

Virus de la rubéole

A. Généralités

1. Historique

- 1941 : Un ophtalmologiste allemand (N.Gregg) relie la survenue de cataractes congénitales avec une épidémie de rubéole chez les femmes en début de grossesse
- 1962 : isolement du virus (Parkman)
- 1964-1965 : épidémie de rubéole aux Etats-Unis : 12,5 M de cas de rubéole post natale, 11000 morts foetales, 20000 cas de malformations congénitales. Identification de l'hémagglutinine et obtention du vaccin « HPV » 77 (i.e High Passage Virus, 77^e passage en culture, permettant d'obtenir un vaccin vivant atténué).

2. Taxonomie

Virus de la famille des **Togaviridae**, genre **Rubivirus** : virus à **ARN enveloppé**, de 60-70 nm de diamètre

B. Caractéristiques virologiques

1. Structure du virus

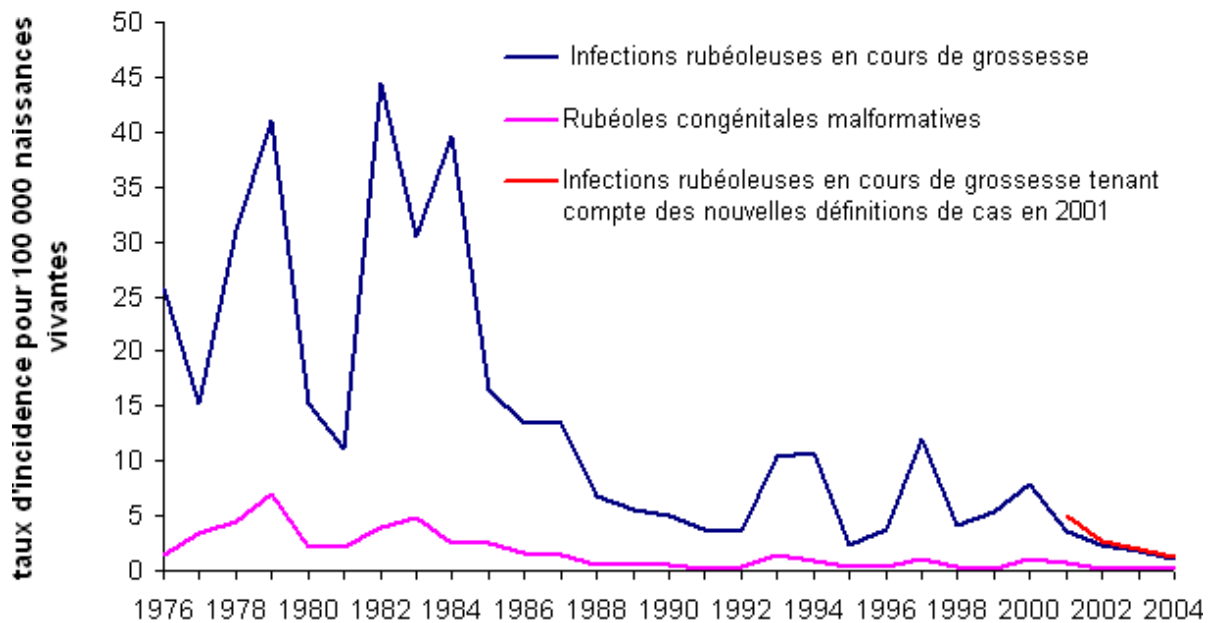
- Le génome viral est un **ARN monocaténaire, de polarité positive**, d'environ 10 kb.
- **Capside icosaédrique** (30-35 nm de diamètre)
- **Enveloppe : bicouche lipidique** dérivant des membranes cellulaires de la cellule infectée, dans laquelle s'insèrent les **glycoprotéines virales E1 et E2** qui forment des spicules à la surface des virions. Les épitopes qui induisent la réponse humorale neutralisante et inhibent l'hémagglutination sont présents sur E1.

2. Cycle de multiplication

Le virus de la rubéole se fixe à la surface cellulaire par l'intermédiaire des glycoprotéines virales de l'enveloppe, qui interagissent avec des récepteurs cellulaires dont la nature est mal connue. Le cycle de réplication a lieu dans le cytoplasme. Les virions nouvellement formés sont largués dans le milieu extérieur par bourgeonnement à la surface de la cellule.

