

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2011

THESE N°:46

SEROPREVALENCE DE LA RUBEOLE CHEZ LA FEMME
ENCEINTE : ETUDE AMBISPECTIVE AU SERVICE DE
VIROLOGIE DE L'HMIMV DE RABAT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Melle Housna Zineb LAAMIRI RAHAL

Née le 01 Aout 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : La Rubéole, Femme enceinte, Séroprévalence Immunisation.

MEMBRES DE JURY

Mr. M.DEHAYNI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. S. MRANI

Professeur Agrégé de Virologie

Mr. A.BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. M.RABHI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Mr. A.AGADR

Professeur Agrégé de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

12. Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hamed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie

24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
27. Pr. NAJI M'Barek *
28. Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima
30. Pr. BENSAID Younes
31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
32. Pr. IHRAI Hssain *
33. Pr. IRAQI Ghali
34. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali
36. Pr. AMMAR Fanid
37. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
38. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
39. Pr. EL HAITEM Naïma
40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
41. Pr. EL YAACOUBI Moradh
42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
43. Pr. LACHKAR Hassan
44. Pr. OHAYON Victor*
45. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
47. Pr. DAFIRI Rachida
48. Pr. FAIK Mohamed
49. Pr. HERMAS Mohamed
50. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNIAOUI Mohamed
52. Pr. AOUNI Mohamed
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
55. Pr. CHAD Bouziane
56. Pr. CHKOFF Rachid
57. Pr. KHARBACH Aïcha
58. Pr. MANSOURI Fatima
59. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
60. Pr. SEDRATI Omar*
61. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
63. Pr. ATMANI Mohamed*
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
69. Pr. BENSOUDA Yahia
70. Pr. BERRAHO Amina
71. Pr. BEZZAD Rachid
72. Pr. CHABRAOUI Layachi
73. Pr. CHANA El Houssaine*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie

74. Pr. CHERRAH Yahia
75. Pr. CHOKAIRI Omar
76. Pr. FAJRI Ahmed*
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
78. Pr. KHATTAB Mohamed
79. Pr. NEJMI Maati
80. Pr. OUAALINE Mohammed*
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
82. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
84. Pr. BENOUDA Amina
85. Pr. BENSOUADA Adil
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
88. Pr. CHRAIBI Chafiq
89. Pr. DAOUDI Rajae
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
93. Pr. FELLAT Rokaya
94. Pr. GHAFIR Driss*
95. Pr. JIDDANE Mohamed
96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
97. Pr. TAGHY Ahmed
98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
100. Pr. AL BAROUDI Saad
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
102. Pr. BENJAAFAR Noureddine
103. Pr. BENJELLOUN Samir
104. Pr. BEN RAIS Nozha
105. Pr. CAOUI Malika
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
108. Pr. EL AOUDAD Rajae
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
110. Pr. EL HASSANI My Rachid
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader
114. Pr. ESSAKALI Malika
115. Pr. ETTAYEBI Fouad
116. Pr. HADRI Larbi*
117. Pr. HASSAM Badredine
118. Pr. IFRINE Lahssan
119. Pr. JELTHI Ahmed
120. Pr. MAHFOUD Mustapha
121. Pr. MOUDENE Ahmed*
122. Pr. OULBACHA Said
123. Pr. RHRAB Brahim
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
125. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*
127. Pr. ABDELHAK M'barek

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique

128. Pr. BELAIDI Halima
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
130. Pr. BENTAHILA Abdelali
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
133. Pr. CHAMI Ilham
134. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
135. Pr. EL ABBADI Najia
136. Pr. HANINE Ahmed*
137. Pr. JALIL Abdelouahed
138. Pr. LAKHDAR Amina
139. Pr. MOUANE Nezha

Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane
141. Pr. AMRAoui Mohamed
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz
143. Pr. BARGACH Samir
144. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
145. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
146. Pr. CHAARI Jilali*
147. Pr. DIMOU M'barek*
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
149. Pr. EL MESNAoui Abbes
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
151. Pr. FERHATI Driss
152. Pr. HASSOUNI Fadil
153. Pr. HDA Abdelhamid*
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa
156. Pr. MANSOURI Aziz
157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
158. Pr. RZIN Abdelkader*
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*
162. Pr. BELKACEM Rachid
163. Pr. BELMAHI Amin
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
167. Pr. GAOUZI Ahmed
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed
171. Pr. MOULINE Soumaya
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed
173. Pr. OUZEDDOUN Naima
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
176. Pr. BEN AMAR Abdesslem
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis
178. Pr. BIROUK Nazha
179. Pr. BOULAICH Mohamed
180. Pr. CHAOUIR Souad*
181. Pr. DERRAZ Saïd

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie

182. Pr. ERREIMI Naima
183. Pr. FELLAT Nadia
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
185. Pr. HAIMEUR Charki*
186. Pr. KANOUNI NAWAL
187. Pr. KOUTANI Abdellatif
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
190. Pr. NAZI M'barek*
191. Pr. OUAHABI Hamid*
192. Pr. SAFI Lahcen*
193. Pr. TAOUFIQ Jallal
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
197. Pr. ALOUANE Mohammed*
198. Pr. BENOMAR ALI
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam
200. Pr. ER RIHANI Hassan
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima
202. Pr. KABBAJ Najat
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*
205. Pr. KHATOURI ALI*
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*
208. Pr. AIT OUMAR Hassan
209. Pr. BENCHERIF My Zahid
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
212. Pr. CHAOUI Zineb
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
215. Pr. EL FTOUH Mustapha
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
217. Pr. EL OTMANY Azzedine
218. Pr. GHANNAM Rachid
219. Pr. HAMMANI Lahcen
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
221. Pr. ISMAILI Hassane*
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
224. Pr. TACHINANTE Rajae
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

226. Pr. AIDI Saadia
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
228. Pr. AJANA Fatima Zohra
229. Pr. BENAMR Said
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
231. Pr. CHERTI Mohammed
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
233. Pr. EL HASSANI Amine
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
²Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

- 293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
- 294. Pr. AMEUR Ahmed *
- 295. Pr. AMRI Rachida
- 296. Pr. AOURARH Aziz*
- 297. Pr. BAMOU Youssef *
- 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
- 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
- 300. Pr. BENZEKRI Laila
- 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
- 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
- 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
- 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
- 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
- 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
- 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
- 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
- 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
- 310. Pr. EL MANSARI Omar*
- 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 313. Pr. HADDOUR Leila
- 314. Pr. HAJJI Zakia
- 315. Pr. IKEN Ali
- 316. Pr. ISMAEL Farid
- 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
- 318. Pr. KRIOULE Yamina
- 319. Pr. LAGHMARI Mina
- 320. Pr. MABROUK Hfid*
- 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
- 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
- 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
- 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 326. Pr. RACHID Khalid *
- 327. Pr. RAISS Mohamed
- 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 329. Pr. RHOU Hakima
- 330. Pr. SIAH Samir *
- 331. Pr. THIMOU Amal
- 332. Pr. ZENTAR Aziz*
- 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal *
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique

346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFA Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Moncef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain

Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie

491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Gastro entérologie

Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***



Tous les mots ne sauraient exprimer

*La gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que ...

Je dédie cette thèse



A MES CHÈRES PARENTS

A ma très chère mère :

Mme. Hafida LOUTAOU

Ce travail est le fruit de tes efforts, des longues années de sacrifices aux quels tu as consentis.

Je ne trouverais jamais assez de mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon affection.

Que Dieu t'accorde longue vie et te rende au centuple tout ce que tu fais pour nous.



A mon très cher père

Mr. Boubker LAAMIRI RAHAL

Tu as remplis ton devoir envers tes enfants, tu nous a mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Nous sommes fiers de toi.

Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinis. Que dieu te garde longtemps parmi nous.



A ma chère sœur : Nadíra

*A mes chers frères : Bachír, Abdelwahab,
Abdelmoghít*

A ma belle sœur : Bahíja

*En témoignage de mon affection fraternelle et profonde
estime.*

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Restons unis et solidaires.

