

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET MICROBIOLOGIE

N° d'ordre :

N° de série :



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de magister

Option : Technologie des explorations biochimiques

Présentée par : MOSBAH CAMELIA

ETUDE PRELIMINAIRE DE LA SEROLOGIE DE LA  
RUBEOLE AU NIVEAU DE LA WILAYA DE CONSTANTINE  
ET SES ENVIRONS

Devant le jury :

Président : BOULAHROUF ABDERAHMANE

Professeur .Université Mentouri Constantine.

Encadreur : BOUDAH ABEDENACER.

Maitre de conférences A à l'UMC.

Examineurs : CHIKHI ABDELWAHAB

Maitre de conférences A. UMC

: HAMIDECHI MOHAMED ABDELHAFID

Maitre de conférences A. UMC

2011-2012

## *DEDICACE*

Je dédie ce modeste travail à :

*M*es chers Parents, pour leur endurance et leurs sacrifices sans limites.

*M*on époux, pour son soutien moral ainsi que sa patience tout au long de ce travail.

*M*es enfants Wail et Maria, la joie de ma vie.

*M*es sœurs et frères

*M*es camarades de promotion

*M*es amies et tous mes proches...

**Camélia**

## *REMERCIEMENT*

**A**vant tout, remercions Dieu le tout puissant et soyons reconnaissants pour les faveurs qu'il nous octroyé

**J'**exprime mes profonds remerciements, à mon époux Monsieur l'inspecteur Dris Hacène, pour ses précieuses orientations dans le domaine linguistique, ainsi que son encouragement.

**Je** tiens à remercier ma cousine Noui dalila qui ma beaucoup aidée au niveau de la clinique Ibn Rochd.

**Je** remercie Dr Boudah Abedenacer d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour les discussions scientifiques enrichissantes.

**Je** tiens à remercier très sincèrement et tout particulièrement les membres du jury qui ont eu l'amabilité d'accepter cette tâche toujours quelque peu contraignante.

**Je** remercie Monsieur Boulahrouf Abederahmane Professeur à l'université Mentouri , pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury.

**Je** remercie sincèrement Monsieur Hamidechi Mohamed Abed Hafid d'avoir accepté de juger ce travail.

**Je** remercie également Monsieur Chikhi Abdelwahab d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

**Je** tiens à remercier ,Dr Sidi Mansour directeur du laboratoire el Hayet à Daksi et Dr Haman Douadi directeur de laboratoire Ibn Sina, de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de ses laboratoires ,de m'avoir fait profité de ses connaissances théoriques et expérimentales, pour ses conseils précieux et pour m'avoir fait confiance tout le long de cette thèse en me laissant orienter ce travail selon mes aspirations. J'exprime toute ma reconnaissance et mes remerciements les plus vifs.

**Je** tiens à remercier Monsieur Mérahia Abed Latif s pour ses conseils et orientations qui m'ont été un grand aide pour mener a bien ce travail.

MOSBAH CAMELIA

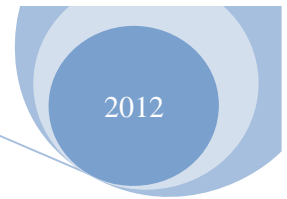
## Liste des abréviations

<b>Arg</b>	: Arginine
<b>CR</b>	: Cartouche de réaction
<b>Cys</b>	: Cystéine
<b>DSP</b>	: Direction de la santé et de la population
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>ELFA</b>	: Enzyme Linked Fluorescence Assay
<b>HAS</b>	: Haute conseil de santé
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>IHA</b>	: Inhibition de l'héماغglutination.
<b>IF</b>	: Immunofluorescence
<b>IRC</b>	: Infection par la Rubéole Congénitale
<b>MEIA</b>	: Microparticuler Enzymatic Immuno Assay
<b>NSP</b>	: Protéine Non Structurale
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé.
<b>ORFs</b>	: Open Reading Frame.
<b>PCR</b>	: Polymérase Chaîne Réaction.
<b>Pro</b>	: Proline
<b>ROR</b>	: Rougeole Oreillon Rubéole
<b>RR</b>	: Rougeole Rubéole

- RT** : Transcription **R**verse
- RFV** : **R**elative Fluorescence Value .
- SA** : Semaine d'aménorrhée.
- Ser** : Serine
- SRC** : Syndrome de la rubéole congénitale.
- SRC** : Syndrome de la **R**ubéole **C**ongénitale
- SP** : **P**rotéines structurale
- UV** : Ultra violet.
- VR** : **V**irus de la **R**ubéole.

## Liste des tableaux

<b><u>Tableau 1</u></b> :	Atteinte oculaire selon les tranches d'âge .....	8
<b><u>Tableau 2</u></b> :	Atteinte de l'acuité auditive selon les tranches d'âge.....	8
<b><u>Tableau 3</u></b> :	Mécanisme de la repense immunitaire humorale et à médiation cellulaire.....	18
<b><u>Tableau 4</u></b> :	Interprétation de la sérologie. ....	23
<b><u>Tableau 5</u></b> :	Réactifs du cartouche RBG.....	30
<b><u>Tableau 6</u></b> :	Interprétation des résultats de la sérologie des IgG.....	32
<b><u>Tableau 7</u></b> :	Réactifs de la cartouche RBM.....	32
<b><u>Tableau 8</u></b> :	Interprétation de la sérologie des IgM.....	33
<b><u>Tableau 9</u></b> :	Interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgG.....	37
<b><u>Tableau 10</u></b> :	Interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgM.....	37
<b><u>Tableau 11</u></b> :	le contenu du Kit de test d'avidité des IgG antirubéolique..... (EUROIMMUN®allemand).	39
<b><u>Tableau 12</u></b> :	Composition des réactifs( RUBAGEN Biokit Spain).....	44
<b><u>Tableau 13</u></b> :	Résultats obtenu à partir d'une série de questionnaire.....	47
<b><u>Tableau 14</u></b> :	Les proportions de dosage des IgG en milieu rural et urbain.....	48
<b><u>Tableau 15</u></b> :	Séroprévalence de la rubéole en fonction des tranches d'âge.....	49

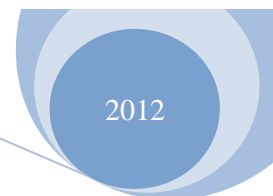


<b><u>Tableau 16:</u></b> Les principales caractéristiques des MEIA et ELFA .....	51
<b><u>Tableau 17 :</u></b> La prévalence des IgM.....	53
<b><u>Tableau 18 :</u></b> Proportion de dosage les IgG , les IgM et les IgG IgM ensemble .....	55
<b><u>Tableau 19 :</u></b> Diversité des titre d'anticorps.....	56
<b><u>Tableau 20 :</u></b> Résultats d'analyse par MEIA et ELFA. ....	58
<b><u>Tableau 21:</u></b> Les principales caractéristiques des MEIA et ELFA.....	59

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> La face de l'embryon à quatre, puis cinq semaines.....	3
<b>Figure 2:</b> Frise chronologique des principaux évènements durant l'organogenèse .....	3
<b>Figure 3 :</b> Bébé né avec la rubéole ; épaissement de la lentille de l'œil qui provoque cécité (cataracte).....	7
<b>Figure4 :</b> Virus de la rubéole (microscopie électronique Gx100000) .....	10
<b>Figure 5:</b> Structure schématique du virus de la rubéole .....	11
<b>Figure 6 :</b> Organisation du génome du virus de la rubéole.....	12
<b>Figure 7 :</b> Cycle de réplication du virus de la rubéole .....	13
<b>Figure 8 :</b> Infection du fœtus par le placenta.....	14
<b>Figure 9 :</b> Diagramme de l'évolution du taux sérique des anticorps IgG et IgM en cas d'infection ou de réinfection.....	20
<b>Figure 10 :</b> Arbre décisionnel. Dépistage systématique des immunoglobulines (IgG) rubéolique. .....	24
<b>Figure 11 :</b> Automate mini VIDAS ®biomérieux France.....	28
<b>Figure 12 :</b> Le cône et la cartouche à usage unique.....	29
<b>Figure 13 :</b> Automate AxSYM (Abbot®USA).....	34





<b><u>Figure 14</u></b> :	L'unité d'échantillonnage .....	35
<b><u>Figure 15</u></b> :	Kit du test d'avidité.....	38
<b><u>Figure 16</u></b> :	Automate EUROIMMUN Analyzer ® Allemand.....	41
<b><u>Figure 17</u></b> :	logiciel représente le protocole de pipetage.....	42
<b><u>Figure 18</u></b> :	Proportion de niveau scolaire.....	49
<b><u>Figure 19</u></b> :	Le nombre de cas de séropositivité et séronégativité pour les IgG... ..	52
<b><u>Figure 20</u></b> :	La séroprévalence des IgM.....	53
<b><u>Figure 21</u></b> :	Proportion de dosage les IgG , les IgM et les IgG avec les IgM.....	55
<b><u>Figure 22</u></b> :	Population de rubéole G.....	56
<b><u>Figure23</u></b> :	Pourcentage des IgG et IgM dans une même population.....	57

# Table des Matières

## INTRODUCTION

## **REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

### CHAPITRE I : DEFINITION DE LA RUBEOLE

I-1.Historique de la maladie.....	1
I-2.Rappel de l'embryogénèse.....	1
I.3. La Rubéole.....	4
I.4 .Épidémiologie.....	4
I.4.1. Incidence de la rubéole.....	4
I.4.2.Répartition.....	5
I.5. Symptômes.....	5
I.6. Syndromes de la rubéole congénitale (SRC) .....	6
I.6.1.Description de la maladie.....	6
I.6.2. Types d'infection .....	6
I.6.2.1. Syndrome de la rubéole congénitale (SRC) .....	6
I.6.2.2. La rubéole congénitale (RC).....	7
I.6.3. Manifestations Cliniques .....	7
I.6.3. Rubéole chez la femme enceinte .....	8

### CHAPITRE II : LE VIRUS DE LA RUBEOLE.

II.1. Description du virus.....	10
II.2. La structure de virus.....	10
II.3. Les protéines de virus	
II.3.1. Les protéines de l'enveloppe : E1, E2.....	11
II.3.2. Protéine de capsid C.....	11
II.4- Le génome.....	12
II.5.-Transmission.....	14

**CHAPITRE III : IMMUNITE.**

III-1- Rappel sur le système immunitaire.....	15
III-2-Mécanismes de défense spécifique.....	15
III-2-1-Système immunitaire cellulaire.....	15
III-2-2-Système immunitaire humoral.....	16
III-3-Immunisation dans le cas de la rubéole.....	19
III-4-La recherche du virus.....	20
III-5-Le diagnostique biologique.....	21
III-5-1-Dépister la rubéole chez la mère.....	21
III-5-1-1-Absence d'IgG.....	21
III-5-1-2-Présence d'IgG .....	21
III-5-1-2-1-Taux stables d'anticorps .....	22
III-5-1-2-2-Augmentation du taux des anticorps .....	22
III- 5-2-Contexte clinique évocateur d'une infection rubéolique.....	22

**PARTIE EXPERIMENTALE**

**I-MATERIEL ET METHODE.**

1-La région.....	27
2- La population de l'étude .....	27
3- Le prélèvement .....	27
4- Techniques d'analyses .....	28
4-1 : Technique immunoenzymatique liée à la fluorescence ELFA.....	28
4-1-1 : Matériel.....	28
4-1-2 : Description de la cartouche vidas RBG IgG.....	30
4-1-3 : Principe.....	31
4-1-4 : Résultats et interprétation.....	31
4-1-5 : Description de la cartouche vidas RBG IgM.....	32

4-2 : Technique immunoenzymatique microparticulaire MEIA	
4.2.1 : Matériel .....	34
4.2.2– Principe biologique de la méthode .....	34
4-2-3 : Réactifs .....	36
5-2-4 : Interprétation des résultats .....	37
5- La mesure l'avidité des IgG.....	38
5-1-Principe .....	38
5-2.Le contenu du Kit .....	39
5.3. protocole de l'incubation .....	40
5.4. Protocole de pipetage .....	42
6- Autre méthode .....	44
6.1. L'inhibition par Hémagglutination (IHA) .....	44
Principe de la méthode .....	44
6.2. Rubalex	
6.2.1.Principe .....	46
6.2.2. Détermination semi-quantitative du taux d'anticorps rubéoliques..	46

## II- RESULTATS ET DISCUSSION :

.1. Détermination du statut immunitaire des femmes enceintes et l'estimation du risque syndrome de rubéole congénitale.....	.47
1.1. Donnés géographiques.....	48
1.2. Donnés socioculturelles.....	49
1.2.1. Niveau d'instruction.....	50
1.2.2. Niveau de connaissance sur la rubéole .....	50
1.2.3. Niveau d'instruction versus niveau de connaissance .....	50
1.3. Donnés pathologique.....	50
1.4. Donnés immunologique.....	51

1.4.1. Dosage des IgG.....	51
1.4.2. Dosage des IgM.....	53
1.5. Nature des examens exigés.....	55
1.6. Répartition des Immunoglobulines G.....	56
1.7. La Détermination du statut immunitaire.....	57
.2. Etude comparative entre la technique immunoenzymatique microparticulaire (MEIA) et la technique immunoenzymatique liée à la fluorescence (ELFA). .....	58
III. VACCINATION.....	61
CONCLUSION	
BIBLIOGRAPHIE	
RESUME	

# INTRODUCTION

La rubéole est une maladie bénigne chez l'enfant, mais elle peut être redoutable chez la femme enceinte, en particulier par ses effets tératogènes lorsque la primo-infection survient au cours du premier trimestre de grossesse, avec des risques malformatifs importants chez le fœtus aux niveaux ophtalmologique, cardiaque, neurologique et auditif.

L'Algérie accuse un retard puisque au niveau Maghrébin, des études quoique très limitées au Maroc et en Tunisie ont été conduites à l'échelle régionale (Rabat et Meknès, Monastir), concernant la séroprévalence des anticorps IgG chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Une susceptibilité de 14,8% à 33,5% [1], a été rapportée en Maroc, mais en l'absence de données épidémiologiques de la maladie, il est difficile de savoir si ceci reflète une augmentation de la réceptivité qui peut être liée par ailleurs aux changements démographiques ou à une variation cyclique de l'incidence, sachant que l'incidence de la rubéole varie en fonction de l'âge et de la zone géographique. [2]

La diminution de l'incidence de la maladie et du nombre des cas de SRC, en Algérie, ne serait possible que si la circulation du virus est interrompue par une vaccination de masse des femmes en âge de procréer et des petites filles en âge de scolarisation et par une vaccination systématique des enfants par le vaccin combiné RR ou ROR.

Actuellement, il existe des moyens de diagnostic efficaces, le seul problème étant de les utiliser correctement, parmi ces moyens on a la technique biochimique ELISA, et le test d'avidité qui sont utilisés comme un diagnostique outil de la médecine, et de pathologie virale.

L'absence de documentation et de données statistiquement vérifiables en Algérie concernant la rubéole, nous a conduits, à mener une étude de séroprévalence des cas de rubéole chez la femme enceinte et précisément dans la région de Constantine.

L'un des principaux objectifs est de dresser un tableau de question d'une part et d'autre part mener une étude sur la prévalence et l'incidence de la maladie sur une population donnée par des enquêtes et des études sérologiques à travers différents laboratoires. Ce travail aura pour conséquences directes :

1. La détermination du statut immunitaire chez les femmes en âge de procréer dans la région considérée.
2. L'estimation du nombre de cas de Syndrome de la Rubéole Congénitale (SRC), en tenant compte des effets tératogènes générés.
3. Soulever l'importance du test d'avidité afin de mieux résoudre le problème d'interprétation chez la femme enceinte.
4. L'évaluation des performances et des caractéristiques des différentes techniques utilisées à des fins de diagnostic biochimique à savoir la technique micro particulaire (MEIA), la technique liée à la fluorescence (ELFA), et enfin la technique manuelle qui est l'inhibition de l'hémagglutination pour la détection des IgG antirubéoliques, pour finalement aboutir à une standardisation.



# REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

« La science n'a pas de patrie »

Louis Pasteur

# Chapitre I

## **I-DEFINITION DE LA RUBEOLE :**

### **I-1-Historique de la maladie :**

C'est en 1815 qu'un médecin anglais, le Dr George Maton, a décrit la rubéole pour la première fois, comme étant une maladie bénigne semblable à la scarlatine.

Peu d'importance a été accordée à cette maladie jusqu'en 1941, suite à une grave épidémie de rubéole en L'Australie, Gregg McAlister Norman, un ophtalmologiste de Sydney, a rapporté plusieurs cas de bébés nés avec une cataracte congénitale dans le premier six mois de l'année. Il a contacté ses collègues autour de l'Australie et, a enregistré un total de 78 cas de cette anomalie qui, jusqu'alors, ne se produisent que rarement. la corrélation entre ces cataractes et cette grave épidémie provoque le départ de la recherche sur la rubéole. [3]

### **I-2-Rappel sur l'embryogénèse :** l'embryogénèse se fait en trois stades qui sont:

#### 1. La segmentation :

L'œuf par segmentation, se transforme en *morula* au 4<sup>ème</sup> jour, qui ne change pratiquement pas de volume (150 $\mu$ ) et garde sa membrane pellucide qu'il perdra à son entrée dans l'utérus. Pendant cette phase, l'œuf vit de ses réserves (mais elles sont réduites) et des sécrétions tubaires. Puis en se creusant dans la muqueuse utérine y devient *blastocyste* vers le 6 - 7<sup>ème</sup> jour. La muqueuse utérine a subi parallèlement au développement du zygote, une préparation qui la rend apte à recevoir l'œuf.[4]

#### 2. La gastrulation :

La mise en place dans l'embryon du disque embryologique tridermique équivalant aux trois feuillets fondamentaux (ectoderme, mésoderme et endoderme qui chez l'homme apparaissent dès la 3<sup>e</sup> semaine de développement), et de la chorde (structure médiale de l'embryon, inductrice primaire de beaucoup d'éléments, comme par exemple le tube neurale ...

L'évolution par la suite des trois feuillets va donner :

- Ectoblaste : tissus nerveux, épiderme.
- Mésoblaste : squelette, conjonctif, muscles, appareil rénal et circulatoire.
- Endoblaste : glande digestive, épithélium digestif et épithélium respiratoire.

### 3. L'organogénèse :

L'organogénèse s'étend de la 5<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine, est par conséquent commune à tous les organismes mais celle-ci peut être différenciée en plusieurs sous étapes qui peuvent parfois intervenir en même temps comme la neurulation ou la métamérisation.

- La [neurulation](#) : mise en place des ébauches [neurales](#). L'embryon qui en est le siège est la [neurula](#). C'est une phase caractéristique des [chordés](#) qui correspond à l'enroulement et à la soudure des bords externes de la gouttière neurale. La neurulation primaire aboutit à la formation du tube neural et de l'ampoule neurale, premières ébauches du [système nerveux](#) central. La neurulation secondaire aboutit à la formation du reste du système nerveux .
- La [métamérisation](#) : fragmentation ou bourgeonnement du mésoblaste. Dans la jeune neurula, les lames mésodermiques gauche et droite s'étendent de manière continue d'un bout à l'autre de l'embryon. Ces lames vont se découper en une série de segments successifs. Exemple : chez les vertébrés la [métamérisation](#) engendre les somites et les vertèbres.

