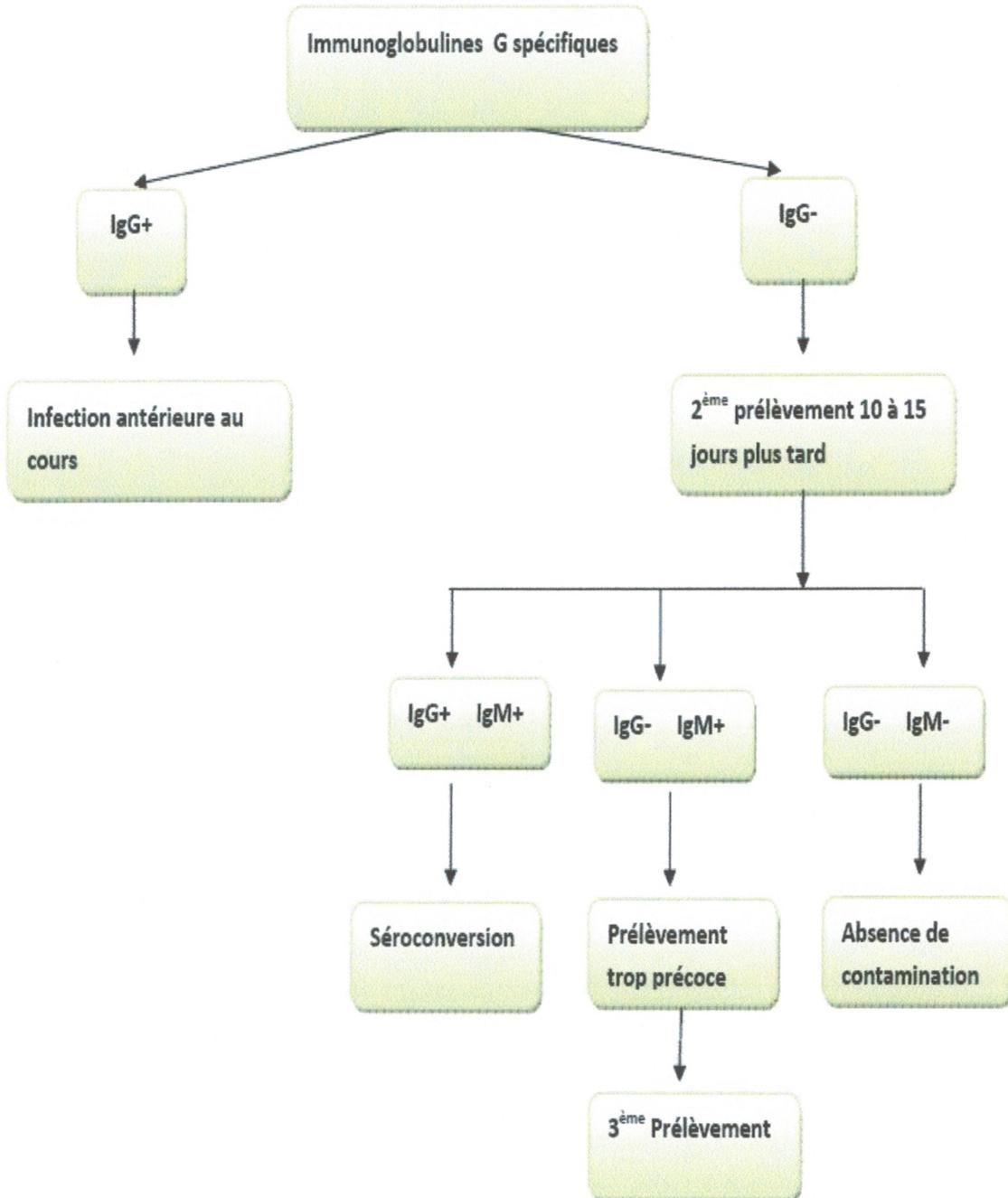


Figure12 : Arbre décisionnel pour décrire la Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage récent (< 15 jours).

Algorithme 3 :

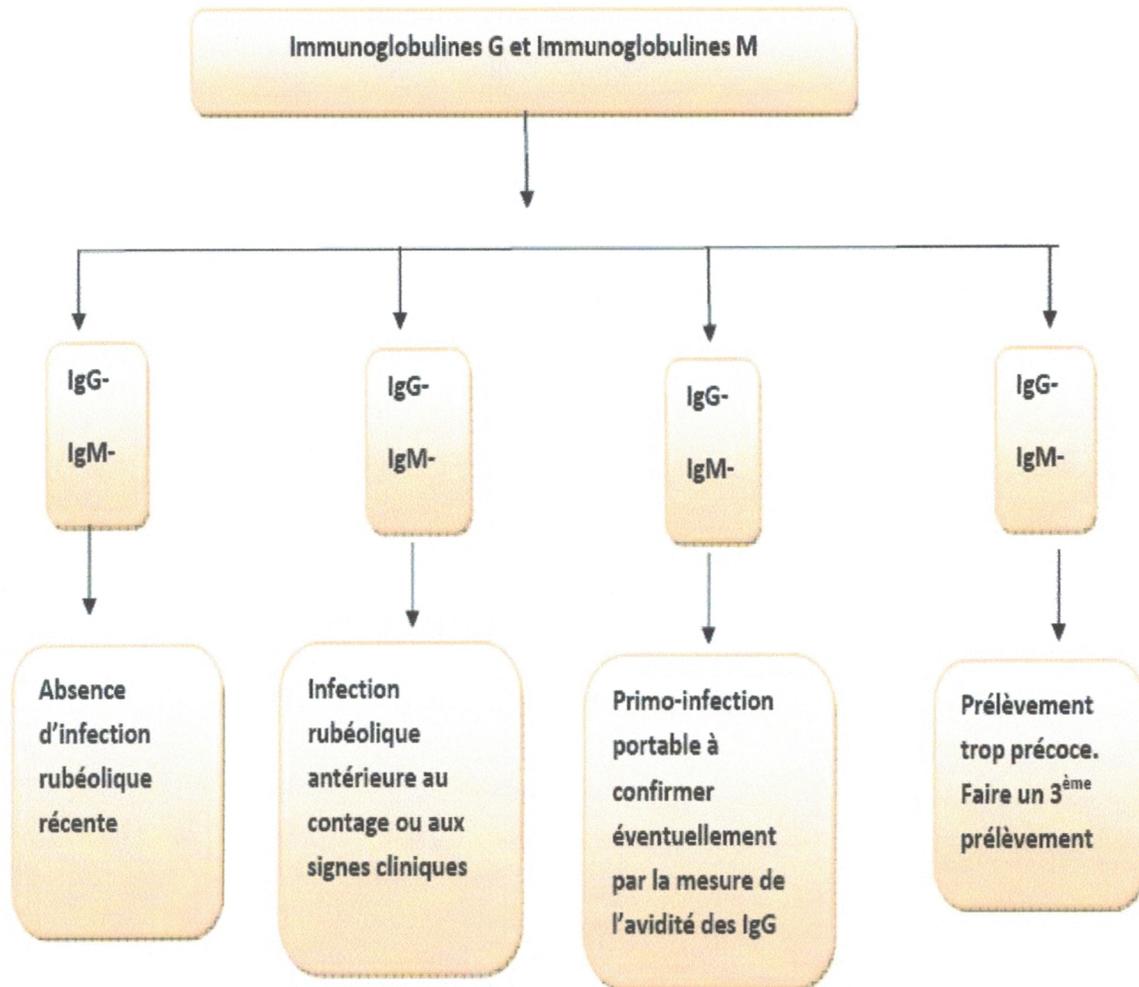


Figure13 : Arbre décisionnel pour décrire la Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage tardif (> 15 jours) et/ou en présence de signes cliniques.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

IX-2- Le diagnostic direct :

IX-2-1- Isolement du virus en culture cellulaire :

La mise en évidence du virus, par culture cellulaire, est possible mais difficile. Cette méthode longue, coûteuse et délicate, impose un temps de réponse lié aux difficultés des cultures cellulaires pour ce virus et on risque de ne pas avoir de réponse formelle par cette technique. (18)

IX-2-1-1- Indication :

L'isolement viral est réservé clairement aux suspicions de rubéole congénitale ou aux rares complications graves de la rubéole postnatale, qui imposent la mise en route de toutes les méthodes diagnostiques disponibles. (16)

IX-2-1-2- prélèvement :

L'isolement virale se fait sur :

- ✚ le liquide amniotique entre 14 et 16 SA
- ✚ les villosités choriales entre 12 et 13 SA. C'est une détection plus précoce que celui du liquide amniotique.
- ✚ le cordon après 22 SA pour éviter les faux négatifs dus aux prélèvements plus précoces. (Contamination de l'échantillon de sang fœtal par du sang maternel) [16, 30,33]

IX-2-1-3- Technique :

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

Les différentes lignées cellulaires utilisées sont :

- ✚ RK13, lignée continue de cellules rénales de lapin.
- ✚ SIRC, lignée continue de cellules de corné de lapin.
- ✚ BHK21, lignée continue de rein de hamster nouveau-né.
- ✚ Véro, lignée continue de rein de singe.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

IX-2-2- Recherche de l'ARN viral par amplification génétique PCR (polymérase Chain réaction) et RT-PCR (reverse transcriptase-polymérase Chain réaction) :

- La PCR est une méthode d'amplification génique. Elle permet de détecter de très petites quantités d'ADN ou d'ARN par multiplication sélective d'un fragment à l'aide d'une polymérase bactérienne, et par conséquent quantifier la charge virale (59). La région amplifiée étant située dans **le gène E1**. (33)
- La RT-PCR est une méthode qui consiste à extraire l'ARN viral qui est ensuite transcrit en ADN par transcription inverse. L'ADN obtenu est alors amplifié par deux PCR successives. (33)

Ces démarches de recherche virale ne se conçoivent de toute façon qu'en complément des techniques de diagnostic sérologique qui restent la méthode de référence pour un diagnostic étiologique de certitude. (82)

X- LA PRISE EN CHARGE :

X-1-La sérothérapie :

Il n'y a pas de traitement spécifique ni d'antiviraux efficaces sur le virus de la rubéole. L'administration d'immunoglobulines maternelles chez les patientes exposées pendant la grossesse a été proposée. Cependant, ce traitement n'a pas donné de résultats encourageants parce qu'il n'empêche pas l'infection fœtale. En effet, un SRC a été observé chez certains nouveaux nés après l'utilisation d'immunoglobulines peu de temps après l'exposition [37,48].

X-2- Interruption de la Grossesse :

La prise en charge de l'infection rubéolique repose sur l'évaluation statistique de l'atteinte fœtale pendant la grossesse. (Voir Tableau 2).

Toute sérologie négative en début de grossesse doit être contrôlée 1 mois à 1 mois et demi plus tard pour être sûr de l'absence de contamination précoce. Si cette sérologie se positive, une interruption de grossesse volontaire est proposée Dans certaines pays avant treize SA. [29, 36, 16,47]. Si la grossesse est poursuivie, une surveillance échographique est nécessaire à la

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

recherche d'un retard de croissance, d'une microcéphalie, ou d'une malformation cardiaque qui confirme l'atteinte fœtale.

XI- VACCINATION

La rubéole est une maladie très contagieuse, chez la femme enceinte elle peut engendrer des malformations fœtales graves. Il n'existe aucun traitement curatif, seule la vaccination contre cette maladie permet d'éviter les complications qu'elle peut entraîner. Il faut signaler que le vaccin contre la rubéole qui n'est pas engagé dans le calendrier de la vaccination du 2007, va être introduit avec 3 autres vaccins dans une actualisation du calendrier vaccinal selon Le ministère de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière, . Ce nouveau calendrier est en préparation par un comité d'experts en collaboration avec le département de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

XI-1- Objectif de la vaccination

L'objectif principal de la vaccination est de prévenir l'infection rubéoleuse pendant la grossesse. Vers la fin des années 1960, trois souches vaccinales ont été développées après l'isolement du virus rubéoleux sur cultures cellulaires :

- La souche RA 27/3,
- La souche HPV/77
- La souche Cendehill.

Seul le vaccin utilisant la souche atténuée RA27/3 est sélectionné, en raison de son immunogénicité. Il est administré soit, sous forme vaccin trivalent (ROR) puisque combiné avec le vaccin de la rougeole et celui des oreillons (ROR VAX ®), soit, sous forme vaccin monovalent (RUDI VAX ®). L'immunogénicité des deux vaccins est identique, six semaines, après la vaccination. [84]

XI-2- immunogénicité

Après une vaccination, Les essais cliniques montrent une séroconversion dans :

- 95% à 100 % des cas avec la souche RA 27/3M
- 56 % et 96 % des cas la souche Cendehill,
- 90 % chez les adultes et de 97 % chez les enfants avec la souche atténuée HPV-77 [84].

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Lors d'une infection naturelle, le taux des anticorps contre la rubéole, est de quatre à huit fois plus élevé, lorsqu'ils résultent d'une vaccination [86].