A ma petite nièce : Lína

A mon neveu : Mahdí

*Lína, ma petite charmeuse au regard coquin, tu es encore
toute petite mais tu sais déjà très bien ce que tu veux*

*Mahdí, je suis très fière d'être ta tante, car de toute façon tu
es le plus beau et le plus intelligent.*

Que dieu vous bénisse



A toute ma famille

*En témoignage de ma gratitude et l'expression de mon
affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.*



A mon maître de stage d'officine

Dr : Nadia LARAKI

Pour votre soutien, et vos encouragements.

*Je vous dédie ce travail, avec tous mes vœux de bonheur, de
santé, de réussite et de longue vie pleine de joie.*



A mes très chers amies :

Mouna, Meryem, Hanane

Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.





A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Mr Mohammed DEHLAYNI

Professeur de gynécologie obstétrique

C'est un grand honneur de vous trouver parmi nos juges.

Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger à la présidence de notre jury.

Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances qui font de vous un maître estimé par tous.

Nous vous prions cher maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Mr. Saad MRANI

Professeurs agrégé de virologie

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables

Nous n'oublions jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillons en toutes circonstances

Veuillez cher maître, trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Mr Abdelkader BELMEKKI

Pr agrégé d'hématologie

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis, monsieur, de vous exprimer notre reconnaissance, notre respect et notre estime.

Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grand reconnaissance.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mr Moncef RABHI

Professeur agrégé de médecine interne

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail
Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez
montré à l'encontre de notre travail*

*Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs
remerciements.*



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mr Aomar AGADR

Professeur agrégé de pédiatrie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis, monsieur, de vous exprimer notre reconnaissance, notre respect et notre estime

Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements



Au Pr Toufik DOBLALI
Professeur assistant de microbiologie
Faculté de Médecine et de pharmacie de rabat
Laboratoire de virologie HMIMV

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail.

Pour votre collaboration et votre gentillesse que j'ai pu apprécier pendant ces jours de préparation.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.



Au Dr Bouchra BELFQUIH
Médecin biologiste
Laboratoire de virologie HMIMV

Pour votre sympathie et votre bonne humeur.

Pour vos conseils avisés et votre disponibilité.

*Pour le temps que vous m'avez consacré tout au long de
cette période, sachant répondre à toutes nos interrogations ;
sans oublier votre participation au cheminement de cette
thèse*

*Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs
remerciements*



Au Pr Nadia TOUL
Professeur assistante de virologie des écoles royales
du service de santé militaire

Pour votre collaboration et votre bonne humeur
Veillez trouver ici l'expression de mes plus vifs
remerciements



*A tout le personnel de service de virologie de
l'HMIMV*

*Je vous remercie infiniment pour votre collaboration dans
la réalisation de ce travail.*

Je tiens à remercier particulièrement :

Mr. Hicham BOUAJOU

Technicien de laboratoire

Laboratoire de virologie HMIMV

Pour votre collaboration

*Je vous exprime ici tout mon respect et toute ma
reconnaissance*



SOMMAIRE

INTRODUCTION :	
PARTIE THEORIQUE :	
I-Historique :	
II-Caractères virologiques :	
1-Taxonomie :	
2-Structure virale :	
3-Propriétés antigéniques :	
4-Multiplication du virus	
III-Epidémiologie.....	
1-Mode de transmission et réservoir :	
2-Aspect épidémiologique :	
VI-Pouvoir pathogène :	
1-Primo-infection :	
2-Réinfection :	
3-Rubéole congénitale :	
V-Diagnostic :	
1-Diagnostic de présomption :	
2-Diagnostic virologique :	
2-1-Techniques de diagnostic :	
2-2-Indications :	
2.2.1 Diagnostic de l'infection rubéolique maternelle :	
2.2.2Diagnostic prénatal de l'infection rubéolique	
congénitale :	
2.2.3 Diagnostic postnatal de l'infection congénitale :	
VI-Traitement et prévention :	
1-Traitement:	

2-La vaccination antirubéolique :

3-Situation au Maroc :

4-Pharmacovigilance des vaccins de la rubéole :

PARTIE PRATIQUE.....

I-Patients et méthodes :

1-patients

1-1-Type d'étude :

1-2-Population étudiée :

2-méthodes utilisées :

2-1-Prélèvement et phase pré-analytique :

2-2-Sérologie rubéole IgG:

2-3-Modalité de recueil des données :

II-Résultats :

1-caractéristiques de la population étudiée :

2-Analyse des prescriptions :

3-Séroprévalence de la rubéole :

4-Titre des anticorps IgG anti-rubéoliques:

5-Suivi de la sérologie de la rubéole :

III-Discussion :

IV-Recommandations :

V-Rôle du pharmacien de l'officine :

VI-Conclusion :

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : cas déclarés de rubéole et de syndrome rubéole congénitale par ,région de l’OMS , 2009(2)	14
Tableau II :Répartition du nombre de cas notifiés en France métropolitaine en fonction des définitions de cas	16
Tableau III : Répartition par âge des femmes enceintes infectées par la rubéole, France métropolitaine, 2002-2009	18
Tableau IV :fréquence de l’infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de la grossesse (d’après Miller et al).....	24
Tableau V : Calendrier national de vaccination dans le secteur public au Maroc	53
Tableau VI : Les pourcentages des femmes enceintes selon les tranches d’âge :	64
Tableau VII : Nombre de test de rubéole demandés chez les femmes enceintes au service de virologie de l’HMIMV:	66
Tableau VIII : les prescripteurs de la sérologie de la rubéole:	66
Tableau IX : statut immunitaire des femmes enceintes vis-à-vis de la rubéole :.....	67
Tableau X : Pourcentages des femmes non immunisées par tranche d’âge :	69
Tableau XI: Pourcentages des femmes immunisées par tranche d’âge :	69
Tableau XII : Titre des anticorps IgG anti-rubéolique :.....	72
Tableau XIII : nombre des femmes enceintes qui ont fait une sérologie, deux sérologies et plus de deux sérologies:	72
Tableau XIV : nombre des femmes qui ont fait plus d’une sérologie au cours de la même grossesse et les femmes qui ont fait plus d’une sérologie dans différentes grossesses :	73
Tableau XV : profil sérologique de la rubéole des femmes qui ont réalisé plus d’une sérologie au cours de l’année durant la période d’étude :.....	74
Tableau XVI : Sérologies non justifiées.	75
Tableau XVII : Statut sérologique de la rubéole chez les femmes multipares :	71

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Structure du virus de la rubéole [schématique].	6
Figure 2: organisation du génome du virus de la rubéole	7
Figure 3: cycle de réplication du virus de la rubéole	10
Figure 4 : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des syndromes de rubéole congénitale malformative – France métropolitaine, 1986-2009	17
Figure 5: Evolution du nombre d'infections maternelles ayant donné lieu à des interruptions médicales de grossesse ou à la naissance d'enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives.	19
Figure 6: éruption	21
Figure 7: Exanthème maculeux non prurigineux qui débute à la face et s'étend à tout le corps en quelques heures, d'abord morbilliforme, puis scarlatiniforme, prédominant à la face, aux régions lombaires et fessières et disparaissant en 3 à 4 jours	22
Figure 8: cataracte et rubéole congénitale.....	25
Figure 9: atteinte cardiaque	25
Figure 10: cinétique des anticorps rubéoliques au cours de la primo-infection et de la réinfection	38
Figure 11: arbre décisionnel. Dépistage systématique des IgG rubéoliques	42
Figure 12: arbre décisionnel. Sérologie de la rubéole effectué dans le cadre d'un contage récent (<15 j).....	43
Figure 13: arbres décisionnels. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contage tardif (> 15 j) et / ou en présence de signes cliniques	43
Figure 14: stratégie du diagnostic prénatal :	45
Figure 15: Pays utilisant le vaccin antirubéoleux et pays ayant une couverture par au minimum une première dose du vaccin à valence rougeole (MCV1)	

