

Rubéole

La rubéole est une maladie virale, contagieuse et endémoépidémique, classée parmi les fièvres éruptives. Généralement bénigne, c'est une infection redoutable pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène élevé. Grâce à la vaccination, l'incidence a fortement diminué dans les pays industrialisés. Cependant, en France, le virus continue à circuler en raison d'une insuffisance de la couverture vaccinale.

Agent causal

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Rubivirus*, dont il est le seul membre.

La particule virale de 60 à 70 nm est constituée de trois éléments. Une nucléocapside icosaédrique de 30 à 35 nm de diamètre contient un ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 10 kb. Ce génome comporte deux groupes de gènes codant des polypeptides non structuraux sur deux tiers du côté 5', et des polypeptides structuraux sur son tiers du côté 3'; l'enveloppe lipidique dérive des membranes de la cellule infectée et porte des spicules de 6 à 8 nm faites de glycoprotéines virales E1 et E2. Les épitopes antigéniques induisant la synthèse d'anticorps neutralisants et hémagglutinants sont localisés sur la glycoprotéine E1. E2 porte également un épitope impliqué dans la neutralisation, mais inaccessible aux anticorps sur le virion mature. Le virus de la rubéole est génétiquement très stable et peu de variations sont observées d'une souche à l'autre, ce qui est un élément important pour les études épidémiologiques et la préparation de vaccins.

Physiopathologie

Le virus de la rubéole se multiplie dans un grand nombre de cellules ; cependant, il n'induit d'effet cytopathogène (ECP) que dans certaines lignées continues : RK13 (rein de lapin), SIRC (cornée de lapin). Il se réplique de manière importante sur les cellules VERO (rein de singe) et les cellules BHK21 (rein de hamster) sans induire d'ECP.

In vivo, le virus de la rubéole se fixe à la surface des cellules cibles par les glycoprotéines d'enveloppe. Ses récepteurs cellulaires sont encore mal connus. Il pénètre dans la cellule par endocytose et libère sa nucléocapside dans le cytoplasme où s'effectue la réplication virale. Après décapsidation, les deux tiers 5'-terminaux de l'ARN sont traduits en protéines non structurales nécessaires à la synthèse d'un ARN complémentaire de polarité négative. Cet ARN négatif sert ensuite de

matrice pour deux types d'ARN à polarité positive : l'ARN génomique et un ARN subgénomique. Ce dernier fonctionne comme ARN messager pour la synthèse d'une protéine de 110 kDa dont le clivage donne la protéine de capsid et les deux protéines E1 et E2. La protéine de capsid et l'ARN génomique s'assemblent. Le virus acquiert son enveloppe par bourgeonnement à partir des membranes intracellulaires ou de la membrane plasmique de la cellule cible et ses spicules E1 et E2 accumulés au site de bourgeonnement.

Le virus se multiplie dans la muqueuse respiratoire et les ganglions cervicaux d'où il gagne la circulation générale. Il est présent dans le pharynx environ 15 jours et dans le sang la semaine qui précède l'éruption. La virurie est transitoire (1 à 2 jours) au moment de l'éruption.

Épidémiologie

Le seul réservoir naturel de ce virus est l'homme. Sa transmission se fait par voie aérienne, et nécessite un contact direct entre la personne réceptive et la personne contagieuse dont les sécrétions nasopharyngées excrètent de grandes quantités de virus. La période de contagiosité précède l'éruption d'environ 7 jours et se prolonge 7 jours après. Les nouveau-nés atteints de rubéole congénitale peuvent excréter du virus très longtemps (6 à 12 mois).

Depuis l'introduction de la vaccination contre la rubéole, l'incidence de cette maladie a considérablement diminué dans les pays développés. Mais le virus circule toujours dans les pays en voie de développement. En France, l'incidence de la rubéole a décru significativement depuis les années 1980. Cependant, les épidémies constatées en 1993–1994, 1997 et 2000 témoignent de la circulation du virus chez les jeunes adultes non vaccinés et de l'insuffisance de la protection vaccinale chez les jeunes enfants.

Clinique

— Primo-infection

La primo-infection est asymptomatique une fois sur deux. L'éruption, quand elle se manifeste, succède à une période d'incubation de 12 à 23 jours ; la phase d'invasion brève et discrète associe une fièvre modérée, des arthralgies, des adénopathies cervicales, un exanthème qui débute au visage et s'étend en moins de 24 heures au tronc et aux membres supérieurs. Les symptômes disparaissent en 1 à 3 jours et la guérison est rapide. Cependant, des complications sont observées surtout chez l'adolescent et l'adulte comme des polyarthrites (30 à 60 % des adultes), des purpuras thrombo-

péniques, des méningo-encéphalites (1 cas sur 10 000) avec guérison sans séquelles le plus souvent et des hépatites.

— Réinfection rubéolique

La primo-infection guérit en laissant une immunité durable. Cependant, cette protection n'empêche pas les réinfections qui sont asymptomatiques et sans risque pour le fœtus. L'incidence de la réinfection pendant la grossesse est inconnue.