XI-3- Efficacité

La durée de la protection offerte par un vaccin contenant le virus de la rubéole n'est pas connu, mais des études indiquent que la durée de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale dépassent 20 ans. Des cas de réinfection asymptomatique, se manifestant par une élévation du titre d'anticorps, ont été observés chez certaines personnes vaccinées. [85,86,87]

XI-4- Sécurité

Le vaccin contre la rubéole est considéré comme tolérable et sécuritaire. Il est combiné aux vaccins contre la rougeole et les oreillons (ROR). La majorité des réactions observées à la suite du ROR sont bénignes et de courte durée. Une réaction anaphylactique est très rare [88]

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. [89]

XI-5- Indications

Le vaccin est recommandé aux :

- Enfants âgés de 12 mois à 12 ans.
- Adolescents (de 13 à 17 ans)
- Adultes (18 ans et plus) : y compris
 - **Les femmes réceptives en âge de procréer** doivent être vaccinées avant la grossesse ou après leur accouchement.
 - **Les personnes réceptives qui travaillent avec des enfants** (p. ex. travailleurs en garderie, professeurs) doivent recevoir le vaccin en raison de leur risque relativement élevé d'exposition. [85]

XI-6-Contre-indication et précautions d'emploi :

- personnes présentant un déficit immunitaire, congénital ou acquis ;
- allergies à l'un des constituants du vaccin (exemple : les antécédents de réaction anaphylactique à la néomycine, l'un des excipients utilisée dans le milieu de culture pour empêcher sa contamination par des bactéries).
- infection fébrile sévère (dans ce cas, comme pour toute vaccination, reporter l'injection du vaccin).
- Les femmes enceintes

La vaccination doit être faite sous contraceptifs pendant deux mois. Si le vaccin est administré par inadvertance à une femme enceinte Le virus vivant atténué peut traverser le placenta et infecter le fœtus mais aucun cas d'embryopathie rubéolique n'a été signalé chez les enfants.

Etude Pratique

I- MATERIEL ET METHODES

La rubéole est une infection qui peut avoir des conséquences graves pour le fœtus lorsqu'elle survienne au cours des premier mois de grossesse. Le dépistage des anticorps rubéoliques a pour but, de déterminer le statut immunitaire de la patiente, et aussi de faire le diagnostic d'une primo-infection rubéolique par la détection des IgG et IgM spécifiques.

Notre travail vise à déterminer la séroprévalence de la rubéole chez les femmes enceintes de la région de Tlemcen au niveau du laboratoire de Microbiologie CHU Tlemcen. Cette étude a duré 06 mois du OCTOBRE 2013 à MARS 2014, elle a pris en charge 697 prélèvements pour déterminer le statut immunitaire par un dépistage des anticorps anti-rubéoliques IgG et IgM spécifiques. Et pour que notre travail puisse être atteint nous avons mené une étude descriptive pour évaluer l'immunité des femmes enceintes contre cette maladie.

I-1- MATERIEL :

I-1-1- le prélèvement :

Un prélèvement de 3-5 ml de sang est effectué au pli du coude (à l'aide d'une seringue stérile), le sang est recueilli dans des tubes sec ou héparinés ou contenant de l'EDTA. Après centrifugation (1500 – 2000 tours/minutes) pendant 5 minutes, le surnageant est récupéré à des buts d'analyse.

I-1-2- L'automate AxSYM :

L'Axsym est un automate d'immunoanalyse, destiné à traiter une activité comprise entre 60 et 200 immunodosages par jour, avec un panel de tests particulièrement important (plus de 77 paramètres).

- AxSYM Rubéole IgG est un dosage basé sur la technique MEIA pour la mesure qualitative et quantitative des Ac IgG dirigés contre le virus de la rubéole.

- AxSYM Rubéole IgM est un dosage basé aussi sur MEIA et dirigé pour la mesure qualitative des Ac IgM contre le virus de la rubéole. Elle n'est pas destinée aux échantillons du sang du cordon ombilical ou du nouveau né.



Figure 14 : Automate AxSYM.

La trousse contient : Réactifs, Calibrateurs, contrôles et d'autres réactifs

Tableau IV: Réactif Anticorps anti – IgG antirubéoliques D'automate AxSYM

Réactif 1 : 1 flacon (9,8 ml)	Microparticule recouverte du virus de la rubéole partiellement purifié (souche HPV77).
Réactif 2 : 1 flacon (9,5 ml)	Conjugué d'anticorps de chèvre anti – IgG humaine : phosphatase alcaline.
Réactif 3 : 1 flacon (28 ml)	Diluant de dosage

Tableau V : Calibrateurs D'automate AxSYM

Calibreurs Rubéole IgG			Concentration en anticorps IgG antirubéolique (UI/ml)	
CAL A	3ml	Contient un pool de sérum humain, non réactif pour les Ac IgG anti-rubéole.	CAL A	0
CAL B à F	3ml chacun	Contiennent un pool de sérum humain, non réactif pour les Ac IgG anti-rubéole.	CAL B	15
			CAL C	50
			CAL D	100
			CAL E	200
			CAL F	500

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Tableau VI : Contrôle D'automate AxSYM

Contrôle rubéole	IgG Concentration en anticorps IgG anti-rubéolique (UI/ml)
Flacon1 (5ml) : control (-) pool de sérum humain, non réactif pour les anticorps IgG anti-rubéoliques	0
Flacon 2 (5ml) : control (+) pool de sérum humain, réactif pour les anticorps IgG antirubéoliques	20

Tableau VII : Autres réactifs D'automate AxSYM

Solution 1	4flacons (230ml chacun)	Contient du phosphate de méthyl-4-ombélliféryl 1,2mmol/l dans un tampon
Solution 3	4flacons (1000ml chacun)	Solution de lavage pour matrice
Solution 4	1bidon (1l)	Diluant
Solution de lavage de l'aiguille AxSYM	2flacons (220ml chacun)	Contient de l'hydroxyde d'ammonium tétra-éthylique(TEAH) à 2%.

I-1-3- le kit commercial pour une manipulation manuelle :

-Platelia™ Rubella IgG et IgM du laboratoire BIO-RAD

-Rubella IgG et IgM du laboratoire HUMAN

Les réactifs sont fournis en quantité suffisante pour réaliser 96 déterminations.

La trousse contient :

- Microplaque
- Solution de lavage
- Contrôle négatif
- Calibrateur
- Contrôle positif
- Antigène rubéolique
- Conjugué
- Diluant pour échantillon et conjugué
- Chromogène

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- Solution d'arrêt
- Films adhésif

I-2- METHODE :

I-2-1- La collecte des données et les outils de mesure les variables:

Les tests ont été effectués sur 697 femmes enceintes pour la détection des immunoglobulines IgG et IgM antirubéoliques selon la spécification du fabricant. Il faut noter que durant notre étude, le laboratoire a dosé les sérums récoltés par le même principe.

La limite de la détection du test est de : 10 UI selon l'Axsym, de 15 selon Biorad et de la valeur seuil calculée selon le protocole de la manipulation fixé par le laboratoire Human, donc les patientes ayant un titre supérieur à ces titres ont été définis comme séropositives, et les patientes ayant un titre inférieur à 5UI/ml pour l'axsym, inférieur à 10 pour Biorad et inférieur à la valeur seuil calculée selon le protocole de la manipulation fixé par le laboratoire Human, ont été définis comme séronégatives. Les valeurs intermédiaires sont des valeurs douteuses, les échantillons correspondants doivent être ré analysés.

I-2-2- les variables d'étude :

-D'intérêt principal

Pour estimer la prévalence, les taux de séroposivité IgG anti-rubéole et les taux de sensibiliser chez les femmes enceintes dans la région de Tlemcen, on a adopté 2 paramètres principales : les Immunoglobulines G et M (IgG) et (IgM) anti-rubéoles

-Autres variables

Autres variables ont été recueillies pour compléter les variables principaux et qui permet de faciliter l'interprétation des données : l'âge de la femme enceinte, l'âge de Grossesse, la parité, le nombre d'enfant et l'antécédent d'avortement.

I-2-3- manipulation des prélèvements :

I-2-3-1- la technique microparticulaire automatisée :

Traitement du sérum :

L'échantillon et tous les réactifs AxSYM Rubéole IgG -nécessaires pour une série de dosages- sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits d'une cartouche de réaction (CR) se trouvant dans l'unité d'échantillonnage. La Cartouche de Réaction est immédiatement transférée dans l'unité de traitement, ou le pipetage continue avec l'aiguille de traitement. Le même procédé est effectué dans le cas de AxSYM Rubéole IgM.

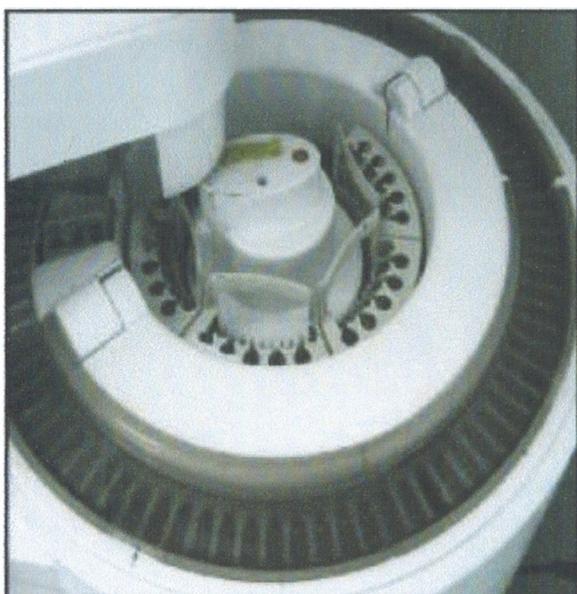


Figure 15 : L'unité d'échantillonnage

Les réactions ont lieu dans l'ordre suivant :

- 1- l'échantillon est diluer par la le diluant (solution 4) à l'aide de l'aiguille d'échantionnage.
- 2- La même aiguille distribue une partie aliquote de l'echentillon et des microparticules recouvertes du virus de rubéole partiellement purifié (souche HPV77) dans des puits d'incubation de la cartouche de réaction.
- 3- Les Ac dirigés contre VR se lient aux microparticules pour former un complexe Ag-Ac.
- 4- L'ajout du diluant du dosage au mélange réactionnel.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- 5- une partie aliquote du complexe est transformée sur une matrice en fibres de verre, sur laquelle les microparticules vont se liées.
- 6- Le lavage de la matrice afin d'éliminer le matériel non lié.
- 7- L'ajout du conjugué d'Ac anti IgG humaine (phosphatase alcaline)
- 8- Un deuxième lavage pour éliminer le matériel non lié.
- 9- L'ajout du substrat (methyl-4-ombelliferyl) sur la matrice et produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA.

Expression des résultats :

A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'automate par rapport à une courbe de calibration mémorisée. Les résultats sont interprétés suivant le tableau 1 et 2 ci- dessous :

Tableau VIII : interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgG.

Résultat AxSYM Rubéole IgG	Interprétation
< 5,0 UI/ml	Négatif
5,0 UI/ml à 9,9 UI/ml	Equivoque
≥ 10,0 UI/ml	Positif

Tableau IX : Interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgM.

Résultat AxSYM Rubéole IgG	Interprétation
< 0,600 UI/ml	Négatif
0,600 UI/ml à 0,799 UI/ml	Equivoque
≥ 0,800 UI/ml	Positif

I-2-3-2- La technique immunoenzymatique manuelle:

I-2-3-2-1- La technique du laboratoire BIORAD :

➤ *Dosage des anticorps IgG :*

La recherche des anticorps IgG a été réalisée par le kit commercial Platelia™ Rubella IgG de laboratoire BIO-RAD. Le dosage se base sur un test immuno-enzymatique sur phase solide (cupule de microplaque). Cette technique appelée « Elisa indirect » permet la détection et la quantification des IgG anti-rubéoliques.

L'antigène rubéole est utilisé pour sensibiliser la microplaque. Un anticorps monoclonal marqué à la peroxydase et spécifiquement dirigé contre les chaînes gamma humaines (anti-IgG) est utilisé comme conjugué. La mise en œuvre du test comprend les étapes suivantes :

Etape 1 :

Les échantillons à étudier ainsi que les calibrateurs sont dilués au 1/21 puis déposés dans les cupules de la microplaque. Durant cette incubation de 1 heure à 37°C, les IgG antirubéoliques présentes dans l'échantillon se lient à l'antigène rubéole fixé sur les cupules de la microplaque. Les IgG non spécifiques de la rubéole et les autres protéines sériques sont éliminées par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

Etape 2 :

Le conjugué est déposé dans toutes les plaques de la micro cupule. Durant cette incubation de 1 heure à 37°C, l'anticorps marqué se lie aux IgG sériques ayant réagi avec l'antigène rubéole. Le conjugué non lié est éliminé par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

Etape3 :

La présence des complexes (Ag rubéole, IgG anti-rubéolique, conjugué anti-IgG) éventuellement formés est révélée par l'addition dans chaque cupule d'une solution de révélation enzymatique.

Etape 4 :

Après incubation à température ambiante (+18-30°C), la réaction enzymatique est stoppée par l'addition d'une solution d'acide sulfurique 1N. La densité optique lue à 450/620 nm est proportionnelle à la quantité d'IgG anti-rubéoliques présente dans l'échantillon testé et

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

est convertie en UI/ml à l'aide d'une gamme de référence calibrée selon le WHO International Standard RUBI 1-94.