suffisamment élevée pour permettre l'introduction du vaccin antirubéoleux, 2009	Erreur ! Signet non défini.
Figure 16: photo de l'HMIMV	56
Figure 17 TUBE SEC 5 - 7 - 10 ml.....	57
Figure 18: BEP®2000.....	59
Figure 19: modèle de feuille d'Excel utilisé pour recueillir les données :	63
Figure 20: les pourcentages des femmes enceintes selon les tranches d'âge :	65
Figure 21: les prescripteurs de la sérologie de la rubéole :.....	67
Figure 22: statut immunitaires des femmes enceintes vis-à-vis de la rubéole :.....	68
Figure 23: statut immunitaire des femmes enceintes selon les tranches d'âge :.....	70
Figure 24: pourcentages des femmes qui ont fait, une sérologie, deux sérologies et plus de deux sérologies.....	73
Figure 25: Profil sérologique de la rubéole des femmes enceintes qui ont réalisé plus d'une sérologie au cours de l'année durant la période d'étude :.....	74
Figure 26: statut immunitaire des femmes multipares :.....	71
Figure 27: courbe établissant la relation entre le signal de la réaction et la concentration des IgG spécifiques :	82

LISTE DES ABREVIATIONS :

ECP	: Effet cytopathogène
VR	: Virus de la rubéole
HMIMV	: Hôpital militaire d'instruction Mohammed V
ARN	: Acide ribonucléique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
DOM-TOM	: Départements d'Outre-mer - Territoire d'Outre-mer
RCM	: Rubéole congénitale malformative
IF	: Immunofluorescence
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Réaction
IHA	: Inhibition d'Héماغglutination
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
DEA	: Di Ethylamine
DO	: Densité optique
SA	: Semaine d'aménorrhée
ROR	: Rougeole-Oreillon-Rubéole
RR	: Rougeole-Rubéole
PEV	: Programme élargie de vaccination
PNI	: Programme national d'immunisation
CDC	: Centers for Diseases Control
VAERS	: Vaccine adverse events reporting system
IPP	: Identifiant personnel permanent
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
Ac	: Anticorps
Ag	: Antigène

INTRODUCTION

La rubéole est une infection virale bénigne survenant généralement dans l'enfance.

Cependant, lorsque l'infection survient chez une femme enceinte, au cours des premiers mois de la grossesse, le risque de malformations congénitales est important [1].

Grâce à la politique de vaccination, la maladie devient, de plus en plus rare, dans les pays occidentaux. Elle a, presque disparu aux Etats-Unis, depuis 2002.

En décembre 2009, 130 pays au total ont introduit des vaccins à valence rubéole, soit une augmentation de 57% par rapport aux 83 pays que l'on comptait en 1996. En outre, la Région OMS des Amériques et la Région européenne se sont fixé pour objectif l'élimination de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale (SRC) en deux période, la première s'est achevée en 2010, et la deuxième jusqu'au 2015, la Région du Pacifique occidental a choisi la date de 2015 comme objectif pour accélérer la lutte contre la rubéole et réduire l'incidence du SRC à <10 cas/million de naissances vivantes.

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].

Au Maroc, l'épidémiologie de la rubéole reste, par ailleurs, mal connue, puisque la maladie est à déclaration non obligatoire [3]. Des études, très limitées

et conduites à l'échelle régionale (Rabat et Meknès), ont concerné la séroprévalence des anticorps (Ac) IgG chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Une susceptibilité de 14,8% à 33,5%, [4 ; 5] a été rapportée. 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 aux changements démographiques ou à une variation cyclique de l'incidence.

L'incidence de la rubéole varie en fonction de l'âge et de la zone géographique [6].

Cependant, le programme de vaccination ne prend pas en considération les femmes en âge de procréer. La diminution de l'incidence de la maladie et du nombre des cas de SRC, au Maroc, 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. Les femmes enceintes, durant la campagne de vaccination de masse, ne pourront être vaccinées, qu'après leur accouchement, avec ou sans sérologie préalable.

Ainsi ; notre pays a vacciné entre 2003 et 2008, environ 8.500.000 enfants âgées de 9 mois à 14 ans révolus contre la rougeole et la rubéole et environ 2.235.000 jeunes filles et femmes âgées de 15 à 24 ans contre la rubéole pour prévenir le syndrome de rubéole congénitale[7].

L'immunisation induite par une infection naturelle ou par une vaccination entraîne l'apparition d'une immunité qui semble persister durant toute la vie (8).

Toutefois, cette immunité est relative et non absolue. Le risque de réinfection et de virémie dépend du niveau d'anticorps sériques [9].

Dans ce travail nous avons rappelé dans la partie théorique ;

- les propriétés du virus, les caractéristiques cliniques et sérologiques de la primo-infection, de la réinfection et de la rubéole congénitale.
- la conduite à tenir chez la femme enceinte et le traitement préventif de la rubéole congénitale

Et dans la partie pratique nous allons ;

- évaluer le statut immunitaire des femmes enceintes reçues à l'HMIMV du 1^{er} janvier 2009 au 28 février 2011.
- déterminer la séro-épidémiologie de la rubéole à l'HMIMV
- dégager des recommandations et les points forts concernant le suivi virologique et la prophylaxie de l'infection rubéolique.

PARTIE THEORIQUE

I. Historique :

La rubéole a été décrite au milieu du XVIII^e siècle par des médecins allemands, mais c'est en 1941 que Norman Gregg, un ophtalmologiste australien, a établi un lien entre la survenue de cataractes congénitales et une épidémie de rubéole chez des femmes en début de grossesse, montrant ainsi le caractère tératogène du virus. Celui-ci a été isolé en 1962 par Pakman en utilisant le phénomène d'interférence avec un echovirus II aux Etats-Unis, l'épidémie de 1964-1965 a donné 12,5 millions de cas de rubéole post-natale, plus de 11 000 morts fœtales, et 20 000 enfants environ sont nés avec des malformations de rubéole congénitale. Cette épidémie a stimulé les travaux qui ont conduit à l'identification de l'hémagglutinine et l'obtention du vaccin HPV 77 (High passage virus = 77^{ème} passage en culture de cellules).

II. Caractères virologiques :

1) Taxonomie :

Famille : Togaviridae

Genre : Rubivirus

Espèce : Virus de la rubéole

2) Structure virale :

Le virus de la rubéole est un virus à ARN enveloppé, avec une capside à symétrie icosaédrique, la particule virale a un diamètre de 60 à 70 nm (Figure 1), [10].

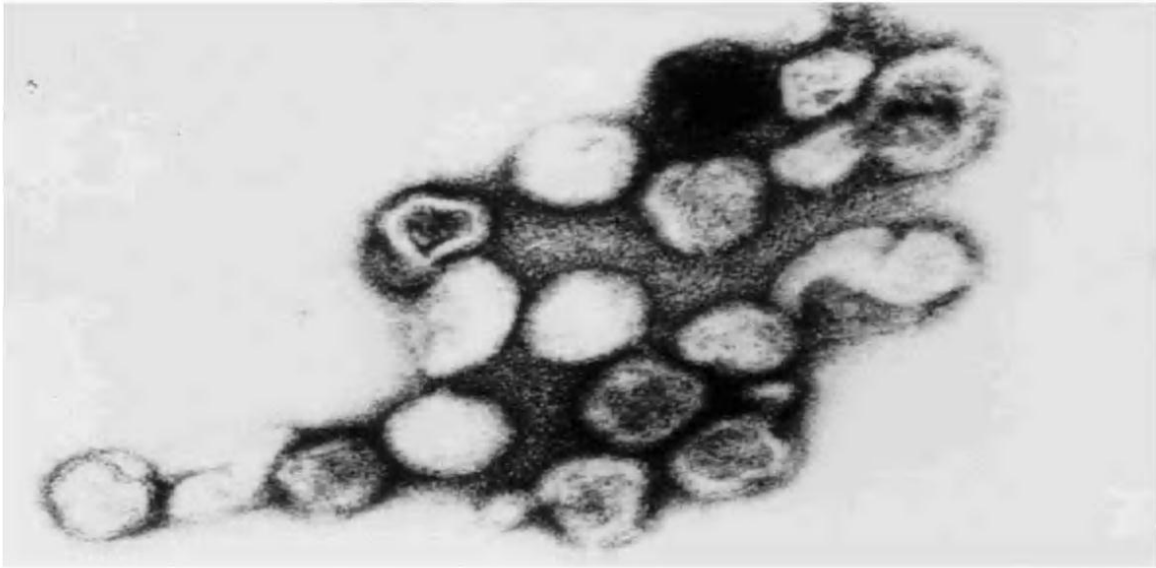
a) Le génome

Le génome des Togaviridae est un ARN linéaire, simple brin, de polarité positive et de taille comprise entre 10 à 12 kilobases. 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' code pour la polyprotéine p200, précurseur de la protéine non structurale NSPs-ORF p150 et p90 (Figure 2) [11].

