

DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL DE VACCINOLOGIE



ANNEE 2014



N° 176

PREVENTION DE LA RUBEOLE CONGENITALE PAR LA VACCINATION

MEMOIRE SOUTENU ET PRESENTE PAR

Le 07 février 2014

Par

DR AMINATA DIOP COULIBALY

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT : Pr Cheikh Saad Bouh Boye

MEMBRES : *Pr Alioune Dieye*

Pr Ousmane Ndiaye

Pr Bernard Marcel Diop

Pr Ndèye Coumba Touré Kane

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Pr Ousmane Ndiaye

REMERCIEMENTS

- Au collège de professeurs engagés dans l'initiation du DIUI de vaccinologie merci pour votre tolérance et votre patience.
- Aux autres étudiants de cette première promotion merci pour la convivialité et le partage

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

Introduction

I. Rappel épidémiologique

- 1) Rappel épidémiologique dans le monde
- 2) Rappel épidémiologique en Afrique
- 3) Données au Sénégal

II. Rappel virologique

III. Rappel Clinique

- 1) Définition
- 2) Syndrome de rubéole congénitale
- 3) Symptôme de la maladie
- 4) Critères clinique du syndrome de rubéole congénitale

IV. Rappel sur la vaccination

DEUXIEME PARTIE : NOTE DE TRAVAIL

I. Matériel et méthode

II. Résultat

III. Commentaire et discussion

- 1) Raison d'envisager l'élimination de la rubéole congénitale
- 2) Le dépistage anténatal
- 3) Prévention active

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La rubéole est due au virus de la rubéole et lorsqu'il y a une infection chez la femme enceinte il peut conduire à des avortements, des morts nés ou un syndrome de rubéole congénitale (SRC) aboutissant à des malformations évidentes à la naissance ou plus tard.

Pendant la grossesse, le dépistage des anticorps rubéolique a pour but d'une part de déterminer le statut immunitaire de la parturiente et d'autre part de faire le diagnostic d'une primo infection rubeolique qui repose sur la montée du titre d'Ac entre un premier sérum prélevé le plus tôt possible et un deuxième sérum prélevé à une date bien précise selon le contexte : 2 Semaines après le début d'une éruption ; 3 à 4 semaines après un comptage possible.

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale est réalisé de façon fiable par la mise en évidence des IgM spécifiques dans le sang du nouveau-né.

Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique de la rubéole d'où l'intérêt de la prévention par la vaccination visant à éradiquer complètement l'infection rubeolique.

Objectif général: éradication de la rubéole

Objectif spécifique: une couverture vaccinale optimale pour interrompre la circulation du virus.

Issue de la grossesse chez des femmes ayant contracté la rubéole en Pologne						
Trim. de la grossesse	Nb. observé de femmes infectées	Conséquences de l'infection		Morts nés	IVG/avortement	% anormaux
		Non	Présence			
I	22	5	9	1	7	77
II	12	8	2	2	-	33
III	2	2	-	-	-	-

Figure 1 : Issue de la grossesse en fonction du stade de contamination par le virus de la rubeole

I - RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE

1 Epidémiologie dans le monde

En 2000, l'OMS a publié sa première note de synthèse et fait part de sa position sur le vaccin anti rubéoleux afin de donner des indications sur l'introduction de vaccins contenant la valence rubéole dans les programmes nationaux de vaccination infantile.

En 2009, 121 344 cas de rubéole au total ont été déclarés par 167 pays, soit une diminution de 82% par rapport aux 670 894 cas signalés en 2000 par 102 pays. Ce rapport présente une synthèse des données mondiales relatives aux cas de rubéole et de SRC et des progrès réalisés en vue de l'introduction et de l'utilisation des vaccins à valence rubéole dans le monde entier.

2 Données en Afrique

Une étude faite à partir de l'analyse des données de surveillance en Afrique a montré que le virus de la rubéole infectait principalement les enfants. Selon cette étude, à l'âge de 15 ans la plus part des enfants étaient déjà infectés par le virus de la rubéole même si 5% des cas étaient retrouvés chez des femmes en âge de procréer.