➤ Dosage des anticorps IgM :

Le dosage des IgM anti-rubéoliques était qualitatif, à partir du kit PLATELIA™ Rubella IgM dans le sérum ou plasma humain des laboratoires BIO-RAD. C'est aussi un test immuno-enzymatique avec capture des IgM sériques sur la phase solide recouverte d'anticorps anti-chaîne μ humaine. (Qui sont plus sensibles et plus spécifiques que les tests indirects. (63, 64))

La procédure suivie pour la réalisation de l'analyse était celle recommandée par le fabricant :

- 1- Les contrôles et échantillons à tester sont dilués 1/21 et distribués dans les cupules de la microplaque.
- 2- Durant la première incubation de 1 heure à 37°C, les IgM présentes dans l'échantillon sont captées par la phase solide par les anticorps anti- μ fixé sur les cupules.
- 3- Les IgG et les autres protéines du sérum sont éliminées par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.
- 4- Un mélange d'antigène du virus rubéoleux (Ag Rub) et d'anticorps monoclonal anti-Ag Rub marqué à la peroxydase (AcM-Per) est déposé dans toutes les cupules de la microplaque.
- 5- Durant cette deuxième incubation de 1 heure à 37°C, si l'échantillon testé contient des IgM anti-Rub, ces IgM captées sur la phase solide fixent le complexe (Ag Rub- AcM-Per), et l'Ag Rub et l'AcM-Per non fixés ou en excès sont éliminés par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.
- 6- La présence d'un complexe immun est révélée par l'addition dans chaque cupule d'une solution de révélation enzymatique. La réaction enzymatique est arrêtée par l'addition d'une solution d'acide.
- 7- La lecture en densité optique à 450/620 nm, interprétée par rapport à une valeur seuil permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'IgM anti-rubéoleux dans l'échantillon testé.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

➤ Interprétation des résultats

L'interprétation de la sérologie pour la détection des anticorps IgG et IgM a été effectuée selon les recommandations du fabricant. Elle est décrite dans les tableaux suivants :

Tableau X : Interprétation de la sérologie des anticorps IgG anti-rubéoliques (BIO-RAD)

Titre (UI/ml)	Résultat	Interprétation
Titre <10 UI/ml	Négatif	Indique l'absence d'immunité acquise mais ne permet pas d'exclure une infection récente. Si une contamination du patient est suspectée, un second prélèvement doit être analysé environ deux semaines plus tard.
$10 \text{ UI/ml} \leq \text{titre} < 15 \text{ UI/ml}$	Douteux	
Titre $\geq 15 \text{ UI/ml}$	Positif	Témoigne le plus souvent d'une infection ancienne. Cependant, une infection récente ne peut être exclue, notamment en présence d'anticorps IgM anti-rubéoliques.

Tableau XI : Interprétation de la sérologie des anticorps IgM anti-rubéoliques (BIO-RAD)

Ratio	Résultat	Interprétation
> 1,00	Positif	Résultats à confirmer par un test quantitatif des IgG sur le même prélèvement. Evolution à suivre : nouvel examen sur un deuxième prélèvement recommandé 10 à 15 jours environ après le premier examen.
$0,80 < R \leq 1,00$	Douteux	Résultats à confirmer par un nouveau test 10 à 15 jours environ après le premier examen.
$\leq 0,80$	Négatif	Pas d'infection rubéolique récente probable

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

I-2-3-2-2- La technique du laboratoire HUMAN :

➤ Dosage des anticorps IgG et IgM

La recherche des anticorps IgG a été réalisée par le kit commercial Human de laboratoire HUMAN. Le dosage aussi est basé sur un test immuno-enzymatique sur phase solide (cupule de microplaque). La mise en œuvre du test comprend les étapes suivantes :

Phase1 :

- La dilution des échantillons au 1/101 (pour les IgM La dilution des sérums doit être suivie par incubation au moins 5min).
- Disposition du 100µl des contrôles en doubles :
 - * B1, C1 → pour contrôle négatif
 - * D1, E1 → pour contrôle positif

	1	2	11	12
A	Blanc	Ech4			
B	CN	Ech5			
C	CN				
D	CP				
E	CP				
F	Ech1				
G	Ech2				
H	Ech3				

- La première cupule est réservée pour le blanc, et les échantillons sont déposés à partir de la cupule F1.
- Incubation pendant 30min à 25°C, après la couverture de la cupule par un feuillet adhésif.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- Lavage en disposant 350µl par la solution du lavage après une dilution au 1/20 par l'eau bi distillée.

Phase2 :

- Disposition de 100µl du conjugué anti-IgG au niveau de toutes les cupules sauf A1 (réserver pour le blanc).
- Incubation pendant 30min à 25°C, après la couverture par un feuillet adhésif.
- Lavage par la disposition du 350 µl de la solution du lavage.

Phase3 :

- Disposition de 100µl de la solution de révélation enzymatique au niveau de toutes les cupules.
- Incubation pendant 15min à 25°C à l'abri de la lumière, après une couverture par le feuillet adhésif.

Phase4 :

- Disposition du 100µl de la solution STOP au niveau de toutes les cupules.
- Lecture à 450nm (sans dépasser 30 min).

➤ Interprétation des résultats

L'interprétation de la sérologie pour la détection des anticorps IgG et IgM a été effectuée selon les recommandations du fabricant. Elle est décrite dans les étapes suivantes : Selon le protocole du fabricant on doit calculer le seuil de positivité et de négativité afin d'interpréter les résultats. On calcul selon certaine critères:

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

**Tableau XII : Interprétation de la sérologie des anticorps IgG et IgM anti-rubéoliques
(HUMAN)**

POUR IgG	POUR IgM
la moyenne du contrôle négatif (MNC = A450(B1) + A450(C1)/2). La moyenne du contrôle normal (MCC = A450(D1) + A450(E1)/2) La moyenne du contrôle positif (MPC = A450(F1) + A450(G1)/2).	la moyenne du contrôle négatif (MNC = A450(B1) + A450(C1)/2). La moyenne du contrôle positif (MPC = A450(F1) + A450(G1)/2). La valeur seuil (VS) VS = MNC + (0,2 x MPC)
<p><i>Les critères à respecter :</i></p> <p>A1 < 0,150</p> <p>MNC ≤ MCC</p> <p>MPC ≥ 0,750</p> <p>MPC/MNC ≥ 2,5.</p>	<p><i>Les critères à respecter :</i></p> <p>A1 < 0,150</p> <p>MNC ≤ 0,250</p> <p>MPC ≥ 0,400</p> <p>MPC/MNC ≥ 3</p>
<p><i>Interprétation :</i></p> <p>Positif : A450 (patient) ≥ MCC + 15%.</p> <p>Négatif : A450 (patient) < MCC + 15%.</p>	<p><i>Interprétation :</i></p> <p>Positif : A450 (patient) ≥ VS + 15%.</p> <p>Négatif : A450 (patient) < VS - 15%.</p>
<p><i>La détermination quantitative :</i></p> <p>MCC : 15 UI/ml, MPC : 100 UI/ml.</p> <p>Si A450 des échantillons > MPC (100 UI/ml) → l'échantillon doit être rediluer puis on répète le dosage avant de donner un taux d'IgG pour le malade.</p>	

I-2-4-l'analyse des données:

L'analyse du nombre des cas collecté à permet de faire différentes répartition afin d'extraire toutes les relations entre les anticorps dosés qui font l'objet de cette étude et les différents paramètres (l'Age, Age de Grossesse,...). Cependant 3 grandes populations sont issues de la répartition immunologique des 697 cas et qui sont : la population immunisée, la population non immunisée et la population suspecte. Elles seront par la suite analysées séparément.

Le traitement des résultats est effectué à l'aide du logiciel informatique SPSS version 17 et l'analyse statistique est réalisée par le test χ^2 , pour déterminer l'association par paire entre la susceptibilité à l'infection et les autres paramètres (l'âge, l'âge de Grossesse....) sans tenir compte des cas indéterminés. La valeur $P < 0,05$ (qui représente le degré de signification) est considérée comme significative.

II- RESULTATS ET DISCUSSION :

II-1- RESULTATS :

La population des femmes ayant participées à l'enquête ont été réparties selon les variables d'étude :

- L'âge
- L'âge de grossesse
- La parité
- L'antécédent d'avortement
- La technique du prélèvement
- L'immunité

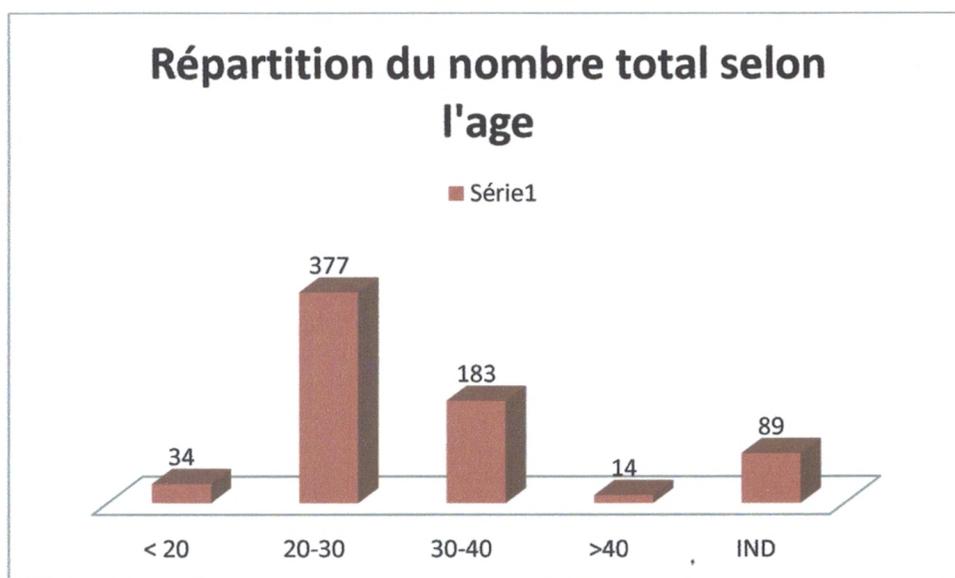
LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-1- Description Du nombre total des femmes enceintes ayant participées à l'enquête

II-1-1-1- Répartition du nombre selon l'âge :

Tableau1 :

Age	< 20	20-29	30-39	>40	IND	Total	Moyenne
Nbre	34	377	183	14	89	697	27,22
	(4,88%)	(54,09%)	(26,25%)	(2,00%)	(12,77%)		



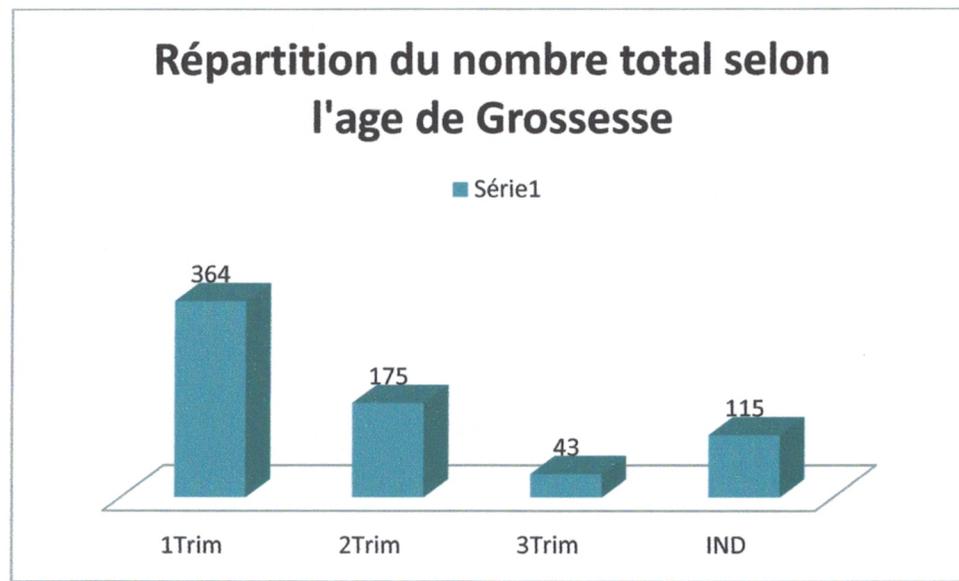
Les 697 cas ont été repartis en 4 classes, avec moyenne d'âge de $(27,22 \pm 5,679)$, l'âge minimal est 17 ans, alors que le maximal est de 52ans, on note que 12,77% (89 cas) sont indéterminées.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-1-2-Répartition du nombre selon l'âge de grossesse :

Tableau 2 :

L'âge de Gsse	1Trim	2Trim	3Trim	IND	Total
Nbre	364 (52,22%)	175 (25,11%)	43 (6,17%)	115 (16,50%)	697



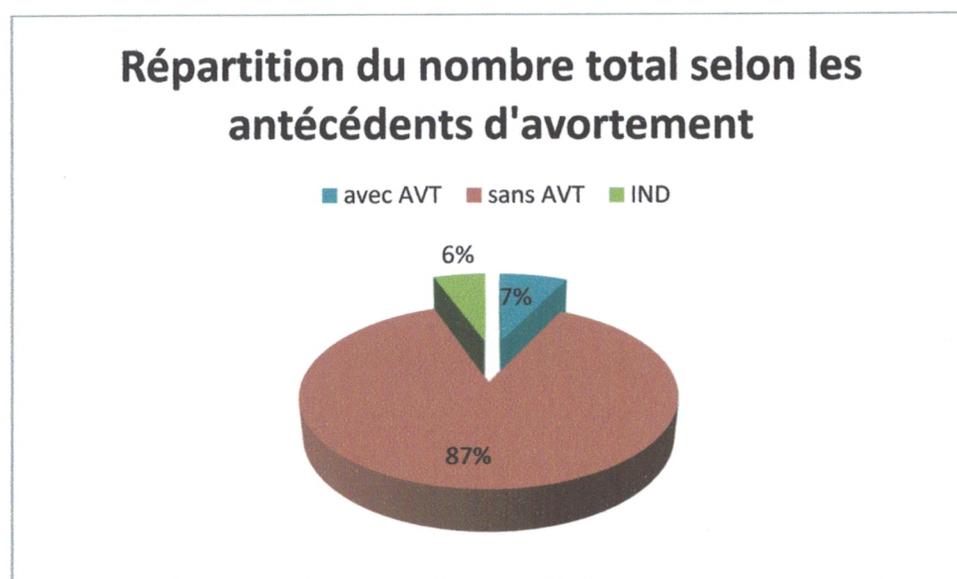
Plus de 52% des cas sont en 1^{er} Trimestre, le reste est répartie entre 2eme, 3eme Trimestre, ainsi les cas indéterminées qui présentent 16,50%.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-1-3-Répartition selon les antécédents d'avortement :