La région proximale 3' 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 (qui se rapporte à un degré inférieur au génome), 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 [12].

L'utilisation des anticorps monoclonaux a révélé des épitopes de neutralisation localisés dans les protéines E1 et E2, alors que l'activité hémagglutinante est portée par la seule glycoprotéine E1. Toutefois, le virus de la rubéole n'exprime qu'un seul sérotype et deux génotypes (ou clades), ce qui explique sa faible variabilité génomique. 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 [13].



Structure du virus de la rubéole (microscopie électronique Gx100000)

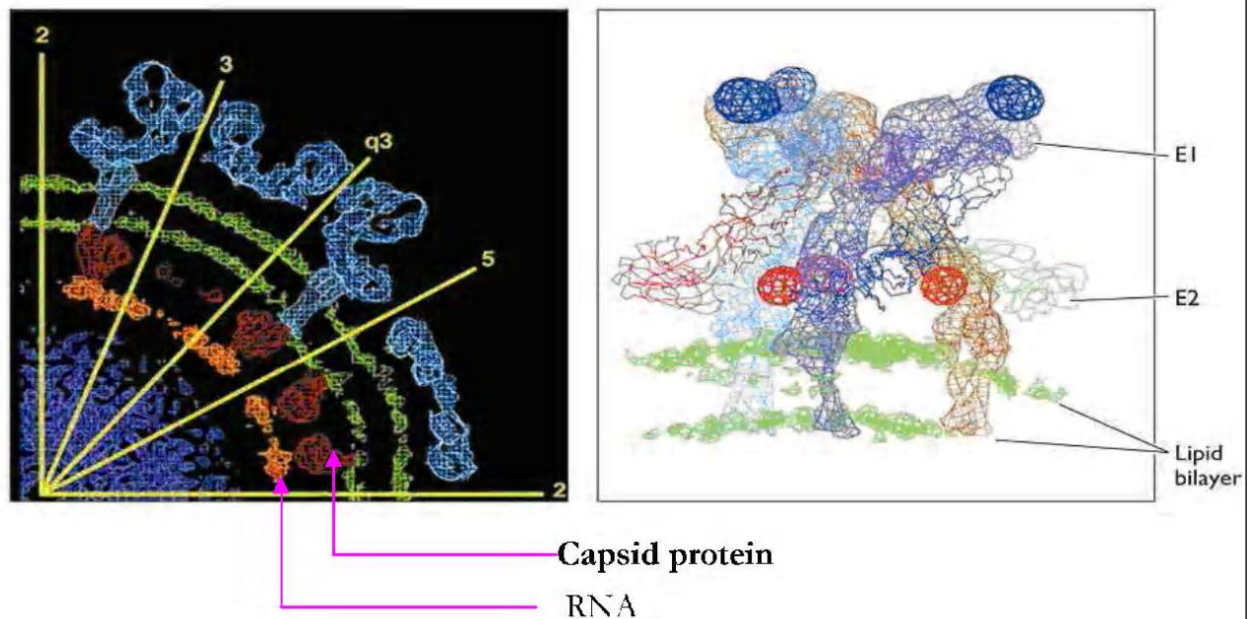


Figure 1: Structure du virus de la rubéole [schématique].

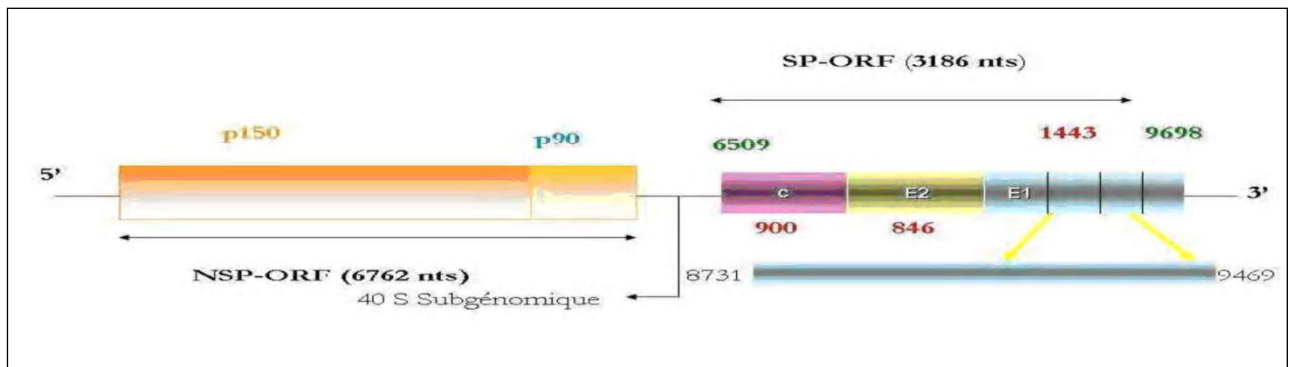


Figure 2: organisation du génome du virus de la rubéole

b) L'enveloppe

L'enveloppe est faite d'une bicouche lipidique dérivant des membranes de la cellule infectée.

La glycoprotéine E1 du virus de la rubéole (VR) porte les déterminants impliqués dans la fonction de l'héماغglutination. L'héماغglutinine 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-héماغglutinines ont une action neutralisante et protectrice et peuvent être mis en évidence par une réaction d'inhibition de l'héماغglutination. 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 [14].

Le rôle de la glycoprotéine E2 reste encore mal connu. Cependant, la réponse immunitaire humorale est connue pour être induite par la protéine E2 [15]. Par ailleurs, bien que le rôle biologique de la glycoprotéine E2 ne soit pas

bien défini, des épitopes spécifiques et, probablement, au moins un domaine neutralisant, lui ont été attribués [16 ; 17]. Cependant, l' hétérodimère E2 /E1 semble jouer un rôle dans la réplication virale. De ce fait, la mutation de la Cys 470 et de la Leu471, dans le domaine transmembranaire de la protéine E1, en altérant la formation du complexe E2 /E1, bloque, par conséquent, la réplication du virus [18]

3) Propriétés antigéniques :

Il existe un seul type antigénique de virus. Sur le plan du diagnostic médical, l'hémagglutinine est importante, puisqu' elle est à l'origine d'une méthode de diagnostic sérologique de la rubéole grâce au titrage des anticorps inhibant l'hémagglutination [IHA]. Cette dernière technique est remplacée par l'ELISA [19]

4) Multiplication du virus :

4.1 Mécanisme de multiplication du virus de la rubéole

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 réplication, 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 [20].

Le cycle de multiplication du virus se décompose en plusieurs étapes (Figure 3) 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 [21]. 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 capside (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 (+) [21 ; 22]. La libération du virus se fait par bourgeonnement cytoplasmique, la membrane cellulaire se remaniant, les protéines virales s'y insèrent.