Le développement des organes n'est pas continu ; celui qui se développe en premier est le cœur. Son ébauche est animée de contractions rythmiques au 22<sup>e</sup> jour et demeure un tube unique jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine où les quatre cavités sont bien délimitées.

Les organes qui se développent le plus rapidement sont le foie et le système nerveux. Le foie, occupant un volume important, est l'organe qui forme les cellules sanguines, qui ne sont alors que des hématies primitives permettant la circulation d'oxygène dans les tissus.

Le système nerveux est formé par le tube neural qui traverse tout le long du corps embryonnaire. Lorsque la queue du tube ne parvient pas à se fermer sur lui-même (la forme finale devrait normalement avoir l'air d'un tuyau circulaire refermé sur lui-même), ceci peut entraîner une malformation du cerveau, l'[anencéphalie](#) ou une [Spina-Bifida](#)..

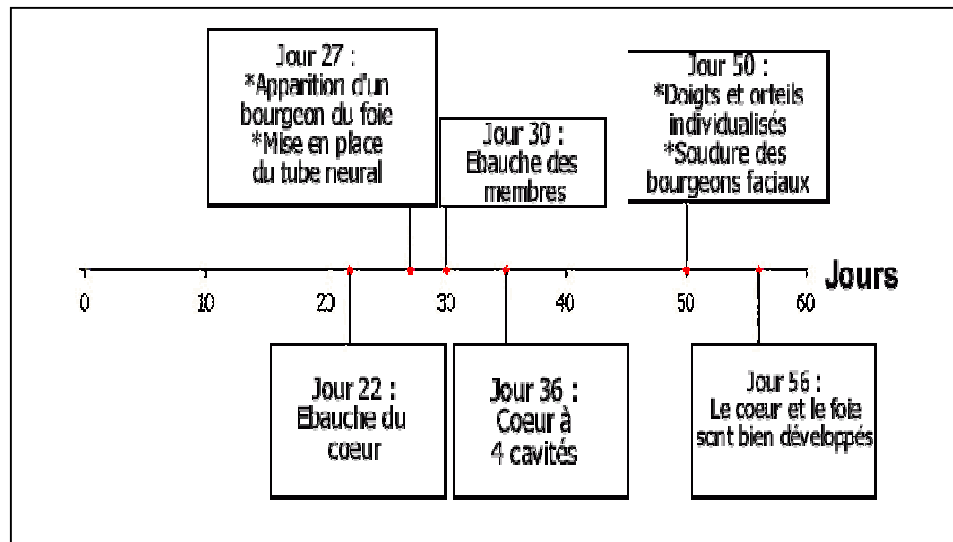
C'est au niveau de l'organogénèse que commence l'activation des gènes tels que les membres de la famille Hox qui codent pour des facteurs de transcription à homéodomaine. Ces gènes Hox sont responsables de la régionalisation antéro-postérieur et dorso-ventrale chez l'embryon de vertébré. Ils jouent un rôle fondamental et universel dans le contrôle génétique du développement embryonnaire et la mise en place des structures (cellules, organes, membres) et donc confirment l'identité à un segment.[5]



**Figure 1** : La face de l'embryon à quatre, puis cinq semaines

Lors de la 7<sup>é</sup> semaine, on assiste progressivement à la soudure des bourgeons pour former le nez, la mâchoire supérieure et la [mandibule](#). Les yeux, qualifiés comme une expansion du cerveau qui cherche à explorer son environnement, acquièrent une position plus frontale.

Les ébauches des membres apparaissent au début de la 5<sup>é</sup> semaine sous l'aspect de bourgeons en forme de palette jusqu'à la 7<sup>é</sup> semaine où les doigts et les orteils sont individualisés. Les bourgeons des membres inférieurs apparaissent un peu plus tard que ceux des membres supérieurs et conservent ce retard tout au long du développement.



**Figure 2** : Frise chronologique des principaux évènements durant l'organogenèse .

### 1.3.La Rubéole :

Cette affection appelée également rubelle ou roséole épidémique qui est secondaire à une infection par le virus de la rubéole.

La rubéole est une maladie épidémique virale bénigne, contagieuse et immunisante, d'incubation voisine de 15 jours. Elle ne présente aucun danger pour un enfant, et le jeune adulte ; Le risque majeur est bien entendu une atteinte de l'embryon et le risque dépend du stade de l'organogenèse au moment de la transmission du virus .elle se manifeste entre autre par les syndromes de la rubéole congénitale (SRC), En effet, elle est susceptible d'entraîner des malformations chez le fœtus. La rubéole survient une seule fois, grâce à l'immunité durable qui est conférée par le virus.[6]

### 1.4 .Épidémiologie :

#### 1.4.1.Incidence de la rubéole :

Bénigne chez l'enfant, la rubéole peut être grave chez la femme [enceinte](#) en raison du risque de [malformations congénitales](#). Mais 80 à 95% des femmes sont immunisées avec un taux qui augmente avec les [vaccinations](#) systématiques dans l'enfance. La [contagion](#) débute une semaine avant l'[éruption](#) et persiste deux semaines après.

La progression de la maladie, dans une population non vaccinée, entraîne une augmentation de l'incidence et une diminution du nombre de sujets susceptibles.

L'incidence varie en fonction de l'âge et de la zone géographique[7]. Dans les pays tropicaux, l'infection survient à un âge plus précoce, avec des variations régionales importantes. Dans les pays en développement, 45 % des femmes en âge de procréer sont réceptives au virus. En France, par exemple 5% (30 000 à 50 000) des femmes n'ont pas d'anticorps et sont susceptibles de développer une primo-infection.

La rubéole sévit de façon endémique avec une recrudescence saisonnière (fin hiver-début printemps) et des épidémies apparaissent tous les 6 à 9 ans. Actuellement, du fait d'une vaccination massive des enfants, la rubéole évolue par poussées épidémiques hivernoprintanières, en touchant surtout les adolescents et les adultes jeunes ; les enfants non vaccinés, constituent alors ainsi un risque pour les femmes enceintes.[8]

#### 1.4.2. Répartition :

Mondialement, 29 000 cas ont été déclarés en [2004](#) et l'[Organisation mondiale de la santé](#) en 2007a tablait pour une éradication en [2010](#), en [Amérique](#), des campagnes de vaccination ont permis d'interrompre la transmission de la rubéole (et aussi la [rougeole](#)) sur tout le continent, le dernier cas endémique au continent étant en février 2009. Toutefois, quelques cas isolés de rubéole y sont toujours rapportés, importés par des voyageurs infectés à l'étranger.[8]

En Algérie, l'épidémiologie de la rubéole reste mal connue, puisque la maladie est à déclaration non obligatoire. En Maroc, des études très restreintes, à l'échelle régionale concernant la séroprévalence des anticorps IgG chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer, ont montré une susceptibilité variant de 14,8% à 33,5%, [1][2]. En l'absence de données épidémiologiques de la maladie, il est difficile de savoir si ceci reflète une augmentation ancienne de la réceptivité qui peut être liée aux changements démographiques, ou à une variation cyclique de l'incidence.

Grâce à la politique de vaccination, la maladie devient de plus en plus rare en [Europe](#). En France en 2009, deux cas de rubéole congénitale ont été diagnostiqués : une femme qui refusait toute vaccination et une autre femme d'origine étrangère. Ces deux ont eu des éruptions qui ont été prises pour une réaction allergique.

#### 1.5. Symptômes :

L'éruption typique de la rubéole se voit de moins en moins. Les formes dites atypiques de la maladie (c'est-à-dire ne comportant pas d'éruption cutanée) sont actuellement les plus fréquentes, L'incubation, généralement silencieuse (absence de symptômes), dure environ deux semaines, La période d'invasion (c'est-à-dire le début des premiers signes) est caractérisée par la survenue de : fièvre légère, toux, pharyngite banale... au troisième jour apparaissent :

-Un gonflement des ganglions lymphatiques au niveau du cou (parfois inapparents) et sous l'occiput (à la base du crâne).

-Une éruption cutanée sous forme de petites taches de coloration rosée, à peine surélevées débute au visage 1 à 2 jours après la fièvre initiale.

L'éruption s'étend en quelques heures à l'ensemble du corps (thorax, membres supérieurs essentiellement) et dure de 2 à 5 jours, puis s'efface sans séquelles, parfois une forme d'éruption ressemblant à la scarlatine (la peau apparaît totalement rouge), Une angine légère, parfois inapparente .[6]

## 1.6. Syndromes de la rubéole congénitale (SRC) :

### 1.6.1. Description de la maladie :

Lorsque l'infection à la rubéole survient pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre, l'infection fœtale est probable et provoque souvent le syndrome de rubéole congénitale (SRC), résultant des avortements, fausses couches, et des malformations congénitales graves. Jusqu'à 20% des nourrissons nés de mères infectées durant la première moitié de la grossesse présente le SRC. Les défauts congénitaux les plus communs sont la cataracte, les maladies cardiaques, la surdité, retard mentale....

L'infection du placenta serait le préalable à la contamination fœtale, le virus présent dans la circulation maternelle infecte les cellules trophoblastiques au niveau de la chambre intervillieuse, puis infecte les cellules endothéliales fœtales. Ainsi, l'atteinte du fœtus est liée à la dissémination sanguine du virus vers les différents organes.[9]

L'infection fœtale serait donc associée, de façon constante, à des anomalies congénitales, si elle survient dans les dix premières semaines de la grossesse. Par ailleurs, la fréquence de ces manifestations diminue, après dix semaines, bien que plus du tiers des enfants, présente un problème de surdité comme seule manifestation clinique. Cependant, le nouveau-né pourrait ne présenter aucune anomalie apparente, si l'infection se produit après la seizième semaine de la grossesse, même si la majorité des enfants infectés in utero sont normaux à la naissance, il est possible que, plusieurs d'entre eux présenteraient, plus tard, une ou plusieurs manifestations associées à l'embryopathie rubéolique. Ainsi, des enfants, nés sans déficit auditif deviennent sourds, à l'âge de sept ans.

### 1.6.2. Types d'infection : Il en existe deux :

#### 1.6.2.1. Syndrome de la rubéole congénitale (SRC) :

Qui présentent des malformations cliniquement confirmées, c'est-à-dire lorsqu'il y a au moins deux complications (exemple cataracte ou /et glaucome congénital, maladie cardiaque congénitale, perte de l'audition, rétinopathie pigmentée) ou bien une complication citée précédemment plus une autre complication telle que (purpura, splénomégalie, microcéphalie, retard mental, méningo-encéphalite, jaunisse apparaissant dans les 24 heures après la naissance. Et donc le SRC est confirmé par une exploration biologique lorsque le nourrisson présente une réaction positive à la sérologie des IgM anti-rubéolique.[8]



### 1.6.2.2. La rubéole congénitale (RC) :

Affecte le fœtus sans manifestations cliniques, c'est-à-dire lorsque l'examen clinique ne confirme pas le SRC bien que le test sanguin des IgM spécifiques de la rubéole soit positif .

### 1.6.3. Manifestations Cliniques :

#### 1.6.3. Rubéole chez la femme enceinte :

La rubéole est l'une des maladies éruptives les plus bénignes qui soit. En effet contrairement à la rougeole ou à la scarlatine elle est la plupart du temps discrète au point de passer totalement inaperçue. Paradoxalement c'est là son gros danger, car chez la femme enceinte non immunisée elle provoque à coup sûr :

- Ø Des malformations congénitales définitives avant le 4<sup>ème</sup> mois de gestation.
- Ø Une foetopathie évolutive (infection persistante sur le fœtus pendant la grossesse) non définitive (régression avant ou après la naissance). Le fœtus peut être atteint par l'infection durant la grossesse. Cette infection peut se propager à tous les organes déjà formés. Elle est généralement massive et diffuse pouvant compromettre la vie de l'enfant (15 à 20% de décès à la naissance). La foetopathie, si elle peut entraîner la mort à la naissance, ne pose pas ou peu de problèmes si l'enfant survit du fait de sa régression presque toujours observée à la naissance ce qui n'est pas le cas des malformations.
- Ø Au niveau des yeux : diminution du diamètre des yeux (microphthalmie) et la cataracte peut être totale et homogène. Elle peut plus rarement être unilatérale, et l'œil normal présente alors souvent une atteinte chorioretinienne assez caractéristique des embryopathies virales. La cataracte est due à la contamination directe du cristallin par le virus de la rubéole. [10]



**Figure 3:** Bébé né avec la rubéole ; épaissement de la lentille de l'œil qui provoque cécité (cataracte)

Les autres atteintes oculaires :

- Microphthalmie fréquente. Elle s'améliore lors des premiers mois de la vie.
- Chambre antérieure étroite. -Mauvaise dilatation de la pupille.
- Glaucome congénital - Atrophie optique.

Tableau 1 : Atteinte oculaire selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge (an)	% d'Atteinte	Répartition par tranches d'âge (%)					
		0-2	3-6	7-12	13-21	22-30	31-40
Cataracte	79.6%	94.9	3.8	-	-	-	-
Glaucome	32.3%	35.5	9.7	22.6	25.7	6.5	-
Décollement Rétine	11%	10	-	50	20	-	10

Ø Du système auditif : cela va de la diminution de l'audition (hypoacousie) à la surdité. L'examen de fœtus et de nouveau-nés après infection par la rubéole a montré des dégâts dans l'épithélium du conduit cochléaire. Des découvertes postérieures ont inclus la dilatation kystique de la strie vasculaire et l'écroulement partiel de la membrane vestibulaire. Des études suggèrent que surdité sensorineurale rubéolique est causé par des endommagements de l'épithélium du conduit cochléaire et /ou de la strie vasculaire causant des changements de l'endolymphe et de la structure du conduit cochléaire. Le fait que la période de sensibilité à la surdité rubéolique cesse à environ seize semaines est probablement dû au développement du système immunitaire fœtale ainsi qu'au transfert des anticorps maternels.

Tableau 2: Atteinte de l'acuité auditive selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge (an)	% d'atteinte	Répartition selon tranches d'âge (%)					
		0-2	3-6	7-12	13-21	22-30	31-40
Pertes d'Audition	96.9%	94.7	3.2	-	-	-	-
Modification de l'Acuité Auditive	30.1%	4	12	20	20	28	12

- Ø Du système nerveux : retard mental, diminution du périmètre crânien (microcéphalie). Les lésions vasculaires ont inclus la destruction focale des parois de vaisseaux sanguins cérébraux, le tissu cérébral nécrosé, localisé dans les régions adjacentes aux vaisseaux endommagés.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) d'enfant atteint de SRC avec microcéphalie, a montré un volume réduit de matière grise corticale et un élargissement ventriculaire significatif. Cette microcéphalie serait aussi compatible avec le fait que le virus peut infecter le neuroépithélium et réduit la prolifération cellulaire.

- Ø Des poumons : rétrécissement (sténose) de l'artère pulmonaire, thrombose des vaisseaux.
- Ø Du coeur : persistance du canal artériel, nécrose du myocarde, endommagement des cellules endothéliales alignant les vaisseaux sanguins...
- Ø La croissance fœtale : dans le contage cellulaire d'organe issus d'autopsie de SRC a révélé que le nombre de cellules parenchymateuses dans le cœur, le foie le pancréas a été réduit de 35-85 %, du à une division réduite ou plus lente dans les cellules infectés par le virus. Ce dernier va provoquer l'inhibition mitotique sur les microfilaments ou une perturbation des filaments d'actine (c'est un composant du cytosquelette cellulaire jouant un rôle important dans la mitose) .[10]

# Chapitre II

---

## **II. LE VIRUS DE LA RUBEOLE :**

### **2.1. Description du virus :**

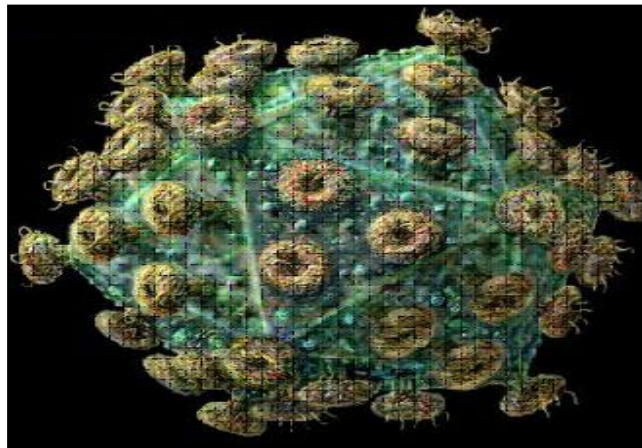
C'est un virus à ARN, à symétrie icosaédrique, à enveloppe (péplos), appartient à la famille des *Togaviridae*, C'est le seul membre du genre *Rubivirus*, l'homme est le seul réservoir connu, il est transmis par voie respiratoire, ses principales sources sont les voies aériennes supérieures et détectable également dans les urines du nouveau-né infecté.

Le virus de la rubéole est inactivé par la chaleur (100°C pendant 2 minutes), sensible à de nombreux désinfectants et antiseptiques ainsi qu'aux rayons UV.