Tableau 3 :

	avec AVT	sans AVT	IND	Total
nbre	50 (7,17%)	609 (87,37%)	38 (5,46%)	697



87,37% n'ont pas d'antécédent d'avortement, et seulement 7,17% cas analysés qui ont une histoire d'avortement, ces cas sont répartis entre un seul Avortement jusqu'à 4 avortements selon le Tableau suivant :

Tableau 4 : Répartition selon le nombre des avortements :

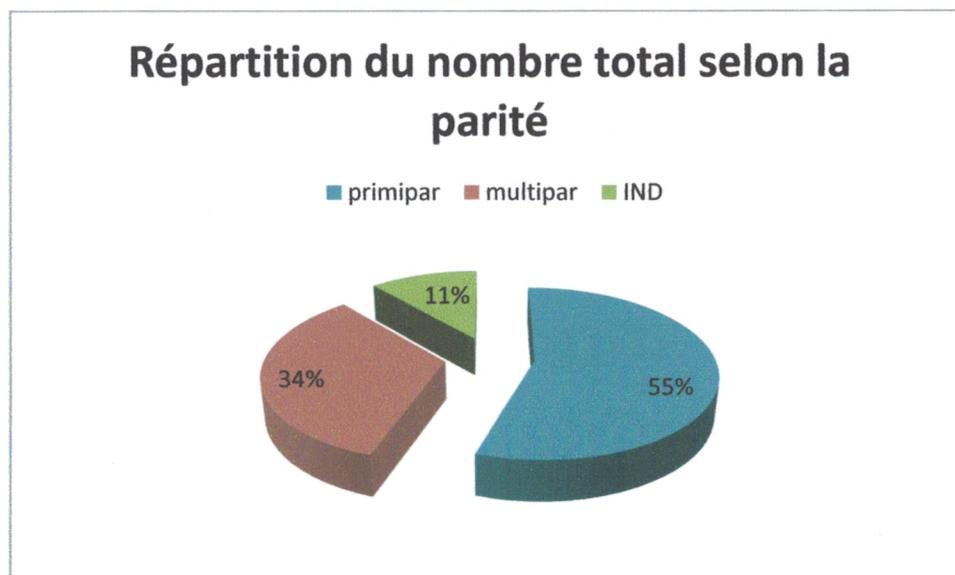
AVT	1AVT	2AVT	3AVT	4AVT	Total
Nombre	37	7	4	2	50

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-1-4-Répartition du nombre selon la parité :

Tableau 5 :

La parité	primipare	multipare	IND	Total
Nbre	384 (55,09%)	234(33,57%)	79(11,33%)	697



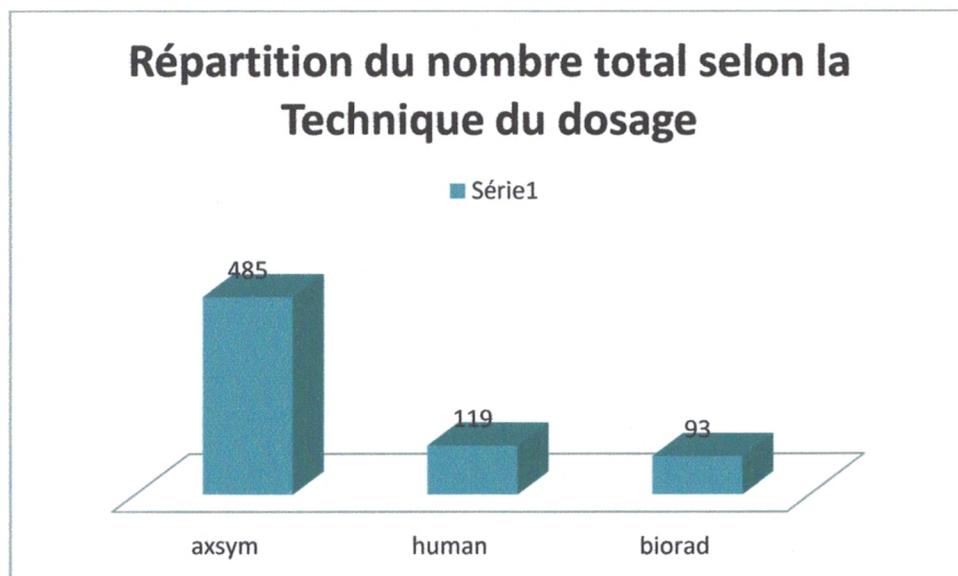
55,09% (384 /697) des femmes ayant subis le dosage IgG anti-rubéolique sont des primipares, alors que 33,57% (234/697) sont des multipares.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-1-5-Répartition du nombre selon la technique du dosage :

Tableau 6 :

Technique	axsym	human	biorad	total
Nombre	485(69,58%)	119(17,07%)	93(13,34%)	697



69,58% des sérums ont bénéficiés d'un dosage par l'automate, et le dosage manuel présente 17,07% et 13,34% répartie respectivement entre les deux techniques Human et Biorad.

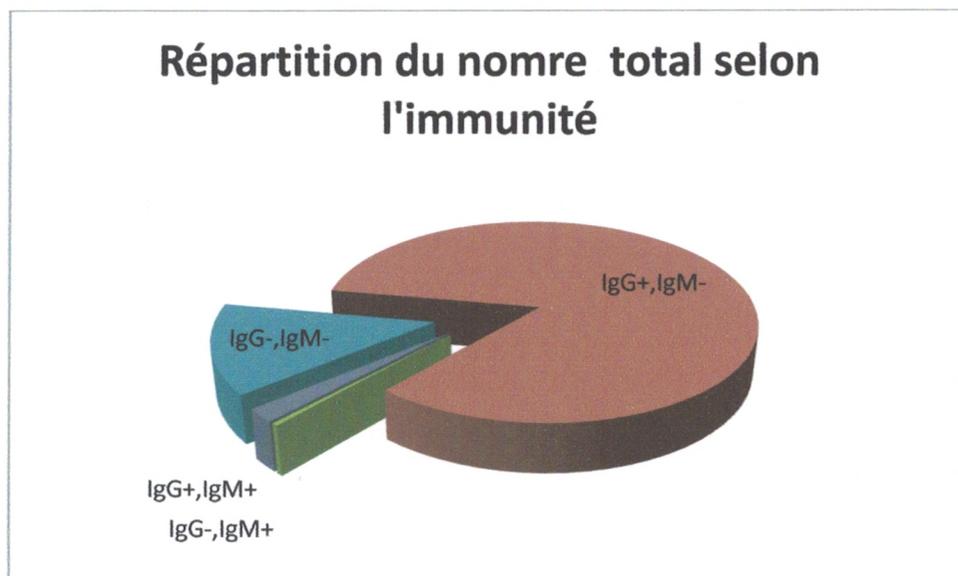
LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-1-6- Répartition du nombre selon l'immunité :

Tableau 7 :

	IgM-	IgM+	Total
IgG-	97	3	100
IgG+	583	14	597
Total	680	17	697

Statut immunitaire	Population non immunisée	Population immunisée	Population suspecte	
	IgG-,IgM-	IgG+, IgM-	IgG-, IgM+	IgG+, IgM+
Nbre des cas	97(13,92%)	583(83,64%)	3(0,43%)	14(2,01%)



La détermination du statut immunitaire des 697 femmes enceintes a produit 3 grandes populations : Immunisée 83,64% (583/697), non Immunisée 13,92% (97/697) et la population d'une primo-infection probable 2,44% (17/697).

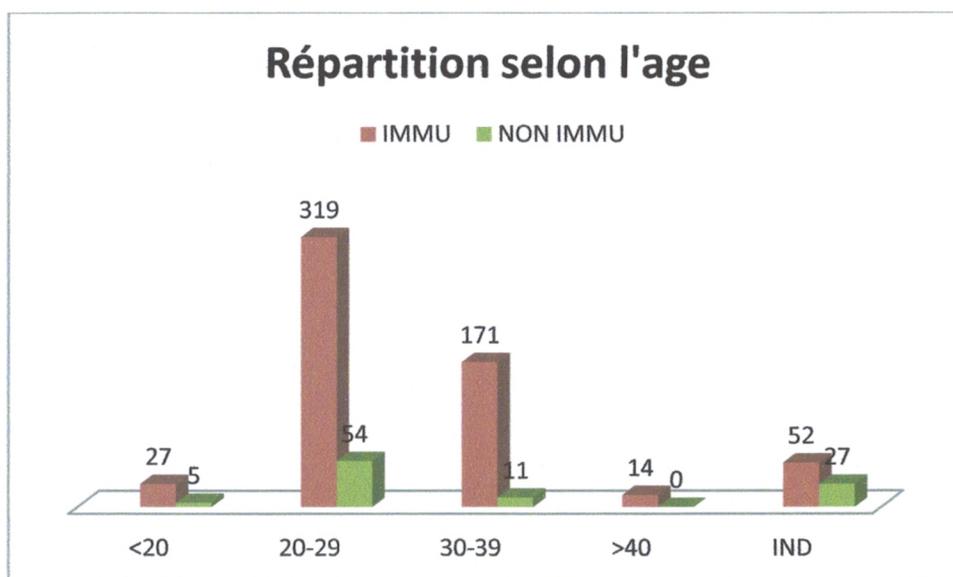
LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-2- Prévalence De La Population Immunisées Et Non Immunisées Contre La Rubéole :

II-1-2-1- Répartition du nombre selon l'âge :

Tableau 1 :

Age	<20	20-29	30-39	>40	IND	Total	Moyenne
P.Imm	27 (46,3%)	319 (54,72%)	171 (29,33%)	14 (2,40%)	52 (8,92%)	583	27,48
P.Non Immu	5(5,15%)	54(55,67%)	11(11,34%)	0	27(27,83%)	97	25,68



La population immunisée présente 583 femmes avec moyenne d'âge de (27,48±4,65).

Dans la population non immunisée (n=97) la moyenne d'âge est de 25,68 ans.

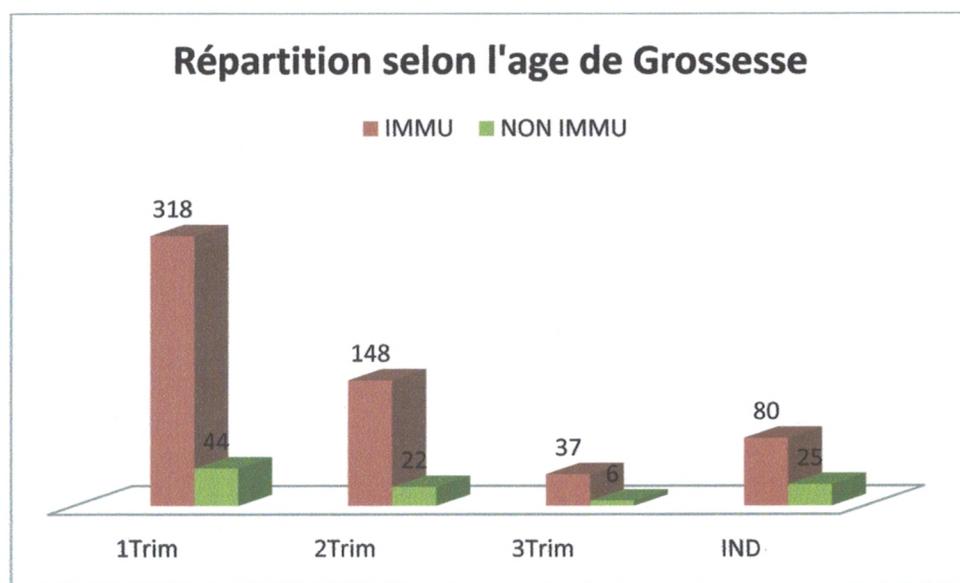
On remarque que les deux populations sont jeunes puisque la classe d'âge [20-29] prédomine sur les autres, et elle est la plus exposée au danger de contagion pour les non immunisées.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-2-2-Répartition du nombre selon l'âge de grossesse

Tableau 2 :

	1Trim	2Trim	3Trim	IND	Total
P.IMMU	318 (54,54%)	148 (25,38%)	37 (6,35%)	80 (13,72%)	583
P.NON IMMU	44 (45,36%)	22 (21,65%)	6 (6,18%)	25 (25,77%)	97



Pour les deux populations, la plus grande proportion des femmes ont fait leurs dosage IgG anti-rubéolique au premier Trimestre (54,54% vs 45,36%).

Il faut signaler que ces tests représentent le premier dosage car il n'existe aucun prélèvement dans les mois précédents concernant ces patientes.