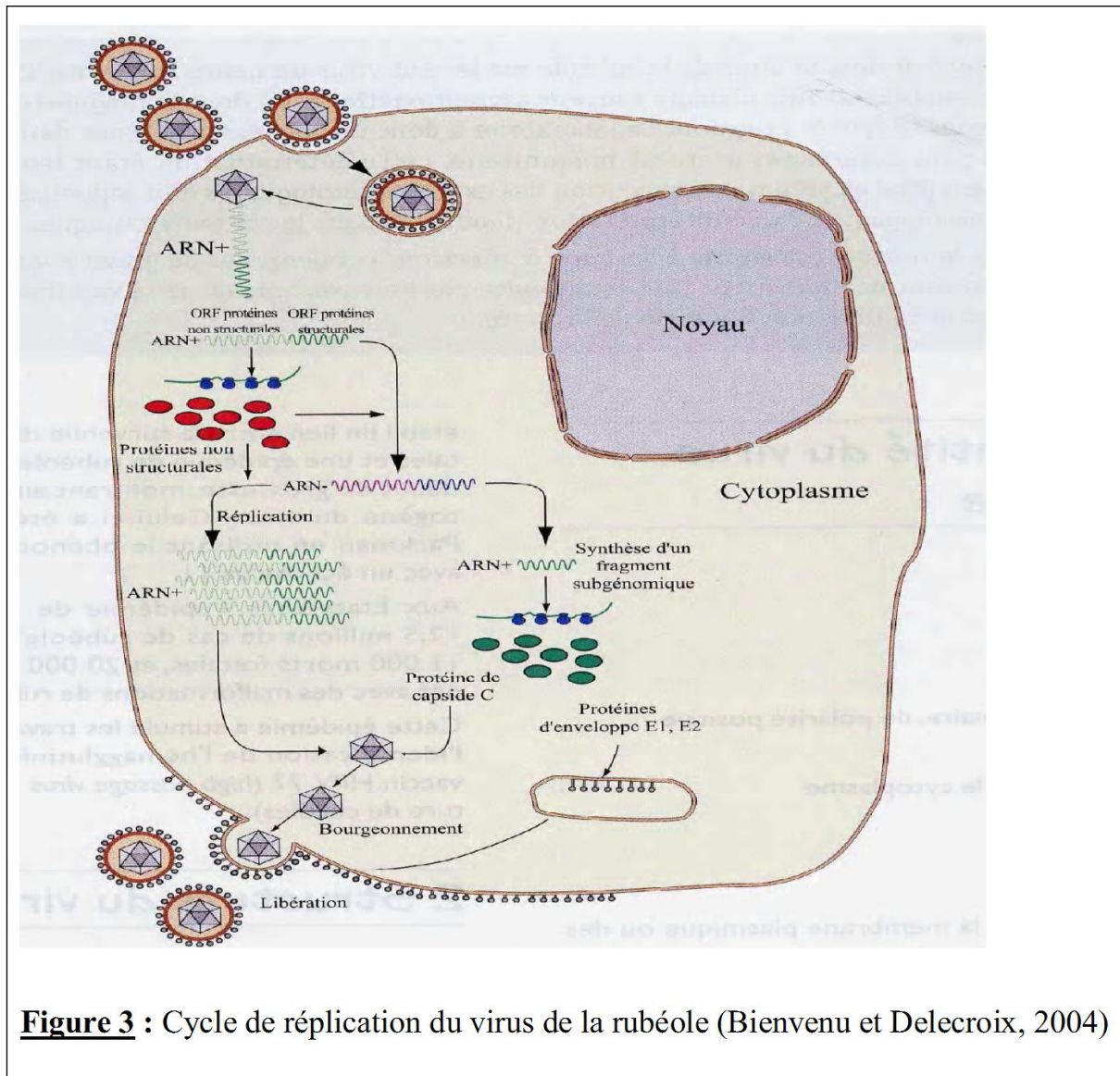


Figure 3: cycle de répllication du virus de la rubéole

4.2 Animaux sensibles :

Dans la nature le virus de la rubéole est strictement humain. Expérimentalement, il infecte un certain nombre des singes (*Cercopithecus aethiops*, *Macaca mulata*, *Erythrocebus patas*, *Ouistiti*, Babouin et chimpanzé), le souriceau nouveau-né, le furet et le lapin. Cependant, on ne reproduit jamais de façon cohérente les malformations congénitales observées chez l'homme. [23]

4.3 Culture cellulaire :

Le virus de la rubéole se réplique dans un grand nombre de cellules ; cependant il n'induit d'effet cytopathogène (ECP), discret, que dans certaines cellules en lignée continue, telle les RK 13 (rein de lapin), les SIRC (cornée de lapin). En cellule Vero (rein de singe vert africain), il n'induit pas d'ECP, mais il peut y être détecté par l'hémagglutination, ou mieux par immunofluorescence ou par RT-PCR. Les cellules BHK21 (rein de hamster) et Vero sont utilisées pour obtenir des concentrations élevées de virus. [24]

III-Epidémiologie

1) Mode de transmission et réservoir :

Le réservoir du virus est strictement humain.

Le virus de la rubéole peut se transmettre selon deux modes :

- Mode de transmission horizontale : par l'intermédiaire de contacts interhumains directs et uniquement par voie respiratoire [25].
- Mode de transmission verticale : concerne la transmission de la mère à son fœtus, 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 [25 ; 26 ; 27].

2) Aspect épidémiologique :

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

L'incidence de la rubéole varie en fonction de l'âge et de la zone géographique. Dans les pays tropicaux, l'infection survient à un âge plus précoce, mais avec des variations régionales importantes [19].

En 2009, un total de 121 344 cas de rubéole ont été notifiés à l'OMS par 167 pays, soit une diminution de 82% par rapport aux 670 894 cas déclarés en 2000 par 102 pays (Tableau I). Au cours de la période 2000-2009, dans les 2 Régions qui ont pour objectif d'éliminer la transmission d'ici à 2015, le nombre de cas a diminué tandis que le nombre de pays rapportant ces cas augmentait: dans la Région des Amériques, le nombre de cas de rubéole a chuté de 39 228 à 18, et le nombre de pays notifiant ces cas est passé de 25 à 34; dans la Région européenne, le nombre de cas de rubéole a également diminué, passant de 621 039 à 11 623, et le nombre de pays signalant les cas de rubéole a augmenté de 41 à 46. Au cours de la période 2000-2009, dans les 2 Régions qui ne se sont pas

fixé d'objectif spécifique pour lutter contre la rubéole ou prévenir le SRC, le nombre de cas a augmenté: dans la Région africaine, il est passé de 865 à 17 388, et le nombre de pays faisant une déclaration de 7 à 38; dans la Région de l'Asie du Sud-est, le nombre de cas a augmenté de 1165 à 17 208, et le nombre de pays faisant une déclaration est passé de 3 à 9. Dans la Région du Pacifique occidental, le nombre de cas s'est fortement accru, passant de 5475 à 73 077, et le nombre de pays notifiant ces cas de 15 à 25; ces augmentations ont concordé avec le début de la notification de ses cas de rubéole par la Chine en 2004. En 2009, la Chine totalisait 96% de l'ensemble des cas de rubéole dans le monde.

En 2009, un total de 165 cas de syndrome de rubéole congénitale ont été signalés dans le monde par 123 pays, à comparer aux 157 cas notifiés en 2000 par 75 pays.

Un nombre important de cas de rubéole et de SRC échappent aux mécanismes systématiques de surveillance des maladies et ne sont pas signalés à l'OMS. Ainsi, les données de séroprévalence et les modèles statistiques prévoient que 46 621 nourrissons seront victimes du SRC chaque année dans la Région de l'Asie du Sud Est, alors qu'au cours des années 2000-2009 une moyenne de 13 cas de SRC ont été signalés chaque année par 3 pays [2].