La revue de la littérature effectuée par cette étude a montré que la susceptibilité des femmes en âge de procréer de contracter la rubéole variait de 6% à 16%. La situation des cas de SRC est plus délicate à estimer en Afrique vue qu'il n'existe pas encore de systèmes de surveillance adéquats pour les détecter. Néanmoins, en 1996 une étude a estimé que 22 500 enfants naissaient chaque année dans la région africaine avec un SCR.

3 Données au Sénégal

Les données disponibles au Sénégal sont très parcellaires. Toutefois, la circulation du virus de la rubéole et la présence de SRC sont attestés par quelques études.

Une étude de **37471 prélèvements** conduite à Dakar entre 1996 et 2001 chez les femmes en âge de procréer (âge moyen de 29ans) a mis en évidence une séropositivité à la rubéole de 90% (89-9%).

L'importance de cette prévalence de la rubéole justifie la politique de surveillance qui a été mise en place par la Direction de la prévention médicale au niveau de la division de la surveillance épidémiologique illustré par le bulletin hebdomadaire épidémiologique.

L'analyse des données de laboratoire de l'hôpital d'enfants Albert Royer (HEAR) montre qu'en 6 ans (2006 à 2011), 419 demandes de sérologie de la rubéole ont été enregistrées.

Parmi les 419 personnes explorées, 278 (66%) avaient déjà été infectées par le virus de la rubéole ; seules 2 personnes (0,47%) étaient malades au moment du bilan biologique (primo-infection ou réinfection) ou en phase de convalescence de la rubéole.

II RAPPEL VIROLOGIQUE

C'est un virus à **ARN**, icosaédrique, à enveloppe (péplos) appartenant à la famille des *Togaviridae* . Parmi les *Togaviridae*, il est unique, bien individualisé. Comme tout virus à péplos, il ne persiste pas dans l'environnement, s'inactive rapidement dans les selles, ne se transmet pas à distance.

Fragile et strictement humain, il est transmis par contacts interhumains directs, respiratoires.

Il hémagglutine, d'où la possibilité d'une réaction d'IHA pour le sérodiagnostic, à vrai dire supplantée maintenant par la technique **ELISA**.

Le virus est décelable dans la gorge des sujets infectés et la période de contagiosité (qu'il n'est pas possible de délimiter de façon tranchée) va de 5 à 8 jours avant, à 5 à 8 jours après le début de l'éruption.

La rubéole est moins contagieuse que la varicelle ou la rougeole.

LES ANTIGENES : 1 seul type antigénique

Anticorps Fixant le Complément

Anticorps inhibant l' Hémagglutination

Peu de variations antigéniques d'une souche à l'autre

Conséquences :

- tests sérologiques très sensibles et spécifiques
- Vaccins efficaces contre l'infection