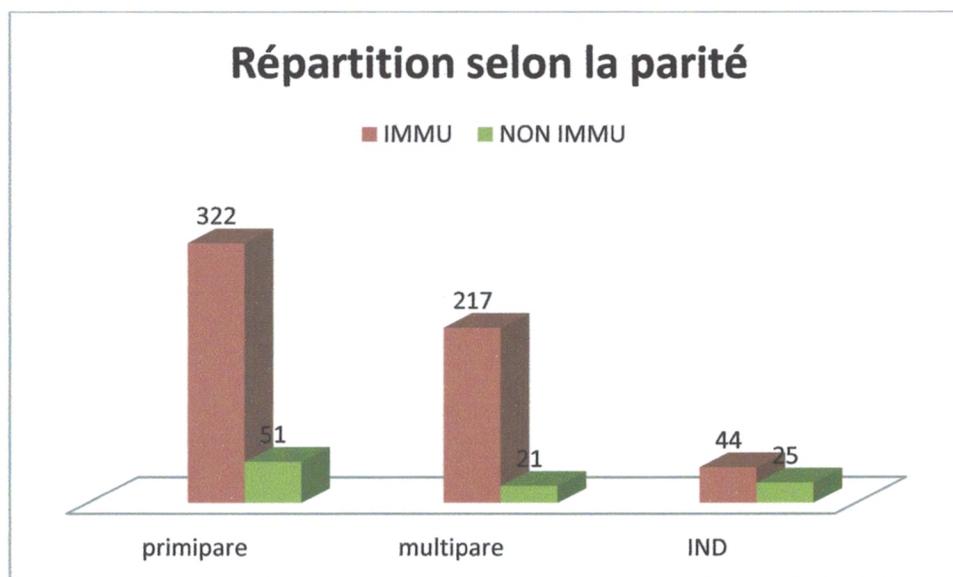
On remarque qu'il existe 6 femmes au 3^{ème} trimestre et ne sont pas encore immunisées contre la rubéole.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-2-3- Répartition du nombre selon la parité

Tableau 3 :

La parité	primipare	multipare	IND	Total
P.IMMU	322(55,23%)	217(37,09%)	44(7,52%)	585
P.NON IMMU	51(52,58%)	21(21,65%)	25(25,77%)	97



La méconnaissance du statut immunitaire chez les femmes multipares immunisées est de 37,09% contre 21,65% chez les femmes multipares non immunisées.

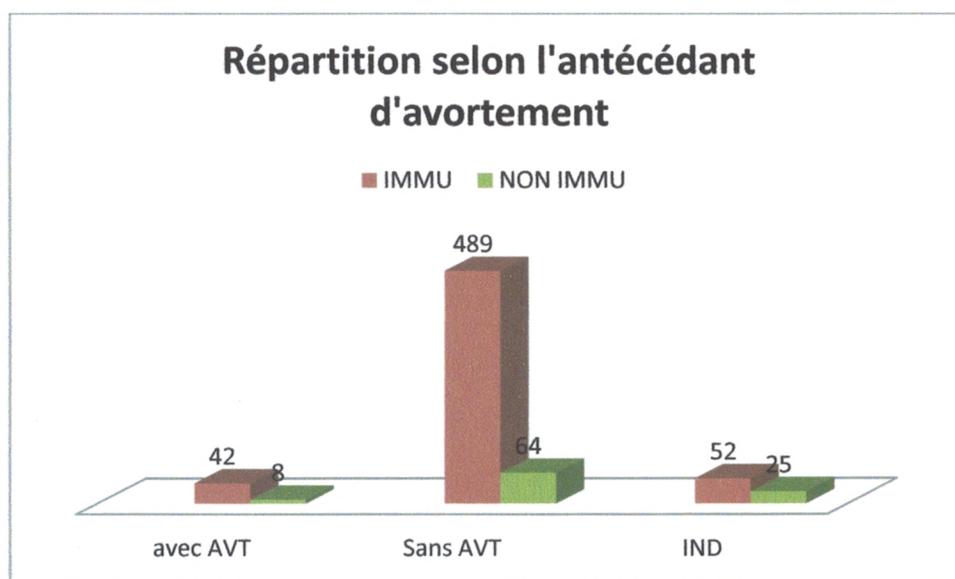
Chez les primipares, 55,23% sont immunisées contre 52,58% non immunisées.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-2-4- Répartition du nombre selon l'antécédent d'avortement

Tableau 4 :

	Avec AVT	Sans AVT	IND	Total
P.IMMU	42(7,20%)	489(83,88%)	52(8,92%)	583
P.NON IMMU	8(8,24%)	64(65,98%)	25(25,77%)	97



7,20% des femmes immunisées ont des antécédents d'avortement, alors que 83,88% n'en présentent pas.

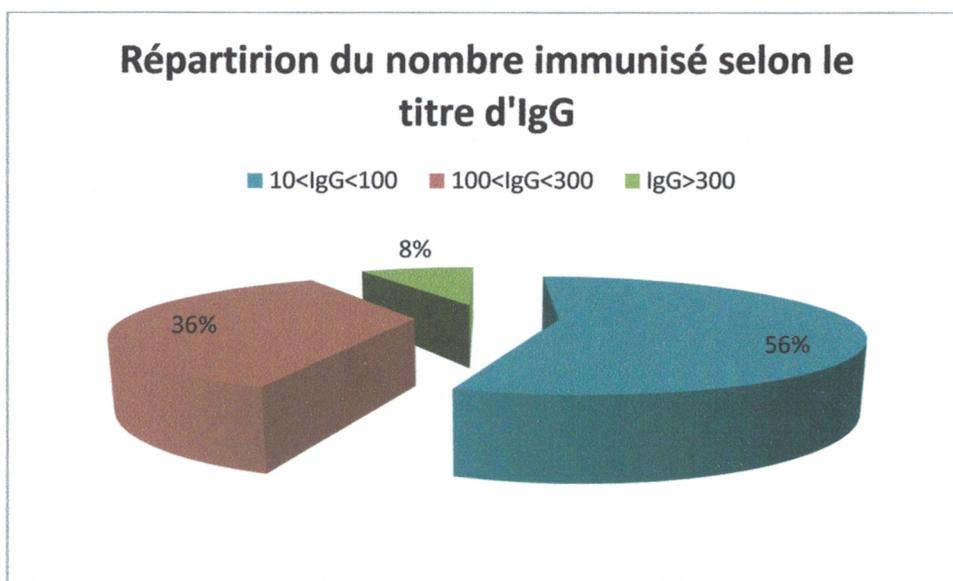
L'antécédent d'avortement chez les femmes non immunisées présente 8,24%.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-2-5- Répartition du nombre immunisé selon le titre IgG

Tableau 5 :

IgG	10<IgG<100	100<IgG<300	IgG>300	Total
nbre .Immu	323(47,5%)	212(31,18%)	48(7,06%)	583



Le titre > 10UI/ml et qui représente la population immunisée est répartie en 3 classes :

On remarque que le taux des femmes ayant des valeurs du titre d'anticorps entre 10UI/ml et 100UI/ml est élevé par rapport aux autres classes (47,5%).

Le taux >300UI/ml présente des cas immunisées avec un niveau résiduel d'IgG très élevé car il existe des cas dont le taux dépasse 1000 UI/ml

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-3- Etude de la population suspect IgG+, IgM+ / IgG-, IgM+

Cette tranche de la population représente 17 cas et qui peuvent présenter une primo-infection probable, ils sont répartis comme suit :

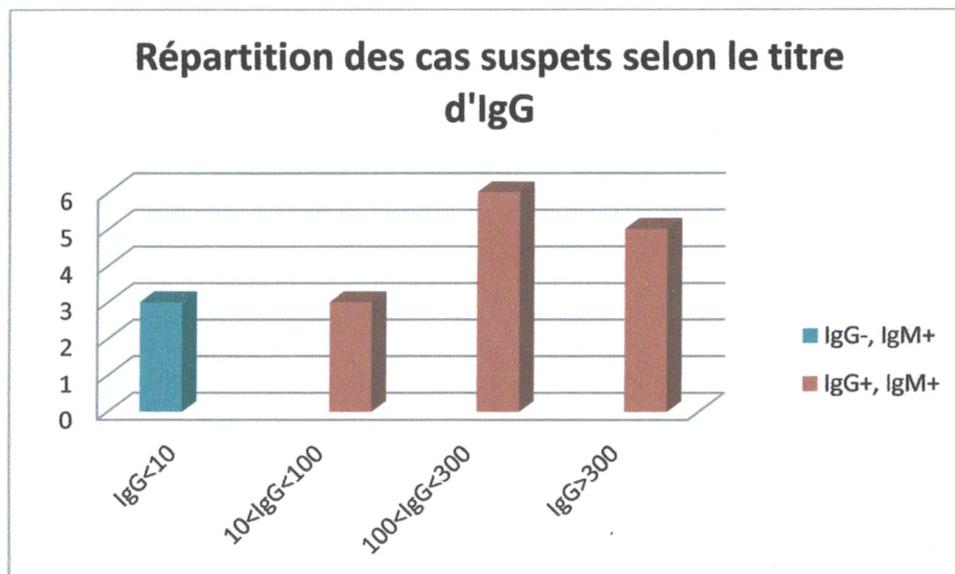
3 cas pour (IgG-, IgM+) et 14 cas pour (IgG+, IgM+).

Ces cas, seront analysés comme suit :

II-1-3-1- Répartition des cas suspects selon le titre IgG

Tableau 1 :

IgG	IgG<10	10<IgG<100	100<IgG<300	IgG>300	Total
IgG-, IgM+	3(17,65%)				3
IgG+, IgM+		3(17,65%)	6(35,30%)	5(29,41%)	14
Total	3(17,65%)	3(17,65%)	6(35,30%)	5(29,41%)	17



Les résultats sont issus d'un seul prélèvement, et ce dernier est insuffisant pour une détermination correcte du statut immunitaire. L'observation globale des résultats montrent que :

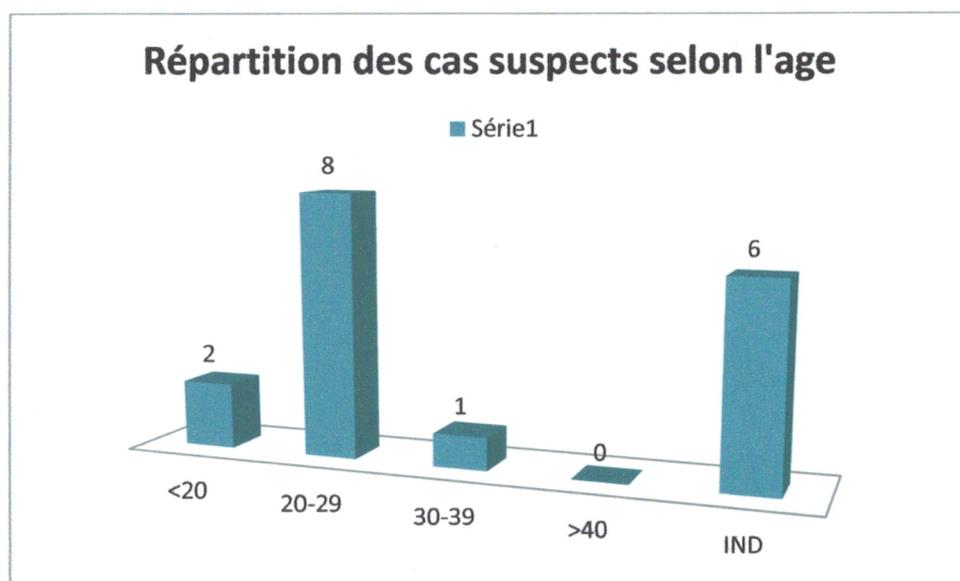
LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

- Les 3 cas dont les IgG apparaissent négatifs peuvent appartenir à la période qui précède l'apparition des IgG positifs, cette hypothèse peut être exclue devant une stimulation polyclonale ou réaction croisée avec les facteurs rhumatoïdes pour IgM.
- On ne peut pas distinguer entre une infection rubéolique en cours et une stimulation polyclonale pour les 9 cas dont les IgG sont supérieur à 10UI/ml et inférieur à 300UI/ml, car on ne peut pas confirmer la stabilité du taux d'IgG pour dire que c'est une stimulation polyclonale, ou prouver leurs doublements au cours d'une primo-infection.
- le taux supérieur à 300UI/ml présente 2 possibilités : la 1^{ère} peut être due à une ascension des IgG, donc on est devant une infection en cours. La 2^{ème} due à un taux résiduel d'une infection rubéolique récente avec IgM positifs issus d'une réaction croisée avec les facteurs rhumatoïdes en cas de maladie de système par exemple.

II-1-3-2- Répartition des cas suspects selon l'âge

Tableau 2 :

L'âge	<20	20-29	30-39	>40	IND	Total
Nbre	2	8(47,06%)	1	0	6(35,29%)	17



LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

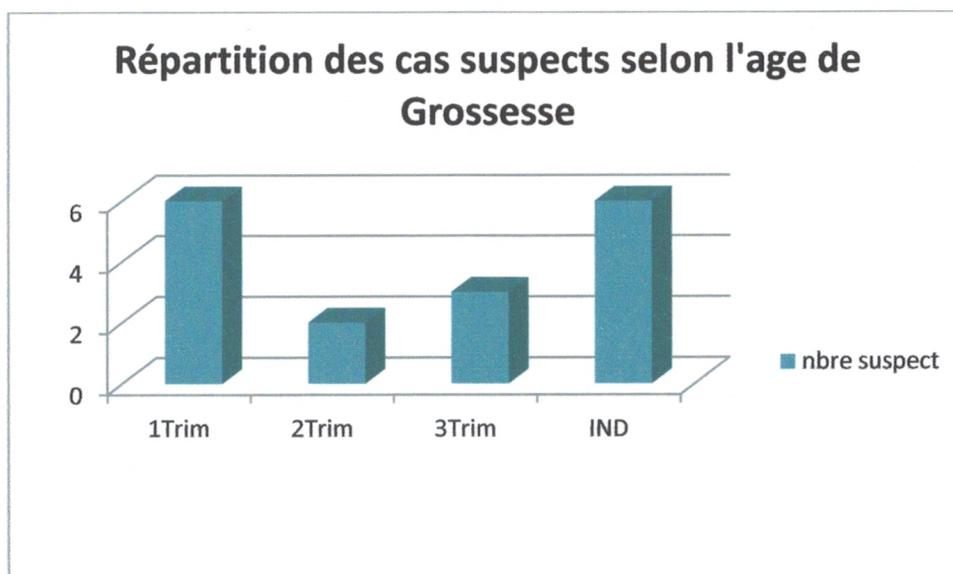
Cette population présente un moyenne d'âge de $(22,12 \pm 4,549)$, avec un âge minimal de 17 ans et maximal de 30ans.