Tableau I : cas déclarés de rubéole et de syndrome rubéole congénitale par, région de l'OMS, 2009(2)

Tableau 1 **Cas déclarés de rubéole et de syndrome de rubéole congénitale (SRC), par Région de l'OMS, 2009**

WHO region (No. of countries) – Région de l'OMS (nombre de pays)	Rubella – Rubéole			Congenital rubella syndrome – Syndrome de rubéole congénitale	
	No. (%) of countries reporting – Nombre (%) de pays déclarant les cas	No. of rubella cases – Nombre de cas de rubéole	Incidence/100 000 population – Incidence/100 000 habitants	No. of CRS cases – Nombre de cas de SRC	No. (%) of countries reporting – Nombre (%) de pays déclarant les cas
African (46) – Afrique (46)	38 (83)	17388	2.11	47	15 (33)
Americas (35) – Amériques (35)	34 (97)	18	0.00	20	34 (97)
Eastern Mediterranean (21) – Méditerranée orientale (21)	15 (71)	2 030	0.34	67	10 (48)
European (53) – Europe (53)	46 (87)	11 623	1.30	17	43 (81)
South-East Asia (11) – Asie du Sud-Est (11)	9 (82)	17 208	0.96	3	4 (36)
Western Pacific (27) – Pacifique occidental (27)	25 (93)	73 077	4.08	11	17 (63)
Total (193)	167 (87)	121 344	1.78	165	123 (64)

CRS, congenital rubella syndrome. – SRC: syndrome de rubéole congénitale.

Et selon le réseau Renarub de France :

En 2009, l'effectif du réseau était de 331 laboratoires couvrant l'ensemble du territoire national dont 315 en France métropolitaine (13 en Départements d'outremer et 3 en Territoires d'outre-mer). Le taux de participation des laboratoires sollicités a été de 84 % (participation des laboratoires aux deux semestres d'enquête), sachant que 93 % des laboratoires ont participé à au moins un semestre d'enquête. Le taux de retour des dossiers envoyés aux cliniciens a été de 76 % (109 / 144 dossiers).

En 2009, 7 cas d'infections rubéoleuses maternelles certaines et probables ont été recensés en France métropolitaine, aucun dans les DOM-TOM. Un enfant est né atteint de rubéole congénitale malformative (RCM) (Tableau II).

Tableau II : Répartition du nombre de cas notifiés en France métropolitaine en fonction des définitions de cas

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nombre de cas notifiés par les laboratoires (IgM+)	164 (a)	141 (b)	111	90	110	59	75	65	144
Cas exclus	125	120	95	80	94	52	70	63	137
Primo ou réinfections possibles	8	12	12	11	5	7	4	7	14
Perdus de vue, dossiers non retournés, absence de grossesse	74	73	51	24	31	16	29	40	64
Immunité antirubéoleuse antérieure à la grossesse	38	35	32	44	55	27	40	16	52
Absence de rubéole (ex : vaccination pendant la grossesse)	5	0	0	1	3	2	0	0	7
Infections rubéoleuses maternelles certaines et probables	39	21	16	10	16	7	5	2	7
Primo-infections certaines	27	14	11	4	11(c)	3	4	1	5
Réinfections certaines	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Infections certaines	1	0	0	2	1	0	0	0	0
Primo-infections probables	6	5	0	2	2	2	1	0	1
Réinfections probables	0	2	3	0	1	1	0	1	1
Infections probables	5	0	2	2	0	1	0	0	0
Nombre d'infections congénitales	21	11	9	3	9	0	2	0	2
Rubéole congénitale malformative	6	1	2	2	2	0	0	0	1
Rubéole malformative (interruption de grossesse)	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Infection rubéoleuse non malformative ou état clinique inconnu	14	9	6	1	7	0	2	0	0

(a) 3 cas d'infection possible signalés en 2002/ (b) 1 cas d'infection possible signalé en 2003/ (c) grossesse gémellaire

Le ratio des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées par Rénarub/nombre de naissance vivantes (NV) en France métropolitaine était de 0,89 pour 100 000 et celui des rubéoles congénitales malformatives RCM de 0,13 pour 100 000 (Figure 4)

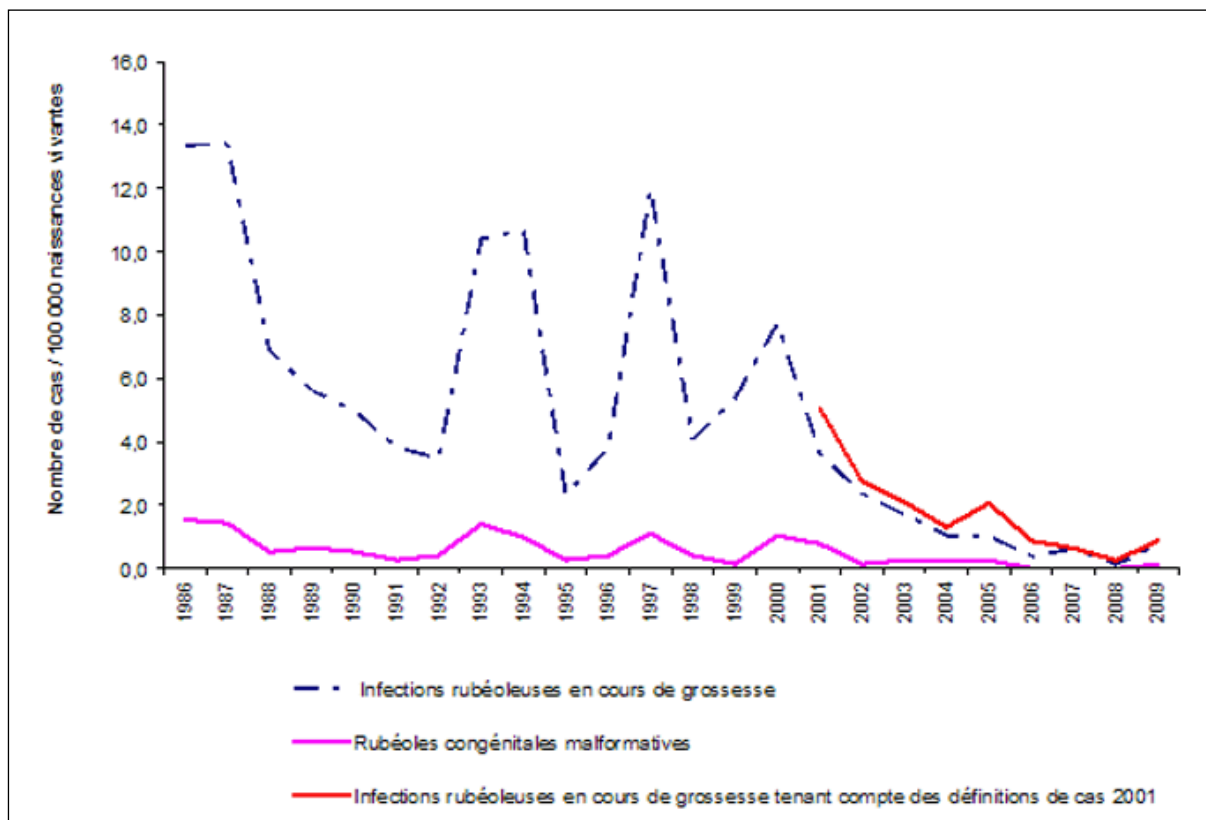


Figure 4 : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des syndromes de rubéole congénitale malformative – France métropolitaine, 1986-2009

Alors qu'entre 2002 et 2005, les ratios infections/naissances vivantes les plus élevés étaient observés chez les jeunes femmes de 15-19 ans (13,1 à 20,1 cas/100 000 NV selon l'année), en 2009, comme en 2008, ce ratio était nul pour cette tranche d'âge (Tableau III)

Tableau III : Répartition par âge des femmes enceintes infectées par la rubéole, France métropolitaine, 2002-2009

Classes d'âge	Nombre de cas					Ratio infections /100 000 NV*				
	Moyenne 2002-2005	2006	2007	2008	2009	Moyenne 2002-2005	2006	2007	2008	2009
15 - 19 ans	2,3	0	1	0	0	15,1	0,0	6,8	0,0	0,0
20 - 24 ans	6,8	3	3	0	0	6,6	2,8	2,9	0,0	0,0
25 - 29 ans	2,3	1	0	1	3	0,9	0,4	0,0	0,4	1,2
30 - 34 ans	2,3	2	1	0	2	0,9	0,8	0,4	0,0	0,8
35 - 39 ans	0,8	1	0	0	1	0,7	0,8	0,0	0,0	0,7
40 - 44 ans	0,5	0	0	1	1	1,8	0,0	0,0	3,2	3,1
Total	14,8	7	5	2	7	1,9	0,9	0,6	0,1	0,9

- NV=naissances vivantes

Le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse et recensées par le réseau Rénarub est en baisse depuis 2000 et est inférieur à 10 cas par an depuis 2006 avec un ratio infections maternelles / naissances vivantes inférieur à 1/100 000.