— Rubéole congénitale

Le risque d'infection fœtale consécutif à une primo-infection maternelle est variable selon l'âge gestationnel.

Une étude de Miller en 1982 a montré que le risque de transmission était de 90 % lorsque la primo-infection survient avant la 11^e semaine d'aménorrhée (SA), puis il décroît pour atteindre 25 % entre la 23^e et la 26^e SA. Il augmente et atteint près de 100 % au dernier trimestre.

D'après une publication de Daffos en 1996, le risque serait plus faible en début de grossesse : 57 % entre 4 et 6 SA et 66 % entre 7 et 12 SA.

Si la rubéole survient avant la conception, le risque est très faible, puisque la fin de la virémie maternelle coïncide avec l'apparition des signes cliniques.

Lorsque la primo-infection maternelle survient avant la 11^e SA, la fréquence des malformations est très élevée (70 à 90 %) ; après la 18^e SA, les risques de malformations sont nuls.

Les embryopathies sont des malformations cardiaques (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire), des lésions de l'œil (cataracte, microphthalmie, rétinopathie), de l'oreille interne (surdité) et du système nerveux central.

Les fœtopathies se caractérisent par des anomalies métaphysaires des os longs, un retard de croissance intra-utérin. Hépatomégalie, purpura thrombopénique et anémie hémolytique s'observent fréquemment.

Les malformations de l'embryon ou du fœtus sont très exceptionnelles lors des réinfections et aucun cas n'a été décrit après la 12^e SA.

Diagnostic biologique

— Mise en évidence du virus

Elle peut être effectuée par culture virale à partir des prélèvements de gorge ou d'urines ou sur liquide amniotique. Le virus se développe sur un grand nombre

de cellules (RK13, SIRC ou VERO). La présence du virus peut être détectée par immunofluorescence ou par PCR. Mais en raison des difficultés pratiques, la culture n'est réalisée que dans un très petit nombre de laboratoires spécialisés.

— Détection du génome par PCR

Elle est utilisée pour dépister les infections fœtales. Les techniques détectent des amorces localisées dans le gène E1.

Il n'existe pas actuellement de techniques commercialisées.

— Diagnostic sérologique

Il tient une place considérable dans l'exploration de la maladie :

- la technique par inhibition d'hémagglutination (IHA) permet la mise en évidence des anticorps totaux. Elle se positive au moment de l'éruption en moyenne 15 jours après le contagement et atteint un plateau en un temps variable selon les sujets (de 3 jours à 3 semaines) ;
- la technique Elisa permet la mise en évidence des IgG spécifiques, exprimées en UI/ml. Ces anticorps apparaissent dans le sérum au moment de l'éruption ou quelques jours après. Le titre maximal au plateau ainsi que le titre résiduel sont très variables en fonction des techniques et des patients. Un titre élevé n'est pas en soi un marqueur de primo-infection récente. De même, un taux stable d'IgG peut être observé peu de temps après le début de l'infection, même si les deux prélèvements ont été effectués de façon correcte (3 semaines d'intervalle).

Plusieurs techniques de dépistage des IgM spécifiques de la rubéole sont disponibles :

- l'ultracentrifugation en gradient de densité de saccharose. La recherche des IgM sur les fractions isolées est effectuée par inhibition de l'hémagglutination. Cependant, cette méthode est longue, fastidieuse et manque à la fois de sensibilité et de spécificité ;
- la technique Elisa indirecte impose l'absorption préalable des IgG pour éviter à la fois les faux négatifs liés à la compétition des IgG et les faux positifs liés à la présence du facteur rhumatoïde ;
- l'immunocapture est plus sensible et plus spécifique que les deux autres méthodes. Les IgM, ainsi détectées, apparaissent au moment de l'éruption et disparaissent en 3 à 8 semaines. La présence d'IgM est parfois difficile à interpréter, car si l'on trouve pratiquement toujours des IgM dans les primo-infections récentes, il n'est pas rare d'en détecter plus de 2 mois

après une primo-infection et plus de 6 mois après une vaccination. Les IgM peuvent également être observées au cours des réinfections et lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire ;

- la recherche des IgA peut être faite par technique immunoenzymatique. Mais il n'existe pas de trousses commercialisées ;
- la mesure de l'avidité des IgG différencie les IgG produites en début d'infection de celles produites au cours des infections anciennes. Elle permet d'exclure une primo-infection récente si l'indice d'avidité est élevé. Mais un indice faible n'est pas un critère absolu pour affirmer qu'une infection est récente.

Les modalités de diagnostic sont différentes selon qu'il s'agit de connaître le statut immunitaire d'une patiente en début de grossesse, d'une primo-infection ou d'une infection congénitale.

— Dépistage systématique

Il est effectué le plus rapidement possible lors du premier examen prénatal. En cas de séronégativité, il serait souhaitable d'effectuer une deuxième sérologie vers la 20^e semaine d'aménorrhée pour vérifier l'absence de séroconversion à cette période critique de la grossesse.