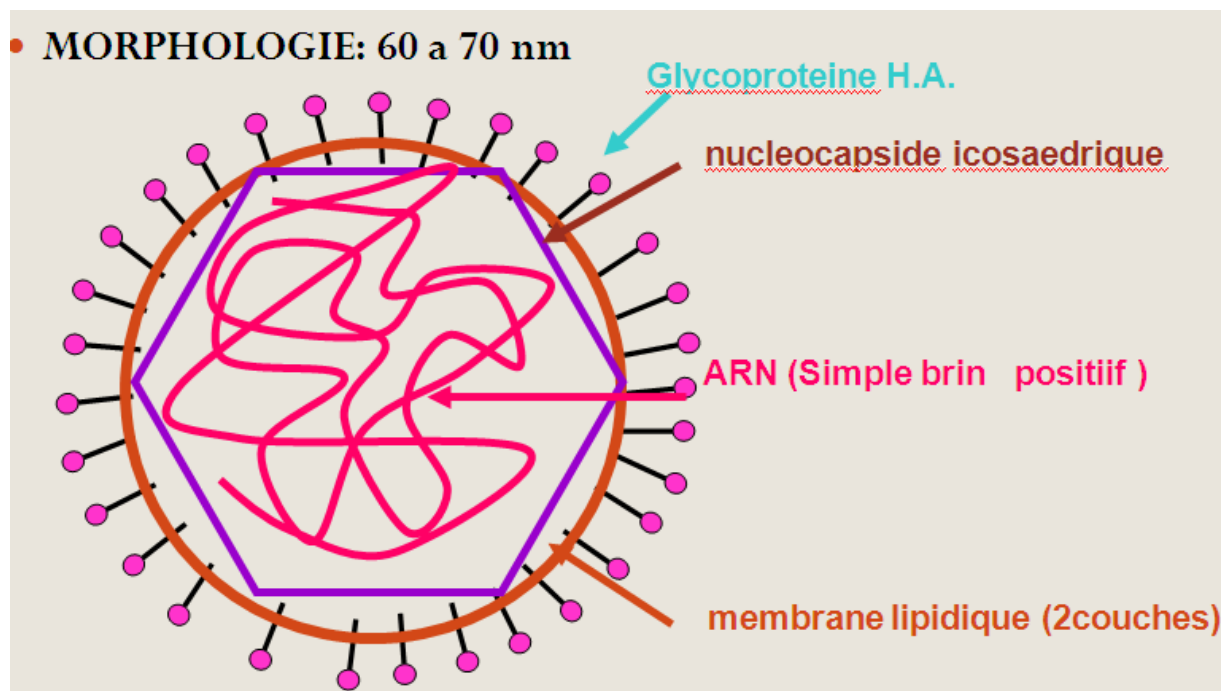


Figure 2 : structure du virus

III RAPPEL CLINIQUE

1 Définition

C'est une infection transplacentaire du fœtus par le virus de la rubéole. Cette infection survient habituellement lors d'une infection maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse, elle entraîne une infection congénitale. Cette

infection provoque, selon la date de l'infection, des lésions cardiaques et oculaires, une surdité, une microcéphalie, un retard mental et un retard de croissance. (From Dorland, 27th ed).

2 Syndrome de Rubéole Congénitale: SRC

La forme congénitale de la rubéole survient lorsqu'il y a contamination de la mère durant la grossesse. Les conséquences pour l'enfant à naître diffèrent selon la période de contamination. **Le syndrome malformatif** (infection au cours du premier trimestre). Les malformations surviennent chez les enfants infectés précocement (embryopathies).

La fréquence et la gravité des malformations sont fortement liées avec l'âge de la grossesse au moment de l'infection rubéoleuse. Le risque est maximal pendant les 12 premières semaines de la grossesse Jusqu'à 85% des enfants infectés pendant le premier trimestre de la gestation présenteront une anomalie à la naissance ou après.

Le syndrome malformatif est décelé soit à la naissance soit plus tard. Les lésions peuvent être évolutives et certains déficits sensoriels ou neuropsychiques ne seront dépistés qu'au cours du développement psychomoteur de l'enfant. Le bilan des séquelles d'une rubéole congénitale ne peut être établi définitivement qu'après plusieurs années.

Les anomalies de l'appareil oculaire, de l'appareil auditif, du cœur et du système nerveux central sont les plus fréquentes. Elles sont souvent multiples et associées .

3 Les symptômes de la maladie

Chez le nouveau-né, la rubéole congénitale peut se manifester par des malformations multiples pouvant survenir chacune isolément ainsi que par un syndrome septicémique.