Aucune infection congénitale n'a été diagnostiquée en 2008. En 2009, un enfant est né atteint d'une rubéole congénitale malformative et un cas d'infection congénitale malformative a été confirmé suite à une interruption médicale de grossesse.

Ces données sont en faveur d'une très faible circulation résiduelle du virus de la rubéole et peuvent refléter une amélioration du rattrapage vaccinal des jeunes filles et jeunes femmes non immunes. (Figure 5)[28]

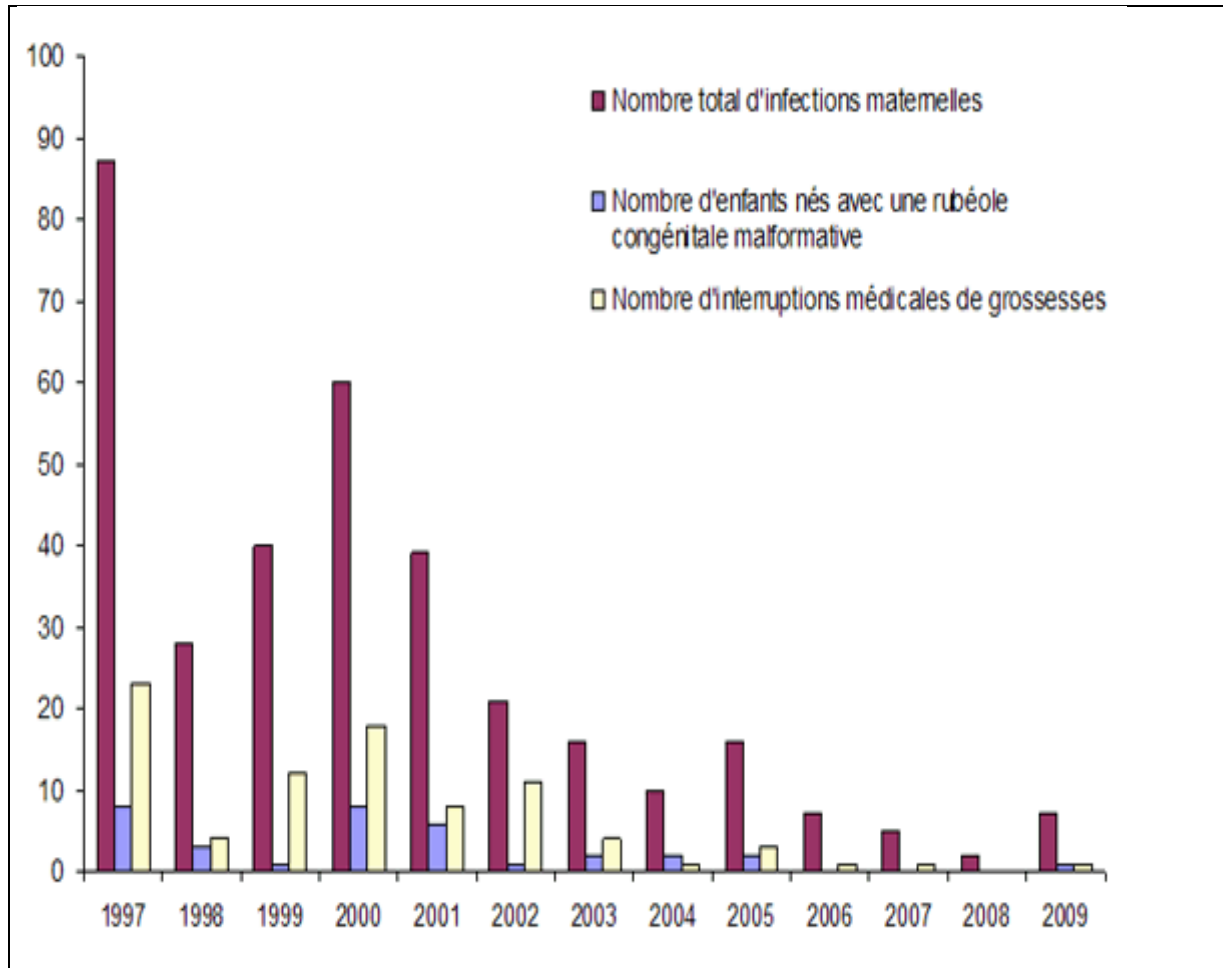


Figure 5: Evolution du nombre d'infections maternelles ayant donné lieu à des interruptions médicales de grossesse ou à la naissance d'enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives.

Au Maroc, une étude visait à déterminer la séroprévalence de la rubéole par tranche d'âge chez les femmes en âge de procréer, à contribuer à l'élaboration d'une stratégie de vaccination anti rubéoleuse dans le pays. Sur 967 femmes âgées de 15 à 39 ans soumises à des tests en 2002, 161 (16,6 %) étaient sensibles à la rubéole du fait de l'absence d'anticorps IgG anti-rubéole. Le taux de sensibilité observé chez les femmes âgées de 15 à 19 ans (29,3 %) était significativement plus élevé que chez les femmes âgées de 35 à 39 ans (8,3 %). On estime à 77 562 le nombre annuel de naissances vivantes chez les femmes sensibles à la rubéole. En ce qui concerne la séroprévalence, aucune différence statistique n'a été observée entre les femmes vivant dans les zones rurales et dans les zones urbaines (81,5 % et 85,0 % respectivement). Il existe un risque important d'infection par la rubéole chez les femmes marocaines en âge de procréer [29].

Des études, très limitées et conduites à l'échelle régionale (Rabat et Meknès), ont concerné la séroprévalence des anticorps IgG chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Une susceptibilité de 14,8% à 33,5%, [4 ; 5] a été rapportée.

IV-Pouvoir pathogène :

1) Primo-infection :

Après l'inhalation le virus de la rubéole se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire et des ganglions cervicaux d'où il gagne la circulation générale. La virémie est détectable en, général, 7jours avant l'éruption. Les polyadenopathies correspondent à des sites de multiplications secondaires du virus l'éruption apparait en même temps que la production d'Ac et sera liée à la formation de complexe immuns [30].

L'infection est asymptomatique dans 50% des cas. L'éruption lorsqu'elle existe, survient après une incubation de 13 à 20 jours c'est une éruption discrète, faite de macules rose pale commençant au visage et s'étendant rapidement au tronc et aux membres (Figures 6 et 7). Elle dure rarement plus de trois jours elle est parfois très atypique scarlatiniforme, voire purpurique. Les adénopathies de la rubéole apparaissent 7 jours avant l'éruption et peuvent persister 10 à 14 jours après. Les arthralgies sont la complication la plus commune de la rubéole postnatale [31]. Rare en période pubertaire, elles peuvent atteindre jusqu'à 60% des adultes de sexe féminin ; elles persistent 3 à 4 jours en règle générale, occasionnellement plus de 1 mois. Les autres complications sont rares : l'encéphalite (1 /10000) est de pronostic assez favorable, avec guérison sans séquelles. Une thrombopénie peut survenir, s'accompagnant d'un purpura, plus rarement d'hémorragies muqueuses [32].