L'analyse montre que la tranche d'âge >40 ans n'est représentée par aucun cas par contre les autres tranches d'âge sont toutes touchées et surtout la tranche 20-29 ans avec 47,06%. Il faut signaler que les cas d'âge inconnu représentent 35,29%.

II-1-3-3- Répartition des cas suspects selon l'âge de grossesse

Tableau 3:

L'age de G ^{sse}	1Trim	2Trim	3Trim	IND	Total
Nbre	6(35,30%)	2(11,76%)	3(17,65%)	6(35,30%)	17



Sans tenir compte des cas dont l'âge de grossesse est inconnus on remarque que malheureusement 35,30% des cas probables sont au premier trimestre de grossesse, la situation nécessite une confirmation, puis une prise en charge des cas confirmés.

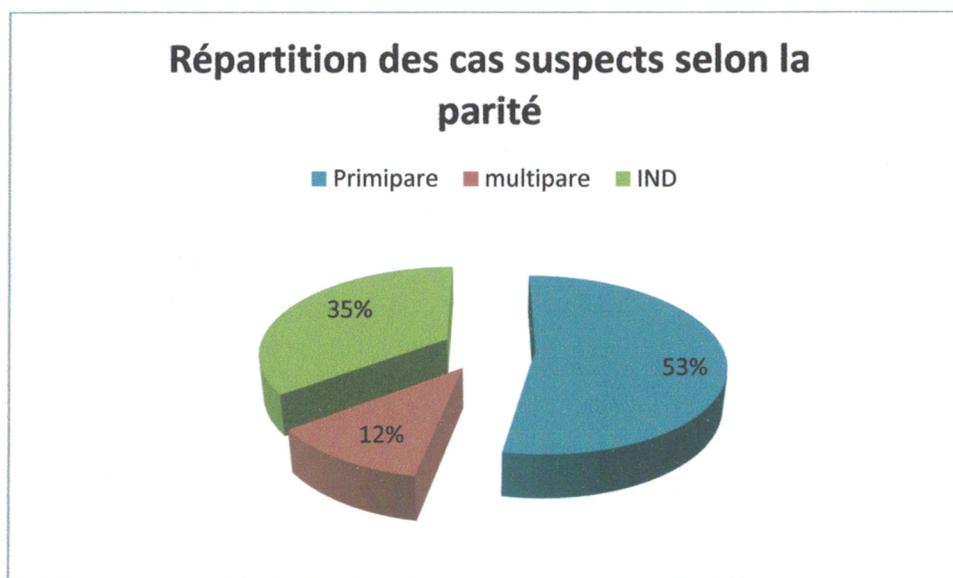
LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Les femmes en deuxième et troisième trimestre qui représentent (respectivement 11,76% et 17,65%) ne sont pas hors du danger, ces cas nécessitent aussi une confirmation et une prise en charge.

II-1-3-5- Répartition des cas suspects selon la parité

Tableau 4 :

La parité	primipare	multipare	IND	Total
nbre	9(52,94%)	2(11,76%)	6(35,29%)	17



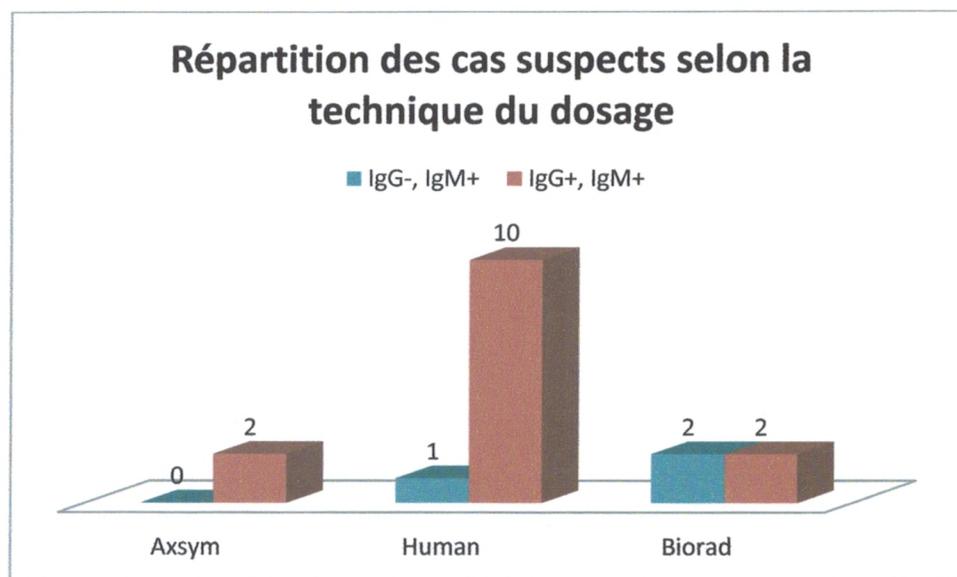
On remarque que 52,94% des cas probables sont des primipares, les multipares représentent 11,76%.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-1-3-5- Répartition des cas suspects selon la technique du dosage

Tableau 5 :

	Axsym	Human	Biorad	Total
IgG-, IgM+	0	1	2	3
IgG+, IgM+	2	10	2	14
Total	2(11,76%)	11(64,70%)	4(23,53%)	17



Sur les 17 cas probables, on a constaté que le taux le plus élevé a été détecté par la technique manuelle du laboratoire Human avec 64,70%, et le taux le plus bas a été révélé par la technique automatisée Axsym avec 11,76%.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

II-2- L'ANALYSE DES RESULTATS PAR LE TEST DU Chi Deux (χ^2):

II-2-1-association l'Age - IgG

Tableau croisé 1 :

Age	Nbre des tests	IgG+	IgG-	% de la séropositivité
<20	34	29	5	85,29%
20-29	377	324	53	85,94%
30-39	183	172	11	93,99%
>40	14	14	0	100%
Total	608	539	69	

$P = 0,018$ (N.S)

L'analyse statistique des données par test de χ^2 montrent que les résultats de séropositivité chez les femmes testées est de 83,64%. En ce qui concerne les groupes d'âge, les résultats montrent que le taux de séropositivité IgG anti-rubéole est de 100 % pour la tranche d'âge 40ans et plus, tandis que le taux le plus bas était parmi les femmes âgées de moins de 20ans (85,29%).

Cette différence était statistiquement significative ($P < 0,05$) (Tableau croisé), donc on peut dire qu'il y a une association entre la séropositivité et l'âge de la femme enceinte.

II-2-2-association l'Age de Grossesse -IgG

Tableau croisé 2 :

Age de Gsse	Nbre des tests	IgG+	IgG-	% de la séropositivité
1Tri	368	325	43	88,31%
2eme	172	149	23	86,63%
3eme	42	37	5	88,09%
Total	582	511	71	

$P = 0,854$ (N.S)

La répartition des taux de séropositivité IgG anti-rubéole selon l'âge de Grossesse a révélé que le taux le plus élevé était chez les femmes en 1^{er} Trimestre (88,31%) et cela est un

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

bon signe qui reflète que les femmes sont protégées contre l'infection, puisque la fréquence de celle-ci et de la malformation causées chez les séronégatives est très élevée aux alentours de 90% dans le 1^{er} Trimestre. (32). Par ailleurs aucune différence statistiquement significative n'est observée ($P > 0,05$) dans les séropositivités des femmes testées. (Tableau croisé)

II-2-3- association la parité –IgG

Tableau croisé 3 :

Nbre de Gsse	Nbre des tests	IgG+	IgG-	% de la séropositivité
Primipare	240	219	21	91,25%
Multipare	378	328	50	86,77%
Total	618	547	70	

$P = 0,089(N.S)$

Bien que le taux de séropositivité IgG anti-rubéole était plus élevé chez les primipares par rapport aux multipares (91,25% vs 86,77%). Cependant, la différence n'a pas atteint le niveau de signification statistique ($P > 0,05$) (Tableau croisé)

II-2-4-association nombre d'avortement–IgG

Tableau croisé 4 :

Nbre d'AVT	Nbre des tests	IgG+	IgG-	% de la séropositivité
Avec AVT	50	42	8	84%
Sans AVT	647	555	92	85,78%
Total	697	597	100	

$P = 0,729 (N.S)$

L'association entre l'antécédent d'avortement et la séropositivité par le test du χ^2 a été jugée insignifiante vis-à-vis la rubéole. ($P > 0,05$) (Tableau croisé)

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Les résultats de la séronégativité montrent que la plus part des femmes séronégatives étaient âgées de moins de 20 ans avec un taux de **14,70 %**, alors qu'aucune femme de plus 40ans ne présente une séronégativité IgG anti-rubéole, et cela nous conduit à dire que ces femmes ont déjà contracté le virus, contrairement aux femmes jeunes.

Aucune information ne permet d'expliquer les situations de ces femmes et répondre aux questions suivantes:

- ces femmes ont elles déjà fait un dosage des IgG anti-rubéole auparavant ?
- si la réponse est oui, les précédents dosages sont ils enregistrés dans des registres pour un suivi convenable pour les patientes ?

Les cas présentant une infection probable (IgG+, IgM+) et (IgG-, IgM+) sont au nombre de 17 cas. La répartition des cas suspects selon l'âge montre que la séropositivité IgM anti-rubéole est inversement proportionnelle à l'âge, elle est plus élevée chez les femmes de moins de 20ans (5,88%), et nulle parmi les femmes de plus de 40ans (0%).

Les résultats de la répartition de la séropositivité IgM anti-rubéole selon la technique du dosage montrent que le nombre de prélèvements suspects ont été analysés manuellement (human et Biorad), contrairement à l'automate (0,4%).

II-3- LA DISCUSSION

Tout d'abord il faut signaler deux points de vue concernant la détermination du statut immunitaire chez la femme enceinte par les cliniciens et gynécologues.

- ✚ Le premier avis, suggèrent que uniquement la recherche des IgG spécifiques dans le cadre du dépistage systématique en début de grossesse est nécessaire, alors que la recherche des IgM, est écarté sauf dans les cas de : comptage, d'éruption ou d'une séroconversion, et cela dans le but de faciliter l'interprétation.
- ✚ Le second avis, favorise un double dosage en même temps – comme le cas dans notre étude- afin d'établir un diagnostic efficace, cela permet de réduire le temps et aide à confirmer la présence de l'infection rubéolique de la femme enceinte et donc le risque du syndrome de rubéole congénitale pour le fœtus.

Les premières données sur le statut immunitaire vis-à-vis la rubéole, rapportent que **83,64%** (583/697) sont immunisées et on remarque qu'il a plus de 40 cas qui ont une sérologie supérieure à 300 UI/ml, cette élévation du titre des anticorps peut être décrite chez les sujets préalablement immunisées lors d'une infection que lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire, seulement nous pouvant pas parler d'une réinfection que s'il existe en plus une notion de contagé. (36)

On constate que le taux de séropositivité varie entre les femmes immunisées et cela est dû à la variabilité individuelle entre ces femmes

L'existence de la majeure partie des femmes en premier Trimestre nous conduise à rappeler la relation entre l'âge gestationnel avec le risque d'infection, ainsi qu'à la sévérité de l'atteinte fœtale d'où la nécessité de la détermination du statut immunitaire chez les séronégatives.

L'estimation de la susceptibilité à l'infection par une comparaison par paire des paramètres étudiés nous a conduit qu'on peut estimer la séropositivité à partir de l'âge de la patiente et c'est la seule association significative.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

En ce qui concerne l'origine de cette infection elle est sûrement infectieuse c.à.d. d'origine naturelle puisque le vaccin contre la rubéole n'est pas encore recommandé dans l'Algérie.

En comparant notre étude avec celle réalisée à la région de Constantine qui a abouti à **83,46% (29)** des femmes séropositives, cette étude est la seule au niveau national, en l'absence de toutes autres sources qui traitent ce sujet.

Cette similitude des résultats a été constatée dans 2 autres études faites au Maroc, la première a réalisé un dosage de 967 femmes en âge de procréer pour la recherche des IgG spécifiques de la rubéole chez les femmes âgées de 15 à 39 ans **(3)** et qui a abouti à **83,35%** des femmes séropositives, la deuxième étude a réalisé un dosage du même nombre de femmes à l'âge de procréer et qui a abouti à **83,50%**.

D'autres études menées dans nombreux pays ont confirmé nos résultats avec des **séroprévalences** de 80 % à plus de 96%, par exemple :

- ❖ un taux de 79,7 % selon une étude faite dans la région de Sousse – Tunisie- **(4)**
- ❖ un taux de 96,2% à Shiraz – République islamique d'Iran- **(5)**
- ❖ un taux de 90,1% au Sénégal **(6)**
- ❖ un taux de 89,1% à Diyala en Iraq **(7)**
- ❖ un taux de 95% dans la Chine **(8)**

Le taux de séronégativité globale chez les femmes qui font l'objet de cette étude est de **13,92%**, donc elles ne sont pas immunisées contre cette infection rubéoleuse. Les femmes les plus jeunes présentent une grande susceptibilité à l'infection par 14,70% que les plus âgées.