Comme tout virus à péplos, il ne persiste pas dans l'environnement il a une courte durée de vie à l'extérieur de l'hôte et sa période d'incubation dure entre 14 à 24 jours. C'est une maladie observée tout au long de l'année, mais avec prédominance au printemps. [39]

### **2.2. Structure de virus :**

Comme tous les *Togaviridae*, le virus de la rubéole est un virus à enveloppe, dont le diamètre total est de 60 à 70 nm. Il est constitué d'un noyau central ou core entouré d'une enveloppe porteuse de spicules d'hémagglutinine de 5 nm de long. La capsid, a un diamètre de 40 nm et étant de forme icosaédrique (Figure 4 ), renferme un ARN génomique linéaire de polarité positive.[8] [38]

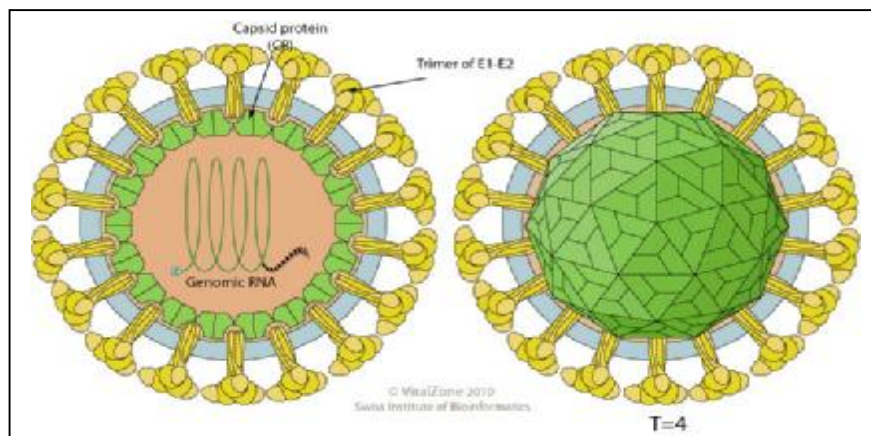


**Figure 4:** Virus de la rubéole (microscopie électronique Gx100000 )

### 2.3. Les protéines de virus

#### 2.3.1. Les protéines de l'enveloppe ;E1,E2 :

La glycoprotéine E1 du VR porte les déterminants impliqués dans la fonction de l'hémagglutination[11]. L'hémagglutinine 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 anticorps anti-hémagglutinines ont une action neutralisante et protectrice et peuvent être mis en évidence par une réaction d'inhibition de l'hémagglutination. Les deux glycoprotéines E1 et E2 forment un hétéro dimère où la protéine E1 est la plus exposée et la plus immuno-dominante en tant que réponse humorale induite par le virus.[12]



**Figure 5:** Structure schématique du virus de la rubéole

#### 2.3.2. Protéine de capsid C :

La protéine C joue un rôle important dans la réplication du virus, sa phosphorylation modifie la multiplication du virus .[13]

L'analyse de la séquence peptidique de la région N terminale de la protéine C montre qu'elle est hydrophile, riche en résidus proline (Pro) et arginine (Arg) et qu'elle interagit avec l'ARN.[12]

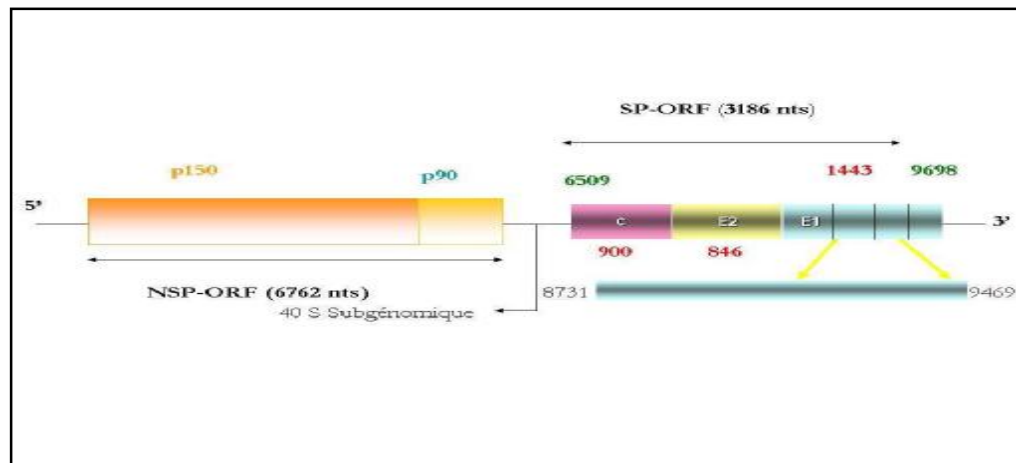
La région principale de la protéine C est située au niveau des résidus amino acides 28 à 56. Le résidu Ser 46 semble jouer un rôle dans la régulation de la phosphorylation de la protéine de capsid. L'importance de la phosphorylation de la capsid, dans la réplication du virus, a été démontrée en utilisant des mutants à capsid déphosphorylée. L'effet cytopathique, suite à la

La protéine C contient aussi deux résidus de Cystéine (Cys-152 et Cys-197) responsables de la dimérisation de la protéine. Cependant, la mutation de Cys-152 en Ser-152 empêche la dimérisation de la protéine, sans pour autant altérer les autres fonctions de la protéine.

#### 2.4- Le génome :

Le génome des *Togaviridae* est linéaire, simple brin, de polarité positive et de taille comprise entre 10 à 12 kilobases (9672 nts). Il contient deux cadres ouverts de lecture (Open Reading Frame, ORFs). L'extrémité 5' est méthylée et l'extrémité 3' est polyadénylée. La région proximale 5' (42-6388) code pour la polyprotéine p200, précurseur de la protéine non structurale NSPs-ORF p150 et p90 (Figure06 ) [15]. La région proximale 3' (6509-9700 nts) code pour les protéines structurales SP-ORFs, la protéine de capsid C et les deux glycoprotéines E1 (57Kb) et E2 (42-47 Kb). Les *Togaviridae* utilisent une stratégie subgénomique, pour synthétiser les protéines virales, l'ARN subgénomique code pour la protéine de capsid C et les protéines E1 et E2. Après glycosylation (gE1 et gE2), les protéines E1 et E2 hérissent de spicules l'enveloppe lipidique émanant des membranes cellulaires. [8]

Cependant, l'une des caractéristiques significatives du génome du virus de la rubéole est son contenu élevé en GC (70%), comparativement à d'autres virus à ARN [16]



**Figure 6 :** Organisation du génome du virus de la rubéole

#### Réplication du génome :

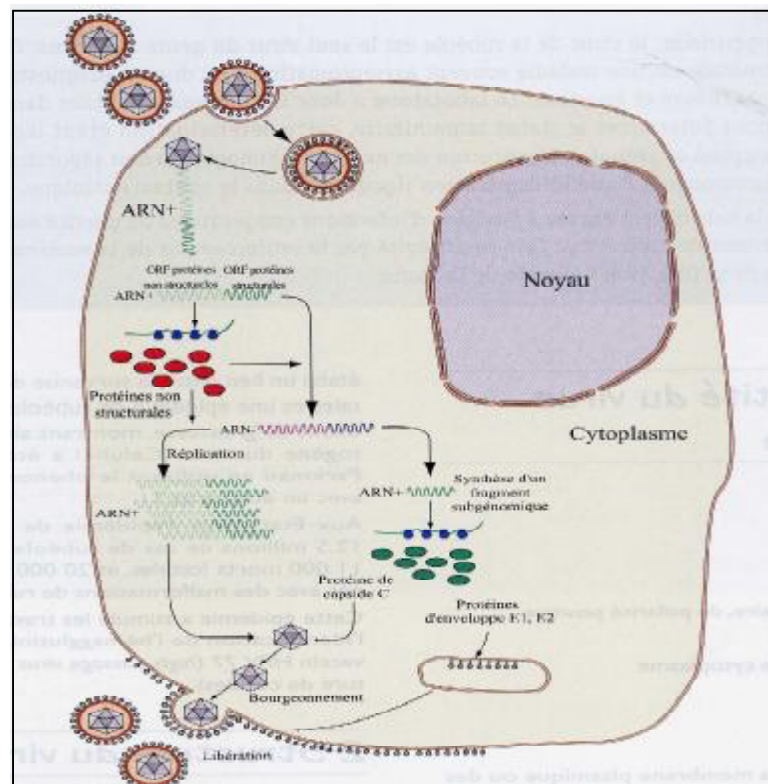
Au sein de la cellule, le virus synthétise ses protéines virales et amplifie son génome. L'acide nucléique viral comprend l'information nécessaire à la synthèse des composants structuraux et non structuraux. Cette synthèse est entièrement réalisée par la machinerie habituelle de la cellule. Le virus de la rubéole requiert, pour sa répliation, une ARN polymérase ARN dépendante.

L'ARN des virus est transcrit directement par les ribosomes cellulaires, pour donner des protéines dont l'ARN polymérase ARN dépendante et des protéines de structure. [17].

Le cycle de multiplication du virus se décompose en quatre étapes (Figure 7) qui sont : L'attachement du virus à la membrane cellulaire, la pénétration du virion à l'intérieur de la cellule, la réplication du virion et, enfin, la libération des virions.

Pour les virus enveloppés, l'entrée dans la cellule nécessite une étape d'attachement suivie d'une étape de fusion avec la membrane cellulaire permettant de libérer le génome infectieux dans le cytoplasme[8]. La pénétration du virus se fait par fusion/lyse. Ainsi, le virus fusionne sa membrane avec la membrane de la cellule hôte et expulse à l'intérieur du cytoplasme cellulaire sa capsid (décapsidation partielle).

La traduction de l'ARN (+) contenu dans le virus va permettre une réplication particulière, la traduction des protéines non structurales (polymérase) et la formation du brin ARN (-) qui servira comme matrice à l'ARN subgénomique et à la transcription en ARN (+). La libération du virus se fait par bourgeonnement cytoplasmique, la membrane cellulaire se remaniant, les protéines virales s'y insèrent.[13]



**Figure 7** : Cycle de réplication du virus de la rubéole (Bienvenu et Delecroix, 2004)



### **2.5.-Transmission :**

Le virus se propage, par l'intermédiaire de contacts interhumains directs et uniquement par voie respiratoire. Après pénétration et lors d'une virémie transitoire, le virus diffuse vers les ganglions lymphatiques régionaux où s'effectue la multiplication virale. Sept à neuf jours après l'infection, les virus, présents dans la circulation sanguine, sont acheminés vers les différents tissus. La virémie maximale est atteinte entre le 10<sup>ème</sup> et le 17<sup>ème</sup> jour, pour se terminer au moment de l'éruption maculopapuleuse qui, survient, en général, entre le 16<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> jour, après l'infection. Pendant ce temps, le virus est excrété, massivement dans les sécrétions nasopharyngées où il est présent, pendant les deux semaines qui cernent l'éruption. De ce fait, la personne infectée est contagieuse 7 jours avant à 7 jours après l'éruption. L'homme, étant le seul réservoir connu, la transmission interhumaine se fait alors directement par inhalation de particules infectantes [16]

Dans le cas de l'infection de la femme enceinte, au cours de la virémie, le virus infecte le placenta et peut se transmettre au fœtus. Bien que la majorité des transmissions est observée au cours d'une primo-infection rubéoleuse chez la femme enceinte, de très rares cas de transmission de la mère à l'enfant ont été décrites, suite à des réinfections maternelles[18] [16]

Dans l'embryon infecté par voie transplacentaire, le virus détermine une angiopathie, pas de cytolysse majeure - on l'a vu - mais un ralentissement des mitoses, d'où les malformations et, à la naissance, un nouveau-né de poids insuffisant par déficit quantitatif en cellules. Ce virus, *in vivo* comme *in vitro*, ne donne qu'un effet cytopathique modéré, d'où son pouvoir tératogène. Un virus plus cytolitique tuerait purement et simplement l'embryon dans 100 % des cas.



**Figure 8 :**Infection du fœtus par le placenta

# Chapitre III

### III. IMMUNITÉ :

#### III-1- Rappel sur le système immunitaire :

Le système immunitaire d'un organisme est un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense qui discrimine le « soi » du « non-soi ». Ce qui est reconnu comme non-soi est détruit, comme les pathogènes : virus, bactéries, parasites, certaines particules ou molécules « étrangères » (dont certains poisons). Il est responsable du phénomène de rejet de greffe.

IL existe deux types de mécanismes de défense:

1. Les mécanismes de défense non-spécifique ou innée ou naturelle, comme la protection de la peau et les muqueuses, l'acidité gastrique, les cellules phagocytaires ou les larmes ;
2. Les mécanismes de défense spécifique, comme l'action dirigée des lymphocytes et la production d'anticorps spécifiques, caractérisé par la spécificité et la Reconnaissance du soi et du non-soi

#### III-2-Mécanismes de défense spécifique :

##### III-2-1-Système immunitaire cellulaire :

Le système immunitaire cellulaire s'occupe des cellules infectées par des virus, bactéries, et les cellules cancéreuses. L'action s'effectue via les cellules T, aussi appelées lymphocytes T (T parce que ces cellules mûrissent dans le thymus après leur naissance dans la moelle osseuse). On distingue deux grandes familles de Lymphocytes T :

- les lymphocytes T cytotoxiques ( $T_C$ ) reconnaissent les cellules infectées en utilisant des récepteurs pour tester la surface des autres cellules. Si elles reconnaissent une cellule infectée, elles peuvent la détruire ainsi que le virus qu'elle contient.
- Les lymphocytes T Helper ( $T_H$ ) qui interagissent avec les macrophages (qui ingèrent les substances dangereuses) et produisent également des cytokines (interleukine) induisant la prolifération des Lymphocytes B et T.

Après la dégradation de l'antigène, les cellules dendritique présentatrice de l'antigène (CPA) présentent à la surface, les peptides viraux par le biais des molécules CMHII, CMHI. Ces CPA commencent à activer les lymphocytes TCD4 cette activation qui se fait grâce à deux signaux :

- le 1<sup>er</sup> signal de stimulation qui est l'interaction CMHII –antigène-TCR.

- Le 2<sup>ème</sup> signal de costimulation induit par l'interaction entre CD<sub>28</sub> des TCD<sub>4</sub> et récepteur B<sub>7</sub> des CPA, ainsi que l'interaction CD<sub>40</sub> des CPA et son ligand à la surface des lymphocytes.

Après l'activation de TCD<sub>4</sub>, ce dernier produit Interleukine-2 qui stimule TCD<sub>8</sub>. Cette stimulation qui permet la prolifération des TCD<sub>8</sub> en TCD<sub>8</sub> mémoires, qui circulent entre le sang et les organes lymphoïdes pendant le reste de la vie. Et aussi la génération des TCD<sub>8</sub> effectueurs ou lymphocytes T cytotoxique (CTL) qui migrent vers les tissus périphériques non lymphoïdes qui lui permet d'aller au contact de la différence effectuée par le virus, de la reconnaître et de la tuer.[8]

La protéine de la capsid C du virus de la rubéole et, plus particulièrement, la séquence immuno dominante située entre les résidus amino-acides en position C255 et C280, est présente, à la surface des CPA, avec les molécules CMHII. Quand à la protéine E2, elle peut également contenir des épitopes susceptibles d'être efficacement présentés par les molécules du CMHII. De plus, un peptide de 82 résidus amino-acides de la protéine E1 semble être l'inducteur le plus actif de la réponse proliférative des lymphocytes TCD<sub>4</sub><sup>+</sup>. Comme dans toutes les infections virales, les CD<sub>8</sub><sup>+</sup> interviennent majoritairement pour l'élimination des cellules infectées, du fait de la présence de la molécule CMHII sur toutes les cellules de l'organisme. En effet, les CD<sub>8</sub><sup>+</sup> sont détectées dans le sang, au moment de l'éruption.

Aux lymphocytes T s'ajoutent aussi les cellules dites « NK » pour Natural Killers. Ces cellules sont impliquées dans une réponse à mi-chemin entre spécifique et non spécifique, selon les situations. Elles jouent notamment un rôle en début de grossesse, le fœtus devant se protéger contre elles pour pouvoir survivre dans le ventre de sa mère.[8]

### III-2-2-Système immunitaire humoral :

Le système immunitaire humoral agit contre les bactéries et les virus dans les liquides du corps humain (tels que le [sang](#) en sécrétant des substances susceptibles d'aider à la destruction des agents pathogènes- historiquement le sang et la lymphe étaient nommés les humeurs du corps). Ses principaux moyens d'action sont les [immunoglobulines](#), aussi appelées [anticorps](#), produites par les [plasmocytes](#) qui sont "l'évolution" des lymphocytes B .

L'activation des lymphocytes B tout comme pour l'activation des lymphocytes T nécessite deux signaux :

- Le premier signal est l'interaction antigène-BCR, responsables d'une part de l'internalisation, du complexe antigène-BCR, permettant ainsi la dégradation de l'antigène dans le système endosomal. Les fragments peptidiques obtenus seront associés à des molécules du CMHII, procurant au lymphocytes B le statut de cellule présentatrice de l'antigène ( CPA).
- Le deuxième signal de costimulation est indispensable à une activation totale au lymphocytes et est permis par un certain nombre de corécepteurs ( CD19, CD21, et CD81) qui vont amplifier le signal.

D'autre part les lymphocytes B activés reçoivent encore des signaux de prolifération, qui sont induit par l'interaction avec les lymphocytes  $T_{h2}$ . Ces signaux sont l'interaction entre le CD40 – ligand présent à la surface du lymphocyte  $T_{h2}$  et le CD40 présent à la surface du lymphocyte B ainsi que l'IL-4 produites par les lymphocytes  $T_{h2}$ . Suite à cette activation, les lymphocytes obtenus vont proliférer intensément pour donner des plasmocytes producteurs d'IgM de basse affinité pour l'antigène ; ces plasmocytes ne quitteront pas les organes lymphoïdes secondaires.

Lorsqu'un anticorps dirigé contre le récepteur viral est produit, il peut bloquer complètement l'infection en prévenant la liaison des particules virales aux cellules hôtes. LIgA des sécrétions de la muqueuse du nasopharynx joue un rôle important dans la défense de l'hôte contre le virus en bloquant son adhésion aux cellules épithéliales. Dans certains cas, les anticorps peuvent bloquer la pénétration virale en se liant aux glycoprotéines de l'enveloppe pour médier sa fusion avec la membrane plasmique.

Par ailleurs la souche vaccinale RA27/3 déclenche des réactions immunitaires humorales et cellulaires identique à celles observées après une infection naturelle. La production des IgM, des IgG, et des IgA est alors activée. Mais, la qualité des anticorps, conséquente, est légèrement inférieure à celle émise lors d'une infection naturelle. Après la vaccination, les anticorps IgM apparaissent dans le sang et persistent, pendant environ deux mois, avant que les IgG n'apparaissent. Ainsi ces lymphocytes B, spécifique des protéines virales, prolifèrent et secrètent les anticorps qui neutralisent les particules virales ou



participent, par des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), à la lyse des cellules infectées.

Les anticorps sont détectés juste après le début de l'éruption cutanée. Le pic des IgM est atteint entre le deuxième et le dixième jour puis, le déclin est observé, au moment de l'éruption maculopapuleuse [8].

**Tableau 3 : Mécanisme de la repense immunitaire humorale et à médiation cellulaire**

<u>Type de réponse</u>	<u>Molécule ou cellule effectrice</u>	<u>Activité</u>
<b>Humorale</b>	Anticorps (particulièrement, l'IgA sécrétoire)	Bloquent la liaison du virus aux cellules hôtes.
	Anticorps IgG, IgM et IgA	Bloquent la fusion de l'enveloppe virale et de membrane plasmique de la cellule hôte.
	Anticorps IgG	Augmente la phagocytose des particules virales.
	Anticorps IgM	Agglutine les particules virales.
<b>A médiation cellulaire</b>	IFN $\gamma$ sécrété par les cellules T <sub>H</sub> ou les CTL	A une activité antivirale directe.
	Lymphocytes T cytotoxiques (CTL)	Tuent les cellules du soi infectées par un virus.
	Cellules NK et macrophages	Tuent les cellules infectées par un virus cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

### III-3-Immunsation dans le cas de la rubéole :

C'est l'examen biologique qui permet le diagnostique et la distinction entre la primo-infection et la réinfection, il faut examiner simultanément deux sérums, précoce et tardif car la chronologie des prélèvements sérique est liée à l'évolution du taux des anticorps spécifique au cours de l'infection rubéolique.

Au cours d'une primo-infection, les anticorps rubéoliques décelés en IHA ou en ELISA apparaissent avec l'éruption, soit environ 16 jours après le comptage. Ils s'élèvent jusqu'à un titre maximal, ils gardent des semaines, des mois voir des années (courbe en plateau), leur décroissance pré tardive se produit très progressivement jusqu'à un titre résiduel stable.