On peut classer ces manifestations selon des critères majeurs et mineurs

4 Critères cliniques du syndrome de rubéole congénitale

CRITERES MAJEURS

- ❖ Glaucome
- ❖ Rétinopathie
- ❖ Surdité centrale
- ❖ Cardiopathie (CIA, CIV...)
- ❖ Cataracte congénitale

CRITERES MINEURS

- ❖ Retard du DPM
- ❖ Microcéphalie
- ❖ Purpura
- ❖ Encéphalopathie
- ❖ Lésions osseuses radio claires
- ❖ Hépatosplénomégalie

➤ Les lésions auditives

La surdité est l'anomalie la plus fréquente et souvent la seule lorsque l'infection survient après le quatrième mois de grossesse. Elle concernerait au moins 80% des enfants atteints de rubéole congénitale. Elle est souvent asymétrique, rarement complète. Il s'agit d'une hypoacousie de perception touchant les fréquences élevées.

Les malformations cardiaques : Elles sont présentes chez 80% des enfants, dont 50% ont été contaminés pendant les 2 premiers mois de grossesse. Toutes sont possibles. Les plus fréquentes sont la persistance du canal artériel et la sténose pulmonaire.

Les malformations oculaires : Elles sont dominées par la cataracte souvent bilatérale. Une microphthalmie, un glaucome, des opacités cornéennes peuvent aussi survenir.

Malformations cérébrales : Microcéphalie et retard mental.

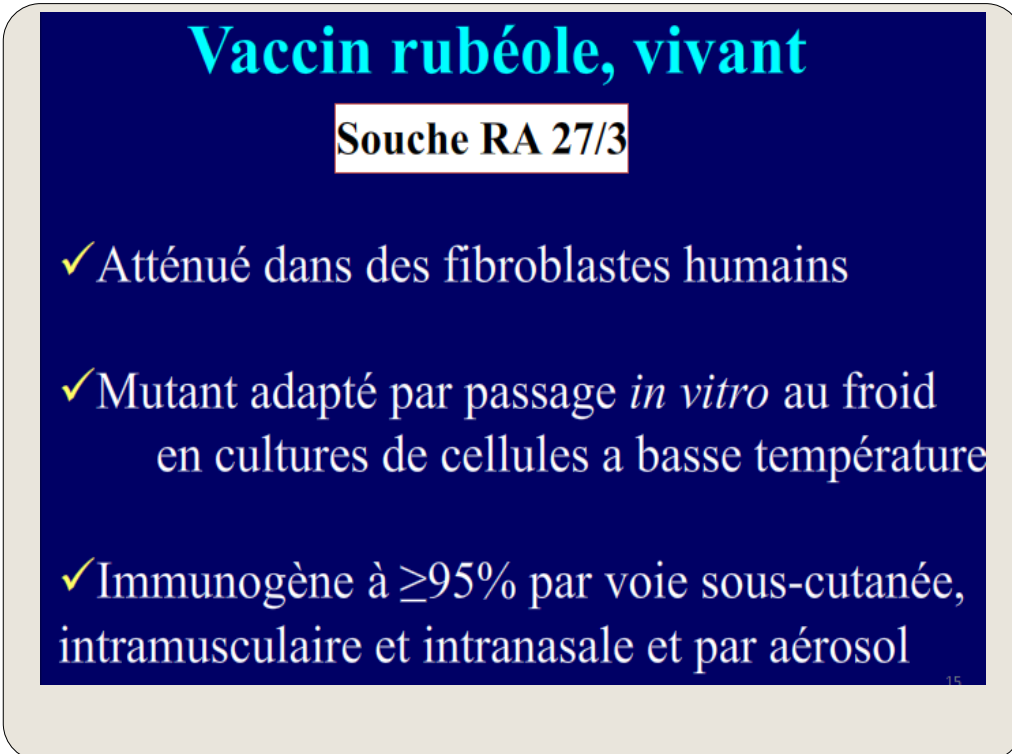
Autres lésions : Plus rares, surtout dentaires et osseuses: hypoplasie, agénésie de certaines dents, micrognathie. Le risque de malformation pendant le 3ème trimestre n'est probablement pas supérieur à celui d'une grossesse non compliquée.