La présence d'IgG, à titre significatif, est en faveur d'une immunité antérieure. En cas de positivité du premier prélèvement et en l'absence d'un contexte clinique évocateur, l'analyse d'un deuxième prélèvement n'est pas obligatoire. Cependant, il permet de confirmer le premier résultat positif ou d'observer une éventuelle augmentation des IgG. Dans ce dernier cas, la recherche des IgM sera réalisée sur le premier échantillon conservé en sérothèque et l'absence d'IgM permettra de conclure à une réactivation sérologique. En présence d'IgM rubéoliques, des examens complémentaires seront nécessaires pour différencier une primo-infection d'une réactivation : recherche des IgA ou mesure de l'avidité des IgG.

— Diagnostic d'une primo-infection rubéolique

Il peut être évoqué à la suite d'un contage chez une femme enceinte ou en cas d'éruption. Un premier prélèvement permet de connaître le statut immunitaire de la patiente. Si aucune immunité rubéolique n'est détectée, un deuxième prélèvement doit être fait 3 à 4 semaines après le contage. En cas de séroconversion, la présence des IgM confirmera le diagnostic.

— Diagnostic prénatal de rubéole congénitale

Il est confirmé par la présence d'IgM spécifiques lors d'un examen anténatal réalisé sur le sang fœtal à partir

de la 22^e semaine d'aménorrhée. Ces IgM doivent être recherchées par une technique en immunocapture. La détection du génome viral par PCR dans le liquide amniotique est possible. La ponction doit être réalisée après la 18^e semaine d'aménorrhée et au moins 6 semaines après la séroconversion. Enfin, l'échantillon doit être transporté dans la carboglace et stocké à -80 °C pour éviter la destruction de l'ARN viral par les RNases du liquide amniotique.

— Diagnostic postnatal de rubéole congénitale

Il repose sur la mise en évidence d'IgM rubéoliques chez le nouveau-né par immunocapture. La recherche de virus par culture ou par PCR dans les urines ou les sécrétions pharyngées n'est pas utile au diagnostic mais permet de surveiller l'excrétion virale qui peut persister pendant plusieurs mois, voire plus de 1 an.

Traitement et prévention

Il n'existe pas de traitement antiviral actif sur le virus de la rubéole.

La vaccination à l'aide de la souche RA 27/3 atténuée par de multiples passages en cellules diploïdes humaines est proposée. Ce vaccin induit une réponse immunitaire chez plus de 95 % des sujets séronégatifs. La durée de l'immunité serait d'au moins 10 ans. Elle semble diminuer dans le temps.

En France, la stratégie vaccinale vise à empêcher la circulation du virus en immunisant les enfants des deux sexes et à protéger les fœtus des jeunes femmes séronégatives. Il est donc recommandé de vacciner :

- tous les enfants des deux sexes qui doivent recevoir deux doses de vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) avant l'âge de 6 ans. La première dose est recommandée à 12 mois, la seconde au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois ;
- toutes les femmes séronégatives en âge de procréer. Il est conseillé que cette vaccination soit réalisée sous contraception débutée 1 mois avant et poursuivie 2 mois après l'immunisation ;
- toutes les femmes séronégatives après l'accouchement et avant la sortie de maternité ;
- les personnels de santé masculins des consultations prénatales, séronégatifs ou ignorant leur statut immunitaire.

Pour éradiquer la rubéole, il faudrait obtenir une couverture vaccinale supérieure à 95 % de la population générale. En 2001, elle était de 84 % à l'âge de 2 ans, 92 % à 3-4 ans et 94 % à l'âge de 6 ans.

Le vaccin, étant un vaccin vivant atténué, est potentiellement tératogène. En fait, toutes les études portant sur des

vaccinations ayant eu lieu pendant la grossesse n'ont jamais mis en évidence de rubéole congénitale, même s'il a été montré qu'un petit nombre d'enfants naissaient infectés. Il est clairement établi que, s'il ne faut pas vacciner pendant la grossesse, une vaccination fortuite ne doit pas amener à envisager une interruption médicale de grossesse. La vaccination des femmes séronégatives aussitôt après l'accouchement reste recommandée malgré le passage occasionnel du virus dans le lait maternel qui ne semble pas avoir de conséquence préoccupante.



Grangeot-Keros L, Audibert F.

Rubéole.

In : Grangeot-Keros L, Audibert F.

Infections virales et toxoplasmoses materno-fœtales. Prise en charge clinico-biologique.

Paris : Elsevier, 2001 ; pp.59-71.

Grangeot-Keros L, Huraux JM.

Togaviridae-Rubivirus.

In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H.

Virologie médicale.

Paris : Estem, 2003 ; pp. 489-502.

Ingrand D.

Diagnostic anténatal des infections rubéoliques.

Rev Fr Lab 2003 ; 33/353 : 41-45.