C. Epidémiologie

- **Transmission interhumaine directe, par voie respiratoire.** Maladie essentiellement infantile. Évolution de l'infection sous forme **sporadique**, avec de petites **épidémies**, surtout printanières (crèches, écoles ++).
- Période de **contagiosité : 7 jours avant à 7 jours après l'éruption.**
- Diminution +++ de l'incidence des infections rubéoliques depuis la mise en place de la vaccination dans les pays développés. Mais le virus circule toujours dans les pays en voie de développement.
- En France : cas sporadiques décrits chez des femmes enceintes. Importance de la vaccination +++.



D. Pouvoir pathogène

1. Primoinfection

Mécanismes de l'infection

- **Inhalation** du virus par voie respiratoire
- **Multiplication dans la muqueuse respiratoire** (présence du virus dans le pharynx 7 jours avant à 7 jours après éruption, ce qui explique la durée de contagiosité)
- Passage dans la circulation générale via les **ganglions cervicaux**. La **virémie** survient environ 8 jours avant l'éruption.

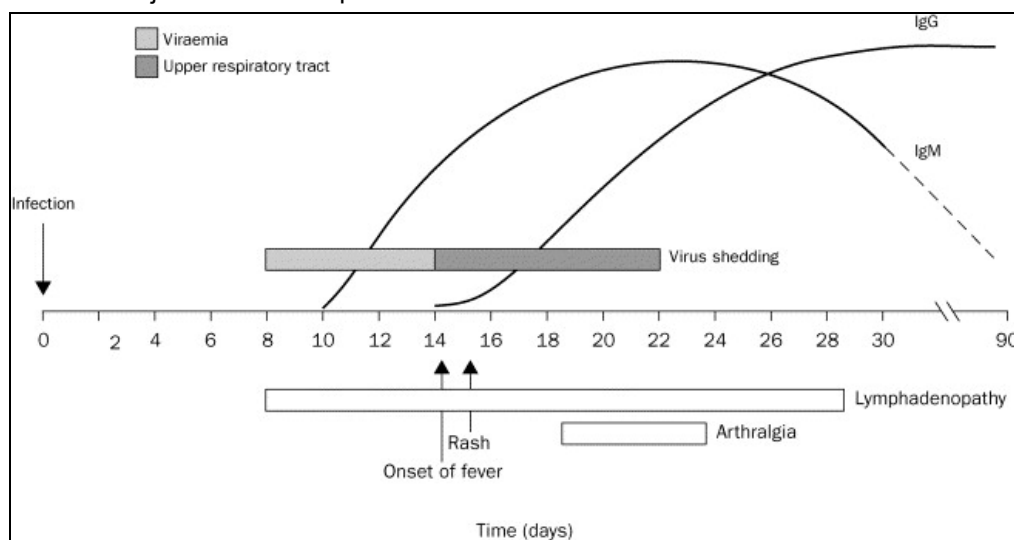


Figure 2: histoire naturelle de l'infection par le virus de la rubéole (in **Rubella**. The Lancet, Volume 363, J. Banatvala, D. Brown)

La primoinfection rubéolique

- Le plus souvent asymptomatique
- Incubation 15-20j après contage

- Fièvre, éruption cutanée +/- typique maculopapuleuse. (Diagnostic différentiel : entérovirus, adénovirus, EBV, parvovirus B19), adénopathies régionales
- Complications : thrombopénie, arthralgies, encéphalite (1/10000)

2. La rubéole congénitale

Transmission mère-enfant

Voie hématogène transplacentaire. Au cours de la virémie maternelle, le virus peut passer la barrière placentaire. Il peut rester localisé au placenta ou aller infecter l'embryon ou le fœtus.

Fréquence moyenne de transmission in utero :

- 60-90% au 1^{er} trimestre
- 25-50% 2^e trimestre
- 35-60% 3^e trimestre
- 100% en fin de grossesse

Risque de rubéole malformative :

- 60-100% avant 12 SA
- 15-80% entre 12 et 18 SA
- quasi nulle si >18SA (surdité isolée)

Rubéole congénitale

(a) Physiopathologie de l'atteinte fœtale

- Nécrose non inflammatoire
- Ralentissement des mitoses par inhibition de l'assemblage de l'actine
- activation de processus apoptotiques

(b) Signes cliniques

(i) Signes transitoires à la naissance :

Thrombopénie +/- purpura, hépatosplénomégalie, méningoencéphalite, adénopathies

(ii) malformations

- **Atteinte oculaire:** cataracte ++, microphthalmie, rétinopathie
- **Atteinte cardiaque:** persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire
- **Atteinte de l'oreille interne:** surdité uni ou bilatérale