On comparant nos résultats de séronégativité (13,92%) avec celle de Shiraz, Sénégal, Iraq et la Chine on remarque que ce taux est supérieure. par contre il est inférieure à celle de la Tunisie qui présente 24,6% (29) des femmes séronégatives, et aussi à celle du Maroc qui présente **17,5%** des femmes susceptibles à l'infection par le virus.

LA RUBÈOLE : la prévalence chez la femme enceinte

Dans les pays industrialisés le taux global de séronégativité est de **2-3%** en Europe **(9)**

En France ; et selon les données fournies par le réseau de laboratoires Rénarub en 2011 et qui sont publiés en 2013 **(10)** ce réseau a recensé :

- 140 cas notifiés par les laboratoires pour des IgM+ en 2011 ;
- le nombre d'infection rubéoleuses maternelles est de 8 cas ,5 cas entre eux sont certaines et les 3 autres sont probables.
- Le nombre d'infection congénitale est de 2 cas.

La différence significative dans l'état immunitaire de la rubéole dans les pays développés pourrait être expliquée par la disponibilité, l'acceptabilité et la bonne infrastructure de soins de santé.

En ce qui concerne le dosage des IgM pour cette population les résultats rapportent que **2,44%** sont séropositifs, elle englobe 17 cas (2,44%), dont 3 cas ont la sérologie des IgG négative, ces cas peut être qu'elles sont prélevés précoce avant l'apparition des IgG, donc elles vont subi une séroconversion après 15jours, ou la séronégativité des IgG persiste et cela peut expliquer une stimulation polyclonale non spécifique. Le taux trouvé est supérieure à celle trouvé au Constantine et qui présente 1% **(8)**.

Dans ce cas il faut rappeler que les IgM spécifiques peuvent être détectées, non seulement lors d'une primo-infection récente, mais également lors d'une réinfection (une situation très exceptionnelle), ou encore à cause de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire, et aussi lors d'une réaction croisée avec les facteurs rhumatoïdes en cas de maladie de système.

En raison de ces différentes situations au cours desquelles les IgM peuvent être détectées, le recoure à des tests complémentaires comme le dosage de l'avidité des IgG est indispensable pour confirmer ou infirmer un diagnostic d'infection récente. L'utilisation de cette technique repose sur le fait que l'avidité mature avec le temps après le début de l'infection. Ainsi, une avidité faible des IgG rubéoliques évoque une infection récente, tandis qu'une avidité élevée permet d'exclure une primo-infection récente.

LA RUBÉOLE : la prévalence chez la femme enceinte

En plus il est recommandé pour ces cas une surveillance médicale par des échographies, dosages biologiques... contre le risque du syndrome de la rubéole congénitale qui peut avoir des conséquences très graves chez le fœtus.

Les résultats de la répartition de la séropositivité IgM anti-rubéole selon la technique du dosage montrent que le taux le plus élevé a été testé manuellement précisément par la technique Human 64,70% (11/17)

Plusieurs facteurs peuvent être responsables de ces résultats :

- Le rapprochement du taux des IgM de la valeur seuil et qui peut être rapporté comme positif, -les erreurs inattendu et accidentels durant la manipulation,
- le protocole du dosage du laboratoire Human qui précise de calculer la valeur seuil à chaque manipulation, et la valeur du 15% qui doit être soit ajoutée à la valeur seuil soit soustraite d'elle.

A la fin nos résultats mettent en évidence la nécessité de savoir le statut immunitaire de la femme contre la rubéole avant qu'elle soit enceinte au mieux en pré-nuptial

III- CONCLUSION :

La rubéole est une affection virale, endémo épidémique, contagieuse et immunisante essentiellement infantile et habituellement bénigne dans ses manifestations cliniques, mais grave chez la femme enceinte, au cours des 3 à 4 premiers mois de grossesse, par la fréquence des embryopathies qu'elle entraîne.

Afin de déterminer le statut immunitaire des femmes enceintes vis-à-vis de la rubéole, dans la région de Tlemcen, 697 échantillons ont été testés pour rechercher les immunoglobulines IgG spécifiques du virus de la rubéole. **83,64%** des femmes était séropositives (IgG+), et **12,92%** avaient une grande susceptibilité à l'infection par le virus de la rubéole, et donc le risque d'une primo-infection existe toujours. Par ailleurs il existe une relation entre le statut sérologique et l'âge de la femme enceinte par contre aucune relation significative n'a été signalé entre les autres paramètres étudiés et la séropositivité.

En ce qui concerne le dosage des IgM , les résultats rapportent que **2,44%** sont séropositifs, donc il y a un risque d'avoir des cas d'infection rubéolique en cours.

Selon l'OMS, la **rubéole** congénitale attendrait plus de 100 000 bébés par an dans les pays en voie de développement. En 2012 L'OMS a annoncé un plan de lutte mondial contre la rougeole et la **rubéole** pour diminuer considérablement les décès liés à ces deux pathologies par amélioration de la couverture vaccinale et de la prise en charge de la **rubéole** et de la rougeole.

Concernant la vaccination en Algérie, un nouveau calendrier vaccinal est en préparation par un comité d'experts nationaux du domaine en collaboration avec le département de l'organisation mondiale de la santé (OMS), qui va permettre d'introduire quatre vaccins y compris le vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR).

Cette étape permet d'installer un suivi proprement dit pour cette maladie à l'échelle nationale et une meilleure élaboration des stratégies préventives.

Référence Bibliographique

- 1 Maurin, Jacque.** les togaviridés: le virus de la rubéole. *Virologie médicale*. Paris : Flammarion Medecine- Science, 1985
- 2 Jean-marie, Jean- claude nicolas, Henri agut.** le virus de la rubéole. *Virologie*. Paris : Flammarion Médecine- Scince, 1985.
- 3 Nissan, Xiavier.** Etude des Mécanisme Moléculaires et cellulaire de l'engagement épidémique des cellules souches pluripotentes humaine.
- 4 BestJM.** Rubella. *Seminaire in fetal et Neonatal Medecine*. 2007;12:182-92.
- 5 Jarour N, Hayajneh W A, Balbeesi A, Otoom H, Al-Shurman A, Kharabsheh S.** Seroprevalence of rubella among Jordanian women of childbearing age. *Vaccine* 2007; 25: 3615–8.
- 6 Tseng H-F, Chang C-K, Tan H-F, Yang S-E, Chang H-W.** Seroepidemiology study of rubella antibodies among pregnant women from seven Asian countries: Evaluation of the rubella vaccination program in Taiwan. *Vaccine* 2006; 24: 5772–7.
- 7 H., Caïdi.** Sérologie et caractérisation moléculaire des souches de la rubéole au Maroc et identification du nouveau génotype 1g en Afrique Thèse Doctorat Biologie, Rabat; 2007, n° 2381, 185 pages.
- 8 Fassotte R, Jost I.** *Etude comparative d'une nouvelle trousse de dosage des IgM anti-rubéoliques par technique MEIA (AxSYM, Abbott) vis-à-vis de la technique Vidas (BioMérieux) et Enzygnost (Behring).* *Immunoanal Biol Spéc* 1998; 13: 298-300.
- 9 Spadaccini A, Virnik K, Ni Y, Prutzman K, Berkower I.** Stable expression of a foreign protein by a replication-competent rubella viral vector. *Vaccine* 2010; 28: 1181–7.
- 10 Waxham MN, Wolinsky JS.** Detailed immunologic analysis of the structural polypeptides of rubella virus using monoclonal antibodies. *Virology* . 1985;143:153–65.

- 11 **OMS.** standardisation of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2004.
- 12 **Guillet, M.** Rubéole congénitale en 2010 et vaccination. . *Antibiotiques (2010) 12*, 171-180.
- 13 **De Santis M, Cavaliere A F, Straface G, Caruso A.** Rubella infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology 2006; 21*: 390–8.
- 14 **KAFANDO, Barkwendé Edwige.** Séroprévalence de la rubéole chez les enfants infirmes moteurs cérébraux. POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE. 2011.
- 15 **ARDOIN, PIERRE.** Virus et diagnostic virologique. [auteur du livre] P.ARDON. Paris : MALOINE S.A. Editeur 1983, 1983.
- 16 **L., Grangeot-Keros.** Mesure de l'avidité des immunoglobulines G : techniques, intérêt et limites. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie 90-55-0066*, 2011.
- 17 **Épidémiologie et prophylaxie de la rubéole** Faculté de Médecine de Tunis Année scolaire 2009-2010 DCEM3 Médecine préventive
- 18 **M.Dugue-Marechaud, A.Beby-Defaux, F.Pierre.** Rubéole. [auteur du livre] René Gabriel. *Infection virales en obstétrique*. Paris : MASSON, 2001.
- 19 **(CIQ), Comité sur l'immunité du Québec.** Preuve de l'immunité de la femme enceinte contre la rubéole: sérologie et vaccination.
- 20 **Dewilis Anny.** Le virus de la rubéole laboratoire de virologie CHU de Lille Faculté de Médecine de Lille.
- 21 **Cutts F T, Best J M, Siqueira M M, Engstrom K, Robertson S E.** Directives concernant la surveillance du syndrome de rubéole congénitale et de la rubéole, Version pour les essais de terrain, mai 1999. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9935.pdf>, . consulté le 18 février 2011.

- 22 al., Janta D et.** Ongoing rubella outbreak among adolescents in Salaj, Romania,.,
September 2011-January 2012. *Euro Surveill*, 2012; 17(7):pii=20089. Disponible à
l'adresse: [http:// www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20089](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20089), consulté
en octobre 2013.
- 23 Robertson S, F.D.** Rubella and congenital rubella syndrome . *Rev Panam pp.* 306-15.
- 24 J., Dammeyer.** Congenital rubella syndrome and delayed manifestations. *International
Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2010; 74: 1067–70.
- 25 Parent du Châtelet I., Bouraoui L., Grangeot-Keros L., Six C., Lévy-Bruhl D.**
Bilan de dix années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le
réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006. *Bull Epidemiol Hebd*
2008 ; n° 14-15 : p. 102-106.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/14_15/beh_14_15_2008.pdf
- 26 Best JM, S. O’Shea, G. Tipples et coll.** « Interpretation of rubella serology in pregnancy
– pitfalls and problems », *Br Med J*, vol. 325, no 7356, p. 147-148, 2002.
- 27 WHO.** Reporting of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunization
strategies, surveillance needs. Available
on:<http://www.vaccines.who.int/vaccinesdocuments/>. Geneva, : s.n., 12–14 January
2000.
- 28 A.Habzi, S.Benomar .** La rubéole congénitale. . *Médecine du Maghreb.* s.l. : édition
électronique, octobre 2005. n°130.
- 29 M., Camelia.** Etude préliminaire de la sérologie de la rubéole au niveau de constantine et
ses environs [Mémoire du diplôme de magister.option: Technologie des exploration
biochimique] Université Mentouri Constantine. Faculté des sciences de la Nature et de la
Vie.
- 30 Sharon Bloom, Ahmed Rguig, Amina Berraho, Layla Zniber, Naima Bouazzaoui,
Khalid Zaghoul, Susan Reef, Ahmed Zidouh,Mark Papania, Jane Seward.**

Congenital rubella syndrome burden in Morocco:a rapid retrospective assessment . *Lancet* 2005; 365: 135–41.

- 31 **Miller E, Cradock-Watson JE, Pollack TM.** Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781–4.
- 32 **Lee JY, Bowden DS.** Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):571-87.
- 33 **WILLIAM S. WEBSTER** Department of Anatomy and Histology, University of Sydney, Sydney, Australia. Teratogen Update: Congenital Rubella. *TERATOLOGY*. 58:13–23 (1998).
- 34 **Che D, Rebierel.** Les infection rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau né en France en 1997. Réseau RUNARUB. *Bulletin épidémiologique annuel 1999*,2:71-75.
- 35 **Picone O, Grangeot-Keros L.** Rubéole et grossesse. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-018-A-50, 2005.*
- 36 **De Santis M, Cavaliere A F, Straface G, Caruso A.** Rubella infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2006; 21: 390–8.
- 37 **Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME.** Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. . *Commun Dis Rep (Lond Engl Rev)* . 1991;1(6):R57e9.
- 38 **Johnson CE, ML Kumar, JK Whitwell et coll.** « Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs. eleven to thirteen years », *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 15, no 8, p. 687-692, 1996.
- 39 **Santé, Haute Autorité de.** Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. 2009.
- 40 **L., Grangeot-Keros.** Mesure de l'avidité des immunoglobulines G : techniques,intérêt et limites. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie 90-55-0066, 2011.*

- 41 Assouline C, Berrebi A, Rolland M, Gayet-Mengelle C.** Rubéole et grossesse. [auteur du livre] Assouline C, Rolland M, ed. Berrebi A. *infectieuses courantes à transmission maternofoetale*. Paris: Doin; : s.n., 2000. p. 3-19.
- 42 Frey TK, Abernathy ES, Bosma TJ, Starkey WG, Corbett KM, Best JM, et al.** Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. . *J Infect Dis* . 1998;178(3):642-50.
- 43** Une étude de la manifestation tardives de la rubéole congénitale au Canada. Canada : s.n., Février 1999.
- 44 Bressollette, C.** Virus transmissible de la mère à l'enfant- virologie- DCEM1. 2006/2007.
- 45 Banatvala JE, Brown DWG.** Rubella. *Lancet*. 2004;363(9415):1127-37.
- 46 Christine Francoual, Jacques Bouillié, Sophie Parat-Lesbros.** Pédiatrie en maternité. s.l. : médecine sciences Flammarion édition 2008 .
- 47 Lorraine Dontigny, Marc-Yvon Arsenault, Marie-Jocelyne Martel.** Rubella in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(2):152–158.
- 48 S. E. Robertson, F. T. Cutts , R. Samuel , J.-L. Diaz-Ortega .** Lutte contre la rubéole et le syndrome de rubéole congénitale (SRC) dans les pays en développement, deuxième partie :. *la vaccination contre la rubéole. WHO/V&B/00.03*.
- 49 A.Decaster.** le virus de la rubéole FLM.P1.
- 50 Icenogle, J.F.** Genetic Analysis of rubella viruses Found in the United State between 1966 and 2004 Evidence that indigenous Rubella Virus have been Eliminated. *Clin Infect Dis in Press*.
- 51 S.Benkirane, N.Hattab, A.Habzi.** LA RUBEOLE CONGENITALE : MISE AU POINT. Casablanca : Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique Hôpital d'enfant.
- 52 Tookey PA, CS Peckham.** « Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96 », *Br Med J*, vol. 318, no 7186, p. 769-770, 1999.