Chez un sujet infecté pour la première fois, le virus inhalé se multiplie dans les voies respiratoires, puis diffuse largement, par virémie, à tout l'organisme, qui se manifeste parfois par des éruptions intenses, entraînant donc une **infection généralisée**.

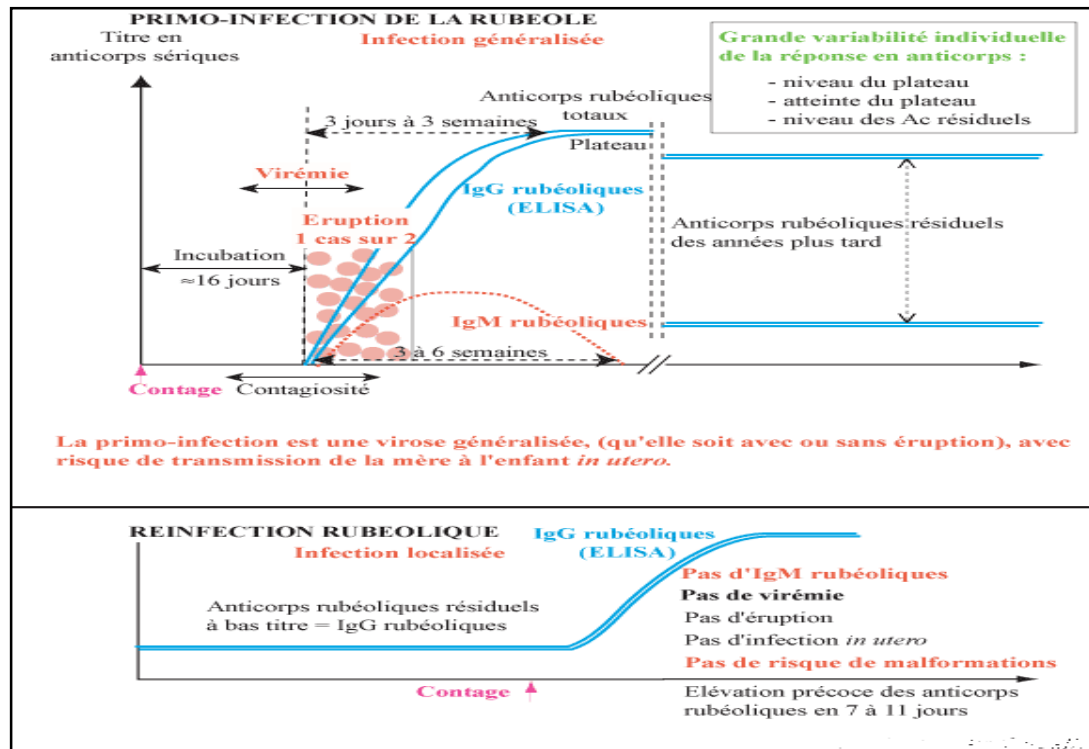
Quant au titre d'anticorps en soi, il n'a pas de valeur diagnostique : un titre élevé (1280) n'est nullement significatif d'infection récente car on en observe des années après primo-infection et à l'inverse on a des primo-infections sans que le titre d'anticorps rubéoliques dépasse 80 voire 40. Il faut admettre la variabilité individuelle extrême de la réponse immunitaire. Il n'y a pas de norme en matière de titre d'anticorps rubéolique ; ce n'est pas une « constante biologique ».

Après primo-infection, une réinfection au contact d'un sujet contagieux est possible. Cependant, suite à l'inhalation du virus, l'infection se limite à la porte d'entrée respiratoire, aux voies respiratoires, sans donner de virémie, donc sans éruption et surtout sans risque de rubéole congénitale. **La réinfection rubéolique est localisée**.

La réinfection est asymptomatique, chez une personne exposée à un contage suspect, la surveillance par sérodiagnostique décelé une augmentation significative du titre des anticorps à l'examen des deux sérums. Une réinfection se présente exactement comme une primo – infection, sauf que la réinfection est asymptomatique et ce n'est que la sérodiagnostique qui peut faire la distinction, il faut pour cela caractériser les anticorps antirubéoliques apparus après le contage : dans une primo-infection, il ya sécrétion des IgG et des IgM antirubéoliques, la présence de ces dernières est temporaire. Dans la réinfection, on ne trouve que des IgG antirubéoliques.[19]

Une infection par le virus de la rubéole ou par le virus atténué vaccinal entraîne l'apparition d'une immunité qui persisterait durant toute la vie. [20]

Toutefois, cette immunité est relative et non absolue. En cas d'exposition, une personne immunisée peut se réinfecter, ce qui se traduit par une multiplication du virus au niveau des voies respiratoires supérieures et, plus rarement, par une virémie. La plupart des réinfections sont asymptomatiques. Le risque d'une réinfection et d'une virémie dépend du niveau d'anticorps sériques.[21]



**Figure 9 :** Diagramme de l'évolution du taux sérique des anticorps IgG et IgM en cas d'infection ou de réinfection (Didier, 2003).

#### III-4-La recherche du virus :

L'isolement du virus en culture cellulaire se fait à partir de prélèvement de la gorge et des urines, sa difficulté pratique la réserve au diagnostic prénatals. Le diagnostic virologique au cours de la grossesse se fait soit par :

1. Recherche du virus par amplification génique dans le liquide amniotique en utilisant la technique RT-PCR après une amniocentèse qui se fait entre 14<sup>ème</sup>-16<sup>ème</sup> SA.
2. Prélèvement de villosités choriales entre 10<sup>ème</sup> -12<sup>ème</sup> SA et qui permet une détection plus précoce que celui du liquide amniotique.
3. Recherche d'anticorps dans le sang fœtal entre 18<sup>ème</sup> -20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.
4. Examen sérologique chez la mère (IgG et IgM au moins sur 2 sérums).[22]



### III-5-Le diagnostic biologique :

Il faut pouvoir déterminer tôt de l'éventuelle nécessité d'un avortement, en cas de contamination du fœtus par la rubéole.

#### III-5-1-Dépister la rubéole chez la mère :

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 ni vaccination), 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 le taux d'anticorps a augmenté significativement entre les deux, la femme développe soit une primo-infection - dangereuse pour l'embryon-, soit une réinfection –sans danger- 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 enfin, la future mère n'a pas contractée la rubéole. Mais il est trop tard pour la vacciner puisque le vaccin est contre-indiqué chez la femme enceinte.

##### III-5-1-1-Absence d'IgG :

Il est fortement recommandé de répéter systématiquement l'examen au cours des trois premiers mois de la grossesse. Éviter tout contage surtout pendant les trois premiers mois (crèches, maternelles, enfants rubéoleux..).

En cas de séroconversion (apparition des anticorps), il faut contrôler la primo-infection rubéoleuse par la recherche d'IgM. En effet, il est possible que, dans le premier sérum testé, des anticorps soient présents à un taux inférieur au seuil de la technique utilisée. Dans ces conditions, une apparente séroconversion ne reflète en fait qu'une augmentation du taux des anticorps pouvant correspondre à une réinfection dont les risques pour le fœtus sont quasi nuls.

##### III-5-1-2-Présence d'IgG :

###### III-5-1-2-1-Taux stables d'anticorps :

Un taux stable d'anticorps doit être interprété avec une très grande prudence. En effet, selon les techniques utilisées, un plateau (titre stable d'anticorps) peut être atteint extrêmement rapidement. Ainsi, avec l'IHA et la technique au latex qui mettent en évidence les anticorps totaux IgG, IgA, IgM... ce plateau peut être observé quelques jours après l'apparition des signes cliniques,

soit environ trois semaines après le contage. Avec les techniques ELISA qui ne mettent en évidence que les IgG, l'ascension des anticorps est en général plus lente.

#### III-5-1-2-2-Augmentation du taux des anticorps :

Une augmentation du taux des anticorps peut correspondre soit à une primo infection rubéolique, soit à une réinfection, soit encore à une stimulation polyclonale du système immunitaire. Nous devons chercher une recherche d'IgM spécifiques.

- ✚ En cas de primo-infection rubéolique, les IgM sont toujours présentes.
- ✚ En cas de réinfection ou de stimulation polyclonale du système immunitaire, les IgM sont parfois présentes.
- ✚ En cas de difficulté d'interprétation, il est nécessaire d'envoyer les prélèvements dans des laboratoires spécialisés qui effectueront des tests complémentaires.

#### III-5-2-Contexte clinique évocateur d'une infection rubéolique :

En cas de Contage : faire un premier prélèvement le plus rapproché possible de la date du contage (moins de dix jours après le contage).

- Si la sérologie est positive : Patient immunisée, pas de problèmes.
- Si la sérologie est négative : Faire un prélèvement de quinze jours à un mois après le contage pour faire une recherche d'IgG et faire une recherche d'IgM spécifiques dès que possible. Celle-ci sera positive en cas de primo-infection rubéolique. Selon les techniques utilisées, les IgG sont plus ou moins rapidement mises en évidence après l'éruption (jusqu'à de dix à quinze jours après).

En Europe :

## a- En cas de contage

L'efficacité de l'administration d'immunoglobulines polyvalentes le plus tôt possible après le contage (< 24 heures) n'est pas démontrée. L'injection intramusculaire d'immunoglobulines ne modifie pas la sérologie rubéolique, mais elle peut retarder la séroconversion et impose un suivi plus prolongé des patientes (deux mois environ).

## b- En cas de primo-infection

Le risque fœtal doit être évalué en fonction du terme de la grossesse au moment de la primo-infection. Une discussion collégiale avec une équipe spécialisée est nécessaire afin de décider de la conduite à tenir. En raison de la fréquence et de la gravité des complications chez le fœtus, un avortement thérapeutique peut être proposé si la rubéole a été contractée dans les douze premières semaines de la grossesse. Un diagnostic anténatal d'atteinte fœtale peut également être envisagé si la rubéole maternelle a eu lieu avant la 19e SA. À l'heure actuelle, en Europe celui-ci est effectué sur sang fœtal par détection des IgM spécifiques.

## c- En cas de séronégativité

La vaccination des femmes séronégatives dans le post-partum est impérative. La généralisation de la vaccination à tous les enfants devrait faire diminuer le risque.

Tableau 4 :Interprétation de la sérologie

IgG	Taux	Diagnostic	Conduite à tenir
Absentes	O	Non protégée	À vacciner dans le post-partum
Présentes	Stable ou connu : protégée si absence de contage ou vaccination antérieure  Si doute dosage des IgM	Expectative	
Présentes	Ascendantes	Possibilité séroconversion ou réascension	Contrôle IgM interprétation par laboratoires spécialisés

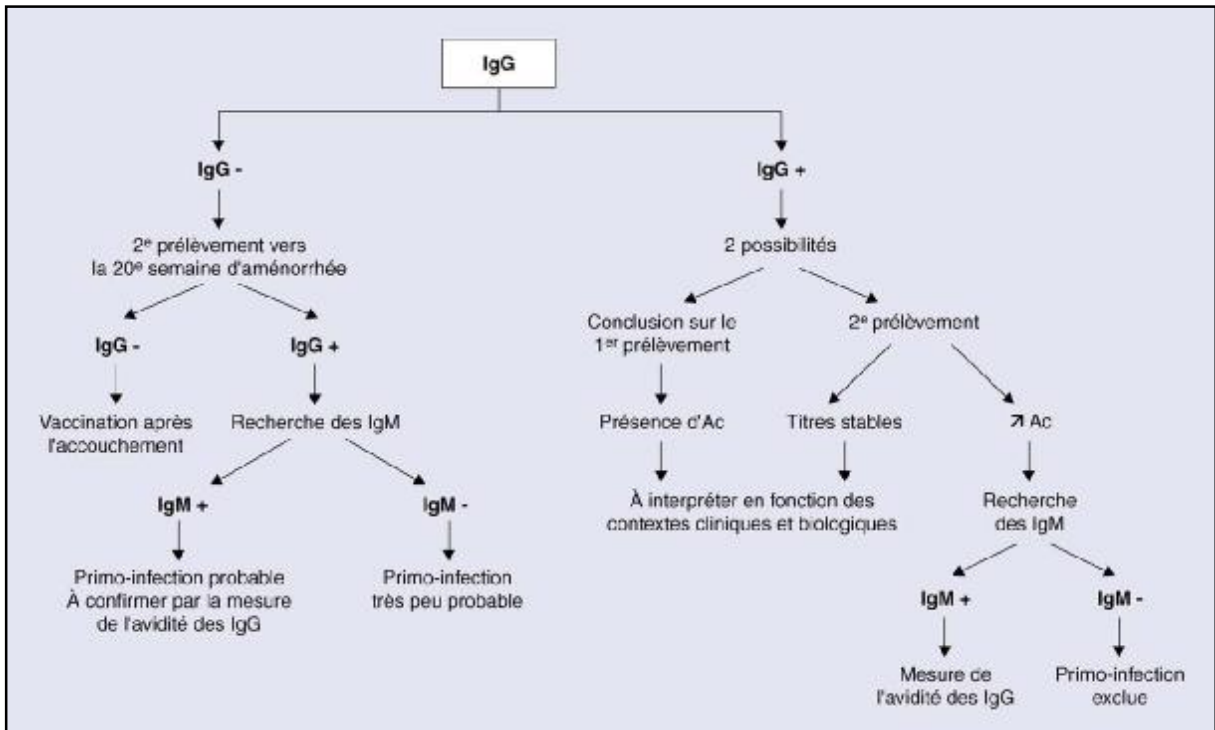


Figure 10 : Arbre décisionnel. Dépistage systématique des immunoglobulines (IgG) rubéolique.

# Partie pratique

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce travail a été effectué essentiellement au niveau du laboratoire « EL HAYAT » situé à daksi avec la collaboration d'autres laboratoires dans différentes régions à savoir : laboratoire « IBN SINAA » au centre ville, « IBN ROCHD » à Boussouf et Centre Hospitalo- Universitaire « CHU » et « EL AZIZA » à AIN Smara , et centre de prélèvement à Chelghoum Laid wilaya de Mila.

Cette étude à duré 08 mois du 11 février 2011 au 11 septembre 2011, elle a pris en charge plus de 519 femmes enceintes durant les 03 premiers mois, qui sont présentées à ces différents laboratoires cités ci-dessus. Elles représentaient différentes tranches d'âge, et prévenaient de différentes régions, et présentaient un niveau d'instruction différent.

### **1-La région étudiée :**

La ville de Constantine est une des principales villes de l'est algérien, Elle comporte 938475 Habitants (recensement 2009). Le recensement est fait à l'échelle régionale sur des femmes enceintes qui viennent de différent quartier de Constantine : DAKSI – SIDI MABROUK – DJBEL EL WAHCH- GAMAS – OUED EL HAD - CENTRE VILLE ET LES ENVIRONS- 4ème KILOMETRE- NOUVELE VILLE – BOUSSOUF – EL KHROUB – AIN SMARA – TLEGHMA – OUED EL ATHMANIA – CHELGHOUM LAID...

### **2- La population de l'étude :**

Elle est sélectionnée selon deux facteurs :

- Ø Originaire de Constantine et ses environs.
- Ø Enceinte durant le premier trimestre.

### **3- 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 héparinés ou contenant de l'EDTA. Après centrifugation (1500 – 2000 tours/minutes) pendant 5 minutes, le surnageant est récupéré à des buts d'analyse.

#### **4- Techniques d'analyses :**

##### **4-1 : Technique immunoenzymatique liée à la fluorescence ELFA.**

###### **4-1-1 : Matériel :**

Le mini-Vidas est un automate multiparamétrique. Sa conception consiste en l'utilisation de cartouches individuelles. La technique utilisée est la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescence Assay).

L'automate présente certaines caractéristiques :

- Multiparamétrique détectant 84 marqueurs.
- Réactifs prêts à l'emploi au sein de la cartouche.
- Calibration toutes les deux semaines.
- Sérums de contrôle positifs et négatifs.
- 12 échantillons peuvent être traités simultanément sur le mini-Vidas pour un marqueur identique ou 5 marqueurs différents (06 positions).



Figure 11 : Automate mini VIDAS ®biomérieux France.



**Le cône :**

Le cône est sensibilisé au moment de la fabrication par l'antigène du virus de la rubéole. Chaque cône est identifié par le code RBG ou RBM.

**La cartouche :**

La cartouche est composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiqueté. L'étiquette comporte un code à barres reprenant principalement le code du test, le numéro de lot et la date de péremption du coffret. Le premier puits comporte une partie prédécoupée pour faciliter l'introduction de l'échantillon. Le dernier puits est une cuvette permettant la lecture en fluorimétrie. Les différents réactifs nécessaires à l'analyse sont contenus dans les puits intermédiaires.



Figure 12 : Le cône et la cartouche à usage unique.

**4-1-2 :Description de la cartouche vidas RBG IgG :**

Tableau 5: Réactifs du cartouche RBG

<b>Puits</b>	<b>Réactifs</b>
1	Puits d'échantillon.
2	<u>Diluant sérum</u> : tampon TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (600µl)
3	Tampon de prélavage : TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (600µl)
4- 5- 7- 8	Tampon de lavage : TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (600µl)
6	Conjugué : anticorps monoclonal anti-IgG humaines (souris) marqué à la phosphatase alcaline + azoture de sodium 0,9 g/l ( 400 µl)
9	Diluant sérum : tampon TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (400 µl))
10	Cuvette de lecture avec substrat : 4- Méthyl-ombelliferyl phosphate+diethanolamine *( 0,62 mol/soit 6,6 %, ph 9,2)+ azoture de sodium 1 g/l ( 300 300 µl)

#### **4-1-3 :Principe :**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence ( ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage . Les autres réactifs sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument.

Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. Après dilution, l'échantillon est incubé avec le cône. Celui-ci, sensibilisé au préalable par de l'antigène rubéolique, fixe alors les anticorps anti-IgG rubéolique présents dans l'échantillon. Une première étape de lavage permet d'éliminer les composants non liés de l'échantillon. Une seconde étape d'incubation est ensuite réalisée avec l'anticorp monoclonal de souris anti-IgG humaines conjugué à la phosphatase alcaline, suivi d'une seconde étape de lavage. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé par le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit ( 4-méthylombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450nm.

La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à concentration d'anticorps présents dans l'échantillon. A la fin du t

est, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimée.

#### **4-1-4 :Résultats et interprétation :**

Dés le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. L'instrument effectue deux mesures de fluorescences dans la cuvette de lecture pour chacun des tests. La première lecture prend en compte le bruit de fond dû à la cuvette substrat avant mise en contact du substrat avec le cône. La seconde lecture est effectuée après incubation du substrat avec l'enzyme présente dans le cône. Le calcul de la RFV (relative Fluorescence value) est le résultat de la différence des deux mesures. Il apparaît sur la feuille de résultat.

Les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée (modèle mathématique : « modèle logistique à 4 paramètres). Les résultats, exprimés en «UI/ml » (étalon OMS), et leur interprétations sont imprimés systématiquement sur la feuille de résultat.