E. Diagnostic virologique

1. Diagnostic sérologique ++ (c.f schéma)

Détection des IgG

- Technique ELISA ++
- Résultats exprimés en UI/ml par référence à un étalon OMS
- Apparition des IgG dans le sérum au moment de l'éruption ou quelques jours après, pic après 4 semaines, persistent en général toute la vie.
- Séroconversion : apparition d'anticorps observée sur deux échantillons sanguins prélevés séquentiellement, titrés en parallèle au cours de la même manipulation +++

Détection des IgM

- Technique ELISA ou immunocapture
- Apparaissent environ 4 jours avant l'éruption

- Persistent 6 à 10 semaines après la contamination
- peuvent persister plus de 6 mois après vaccination
- Peuvent être détectés en cas de réinfection.
- Peuvent également être détectés en cas de stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

Détection des IgA

- Toujours présentes dans les primo-infections: leur absence permet d'exclure une primo-infection +++
- Peuvent être détectées dans les infections anciennes et au cours des réinfections.

Indice d'avidité des IgG

Repose sur l'action d'un agent dissociant (urée) sur la liaison antigène-anticorps: liaison faible dans les infections récentes, forte dans les infections anciennes et les réinfections. La valeur seuil dépend du kit commercial utilisé.

2. Diagnostic direct

RT PCR : mise en évidence du génome viral (ARN) dans le liquide amniotique et/ou le sang foetal

3. Démarche diagnostique

Dépistage systématique

Sérologie rubéole systématique lors du **premier examen prénatal +++**: mesure du titre des IgG

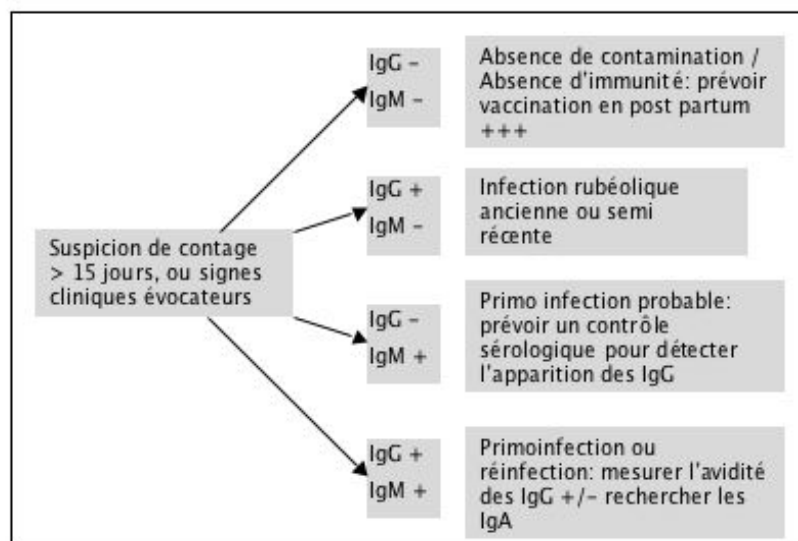
- IgG \geq seuil: immunisation ancienne
- IgG < seuil: contrôle à 20 S.A, prévoir la **vaccination en post partum avant la sortie de la maternité**

Diagnostic sérologique dans un contexte clinique évocateur (suspicion de contage ou présence de signes cliniques)

(a) Contage < 15 jours

- IgG \geq seuil: immunisation ancienne
- IgG < seuil: refaire IgG et IgM 3 à 4 semaines après

(b) Contage > 15 jours ou signes cliniques évocateurs



Diagnostic d'une rubéole congénitale

(c) Recherche des IgM dans le sang fœtal (≥22 SA)

(d) Détection de l'ARN viral par RT PCR dans le liquide amniotique (≥18 SA)

F. Prévention

Il n'existe pas de molécule antivirale active sur le virus de la rubéole +++. La prévention repose donc sur la vaccination.

Vaccin vivant atténué : La stratégie vaccinale consiste à empêcher la circulation du virus dans la population par la vaccination des individus des deux sexes. Les recommandations vaccinales concernent :

- les **enfants des deux sexes**
 - **à 12 mois**, en association avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons (ROR) (dès 9 mois pour les enfants en collectivité)
 - **entre 13 et 24 mois** –(au moins 1 mois d'intervalle entre 1^e et 2^e injection ROR)
- toutes les **femmes en âge de procréer et séronégatives ou ignorant leur statut immunitaire** à l'occasion : d'une mise en place de contraception, visite prénuptiale, après accouchement avant la sortie de la maternité.

Le vaccin induit une réponse immunitaire chez plus de 95% des sujets. Les anticorps apparaissent en 10 à 28 jours, les IgM inconstantes peuvent persister plus de 6 mois.