- 53 Kurtz JB, Anderson MJ.** Cross-reactions in rubella and parvovirus specific IgM tests. . *Lancet*. 1985;2:1356.
- 54 Robert S. Duszak, O.D.** Congenital rubella syndrome-major review. *Optometry*. 2009;80:36-43.
- 55 Shyh-Jou Hwang, Ying-Sheue Chen.** Congenital Rubella Syndrome With Autistic Disorder. *J Chin Med Assoc* • February 2010 • Vol 73 • No 2.
- 56 J., Dammeyer.** Congenital rubella syndrome and delayed manifestations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* . 2010; 74: 1067–70.
- 57 Mou J, Griffiths S, Fong H, Hu Q, Xie X, He Y et al.** Seroprevalence of rubella in female migrant factory workers in Shenzhen, China. *Vaccine* 2010; 28: 7844–51.
- 58 Jacque Quevauvilliers, A.S.** Dictionnaire Medicale . Paris : MASSON, 2009. 6.
- 59 Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z,Tepperberg M, Grossman Z.** Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* . 2006;21(4):350-82.
- 61 Ellakhdı.FE, Bjani.A, Takourt.B, Farouqi.B, Benslimane.A & Fellah.H.** Comparaison de deux techniques immunoenzymatiques ELISA pour la détection des anticorps IgG sérique. *LES TECHNOLOGIE DE LABORATOIRE*. 2009;4:10-14.
- 62 Banatvala J, Peckham C.** Rubella viruses. *Amsterdam*:. Amsterdam : Elsevier, 2007.
- 63 Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T,Gray M, Ball J, Head C, et al.** Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol*. 2004;30(3):233-8.
- 64 Dimech W, Panagiotopoulos L, Marler J,Laven N, Leeson S, Dax EM.** Evaluation of three immunoassays used for detection of anti-rubella virus immunoglobulin M antibodies. . *Clin Diagn Lab Immunol* . Lab Immunol 2005;12(9):1104-8.

- 65 Chapel.H, Haeney.M, Misbah.S, Snowden.N.** Immunologie clinique De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. s.l. : 4ème édition. Oxford: Editions De Boeck Université, 2004; p 330.
- 66 O. Chosidow.** Virus et peau. Paris. Editions ESTEM, 1994; p 200. Paris : Editions ESTEM, 1994; p 200., Virus et peau.
- 67 Al-Awaidy S, Griffiths U K, Nwar H M , Bawikar S , Al-Aisiri M S , Khandekar R et al.** Costs of congenital rubella syndrome (CRS) in Oman: Evidence based on long-term follow-up of 43 children. *Vaccine*. 2006; 24: 6437–45.
- 68 Aya P, Topuzoglu A, Korukluoglu G, Cali S.** Rubella seroprevalence among first-grade primary school students in a district in Istanbul,Turkey. *Public Health*. 2006; 120: 267–73.
- 69 F., Jacquemard.** Syndrome infectieux foetal . *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés),Pédiatrie*, . 4-002-X-30, 2004, 18p.
- 70 TAN, KL.** Intra-uterine infections. *Annals of the Academy of Medicine*,. Singapore. 16(4):707-712. : s.n., 1987.
- 71 MILLER, E., WAIGHT, PA., VURDIEN, JE., WHITE, JM., JONES, G., MILLER, BH.,TOOKEY, PA., PECKHAM, CS. (1991).** Rubella surveillance to December 1990: . *a joint report from the PHLS and National Congenital Rubella Surveillance Programme. CDR (Lond. Engl. Rev)*. Mar 29; 1(4):R33-7.
- 72 Loquet P, Markov D.** Diagnostic de l'infection virale foetale : échographie et techniques invasives. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés),Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie*, . 34-592-A-10, 2002, 7 p.
- 73 Piconel O, G,K,L.** Rubéole et Grossesse. *Revue française des laboratoire*. 2000.
- 74 Lao T, Suen S, Leung T, Sahota D, Lau T.** Universal rubella vaccination programme and maternal rubella immune status: A tale of two systems. *Vaccine*. 2010; 28: 2227–30.

- 75 Denoyel GA, Gaspar A, Peyramond D, Dumont M.** Prolonged excretion of rubella antibody in two pregnant women. . *Lancet* . 1982;2:241.
- 76 JF., O'Neill.** The ocular manifestations of congenital infection: a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:813-79.
- 77 Agnès, Bassignot.** DIAGNOSTIC DES INFECTIONS VIRALES. année 2003 _ DCEM 1.
- 78 Yumei.Z, Ushijima.H & Frey.TK.** L'analyse génomique des divers génotypes du virus de la rubéole. *Journal of general virology* . 2007 ; 88:932-941.
- 79 ANDERSON, R.M., MAY, RM.** Infectious diseases of humans. *dynamics and control.* Oxford, Oxford University Press. 1991.
- 80 Marret H, De Gea S, Goudeau A, Pierre F.** Rubéole et grossesse. *Encycl Méd Chir Gynécologie/Obstétrique.*, Paris : Elsevier, 1997:5-039-B-10.
- 81 Webster WS.** Teratogen update: congenital rubella. *Teratologie.* 1998,58: 13-23.
- 82 Bosma TJ, Orbett KM, Fressle R, Eckstein MB, O'Shea S, Vijayalakshmi P, Banatvala JE, Morton K, Best JM.** Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiol* . 1995,33:2881-2887.
- 83 Mubareka .S, Richards.H, Gray.M & Tipples.G A.** Evaluation of Commercial Rubella Immunoglobulin G Avidity Assays. . *Journal of clinical Microbiology* . 2007;45:231-233.
- 84 Best JM, JE Banatvala.** Rubella. [auteur du livre] John Wiley and Son. *Principles and practice of clinical virology.* s.l. : 5th ed. In: Zuckerman AJ (éditeur), 2004.
- 85 Bottiger M, M. Forsgren.** « Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women post-partum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine.* 1997; 15:1538-1544. Vol. 15, 14.

- 86 Centers for Disease Control and Prevention.** *Advisory Committee on Immunization Practices Provisional Recommendations for Measles-Mumps-Rubella (MMR) 'Evidence of Immunity' Requirements for Healthcare Personnel*, 2009 (consulté en November 2010). Sur Internet : <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/mmr-evidence-immunity-Aug2009-508.pdf>
- 87 Centers for Disease Control and Prevention.** « Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome », *MMWR Recommendation Report*, vol. 50, no RR-12, p. 1-23, 2001.
- 88 Ministère de la Santé et des Services Sociaux.** Protocole d'immunisation du Québec : ministère de la Santé et des Services Sociaux. 2009,477P
- 89 Tookey PA, CS Peckham.** « Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96 », *Br Med J*, vol. 318, no 7186, p. 769-770, 1999.

Résumé :

La rubéole est une maladie éruptive épidémique généralement bénigne mais dangereuse chez la femme enceinte en début de grossesse, en raison du pouvoir tératogène du virus. En effet elle provoque des fausses couches, mort fœtale, accouchement prématuré, et des malformations congénitales connues sous le nom le syndrome de rubéole congénitale (SRC).

Cette étude vise à déterminer la séroprévalence de la rubéole par âge chez les femmes enceintes à la région de Tlemcen. Une étude sérologique descriptive a été menée au cours de la période d'Octobre 2013 à Mars 2014 en testant les anticorps IgG et IgM de la rubéole.

Sur 697 femmes âgées de 17ans à plus de 40ans soumises à des tests sérologique et en utilisant le dosage immunoenzymatique -ELISA, 583 (83,64%) étaient séropositives, et 97cas (13,92%) étaient sensibles à la rubéole du fait de l'absence des IgG anti-rubéoliques.

Nous avons retrouvé sur le plan sérologique 17 cas notifiés IgM+ (2,44%) : 3 patientes présentaient des IgG- et 14 patientes avec IgG+, mais l'existence d'un seul prélèvement ne permet pas seul à extraire la situation immunologique des patientes, d'où la nécessité d'un deuxième prélèvement puis le recours à des tests complémentaires comme le dosage de l'avidité reste indispensable pour confirmer ou infirmer un diagnostic d'infection récente.

La majeure partie des femmes enceintes introduisent dans cette étude sont séropositives, mais le danger d'infection par la rubéole existe chez les séronégatives avec un risque probable d'une atteinte fœtale conduisant au SRC.

Des mesures préventives contre la rubéole congénitale doivent être renforcées, et une vaccination contre cette maladie serait intéressante chez les femmes séronégatives.

Mots clés : prévalence, femmes enceintes, virus de la rubéole, le syndrome de rubéole congénitale, séronégativité.

Summary:

Background: Rubella is an epidemic rash illness usually benign but dangerous in pregnant women in early pregnancy because of the teratogenic potential of the virus. In fact, it causes miscarriages, fetal death, preterm delivery, and birth defects known as congenital rubella syndrome (CRS)

This study aims to determine the seroprevalence of rubella by age among pregnant women in the region of Tlemcen.

A descriptive serological study was conducted during the period of October 2013 to March 2014 testing IgG and rubella IgM antibodies.

Of 697 women aged 17 years to over 40 years subjected to serological tests and using the enzyme immunoassay -ELISA, 583 (83.64%) were HIV positive, and 97cases (13.92%) were susceptible to rubella due to the absence of anti-rubella IgG.

Serologically, we found 17 cases reported IgM + (2.44%) : 3 patients had IgG and 14 patients with IgG +, but the existence of a single sample can not only determine the immunological status of patients, therefore there is a need for a second sample then additional tests such as determination of avidity still needed to confirm or refute a diagnosis of recent infection.

The majority of pregnant women introduced in this study are positive, but the danger of rubella infection are HIV negative with a probable fetal impairment leading to CBC risk.

Preventive measures against congenital rubella should be strengthened, and a vaccination against this disease would be interesting negative women.

Keywords : prevalence, pregnant women, rubella, congenital rubella syndrome, seronegative.

ملخص :

وباء الحصبة الألمانية هو عادة طفح جلدي حميد، ولكنه خطير عند النساء الحوامل في بداية الحمل بسبب احتمال حدوث تشوهات خلقية بسبب الفيروس. وفي واقع الأمر يسبب هذا الوباء الإجهاض، وفاة الجنين، الولادة المبكرة والتشوهات الخلقية المعروفة باسم متلازمة الحصبة الألمانية الخلقية (CRS)

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد معدل الانتشار المصلي للحصبة الألمانية حسب العمر بين النساء الحوامل في منطقة تلمسان.

أجريت دراسة وصفية مصلية خلال الفترة من أكتوبر 2013 إلى مارس 2014 بإجراء اختبار مضادات الحصبة IgG و IgM.

من ضمن 697 امرأة تتراوح أعمارهن ما بين 17 عاما إلى أكثر من 40 عاما خضعن لاختبارات مصلية باستخدام جرعات أنزيمية مناعية - ELISA وجدنا 583 أي 83.64% لهن مناعة ضد الحصبة الألمانية، كما وجدنا 97 حالة أي 13.92% بإمكانهن التعرض للحصبة الألمانية من بسبب غياب الأجسام المضادة IgG ضد المرض.

وفي سياق المعالجة المصلية وجدنا 17 حالة مسجلة (2,44%) IgM+ : حيث أن 3 مريضات عندهن IgG- و 14 مريضة عندها IgG+، ولكن وجود عينة واحدة لا يمكنه تحديد الحالة المناعية للمريضات بدقة، مما يتطلب الأمر أخذ عينة ثانية ثم اللجوء إلى اختبارات إضافية مثل قياس قوة رابطة الجسم المضاد بمولد المضاد لتأكيد أو نفي تشخيص إصابة حديثة

إن الغالبية العظمى من النساء الحوامل التي أدخلت في هذه الدراسة هي ايجابية، ولكن خطر العدوى بفيروس الحصبة الألمانية مع خطر إصابة الجنين والذي يؤدي إلى (SRC) يبقى قائما

وينبغي تعزيز التدابير الوقائية ضد الحصبة الألمانية الخلقية، و يكون التطعيم ضد هذا المرض للنساء اللواتي لا يمكن مناعة ضده.

الكلمات الرئيسية: انتشار، والنساء الحوامل، والحصبة الألمانية ومتلازمة الحصبة الألمانية الخلقية، المناعة.