L'interprétation en fonction de la valeur du test est suivante :

Tableau 6 :Interprétation des résultats de la sérologie des IgG

<b><u>Titre</u></b>	<b><u>Interprétation</u></b>
Titre Ac < 10IU/ml	Négatif
$10 \leq \text{Titre Ac} \leq 15 \text{ IU/ml}$	Equivoque
Titre Ac $\geq 15 \text{ IU/ml}$	Positif

Les échantillons, présentant des concentrations en IgG anti-rubéolique » supérieures à 400 IU/ml doivent être redosés après dilution au « 1/3 » dans du sérum physiologique.

#### **4-1-5 :Description de la cartouche vidas RBG IgM :**

Tableau7 : Réactifs de la cartouche RBM

<b><u>Puits</u></b>	<b><u>Réactifs</u></b>
1	Puits d'échantillon.
2	<u>Diluant sérum</u> : tampon TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (600µl)
3	Tampon de prélavage : TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (600µl)
4- 5- 7- 9	Tampon de lavage : TRIS (50 mmol/l) ph 7,4+ stabilisants protéiques et chimique + azoture de sodium 0,9 g/l (600µl)
6	Antigène rubéolique inactivé + stabilisant protéiques et chimiques + azoture de sodium 1g/l ( 400 µl)
8	Anticorps monoclonal (souris) anti-rubéolique sous forme de fragment fab' conjugué à la phosphatas alcaline + azoture de sodium 1g/l ( 400 µl)
10	Cuvette de lecture avec substrat : 4- Méthyl-ombelliferyl phosphate+diethanolamine*( 0,62 mol/soit 6,6 %, ph 9,2)+ azoture de sodium 1 g/l ( 300 300 µl)

Dès le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. L'instrument calcule pour chaque échantillon une valeur de test (indice) qui est le rapport entre sa RFV et celle du standard mémorisée.

Cet indice ainsi que l'interprétation figurent sur la feuille de résultats.

Tableau 8 : Interprétation de la sérologie des IgM

<b>Indice i</b>	<b>Interprétation</b>
$i < 0,80$	Négatif
$0,80 \leq i < 1,20$	Equivoque
$i \geq 1,20$	positif

Pour ces indices compris entre 0,80 et 1,20, refaire le test. Si la vérification redonne une interprétation équivoque, il faut répéter l'analyse sur un nouveau sérum prélevé 2 à 3 semaines plus tard.

## **4-2 : Technique immunoenzymatique microparticulaire MEIA :**

### **4.2.1 : Matériel :**

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).

Il offre un ensemble de caractéristiques qui permettent de traiter de manière fiable les analyses médicales :

- 20 réactifs en ligne.
- Capacité : 60 échantillons.
- Utilisation de tubes primaires.
- Etalonnage mémorisés.
- Traitement prioritaire des urgences.



Figure 13 :Automate AxSYM (Abbot®USA)

### **4.2.2- Principe biologique de la méthode :**

AxSYM Rubéole IgG et AxSYM Rubéole IgM sont des dosages immunoenzymatiques microparticulaires ( MEIA). Le premier est utilisé pour la mesure quantitative et qualitative des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole, alors que le second est utilisé uniquement pour la mesure qualitative des anticorps IgM dirigés contre le virus de la rubéole. L'analyse se fait à partir de sérum ou de plasma humain (EDTA), héparine).

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, où le pipetage continue avec l'aiguille de traitement. Le même procédé est effectué dans le cas de AxSYM Rubéole Igm. Les réactions ont lieu dans l'ordre

- **Unité d'échantillonnage :**

- Ø L'aiguille d'échantillonnage dilue l'échantillon dans le tampon phosphate dans le cas de AxSYM Rubéole IgG et dans le tampon de neutralisant dans le cas de AxSYM Rubéole IgM.
- Ø Cette même aiguille déverse ensuite une partie aliquote de l'échantillon dilué et des microparticules recouvertes du virus de la rubéole dans un puits d'incubation de la cartouche de réaction.
- Ø L'anticorps dirigé contre la rubéole se lie aux microparticules recouvertes du virus pour former un complexe antigène – anticorps.

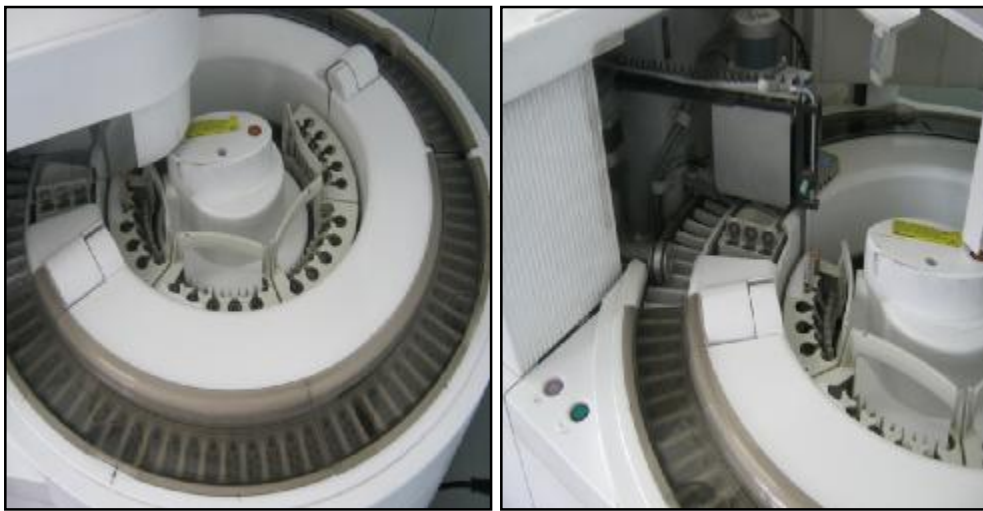


Figure 14 : L'unité d'échantillonnage

- **Unité de traitement :**

- Ø Le diluant de dosage est ajouté au mélange réactionnel et une partie aliquote du complexe antigène – anticorps est transférée sur la matrice. Les microparticules se lient irrévérablement à la matrice en fibre de verre.
- Ø Cette matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.
- Ø Le conjugué d'anticorps anti – IgG humaine ou de l'anticorps anti – IgM humaine : phosphatase alcaline est distribué sur la matrice et se lie au complexe antigène – anticorps.
- Ø La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié. Le substrat, phosphatase de méthyl -4-ombelliféryl, est ajouté sur la matrice et le produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA. ( AxSYM Rubéole IgG /IgM Abbott USA).

**4-2-3 : Réactifs :**

- **Anticorps anti – IgG antirubéoliques ( RBG)**

1 flacon ( 9,8 ml)	Microparticule recouvertes du virus de la rubéole.
1 flacon ( 9,5 ml)	Conjugué d'anticorps de chèvre anti – IgG humaine : phosphatase alcaline.
1 flacon ( 28 ml)	Diluant de dosage

- **Calibreurs**

<b>Calibreurs principaux</b>	<b>Concentration en anticorps IgG anti-rubéolique ( UI/ml)</b>
Flacon ( 3ml) : pool de sérum humain, non réactif pour les anticorps IgG antirubéoliques	0
Flacon 2 ( 3ml) : pool de sérum humain, réactif pour les anticorps IgG anti-rubéoliques.	50
<b>Calibreurs standard</b>	<b>Concentration en anticorps IgG anti-rubéolique ( UI/ml)</b>
Flacon 1 : CAL A	0
Flacon2 : CAL B	15
Flacon 3 : CAL C	50
Flacon 4 : CAL D	100
Flacon5 : CAL E	200
Flacon 6 : CAL F	500

- **Contrôle**

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



**4-2-4 : Interprétation 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 les tableaux 9 et 10 ci- dessous :

- **AxSYM Rubéole IgG Abbott USA)**

Tableau9 : interprétation des résultats AxSYM Rubéole IgG.

<b>Resultants AxSYM Rubéole IgG</b>	<b>Interprétation</b>
Valeur indice <5.0 UI/ml	Négatif
5.0 UI/ml < valeur indice < 9.9 UI/ml	Equivoque
Valeur > 10.0 UI/ml	positif

Tableau 10: Interprétation des resultants AxSYM Rubéole IgM .

<b>Resultants AxSYM Rubéole IgM</b>	<b>Interprétation</b>
Valeur indice <0.600IgM	Négatif
0.600UI/ml > Valeur indice < 0.799UI/ml	Equivoque
Valeur indice 0.800UI/ml	positif

## 5-La mesure de l'avidité des IgG:

### 5-1-Principe :

L'avidité des IgG est la force de liaison entre un antigène multivalent et les IgG spécifiques correspondantes. Les résultats sont rendus sous forme d'indice. Une faible avidité correspond généralement à une primo-infection récente, une forte avidité correspond, soit à une infection ancienne, soit à une réinfection.[23]

La mesure de l'avidité n'est réellement possible que chez les patientes immunocompétentes. [23]. par ailleurs ,Les méthodes les plus utilisées pour mesurer l'avidité des IgG, reposent sur l'utilisation des agents dénaturant les protéines dans une technique immunoenzymatique . Les agents dénaturants sont, soit, ajoutés au diluant du sérum pour empêcher la formation de complexes antigène-anticorps soit, ajoutés, dans le liquide de lavage, après la formation des complexes .À l'heure actuelle, c'est l'urée à différentes molarités (4 à 8 M) qui est l'agent dénaturant le plus utilisé. D'autres dénaturants comme le diéthyl amine (DEA) est également utilisé.[8]



Figure 15 : Kit du test d'avidité

**5-2. Le contenu du Kit :****Tableau 11 : le contenu du Kit de test d'avidité des IgG antirubéolique.**

(EUROIMMUN@allemand).

Composants	Format	Symbole
microplaque recouverte d'antigène	12 × 8	STRIPS
Calibrateur 1 200UI/ml(IgG, humain ) prêt à emploi .	1×2.0ml	CAL 1
Calibrateur 2 10UI/ml(IgG, humain ) prêt à emploi	1×2.0ml	CAL 2
Calibrateur 3 1UI/ml(IgG, humain ) prêt à emploi	1×2.0ml	CAL3
Contrôle positif (IgG, humain ) prêt à emploi	1×1.3ml	POS CONTROL HA
Contrôle négatif (IgG, humain ) prêt à emploi	1×1.3ml	NEG CONTROL LA
Enzyme conjugué Marqué à la peroxydase anti-IgG humain. prêt à emploi	1×12ml	CONJUGATE
Tampon d'échantillon .prêt à emploi	1×100ml	TAMPON D'ECANTILLON
Tampon de lavage 10× concentré	1×100ml	TAMPON DE LAVAGE×10
Solution de substrat TMB/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .	1×12ml	SUBSTRAT
Solution d'arrêt. 0,5M d'acide sulfurique. prêt à emploi	1×12ml	SOLUTION D'ARRET
Solution d'urée. Pour les anti rubéole ELISA. prêt à emploi	1×12ml	UREE
Tampon phosphate . prêt à emploi	1×12ml	TAMPON PBS

### **5.3. protocole de l'incubation :**

Ce test a été effectué principalement au niveau de laboratoire d'analyse IBN SINA.

Le sérum recueilli dans des tube EDTA , ou bien sur des tubes hépariné ou citraté pour le plasma

La dilution de l'échantillon : les échantillon de patients sont dilués de 1 :101 dans le tampon d'échantillon .par exemple : dilution de 10 µl de sérum à 1.0 ml de tampon d'échantillon , et bien mélanger par vortex.

#### 1. Incubation de l'échantillon :

Transfert de 100µl échantillons de patients dilués dans les puits des microplaques individuelles selon le protocole de pipetage, l'incubation pendant 30 mn à température ambiante (+18 ° C à + 25 ° C)

##### Lavage :

laver les puits de réactif une fois avec 450µl de tampon de lavage ,laissez le tampon de lavage dans chaque puits de 30 à 60 secondes par cycle de lavage, puis vider les puits.

#### 2. Incubation de l'urée :

Pipeter 200 µl de solution d'urée dans les puits de la première bande de la plaque de microtitration ensuite, 200 µl de tampon phosphate dans la deuxième bande la plaque. Incubation pendant 10 minutes à température ambiante (+18 ° C à +25 ° C).

##### Lavage :

Vider les puits. Lavez comme décrit ci-dessus, mais laver 3 mn en utilisant le tampon de lavage pour chaque lavage.

#### 3. Incubation du conjugué :

pipetter 100 µl d'Enzyme conjugué (marqué à la peroxydase anti-IgG humaine) dans chacun des puits des microplaques. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

##### Lavage :

Vider les puits. Lavez comme décrit ci-dessus,

4. Incubation du substrat:

Ajouter 100  $\mu$ l de chromogène /substrat sous-état solution dans chaque puits de la microplaque d'incubation de 15 mn à température ambiante (+18 ° C à +25 ° C) protéger de la lumière directe du soleil..

5. Arrêt de la réaction:

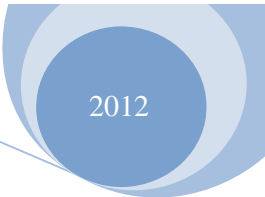
Pipeter 100  $\mu$ l de solution d'arrêt dans chacun des puits de microplaques dans le même ordre et à la même vitesse que la solution chromogène / substrat a été produite.

6. Mesure:

La mesure photométrique de l'intensité de la couleur devrait être faite lors d'une longueur d'onde de 450 nm. (Prospectus EURO IMMUN).



**Figure 16 :** Automate EUROIMMUN Analyzer ® Allemand .



**5.4. Protocole de pipetage :**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	POS HA	POS HA	P8	P8	P17	P17			
B	POS LA	POS LA	P9	P9	P18	P18			
C	P1	P1	P10	P10					
D	P2	P2	P11	P11					
E	P3	P3	P12	P12					
F	P4	P4	P13	P13					
G	P5	P5	P14	P14					
H	P6	P6	P15	P15					
I	P7	P7	P16	P16					

Le protocole pipetage ci-dessus est un exemple de la détermination de l'avidité des anticorps IgG dans 18 patients. (P1 à p18).

Les puits du microplaque de 1,3,5 etc. sont traités par la solution d'urée après son incubation avec l'échantillon de patient .les puits de microplaque de 2,4,6... etc. sont traités . Tampon phosphate.

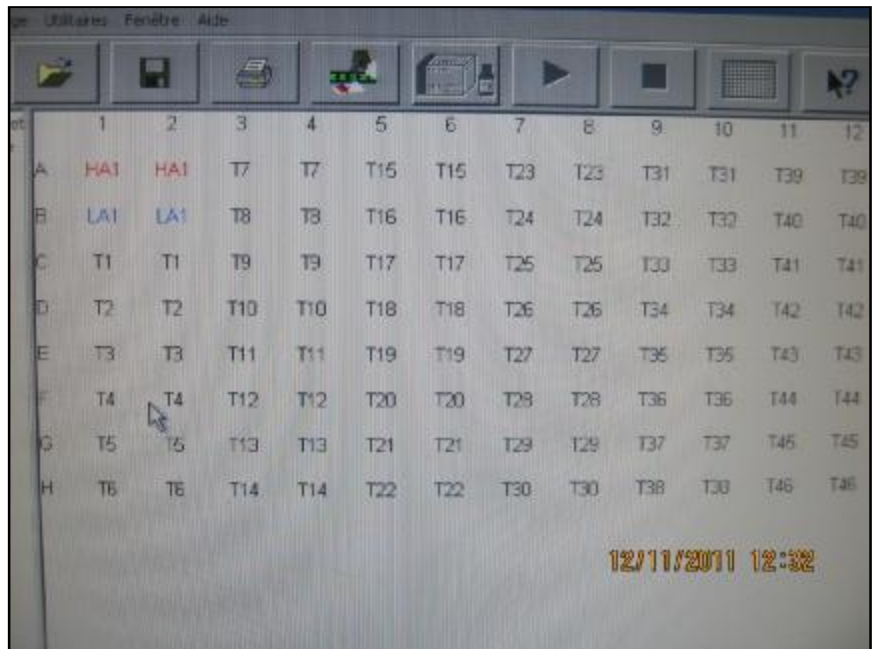


Figure 17 : Image de logiciel représente le protocole de pipetage

Il existe de nombreuses possibilités pour calculer l'avidité dans des réactions utilisant des dénaturants des protéines, Cependant, la méthode la plus largement utilisée consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique (DO) sur une seule dilution de sérum (deux réactions par sérum), avec ou sans agent dénaturant[8]. L'avidité est alors calculée selon la formule :

$$\frac{\text{DO en présence de l'agent dénaturant} \times 100}{\text{DO sans agent dénaturant}}$$

Une faible avidité correspond, généralement, à une infection récente. Une forte avidité correspondra soit, à une infection ancienne soit, à une réinfection. Lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire, l'index d'avidité est élevé. Les résultats s'expriment 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%. [23]

## **6. Autre méthode :**

### **6.1. L'inhibition par Hémagglutination (IHA) :**

#### **Le principe de la méthode :**

Dans le test d'inhibition d'hémagglutination, le virus est d'abord mélangé à chaque anticorps de référence, puis les hématies sont rajoutées.

Si les anticorps reconnaissent leur antigène, le complexe immun formé neutralise la capacité hémagglutinante du virus et on aboutit à une hémagglutination négative, donc Les anticorps spécifiques ont provoqué une inhibition d'hémagglutination. Dans le cas où les anticorps ne correspondent pas au virus isolé, le complexe immun ne se forme pas et le virus peut induire une hémagglutination.

Ce test permet de mettre en évidence par test sérologique en mesurant les anticorps totaux IgG, IgM, IgA ..., en outre, les anticorps de l'IHA augmentent de façon significative à la fois après une primo-infection et après une réinfection, donc l'IHA ne permet pas de différencier les infections primaires des infections secondaires.

IHA est une technique qui permet de confirmer l'infection rubéolique mais avec une précision moindre que MEIA et ELFA

### **6.2. RUBALEX :**

#### **6.2.1 Principe :**

Le Rubalex est un test d'agglutination sur lame, simple et rapide, permettant la mise en évidence des anticorps rubéoleux dans le sérum. Le réactif Rubalex est constitué de particules de latex sensibilisées par un antigène rubéoleux, qui agglutinent en présence d'anticorps rubéoleux.

#### **6.2.4. Détermination semi-quantitative du taux d'anticorps rubéoliques :**

Une détermination semi-quantitative peut être effectuée en diluant le sérum à examiner en tampon PBS (tampon phosphate salin, Ph 7,2). Le titre du sérum en anticorps rubéoliques, exprimé en UI/ml, est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction positive par le seuil de sensibilité indiqué sur le coffret.

Exemple : Seuil de sensibilité : 11 UI/ml.

Dernière dilution positive :  $\frac{1}{4}$ , Donc : Titre :  $4 \times 11 \text{ UI/ml} = 44 \text{ UI/ml}$



**I. Détermination du statut immunitaire des femmes enceintes et l'estimation du risque syndrome de rubéole congénitale :**

Notre étude a concerné 519 femmes enceintes qui ont consulté de février à juillet 2011 en milieu rural et urbain et sub-urbain dans la région de Constantine. 496 (95,56 %) présente le dosage des IgG , et 199 ( 38,34 %) présente le dosage des IgM . l'âge de notre population est de 22 – 42 ans .