La rubéole congénitale évolutive (infection au cours des deuxième ou troisième trimestres) La contamination après la 16ème semaine de grossesse peut être responsable d'une infection chronique généralisée des organes déjà formés du

foetus (foetopathie). Le virus est alors présent dans les viscères et dans le pharynx, ce qui rend le nouveau-né très contagieux (pendant 6 mois à 1 an environ).

IV RAPPEL SUR LA VACCINATION

Le vaccin est un vaccin vivant atténué administré le plus souvent combiné avec la rougeole et oreillons (Vaccin ROR).



Vaccin rubéole, vivant

Souche RA 27/3

- ✓ Atténué dans des fibroblastes humains
- ✓ Mutant adapté par passage *in vitro* au froid en cultures de cellules à basse température
- ✓ Immunogène à $\geq 95\%$ par voie sous-cutanée, intramusculaire et intranasale et par aérosol

15

Figure 3 : caractéristiques du vaccin RA 27/3

Virémie et excrétion virale chez des volontaires après inoculation nasale de virus

	Virémie	Excrétion
Séronégatifs	70%	100%
Séropositifs	0%	5%
Vaccinés	0%	5%

Figure 4 : Virémie et excrétion virale.

V MATERIEL ET METHODE

1 Matériel

La recherche est effectuée sur internet en janvier 2014, avec les mots clés suivants : rubéole congénitale , vaccination contre la rubéole sans restriction de langage.

Les données obtenues sont analysées pour retenir des articles détaillés dans la partie bibliographie

2 Méthode

La méthodologie a consisté en une synthèse et discussion d'article

VI RESULTATS

Les résultats sont consignés dans les graphes et schémas suivants

Efficacité Contre La Rubéole Par Vaccin RA27/3 Pendant Epidémies			
<u>Reference</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>No. Vaccinés Exposés</u>	<u>Efficacité</u>
Beasley et al. 1969	Primary schools, China	198	99.5%
Furukawa et al. 1969	Boys' school, Japan	24	100%
de Valk & Rebiere, 1998	Primary school, France	119	95%
Greaves et al. 1983	High school children, USA	>600	90%
Davis et al. 1971	Institution USA	22	100%

Figure 5 : Efficacité du vaccin RA27/3

Vaccination par inadvertance de femmes enceintes au cours de la campagne 2001-2002 au Costa Rica et au Brésil

Pays	Nb. de femmes enceintes vaccinées par inadvertance (rapporté)	Femmes sensibles	Nouveau-nés avec suivi (sérologie)	Avec infection évidente selon labo. (IgM +)	Avec malformations
Costa Rica	2 610	90	79	0	0
Brésil	19 169	2 327	1 759	63 (3,6%)	0
Total	21 770	2 417	1 838	63	0