# 1 RÉSULTATS ET DISCUSSION

**1.1.DONNEES GEOGRAPHIQUES :**

Dans le but d'étudier le statut immunitaire des femmes enceintes dans le milieu urbain et rural, nous avons trouvé les résultats suivant :

- a. Parmi les 519 échantillons sanguin prélevés, 496 ont fait l'objet de dosage des IgG.
- b. Le dosage des IgG montre que, 111/496 (22,37%) des femme enceintes ont été enrôlées dans l'étude dans le milieu rurale (Ain abid , awled rahmoune...), contre 385/496 (77,62%) ceux qui ont été recrêtées dans le milieu urbain(sidi .mabrouk, centre ville, khroub...) et sub-urbain (Didouche, Hama bouziane,Bkira...)

**Tableau 14** : les proportions de dosage des IgG en milieu rural et urbain.

	IgG Positif	IgG Equivoque	IgG Négative	Total
Urbain et semi-urbain	333 (86,49%)	25 (6,50 %)	<b>27 (7,10%)</b>	385 (77,62% )
Rural	81 (72,97%)	10 (9,09%)	<b>20 (18,01%)</b>	111 (22,37%)

Nos résultats montrent que la proportion de séronégatifs varie significativement selon les régions : 18,01% en zone rurale contre 7,10 % en zone urbaine et semi- urbaine. Par ailleurs, une différence légèrement est observée dans les séropositivités des femmes issues du milieu rural et celles issues du milieu urbain. Des hétérogénéités dans les prévalences dans une même région ont été rapportées dans la littérature, le plus souvent entre région rurale et région urbaine et ont été attribuées essentiellement à la différence dans la densité des populations.

Le virus circule plus facilement dans une population plus dense : tout d'abord, l'existence d'une fréquentation (crèches, marchés...) en présence de l'infection rubéolique induit la contamination qui donne par la suite la résistance et qui se manifeste en immunisation durable ce

qui expliquera la protection des femmes enceintes en milieu urbain. Ceci suggère plus que la densité de la population, c'est plutôt le niveau socioéconomique et culturel plus développé dans la ville.

L'étude du statut sérologique et les caractéristiques sociodémographiques de la femme montre une corrélation entre le milieu de résidence et la présence des marqueurs sérologiques de l'infection. Il apparait clairement que, C'est dans le milieu rural que les femmes sont le moins protégées, et cela coïncide avec les résultats obtenus par BCHIR.A et all, dans leur étude séro-épidémiologie où l'étude a porté sur 1292 cas de femmes ayant accouché dans les maternités de Monastir en Tunisie. [25]

## **1.2. DONNEES SOCIO-CULTURELLE :**

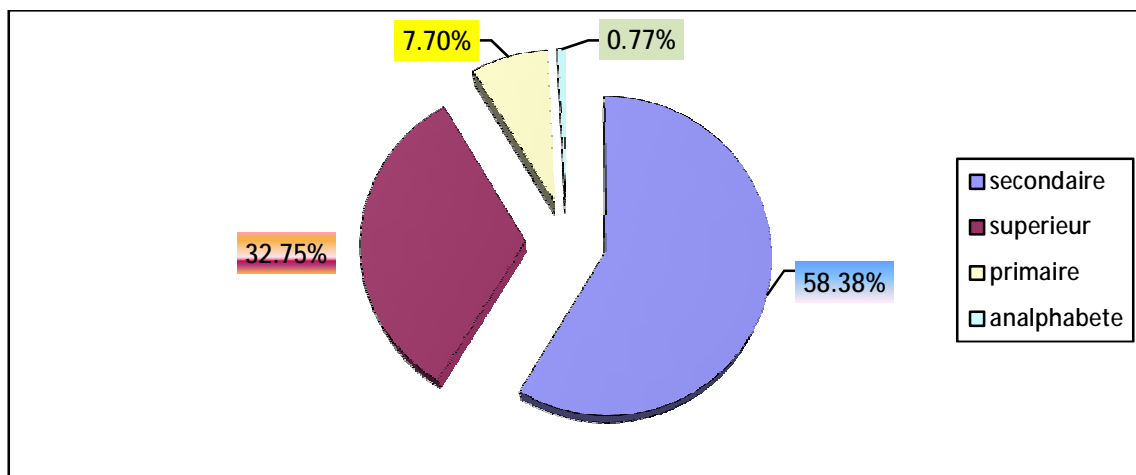
### **1.2.1. Niveau d'instruction :**

La très grande majorité de la population d'étude avait un niveau d'instruction secondaire 303/519 (58,38 %), Les femmes ayant un niveau supérieur représentent 170/519 (32,75%) contre 40/519 (7,70 %) ayant le niveau d'éducation primaire et 04/519 (0,77%) pour les analphabètes.

De la cohorte 52/519 (10,01 %) des femmes étaient des fonctionnaires contre une très grande majorité de femmes au foyer 89,99%.

**Tableau 15 :** pourcentage des femmes selon le niveau d'instruction.

	Alphabète	Niveau primaire	Niveau secondaire	Niveau supérieur
% des femmes	0.77	7.70	58.38	32.75



**Figure 18 :** proportion de niveau scolaire.

### 1.2.2. Niveau de connaissance sur la rubéole :

Seulement 08 femmes soit 1,54% connaissaient la rubéole contre 98,46 % qui n'ont jamais entendu parler de cette maladie.

### 1.2.3. Niveau d'instruction versus niveau de connaissance :

Aucune femme ayant le niveau d'éducation primaire ne connaissait la rubéole ; Seulement une femme du niveau secondaire et 07 universitaires connaissaient déjà la rubéole avant l'entretien.

Il apparait qu'il n'existe pas des relations entre le statut sérologique et le niveau d'instruction, mais c'est un facteur très important, qui peut avoir une influence primordiale sur la prévention de la Rubéole.

## **1.3. DONNEES PATHOLOGIQUES :**

Parmi les 519 femmes que comprend notre échantillon, 75 cas ont eu des antécédents d'avortement spontanés avec un pourcentage de 14,45%, qui se sont déroulées entre le premier et le quatrième mois de gestation.

Les signes pathologiques sont généralement des anémies, des cas d'hypertension artérielle quelque cas de diabète transitoires, des infections urinaires et vaginales, des problèmes cardiaques... ceci dit la non particularité de ces signes chez les femmes enceintes.

Cependant, on observe que les antécédents d'avortements spontanés sont plus fréquents parmi les femmes séropositives.

Cette proportion d'avortement montre très probablement qu'il y a des cas de rubéole ignorée, et cela est dû à un manque d'information et documentation.

**1.4. DONNEES IMMUNOLOGIQUES :**

D'après les résultats obtenus, la prévalence des IgG et des IgM dirigés contre le virus de la rubéole varient d'une patiente à une autre, nous avons pratiqué un double dosage :

**1.4.1. Dosage des IgG :**

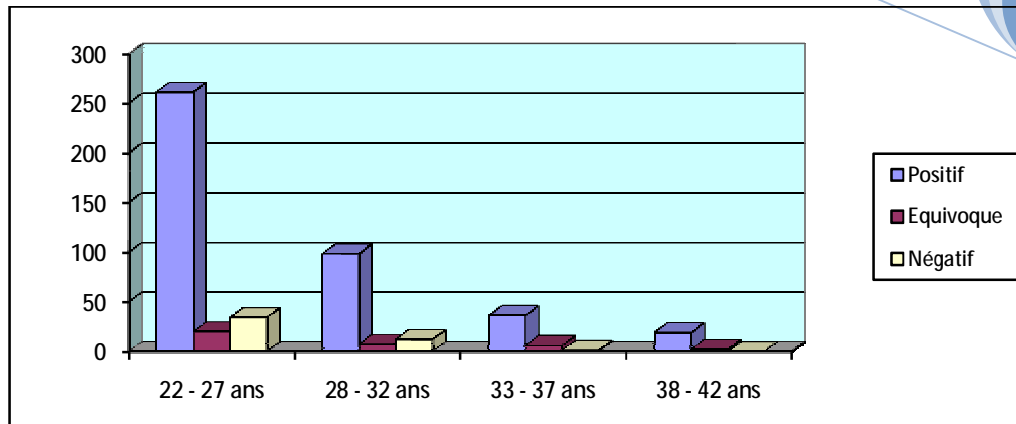
Parmi 519 échantillons, 496 fait l'objet de dosage des IgG.

Donc 496/519 (95,56% ) présente le dosage des IgG , Dans toutes les tranches d'âge, les immunoglobulines G étaient retrouvées avec cependant une prédominance dans la classe d'âge de 22 -27 ans qui regroupaient environ 63,50% des cas , et c'est la tranche la plus surveillée ; car c'est l'âge de mariage , en outre la femme prend soins puisque c'est la première grossesse ....

Par contre la tranche d'âge 38 - 42 ans représente seulement 4,23 % des femme qui font le dosage des IgG, donc elle consulte peu. et cela peut être dû à la négligence de l'importance de dosage, et par manque d'information et peu de sensibilisation de la part des autorités sanitaire, malgré c'est la tranche qui demande beaucoup de surveillance car c'est l'âge le plus exposé aux différentes maladies.

**Tableau16:** Séroprévalence de la rubéole en fonction des tranches d'âge

Tranche d'âge	Dosage des IgG des femmes			Total
	Positif n (%)	Equivoque n (%)	Négatif n (%)	
<b>22 – 27 ans</b>	261 (52,62%)	20 (4,03 %)	34 (6,85%)	315( <b>63,50%</b> ) 117 (23,59%)
<b>28 – 32 ans</b>	98 (19,75%)	07 (1,41%)	12 (2,41%)	
<b>33 – 37 ans</b>	36 (7,25%)	06 (1,20 %)	01 (0,20%)	43(8,66%)
<b>38 – 42 ans</b>	19 (3,83%)	02 (0,40%)	00	21( <b>4,23%</b> )
<b>Total</b>	414 ( <b>83,46%</b> )	35 (7,05%)	47 ( <b>9,47%</b> )	<b>496</b>



**Figure 19** : Le nombre de cas de séropositivité et séronégativité pour les IgG.

Les premières données du statut immunitaire, vis-à-vis du virus de rubéole des femmes en âge de procréer rapportées sur le taux de protection, retrouvés dans notre étude de **83,46% séropositifs** et donc immunisées contre la rubéole. L'origine de cette infection peut être vaccinale ou infectieuse, et comme le vaccin de la rubéole n'est pas obligatoire et n'est pas encore introduit dans le calendrier vaccinal national, alors cette immunité est d'origine naturelle (infectieuse).

Cette proportion est presque la même dans l'étude qui a été faite au Maroc par CAIDI.H qui a étudié 967 femmes testées pour rechercher les immunoglobulines G spécifiques de la rubéole, et qui aboutit à 83,5% des femmes séropositives. [8]. Résultat presque identique au notre.

Alors la détermination du statut immunitaire a pour objectif de savoir si la femme est immunisée ou non, et généralement fait avant la grossesse, car après pose des difficultés.

Les femmes qui sont **séronégatives** et qui correspondent à **9,47%** ne sont pas donc immunisées contre cette infection rubéolique.

Si on compare nos résultats par rapport à ceux dans d'autres pays n'ayant introduit la vaccination systématique contre la rubéole, notre proportion de séronégatif est supérieure que celle retrouvée dans certains pays : ainsi, en Chine par exemple 95% de la population a déjà rencontré le virus, en Ethiopie 94% des individus sont immunisés [24] , , en Tunisie le taux des anticorps négatifs est de 24,6% .[25].

Et comme l'importance de l'infection à rubéole réside dans ses effets tératogéniques sur la femme enceinte, il faut une surveillance médicale à partir des signes cliniques, échographiques, biologiques ,pour la réduction de la mortalité, et de prévenir de SRC.

**1.4.2. Dosage des IgM :**

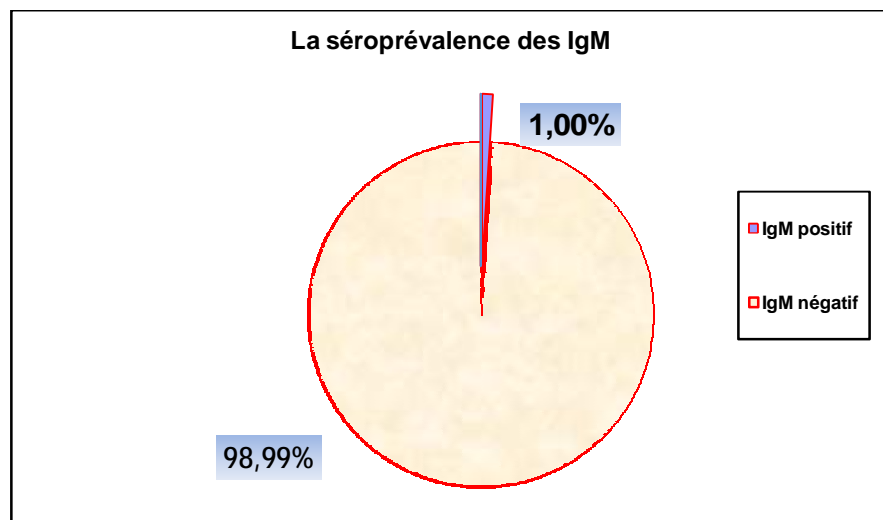
a -Parmi les 519 échantillons sanguins prélevés, seulement 199 ont fait l'objet d'un dosage des IgM .

b-Dans notre quête des cas de syndrome de rubéole congénitale (SRC), une exploration des registres d'archives des services de la Nurserie et de la gynécologie du CHU à Constantine , a révélé beaucoup de cas de malformations (Spina Bifida ,Trisomie , Hydrocéphalie ...)mais seulement un cas de rubéole congénitale .Il s'agissait d'un bébé de 08 semaines qui présentait une hypotonique et souffrait d'une Microcéphalie, Le diagnostic biologique montre une présence d'IgM antirubéolique . Ce résultat est confirmé par la suite par le test d'avidité par conséquent IA = 40% .ce qui confirme la primo-infection .En outre, la mère de ce bébé, a eu une séroconversion dans le premier trimestre de grossesse.

Le deuxième cas des IgM positifs a été trouvé au niveau du laboratoire el Hayet il s'agissait d'une femme qui présentait un taux d'IgM 0,80UI/ml.

**Tableau 17** : La prévalence des IgM

	IgM Négatif	IgM équivoque	IgM Positive
% et nombre des femmes	98,99 (197)	00 (00)	1,00 (02)

**Figure 20** : La séroprévalence des IgM



Donc au total : sur 199 dosage des IgM, seulement deux cas **Positifs** ont été signalés représentant 1 %, ce qui indique la présence d'une primo infection. Cette dernière représente pour les femmes enceintes un grand risque du syndrome de rubéole congénitale qui peut avoir des conséquences tératogènes sur le fœtus.

Toutes ces femmes séronégatives aux IgM présentent soit un taux très élevé à l'IgG, ou doivent refaire la sérologie pour la deuxième fois pour vérifier la séroconversion

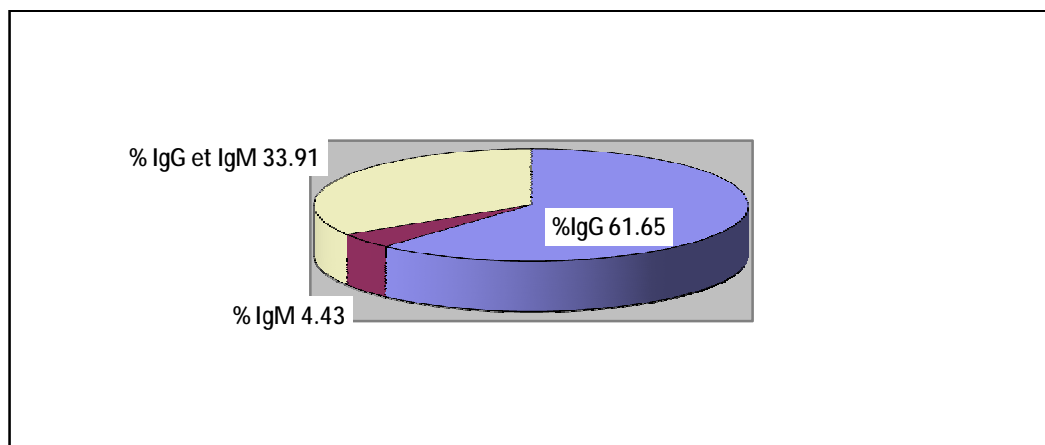
La détection de ces IgM est fondée sur le fait que les anticorps antirubéoliques sont à la fois des IgM fugaces, et des IgG durables. Par contre la présence des IgM antirubéoliques ne confirme pas toujours la primo-infection puisqu'elles sont par fois présentes lors de la réinfection rubéolique, mais à de faible concentration.

**1.5. NATURE DES EXAMENS EXIGES :**

Sur les 519 échantillons sanguins prélevés au niveau des laboratoires cités ci-dessus, nous avons analysés 176 échantillons représentant 33,91%, ont concernés à la fois les IgG et IgM. avec un grand pourcentage 61,65% représentant 320 de dosage uniquement pour les IgG, Le reste 23 dosages représentant 4,43% concernés pour les IgM seulement.

**Tableau 18** : Proportion de dosage les IgG, les IgM et les IgG et IgM ensemble.

	IgG seulement	IgM seulement	IgG et IgM ensemble
% et nbr de dosage	61,65(320)	4,43 (23)	33,91 (176)



**Figure 21** : Proportion de dosage les IgG, les IgM et les IgG avec les IgM

De prime abord pour les cliniciens et gynécologues, uniquement la recherche des IgG spécifiques dans le cadre du dépistage systématique en début de grossesse est nécessaire, et écarte la recherche des IgM, sauf dans les cas de : comptage, d'éruption ou d'une séroconversion pour ne pas rendre difficile l'interprétation. S'il y a la présence des IgM en dehors du contexte clinique ou biologique nous faisons le test d'avidité des IgG antirubéoliques pour dater plus précisément l'infection virale. [26]

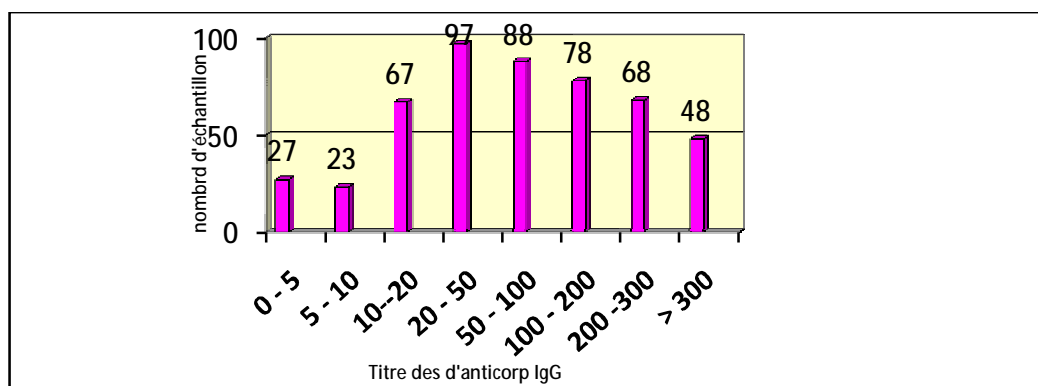
Le second avis, favorise un double dosage afin d'établir un diagnostic efficace, claire en un temps réduit et aide à confirmer la présence de l'infection rubéolique de la femme enceinte et donc le risque du syndrome de rubéole congénitale pour le fœtus.

### **1.6. Répartition des Immunoglobulines G :**

Le dépistage sérologique systématique au cours des premières consultations prénatales a pour objectif de déterminer le statut immunitaire de la femme enceinte et de diagnostiquer une primo infection rubéolique en début de grossesse , donc la question porte sur le titre des IgG définissant l'immunisation , c'est-à-dire garantissant la protection du sujet vis à vis des réinfections .le graphe suivant montre une diversité de la population des titre des IgG.

**Tableau 19 :** Diversité des titre d'anticorps

Titre d'anticorps	0 - 5	5 -10	10 - 20	20 - 50	50 -100	100 -200	200-300	300
Nombre d'échantillons	27	23	67	97	88	78	68	48



**Figure 22 :** population de rubéole G

Comme le montre le graphe, on remarque qu'il y 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 immunisés lors d'une réinfection que lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire, seulement nous ne pouvons pas parler de réinfection que s'il existe en plus, une notion de contagie.[27].

On remarque que le nombre de femmes est élevé entre les valeurs des titres d'anticorps de 10 UI/ml jusqu'au 300UI/ml, et cela correspond probablement à la tranche d'âge prédominance des femmes qui viennent consulter, qui prend en considération l'entretien sérologique systématiquement, et qui respectent le suivi médicale.

Alors, la variabilité individuelle est extrême et dépend de la réponse immunitaire. Il n'y a pas donc de norme en matière de titre d'anticorps rubéolique ; ce n'est pas une « constante biologique ».

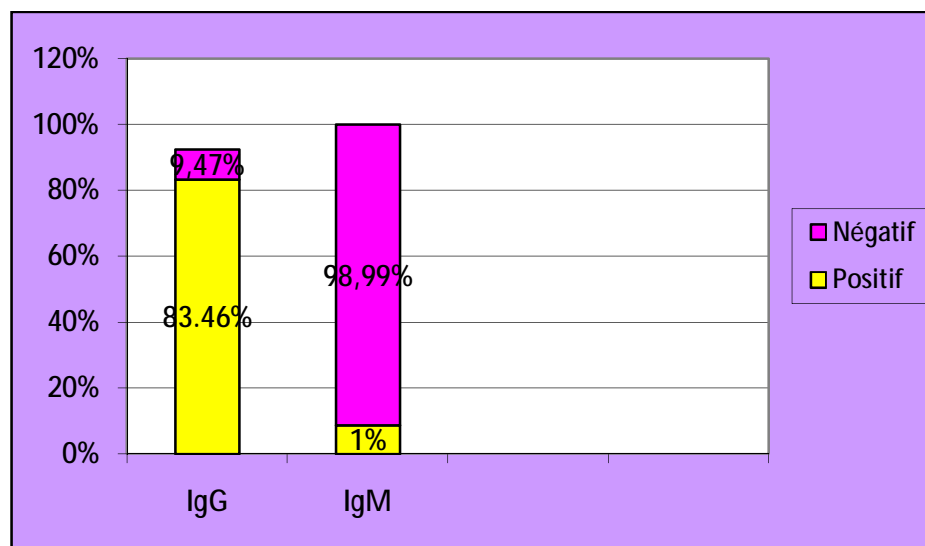
### 1.7.La Détermination du statut immunitaire :

Le dosage des anticorps IgG et IgM antirubéoliques pour un même prélèvement aide à confirmer la présence de l'infection rubéolique de la femme enceinte et donc le risque du syndrome de la rubéole congénitale pour le fœtus.

Le graphe ci-dessus traduit nos résultats obtenus :

Ø 83,46% séropositive, 9,47% séronégative pour les IgG.

Ø 1% séropositive, 98,99% séronégative pour les IgM.



**Figure 23 :** Pourcentage des IgG et IgM dans une même population.

De ce fait, la prise en charge de l'infection rubéolique pendant la grossesse est indispensable.

Un facteur important est associé aussi bien au risque d'infection fœtale qu'à la sévérité de l'atteinte fœtale : l'âge gestationnel ; auquel survient la primo infection rubéolique chez la mère. Plus la contamination survient tôt au cours de la grossesse, plus l'atteinte fœtale est fréquente : ainsi en cas de primo infection rubéolique symptomatique avant la 12<sup>e</sup> SA, la fréquence de l'infection rubéolique atteint 90% de ce fait une interruption de grossesse peut être réalisée. Par ailleurs, une contamination fœtale avant 12 SA se traduit le plus souvent par une embryopathie sévère ; il est recommandé de réaliser un examen échographique et une recherche d'ARN viral dans le liquide amniotique comme cela se fait en Europe. Entre la 12<sup>e</sup> et la 18<sup>e</sup>, les malformations congénitales recensées se limitent le plus souvent à une surdité isolée. Après la 18<sup>e</sup> SA, les risques d'atteinte congénitale malformative semblent nuls.[28]

## **II. Etude comparative entre la technique immunoenzymatique microparticulaire (MEIA) et technique immunoenzymatique liée à la fluorescence (ELFA) :**

Nous avons évalué les caractéristiques de deux techniques immunoenzymatiques ELISA pour la détection des IgG sériques anti rubéoliques.

La recherche des IgG antirubéoliques a été effectuée sur 09 échantillons de sérums recueillis dans le laboratoire d'immunosérologie du Ibn rochd de Boussouf qui travaille par le VIDAS et le MINI-VIDAS (ELFA) , et le laboratoire de Ibn sina de centre ville qui travaille par l'Axym Abbot (MEIA).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 20** : Résultats d'analyse par MEIA et ELFA.

	Ech 01	Ech02	Ech 03	Ech 04	Ech 05	Ech 06	Ech07	Ech8	Ech09
IgG(UI/ml) Axym Abbot	378.6	<b>4.54 (N)</b>	54.87	94.6	16.7	165.3	49	74.6	66.09
IGg(UI/ml) Mini Vidas	389.32	<b>11.01(E)</b>	55.12	93.34	16.16	158.65	58	68	59.47

N :Négatif . E : Equivoque.

A partir du tableau nous constatons que :

- 88,88% des échantillons présentent des résultats concordants.
- 11,11% résultats discordants.

Et pour bien évaluer et faire une comparaison entre MEIA et ELFA, une connaissance des caractéristiques des deux techniques est essentielle.

**Tableau 21:** Les principales caractéristiques des MEIA et ELFA .

Caractéristique	MEIA (Axym Abbot )	ELFA (Mini vidas biomériux )
Principe	Immunoenzymatique Micro particulaire	Immunoenzymatique liée à la fluorescence
Technique	Automatisée	Automatisée
Méthode	Qualitative et Quantitative	Quantitative
Composition de la plaque	Microparticules recouvertes du virus De la rubéole	Le cône est sensibilisé au moment de la Fabrication par l'antigène du virus de la rubéole
Echantillon	Sérum ou plasma	Sérum ou plasma
Conjugué	Anti IgG humain (chèvre ) conjugué à la phosphatase alcaline	Anti IgG humain (souris ) conjugué à la phosphatase alcaline
Volume	180 µl	100 µl
Interprétation	Concentration déterminée à partir de la courbe de calibration	Concentration déterminée à partir de la courbe de calibration
Seuil de détection	10 µl	15 µl
La durée de l'analyse	15 mn	40 mn
Nombre de test ou la capacité	60 immunodosage	12 immunodosage

A partir du tableau, on peut tirer les conclusions suivantes :

- ✚ La technique MEIA a la capacité de traiter un panel de 60 échantillons alors que la technique ELFA ne peut traiter que 12 échantillons ; Donc, MEIA plus productive que ELFA.
- ✚ Concernant le seuil de détection, MEIA permet de détecter 10  $\mu$ l dans un volume de 180 $\mu$ l, alors que ELFA détecte 15  $\mu$ l dans un volume de 100  $\mu$ l ,c'est-à-dire que MEIA détecte un minimum d'anticorps dans un maximum de volume contrairement à la technique ELFA. Nous pouvons dire donc que la technique MEIA est plus précise et plus sensible que la technique ELFA.
- ✚ La durée de l'analyse des échantillon par MEIA est de 15 mn ,par contre celle de ELFA la durée est de 40 mn, donc on peut gagner beaucoup de temps en utilisant la technique MEIA.
- ✚ Du point de vue de cout, MEIA consomme plus de réactifs que ELFA, cette dernière est plus économique.

Les études comparantes les performances de différentes méthodes pour la détection des IgG antirubéoliques démontrent qu'aucune méthode n'est parfaite, et la multiplication des techniques ne permet pas toujours d'établir le sérodiagnostic avec certitude.[29]

Parmi les causes de discordances évoquées dans notre étude :

- Le délai de dosage des sérums entre les deux techniques, puisque les échantillons ont tous été réalisés rétrospectivement par rapport à l'Axym Abbott.
- Une étude récente démontre que les tests immunoenzymatiques perdent significativement de leurs sensibilités, lorsque les sérums sont testés de façon rétrospective. Par conséquent, les conditions (la durée et la température) sont des facteurs qui influencent la qualité des échantillons testés. [30]

# vaccination



Les cas d'infection rubéoleuse maternofoetales existent encore, ce qui témoigne d'une circulation résiduelle du virus dans la population générale. Des efforts doivent donc être poursuivis si l'on veut atteindre l'objectif d'éradication de la rubéole congénitale.

Le vaccin rubéoleux est un virus vivant atténué préparé sur cellules diploïdes humaines, la souche virale Wistar RA 27/3. Au cours des essais cliniques, plus de 95% des personnes réceptives vaccinées après l'âge de 12 mois ont développé une immunité sérologiquement décelable. Des études d'efficacité clinique et de charge ont montré que la durée de protection contre la rubéole et la virémie durait au moins 15 ans. Des études de suivi montrent qu'une dose de vaccin confère une protection de longue durée, probablement durant toute la vie. [31].

Le vaccin contre la rubéole est habituellement bien toléré, malgré l'angoisse et la polémique causé par le vaccin ROR (Rougeole, oreillons, rubéole) D'après fameuse hypothèse de Andrew Wakefield en 1998 qui faisait un lien entre le vaccin ROR et l'autisme lié à une maladie inflammatoire et qui a été publié par la célèbre revue médicale britannique « The Lancet ». Mais le 04 Septembre 2008 une étude publiée par Dr Mady Horning et après des recherches qui ont duré presque 10 ans, ont montré sans aucun doute l'absence d'un lien entre l'autisme et les problèmes intestinales avec le vaccin ROR.[32]

Les effets secondaires compliquant la vaccination rougeole – rubéole-oreillons consistent en réaction locales : douleur, induration et œdème, et en réaction généralisées systémiques comme l'anaphylaxie. La fièvre, les éruptions, les adénopathies ou les parotidites peuvent également survenir après vaccination. Ces effets indésirables généraux sont observés avec une fréquence identique quelque soient les vaccins utilisés.[31]

La vaccination rougeole – rubéole-oreillons est recommandée pour tous les enfants à partir de l'âge de 12 mois. Depuis 1997, une deuxième dose est également recommandée entre 3 et 6 ans et en tous cas avec un intervalle d'au moins entre les deux doses. Des situations spécifiques sont également prises en compte.

Pour les filles jamais vaccinées contre la rubéole, selon la Revue française des laboratoires, Octobre 2000, N°326, une dose de vaccin monovalent ou trivalent rougeole –rubéole –oreillons doit être administrée au moment de la mise en évidence de cette lacune dans la protection de la jeune fille. Des conseils ou prescriptions pour éviter une grossesse dans les mois qui suivent doivent être proposés.

En ce qui concerne les vaccins en Algérie, le ministère de la santé s'occupe des vaccins dits de base ; Bien que le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole(ROR) en fasse partie, il n'est pas mis sur le marché algérien.[33].

# Conclusion et perspective

La Rubéole congénitale est une infection grave qui devrait être éradiqué , Le risque majeur est bien entendu une atteinte de l'embryon connu sous le nom du syndrome de la rubéole congénitale (SRC) et le risque dépend du stade de l'organogenèse au moment de la transmission du virus.

Afin de déterminer la prévalence de rubéole chez la femme enceinte à Constantine, 519 échantillons sont testés pour rechercher des IgG et IgM spécifiques du virus de la rubéole, ainsi la proportion représente les femmes séropositives pour les IgG est de **83,46%**, donc ces femmes sont immunisées, de ce fait le risque du syndrome de la rubéole congénitale est faible mais non négligeable cette immunisation induite par une infection naturelle ou par une vaccination, entraîne l'apparition d'une immunité durable. En Algérie, l'immunisation contre la rubéole est due à une infection par le virus, ceci est expliqué par l'absence de la couverture vaccinale.

Les femmes qui sont séronégatives pour les IgG sont de **9,47%**, la plupart de ces femmes provenant des régions rurales. L'étude de la relation entre le statut sérologique et les caractéristiques sociodémographique de la femme, montre une association entre le milieu de résidence et le statut sérologique ; **c'est dans le milieu rural que les femmes sont le moins protégées, donc exposées au SRC.**

Les femmes testées pour les IgM spécifique, **1%** sont séropositives .et donc il ya des cas de Rubéole qui persistent encore, et pour différencier entre une infection primaire susceptible d'infecter le fœtus et une réinfection, un test d'avidité (IA) des IgG est effectué, et par conséquent **IA= 40%**.

Par ailleurs, il n'existe pas de relation entre le statut sérologique et le niveau d'instruction, de même on observe que **les antécédents d'avortement spontanés sont plus fréquente parmi les femmes séropositives**, ces résultats concordent à celles en Tunisie et au Maroc.

L'évaluation est la comparaison des caractéristiques des deux techniques immunoenzymatique ELISA ( MEIA et ELFA) pour la détection des IgG antirubéolique à révéler que les deux méthodes sont semblent les même du point de vue précision avec ,Cependant une meilleure sensibilité de la technique MEIA que celle de la technique ELFA.

Ainsi l'IHA est une technique qui permet de confirmer l'infection rubéolique mais avec une précision moindre que celle des techniques MEIA et ELFA. De ce fait, le recours à d'autres techniques plus précises est fortement recommandé, telles que la mesure de l'activité des IgG (différencier une primo-infection d'une réinfection) ou la RT – PCR (identifier le génome viral et confirmer l'infection fœtale) est fortement recommandé.

Nos résultats incitent à considérer l'introduction de la vaccination antirubéole dans le programme d'élimination de la rougeole, par ailleurs, elle ne poserait pas beaucoup de problèmes, puisqu'elle peut être couplée à la vaccination contre la rougeole. L'efficacité de cette vaccination mixte a été démontrée dans certains pays industriels.

En perspective, il serait intéressant de comparer le coût et l'efficacité d'une vaccination précoce avec celui de la prise en charge d'un enfant atteint du SRC, et ce afin de mettre en évidence la nécessité de la prévention..

En conclusion générale et de ce ressort de notre étude les points suivants doivent être pris en considération :

1. Faire appel au vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ou au vaccin contre la rougeole-rubéole à titre d'agent immunisant. (ce qui pourrait accélérer l'éradication de la rubéole).
2. La vaccination rougeole – rubéole-oreillons est recommandée pour tous les enfants à partir de l'âge de 12 mois.
3. S'assurer que les filles sont immunisées avant d'être en âge de procréer, ainsi que profiter de chacune des occasions d'évaluer l'immunité des femmes en âge de procréer et d'administrer une vaccination, au besoin.
4. Déclarer tout cas de SRC.
5. Le test d'avidité doit recommander en tant qu'analyse complémentaire de diagnostic ( pour différencier une primo-infection d'une réinfection)
6. Offrir des programmes visant à assurer l'immunisation postpartum des femmes non immunisées avant qu'elles n'obtiennent leur congé de l'hôpital.
7. Procéder à un dépistage de l'immunité (et à une vaccination, au besoin) de tous les membres du personnel des soins de santé, y compris les étudiants en formation.

Une collecte d'information auprès de la direction de la santé et de la population (DSP) serait très utile pour vérifier la normalisation des résultats que nous avons obtenus.

## RECOMMANDATIONS

Un nouveau plan stratégique d'élimination de la rubéole et de prévention de la rubéole congénitale a été élaboré par le Bureau Régional Europe de l'O.M.S. pour la période 2005-2010. La France ayant adhéré à cette démarche initiée par l'O.M.S. a mis en place dès l'année 2005 un plan visant à interrompre la circulation du virus de la rubéole chez les femmes en âge de procréer et à éliminer les rubéoles congénitales malformatives. (34)

La Direction Générale de la Santé a demandé à la H.A.S. de réévaluer l'intérêt du dépistage et de ses modalités au regard de l'évolution du contexte épidémiologique et des techniques de diagnostic. Les cibles professionnelles de ces nouvelles recommandations sont les médecins généralistes, les gynécologues médicaux, les sages femmes, les gynécologues obstétriciens, les biologistes, les pédiatres et aussi les associations d'usagers impliquées dans le champ de la périnatalité.

Tout d'abord, la H.A.S. met l'accent sur l'importance de la vaccination rubéolique systématique chez l'enfant avec le vaccin trivalent ROR. Elle recommande que la vaccination soit proposée à toute femme non immune en post-partum immédiat. Elle insiste sur le fait que cette vaccination doit être faite avant la sortie de la maternité avec nécessité pour les pharmacies des établissements de santé de délivrer le vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. Elle rappelle que l'allaitement et l'injection d'immunoglobulines anti-D ne constituent pas des contre indications à cette vaccination

La consultation préconceptionnelle doit être aujourd'hui considérée comme un moment optimal de détermination du statut immunitaire de la femme. Sans preuve écrite d'une immunité, le médecin pourra lui prescrire des tests sérologiques et éventuellement lui administrer un vaccin ROR en la prévenant qu'elle devra éviter une grossesse durant les deux mois suivant l'injection. Toute vaccination devra faire l'objet de la délivrance d'un document à la femme afin d'assurer la traçabilité de l'injection. Le médecin l'informerá de l'importance de la conservation de ce document.

Selon le calendrier vaccinal élaboré en 2009 par le Haut Conseil de la Santé publique, il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée, ni de réaliser des sérologies de contrôle pré et post-vaccinales.

La vaccination en cours de grossesse est contre indiquée en raison du risque tératogène théorique. Néanmoins, en cas de vaccination par inadvertance en cours de grossesse, la H.A.S. rappelle qu'il n'y a pas lieu d'envisager un diagnostic prénatal, ni une interruption médicale de grossesse. (34)

**Principe Ethique et dépistage prénatal**

Des questions relatives au domaine prénatal soulèvent certains enjeux éthique sous-jacents dont les principaux sont :

**1- La protection du fœtus et la femme enceinte :**

Le dépistage prénatal peut amener le couple à prendre des décisions qui auront des conséquences sur le couple et l'enfant plus particulièrement.