Figure 6 : Consequences de la vaccination accidentelle de femmes enceintes

Effet Prédit à Long Term de Vaccination des Enfants sur l'incidence de SRC

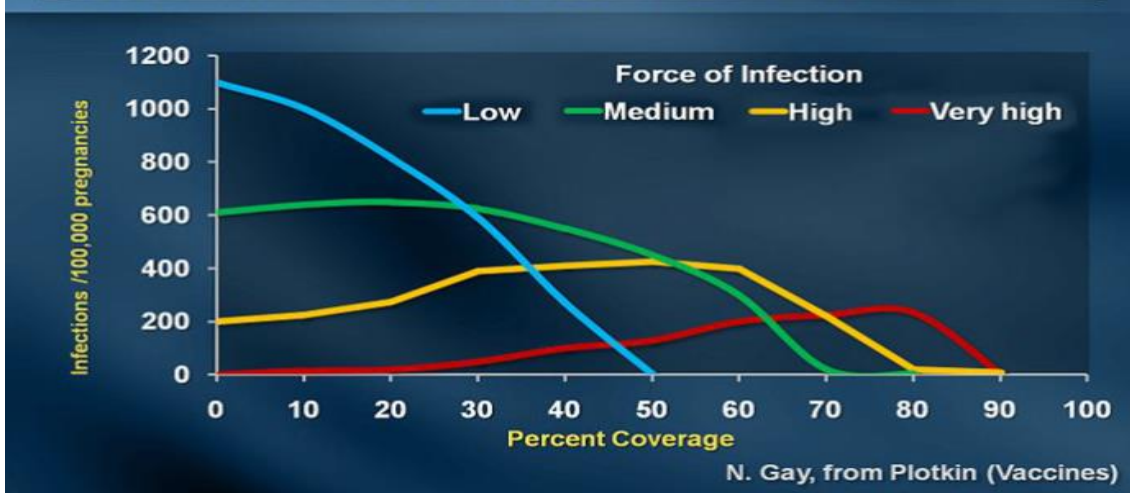


Figure 7 : Effet à long terme de la vaccination sur l'incidence de la SRC

VII COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

A/RAISONS D'ENVISAGER L'ELIMINATION DE LA RUBEOLE CONGENITALE

- Absence de réservoir animal
- Le réservoir humain est transitoire
- Vaccin efficace disponible en association avec celui de la rougeole et ou des oreillons
- Peut être incorporé dans les programmes d'éradication de la rougeole

B/LE DEPISTAGE ANTENATAL

- La gravité du SRC justifie en cas de doute un diagnostic anténatal de l'atteinte fœtale qui repose sur la ponction de sang fœtal pour sérologie et culture de virus et sur la surveillance échographique.
- Une atteinte précoce fait discuter une interruption de grossesse.
- En cas de contagion et lorsqu'on ignore si une femme enceinte est immunisée, le diagnostic de rubéole n'est possible qu'à l'aide de deux prélèvements de sang successifs à 15 jours d'intervalle, sur lesquels on pratique des sérodiagnostics spécifiques.
- Si le taux des anticorps a augmenté de manière significative entre les deux prélèvements, la femme développe, soit une primo-infection rubéolique, dangereuse pour l'embryon, soit une réinfestation après une rubéole ancienne, sans danger.

C/PREVENTION ACTIVE (LA SEULE SOLUTION !)

➤ La vaccination systématique

En l'absence de traitement spécifique de la rubéole congénitale et face au peu d'efficacité des mesures d'isolement des sujets contagieux, la vaccination constitue la seule prévention possible.

La sévérité de la rubéole congénitale, ainsi que les handicaps qu'elle engendre, justifient la vaccination généralisée contre la rubéole. Dans le cadre d'une stratégie combinée de protection individuelle (vaccination des femmes enceintes séronégatives en âge de procréer) et de protection collective (vaccination des enfants des deux sexes avec un schéma à deux doses) la vaccination doit permettre à terme l'élimination de la rubéole, et avec elle les risques de rubéole congénitale.

➤ En règle générale

Tous les enfants, à l'âge de 24 mois, devraient avoir reçu deux doses du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

2 doses de vaccin trivalent ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) sont nécessaires pour être efficacement protégé.

La première dose de vaccin ROR est recommandée à l'âge de 12 mois.

Une deuxième dose de vaccin ROR est nécessaire à l'âge de 16-18 mois pour garantir une protection optimale et pour toute la vie. Cette seconde dose peut être administrée plus tôt, à condition de respecter un intervalle d'un mois entre les deux doses.

➤ **Les femmes en âge de procréer**

La vaccination contre la rubéole avec le vaccin trivalent ROR est recommandée pour les jeunes femmes non vaccinées, sans sérologie préalable, par exemple lors d'une visite de contraception ou pré-nuptiale. Il est à noter que chez la jeune femme, la vaccination doit être réalisée sous une contraception efficace, débutée un mois avant et poursuivie deux mois après la vaccination.