**2- Le rôle du médecin :**

Son pouvoir à rendre les futurs parents autonomes ainsi son savoir faire passer l'information à la patiente.

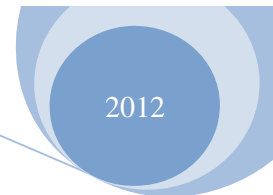
L'examen de dépistage prénatal obéit à des règles importantes vis-à-vis de la protection de la vie humaine à savoir :

- Ø Les médecins traitants doivent fournir des informations complètes sur la nécessité du dépistage et du diagnostic prénatal dans la mesure où la réalisation d'une sérologie mensuelle peut générer de l'anxiété chez les patientes séronégatives ainsi qu'elle va coûter chère. En cas de séroconversion, la datation de l'infection est importante.
- Ø Fournir une bonne compréhension des conséquences morbides associées à la rubéole dépistée telles que : la surdité... cette information doit être objectivement délivrée et dont le contenu soit avec des éléments déterminants pour la patiente.
- Ø C'est dans la clairvoyance que la patiente peut prendre des décisions d'autonomie et dans le cas contraire, une mauvaise compréhension, peut générer de l'anxiété.
- Ø La délivrance à l'aide de l'information aux femmes enceintes à la prise de décision régit à des principes qu'il faut respecter :

- Créer les conditions de communication permettant à la femme de discuter librement d'éventuels problèmes.
  - La délivrance de l'information nécessite la prise en charge totale du temps et de l'esprit.
  - Un langage adapté est très demandé dans la délivrance de l'information.
- Ø Cette adaptation doit prendre en considération : la capacité de compréhension de la femme enceinte, sa appartenance sociale, éthique et religieuse ainsi que l'état émotionnel lié à la grossesse. C'est dans ces conditions que l'expression de la volonté apparaît clairement chez la femme enceinte qui reçoit l'information.
- Enfin, à l'issue du diagnostic prénatal et la détection d'une infection chez le fœtus pourra conduire les parents à une interruption médicale de grossesse ( IMG) que le médecin ne doit pas l'imposer quelque soit les résultats du dépistage mais le propose uniquement.
- Ø Les tests biologiques pourraient avoir des conséquences importantes pour les familles raison pour laquelle, tout programme de dépistage doit reposer sur des professionnels compétents et des techniques éprouvées. Par conséquent, la compétence des laboratoires doit être contrôlée.
- Ø Une autre interrogation s'impose : les faux négatifs dans la séroconversion chez les femmes séronégatives en début de grossesse. L'annonce des résultats peut déboucher sur une amniocentèse, une surveillance sérologique et une prévention de la rubéole au cours de la grossesse pouvant entraîner des conséquences psychologiques et financières importantes.
- Ø Le dépistage prénatal à caractère obligatoire pousse à une vaccination suite à l'accouchement ainsi que la détection des femmes non immunisées qui doivent passer par le plan d'élimination de la rubéole congénital en insistant sur l'importance de réduire l'inégalité d'accès aux soins des femmes défavorisées socialement.(35).



# ANNEX



# Questionnaire pour malade

Obligatoirement femme enceinte et /ou jeune mariée

**1- Etat civil :**

Nom : .....Prénom.....

Age : .....Nombre d'enfants : .....

**2-Profession :**

.....

**3-Niveau d'instruction :** 1- analphabète 2-primaire 3-secondaire 4-supérieur.

.....

**4-Milieu :** 1- rural 2- urbain.

.....

**5-Antécédents d'avortements spontanés :** .....

**6- Antécédents de morts-nés :**

.....

**7-La reconnaissance de la maladie :**

.....

**8- Aspects Cliniques :** ( éventuellement par le médecin traitant)

1- Age de la grossesse :

.....

2- Autres signes : (même ceux des pathologies associées)

a- .....

b- .....

**3- Biologie :** ( éléments explorés)

1- Infectiologie : .....

2- Hématologie : .....

3- Biochimie : .....

4- Immunologie : .....

# BIBLIOGRAPHIE

1. Nejmi. S., Naziha A., Omri B. Enquête immunologique sur la rubéole chez la femme Marocaine de la région de Rabat . *Maroc Med.* 1972 ; **52**: 420–25.
2. Nejmi S., L'kassmi H. Profil immunitaire de la femme Marocaine vis-à-vis de la rubéole et de la toxoplasmose: Enquête Immunologique sur la rubéole chez la femme Marocaine de la région de Rabat et de Meknès .Morocco. *Proc of the Fifth National Congress of Neonatology* . 2003 ; **2000**: 77–80.
3. Stan M. (1999). Une étude sur les manifestations tardives de la rubéole congénitale au canada .L'Association Canadienne de la Surdicécité et de la Rubéole . *ISBN.P* :4-20
4. David G., Haegel P.( 1975). « Embryologie » Etapes initiales du développement, troisième édition. *MASSON*. P : 9-14-8-20-28.
5. Christophe C. 2007. Bases cellulaires et moléculaire du développement .*PCEM* .P :176-183-184-185.
6. Body G et coll. . (2000). la pratique du diagnostic prénatal. *Masson*. première édition .P.255-264.
7. Six C ., Bouraoui L .,Levy-bruhl D . (2003). la rubéole chez la femme enceinte et Le nouveau né en France métropolitaine . les données 2001 du réseau Rénarub BEH.N.
8. Caidi H . (2007). Sérologie et caractéristiques moléculaire des souches de la rubéole au Maroc et identification du nouveau génotype 1g en Afrique. Thèse doctorat faculté des sciences Rebat-Maroc .p :2-50.
9. Bressolette C.2006-2007.Virus transmissible de la mère à l'enfant. *DCEM1*.P :17-18-19-20-21-22.
10. Webster W.S .Teratogen Update: Congenital Rubella .*Teratology*. 1998 ; **58** :13.
11. Waxham M.N . ,Wolinsky J.S . Detailed immunological analysis of the structural polypeptides of rubella virus using monoclonal antibodies. *Virology* . 1985 ;**143**: 153.

12. Frey ., Teryl K. , Abernathy. , Emily. , Bosma., Trent., et al . Molecular Analysis of Rubella Virus Epidemiology across Three Continents, North America, Europe and Asia 1961-1997. *Journal of Infectious Disease*. 1998; **178**:642-50.
13. Lokman J., Carolina S., Wen-pint T., Matthew R ., David T., Krey K and Hobman. C. (2006) .Analyses of phosphorylation Events in Rubella Virus Capsid Protein: Role in Early Replication Events. *J. Virology*. P.6917-6925.
14. Law LM. , Dunacan R., Esmaili A., Nakhasi.HL., Hobman.T.C. Rubella virus E2 signal peptide is required for perinuclear localization of Capsid protein and virus assembly. *Journal of Virology*. 2001; **75**:100-107.
15. Cooray S., Warrener L ., Jin L. Improved RT-PCR for diagnosis and Epidemiological surveillance of rubella. *Clin.Viro*. 2006; **35** :73-80.
16. Ingrand D .Diagnostic anténatal des infections rubéoliques. *Revue française des laboratoires*. 2003 ; **353** :41-45.
17. Huraux JM. ,Nicolas JC .,Agut.H and Peigue-lafeuille. H. (2003).virus de la rubéole Traité De Virologie Médicale . *ESTEM* .P.154
18. Robnsson .,Karen .,Mostratos .,Richard . ,GRENCIS K.Generation of rubella virus-neutralizing antibodies by vaccination with synthetic peptides. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 1995 ;**10**: 191-198.
19. Huraux J.M .Les virus respiratoires. (2007).cours de virologie -faculté de médecine- Pierre marie curie. P :135.
20. Ploktin S. A . (1999).Rubella vaccine.In : 1999 .vaccines.3rd Edition. *Plotkin-Orenstein,Saunders company*,Philadelphia :P.409-439.
21. Robnsson ,Karen ,Mostratos ,Richard ,Grencis K .Generation of rubella virus-neutralizing antibodies by vaccination with synthetic peptides. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 1995 ;**10**: 191-198.
22. Mamette A. (2002) .Virologie médicale. *AZAY* . P : 319-321 .

23. Picone I O , Grangeot-Keros L. Rubéole et grossesse. *Revue française des laboratoires*. 2000 ;  
2000 : 348-349-350.
24. Cutts , FT , A. A , Messele T , Dejene A , Enquesselassie F , Nigatu W , et al. Sero-  
epidemiology of rubella in the urban population of Addis Ababa, Ethiopia. *Épidemiol Infect.* .  
2000 ; **124**: 467-79.
25. Bchir A , Soltani M.S , Chakroun M , Kheder M , Jebana H , Ennigrou S, Jeddi M. Evaluation  
de la réceptivité des femmes enceintes à la rubéole dans la région de Monastir. *Médecine et  
maladie infectieuses*. 1992 ; **22** :919-922.
26. Vauloup-Fellous.C . (2008).Epidémiologie de l'infection congénitale rubéolique en 2008. *9ème  
congrès de médecine fœtal*.
27. Picone.O, Grangeot-Keros .L.rubéole et grossesse. *ELSEVIER EMC-Gynécologie Obstétrique* .  
2005 ; **2** :343.353.
28. Dontigny L . ,Arsenault M-y. , Martel M-j . Rubéole au cours de la grossesse .*Directive clinique  
de la soge* . 2008 ;**203** :159-166.
29. Ellakhdi FE , Bjani A , Takourt B , Farouqi B , Benslimane A , Fellah H ..Comparaison de deux  
techniques immunoenzymatique ELISA pour la détection des anticorps IgG antirubéoliques.  
*LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE* . 2009 ; **16** : 10-14.
30. Medici MC., Martinelli M, Albonetti V ., Chezzi C., Dettori G . Evaluation of rubella virus  
immunoglobulin G (IgG) and IgM assays with new Vide a instrument. *Journal of Clinical  
Microbiology*. May .2008 ;**46** : 1847-1849
31. Guérin N. Actualité sur les vaccins ROR. *Revue française des laboratoires*. n°326.  
2000 ;**59** :41-47.
32. Horning M., Briese T., Buie T., Bauman L., Lauwers G., Siemietzki U ., Rota Ket  
all.(2008).Critique d'une étude contestant tout lien entre ROR et l'autisme.[En ligne ].  
[http://legacy.autism.com/translation/fr/fr\\_newstudyquestionsmrs.htm](http://legacy.autism.com/translation/fr/fr_newstudyquestionsmrs.htm).(consulté le 02/01/20011

33. Mokrani K..les vaccins en Algérie ,entre amélioration et dysfonctionnements. *la Tribune* .  
2009 ; **24** :08.
34. Marc-Alain R.. Rubéole et grossesse : nouvelles recommandations. *Impact-santé* .2011 ; **2** :1-2
35. Scemama O., Pessel C., Rumeau C. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasose et de la rubéole au cours de la grossesse .*Haute Autorité de santé*. 2009 ; **59** : 135-137.
36. Bienvenu Anne-Lise., Delecroix Elisabeth. (2004). La rubéole en 2004.DES de  
Bactériologie Virologie Hygiene. Faculté de Médecine, Paris VII.
37. Albert D , Natalie M ,Gensollen S .le point sur le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.(ROR).*Le point sur*. 2000 ; **240** :93-94-95.

**Prospectus:**

1. MiniVidas Rubéole IgG(biomérieux® France)
2. AxymRubéole IgG(Abbot® USA)
3. RUBALEX (Biokit® Spain)
4. AxymRubéole IgM (Abbot® USA)
5. Avidity determination of IgG antibodies Rubella virus.(EUROIMMUN ®Analyzer I ).

## *Résumé*

Afin de déterminer la réceptivité des femmes en âge de procréer à la rubéole. Une étude de dépistage est menée au niveau de la wilaya de Constantine, avec la collaboration de plusieurs laboratoires, durant la période de février/Septembre 2011. La population est composée de 519 femmes provenant du milieu urbain et rural, sont testées pour les IgG spécifiques, ainsi 83,46% des femmes sont séropositives et 9,47% séronégatives, alors que les femmes qui sont testées pour les IgM antirubéoliques indiquent qu'il ya une proportion de 1% qui sont séropositives, avec un test d'avidité : IA = 40 %.

La majorité des femmes sont immunisées, de ce fait le risque du SRC est faible, mais persiste encore, et, c'est dans le milieu rural que les femmes sont les moins protégées et donc exposées au syndrome de rubéole congénital( SRC).

Par ailleurs, il n'existe pas de relation entre le statut sérologique et le niveau d'instruction, de même on observe que les antécédents d'avortement spontanés sont plus fréquents chez les femmes séropositives, ces résultats concordent avec celles retrouvées en Tunisie et au Maroc.

Les techniques utilisées dans le dépistage rubéolique sont les techniques Immunoenzymatiques ELISA :MEIA et ELFA, l'évaluation et leur comparaison pour la détection des IgG spécifiques ont révélé une concordance presque de 100%. Mais le recours à d'autres techniques tel que la RT. PCR et la recherche des IgM antirubéoliques dans le sang fœtal sont fortement recommandées, et Appel au vaccin ROR constitue la meilleure façon de contrer la Rubéole.

**Mots Clés** : Dépistage rubéolique , SRC , Virus de la rubéole ,ELISA , MEIA , ELFA .



## *Abstract*

In order to determine the rubella susceptibility concerning the women who are old enough to procreate, a screening study is conducted at the wilaya of Constantine, with collaboration of several laboratories during the February /September 2011; 519 samples are tested of women who come from urban and rural areas, are tested for specific IgG ,so, 83.46% of women are seropositive and 9.47% are seronegative. While women are tested for rubella IgM indicate there is a proportion of 1% is seropositive. With avidity test IA = 40%.

Most women are immune, thus the risk of CRS is low, but still persists, and is in the rural women are the least protected and thus vulnerable to congenital rubella syndrome (CRS).

In addition, there is no relationship between immune status and educational level, and it is observed that a history of spontaneous abortion is more frequent among women seropositif, these results are consistent with those found in Tunisia and Morocco.

The techniques used in screening are the rubella ELISA immunoassay, MEIA and ELFA, evaluation and comparison for the detection of specific IgG showed a concordance almost 100%. But the use of other techniques such as RT. PCR and rubella IgM in fetal blood is highly recommended .and Call the vaccine ROR is the only way to counteract rubella

Key words : Rubella screening, CRS, Rubella Virus , ELISA , MEIA , ELFA.

## ملخص

من أجل تحديد قابلية النساء في سن الإنجاب للحصبة الألمانية , أجريت دراسة بولاية قسنطينة ، خلال 08 أشهر ، بالتعاون مع العديد من المخابر تم من خلالها اختبار 519 عينة من النساء اللاتي أتين من المناطق الحضرية والريفية ، لأجل اختبار لمولد ضد IgG الخاص بالحمى الألمانية .

وقد تبين أن 83.46% من النساء لهن مناعة ضد الفيروس ، في حين 9.47% ليست لديهم المناعة . أما اختبار مولد ضد من نوع IgM فإن نسبة 01% تمثل النساء اللاتي لهن هذا المولد ضد الفيروس. إضافة إلى إجراء اختبار تكميلي و يتمثل في اختبار الشراهة الذي أعطى نتيجة IA = 40% .

معظم النساء محصنة ضد الفيروس ، وبالتالي فإن خطر الحصبة الألمانية الخلقية ضعيف ، ولكن لا يزال قائما ، وأن المرأة الريفية هي الأقل تمتعا بالحماية وبذلك فهي عرضة متلازمة للحصبة الألمانية الخلقية (CRS) .

بالإضافة إلى ذلك ، ليس هناك علاقة بين الوضع المناعي والمستوى التعليمي ، ويلاحظ أن تاريخ من الإجهاض العفوي هو الأكثر شيوعا بين النساء اللاتي لهن مناعة ضد الفيروس ، وهذه النتائج متناسقة مع تلك التي وجدت في تونس و المغرب .

التقنيات المستخدمة في فحص الحصبة الألمانية ، هي ELISA : MEIA ، ELFA . وقد أظهرت الدراسة أن مقارنة وتقييم خصائص التقنيتين للكشف عن مولد ضد IgG الخاص بالحمى الألمانية على وجود توافق بنسبة تقريبا 100% .

لكن استخدام أساليب أخرى مثل : RT. PCR والبحث عن IgM الخاص بالحصبة الألمانية في دم الجنين . وينصح بشدة تطبيق إستراتيجية التطعيم ROR و هو الحل الوحيد لإلغاء الحصبة الألمانية الخلقية (CRS) .

الكلمات المفتاحية : فحص الحصبة الألمانية، CRS ، فيروس لحصبة الألمانية، ELISA , MEIA , ELFA

Nom : Mosbah  
Prénom : Camélia  
Thème : Etude préliminaire de la sérologie de la rubéole au niveau de la wilaya  
de Constantine et ses environs.

### Résumé :

Afin de déterminer la réceptivité des femmes en âge de procréer à la rubéole. Une étude de dépistage est menée au niveau de la wilaya de Constantine, avec la collaboration de plusieurs laboratoires, durant la période de février/Septembre 2011. La population est composée de 519 femmes provenant du milieu urbain et rural, sont testées pour les IgG spécifiques, ainsi 83,46% des femmes sont séropositives et 9,47% séronégatives, alors que les femmes qui sont testées pour les IgM antirubéoliques indiquent qu'il ya une proportion de 1% qui sont séropositives, avec un test d'avidité : IA = 40 %.

La majorité des femmes sont immunisées, de ce fait le risque du SRC est faible, mais persiste encore, et, c'est dans le milieu rural que les femmes sont les moins protégées et donc exposées au syndrome de rubéole congénital( SRC).

Par ailleurs, il n'existe pas de relation entre le statut sérologique et le niveau d'instruction, de même on observe que les antécédents d'avortement spontanés sont plus fréquents chez les femmes séropositives, ces résultats concordent avec celles retrouvées en Tunisie et au Maroc.

Les techniques utilisées dans le dépistage rubéolique sont les techniques Immunoenzymatiques ELISA :MEIA et ELFA, l'évaluation et leur comparaison pour la détection des IgG spécifiques ont révélé une concordance presque de 100%. Mais le recours à d'autres techniques tel que la RT. PCR et la recherche des IgM antirubéoliques dans le sang fœtal sont fortement recommandées, et Appel au vaccin ROR constitue la meilleure façon de contrer la Rubéole.

**Mots Clés** : Dépistage rubéolique, SRC , Virus de la rubéole ,ELISA , MEIA , ELFA .

### Membres de jury :

Mr. BOULAHROUF ABDERRAHMANE	Président. Professeur. UMC
Mr. BOUDAH ABDENNACER	Rapporteur .M de C. A. UMC
Mr .HAMIDECHI MOHAMED ABDELHAFID	Examineur. M de C .A. UMC
Mr .CHIKHI ABEDELWAHAB	Examineur .M de C. A. UMC