Stratégies possibles de vaccination pour l'élimination du SRC	
1.	Tous les nourrissons de 9 à 15 mois (+ rougeole)
2.	Nourrissons + filles prépubères (+ rougeole)
3.	Tous les enfants jusqu'à 14 ans
4.	Tous les enfants + toutes les femmes jusqu'à 39 ans (rubéole uniquement)
5.	Tous les enfants, hommes et femmes (rubéole uniquement chez les adultes)

Figure 8 : Stratégies vaccinales pour éradiquer le SRC

CONCLUSION

Le syndrome de rubéole congénitale est en cours d'élimination dans les pays développés sous l'effet de la vaccination. Il demeure une préoccupation dans nos pays. Mais l'incorporation du vaccin anti rubéoleux dans les programmes de vaccinations associé en particulier au vaccin anti morbilleux (RR) sous forme lyophilisée de 10 doses par ampoule pourra permettre son éradication complète en cas de couverture vaccinale élevée et de vaccination de masse comme nous l'avons nouvellement initié au Sénégal.

En effet Le vaccin RR a été introduit en janvier 2014 après la campagne de rattrapage (9 mois à 14 ans) réalisée en Novembre 2013. Le vaccin est maintenant intégré au calendrier vaccinal existant et administré aux enfants à partir de 9 mois. L'introduction a été d'emblée généralisée à tout le pays sans rattrapage pour les enfants qui n'ont pas encore eu et qui ont déjà reçu le vaccin contre la rougeole. Le suivi après l'introduction du vaccin concernera l'atteinte de la couverture vaccinale, la réduction du nombre de cas de rubéole et du SRC. L'introduction du vaccin sera l'occasion d'améliorer la qualité des données de routine en incluant notamment les informations sur le sexe des enfants.

Des enquêtes sur la couverture vaccinales sont prévues en 2014 et en 2016. Le suivi et l'évaluation de l'impact du vaccin seront facilités par l'existence d'un système de surveillance fonctionnelle sur la rougeole et la mise en place d'une surveillance sentinelle des SRC. Une évaluation générale de la mise en œuvre sera conduite 6 mois après l'introduction du vaccin.

BIBLIOGRAPHIE

- STANLEY PLOTKIN pourquoi vacciner contre la rougeole et la rubéole
- Evaluation of the séroprévalence of Rubella in the region of Dakar (Senegal) J. A. Dromigny¹, P. Nabeth² and J. D. Perrier Gros Claude¹
- Laboratoire de Biologie Médicale, Institut Pasteur de Dakar, Dakar, Sénégal
- Unité d'Epidémiologie, Institut Pasteur de Dakar, Dakar, Sénégal
- James L. Goodson, Balcha Masrecha. Rubella Epidemiology in Africa prevaccine Era, 2002-2009; Journal of infectious Diseases 2011;204:S2015-2025
- Cutts FT, Vynnycky E. Modeling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. Int J Epidemiol 1999; 28:1176-84.
- NDIAYE O., DIAGNE I, SYLLA A., DIALLO J., GUÈYE/ BÂ M, DIOUF S, KWON T., SALL M.G., BA M, KUAKUVI N. - Rubéole congénitale : à propos d'un cas .Dakar Médical.2001,46,1,79,-81
- Weekly EPIdEmiologic record numero 42.15 October 2010 (OMS)
- Plotkin SA. Rubella vaccine. In : Plotkin SA, Mortimer EA, eds. Vaccines. fourth ed. Philadelphia : WB Saunders Company, 204 : 707-43.
- P. Vigneron, P. Bégué, Rubéole, in : Pathologie infectieuse de l'enfant, ed. EE.Pilly, Rubéole, in : APPIT, ed. E.PILLY, Montmorency : 2M2 ED ; 2002 : pages 425-26.
- Elsevier Masson ; 1999 : pages 259-63.
- E.Pilly, Maladies infectieuses et grossesse - rubéole congénitale, in : APPIT, ed. E.PILLY, Montmorency : 2M2 ED ; 2002 : pages 493-94.

- LA RUBEOLE CONGENITALE : MISE AU POINT Benkirane,
N.Hattab, A.Habzi Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique
Hôpital d'enfant Casablanca