Figure 6: éruption



Figure 7: Exanthème maculeux non prurigineux qui débute à la face et s'étend à tout le corps en quelques heures, d'abord morbilliforme, puis scarlatiniforme, prédominant à la face, aux régions lombaires et fessières et disparaissant en 3 à 4 jours

2) Réinfection :

La primo-infection rubéolique guérit en laissant une immunité durable. Cependant les réinfections ne sont pas exclues. Pour définir les risques associés à une réinfection maternelle, il est important que les critères définissant la réinfection soient clairement établis. Pour établir le diagnostic de réinfection, les critères suivant sont nécessaires : augmentation du titre d'Ac, en présence ou non de l'IgM spécifiques, dans un contexte de contagé rubéolique, chez un sujet antérieurement immunisé si les échantillons sériques prélevés avant la réinfection ne sont pas disponibles pour être testés l'évidence d'une immunité antérieure est acceptée si des résultats positifs préalablement à la réinfection ont été observés sur deux échantillons sériques différents , ou s'il y a eu un contrôle sérologique positif suite à une vaccination . Une augmentation du titre des Ac n'est pas obligatoirement liée à une réinfection .le plus souvent, cette augmentation est due à une stimulation non spécifique du système immunitaire [33]

L'incidence des réinfections pendant la grossesse est inconnue. La majorité des réinfections sont inapparentes, limitées à l'oropharynx, et sans risque pour le fœtus. L'infection fœtale est cependant possible s'il y a virémie. La fréquence des anomalies congénitales après réinfection est inconnue. La raison pour laquelle certaines femmes font une réinfection avec une virémie suffisante pour induire une infection fœtale n'est pas connue. Il est possible qu'il existe, dans ces cas, une anomalie qualitative et / ou quantitative de la réponse immunitaire humorale et / ou cellulaire. Les malformations congénitales après réinfection maternelle sont tout à fait exceptionnelles et aucun cas n'a été décrit après la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) [34].

3) Rubéole congénitale :

3.1 Pathogénie :

Le virus de la rubéole est responsable d'infections in utero chroniques, non cytolytiques, pouvant toucher n'importe quel organe, plusieurs types de lésions peuvent survenir chez l'embryon ou le fœtus :

- la nécrose non inflammatoire est la lésion la plus commune au niveau des yeux, (Figure 8) du cœur (Figure 9), du cervelet, du cerveau et l'oreille. En touchant les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, elles peuvent être la cause de thromboses et contribuer à la constriction de lésions ischémiques cérébrales
- un ralentissement des mitoses peut être observé. L'assemblage de l'actine est inhibé au cours de l'infection par la rubéole, interférant avec le développement des organes ;
- des processus apoptotiques sont responsables d'anomalies d'organogenèse ;

- des phénomènes auto-immuns tardifs peuvent s'expliquer par des communautés antigéniques entre le virus et des tissus humains.

3.2 Transmission materno-fœtale :

Le risque d'infection fœtale varie avec l'âge gestationnel. Miller et al. Ont montré qu'avant 11 SA, la fréquence de l'infection fœtale est de 90 % [35] cette fréquence diminue ensuite pour atteindre 25 % entre 24 et 26 SA, puis augmente à nouveau pour atteindre 100 % en fin de grossesse (Tableau IV). Si la conception a eu lieu après l'éruption, le risque d'infection fœtale est vraisemblablement faible puisque l'éruption coïncide avec l'apparition des Ac et la fin de la virémie : aucune infection intra-utérine n'a été mise en évidence chez les enfants ou les fœtus dont la mère avait fait une éruption avant ou dans les 11 jours suivant les dernières règles , et une seule sur cinq , 12 jours après les dernières règles[36] .

Tableau IV : fréquence de l'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de la grossesse (d'après Miller et al)

Stade de la grossesse (SA)	Nombre d'enfants examinés	Enfants infectés n (%)
< 11	10	9(90)
11- 12	6	4(67)
13 -14	18	12(67)
15 -16	36	17(47)
17 -18	33	13(39)
18 -22	59	20(34)
23 -26	32	8(25)
27- 30	31	11(35)
31- 36	25	15(60)
> 36	8	8(100)
TOTAL	258	117(45)

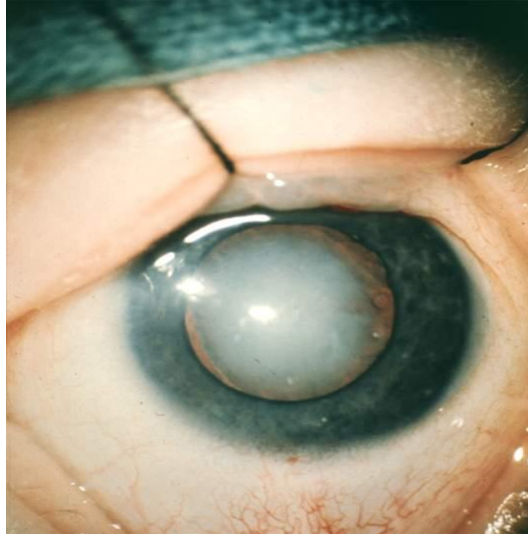


Figure 8: cataracte et rubéole congénitale

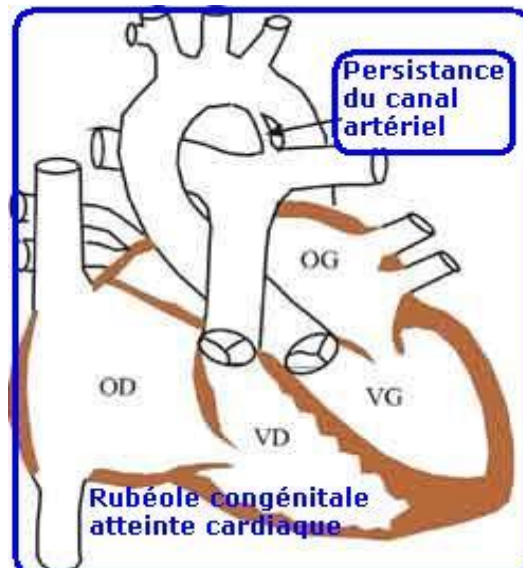


Figure 9: atteinte cardiaque

3.3 Fréquence :

Lorsque l'infection maternelle a lieu avant 11 SA, le risque d'anomalies fœtales est majeur, de l'ordre de 90% [35,37]. Après 18 SA les risques semblent nuls. Entre 11 et 18 SA, la fréquence des anomalies est variable

3.4 Clinique :

L'atteinte virale au cours de l'embryogenèse se traduit essentiellement par des malformations cardiaque (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire), une diminution de l'audition, une atteinte oculaire (microphthalmie, cataracte, rétinopathie), et peuvent s'accompagner d'atteinte du système nerveux central. La fœtopathie peut également comporter une pneumopathie interstitielle ou une encéphalite. Avant 11 SA, les anomalies sont souvent associées, et entre 11 et 18 SA, le risque principale est celui de la perte d'audition, qui peut se développer tardivement après la naissance. Des phénomènes auto-immuns, tel un diabète, peuvent survenir dans l'adolescence. En dehors des pathologies cardiaques, toutes ces atteintes sont difficilement accessibles à l'échographie obstétricale.

Dans une série anglaise de 125 cas de rubéole congénitale suivis jusqu'à l'âge adulte les anomalies les plus fréquentes sont les atteintes oculaires (78%), devant les déficits de l'audition (66%), le retard psychomoteur (62%), les anomalies cardiaques (62%). Les anomalies étaient associées à des degrés divers dans 88% des cas, l'association la plus fréquente étant pathologie oculaire et trouble de l'audition [38]. Dans une série américaine de 34 cas de rubéole congénitale suivis pour problèmes ophtalmologique, 29(85%) avait une cataracte 28(82%) une microphthalmie et 11(29%) un glaucome. Cependant, il n'est pas précisé l'existence d'autres anomalies [39].

Au Maroc une étude rétrospective portant sur 16 enfants (32 yeux) ; opérés au service d'ophtalmologie pédiatrique de l'hôpital 20 Août 1953 de cataracte congénitale compatible avec un syndrome de rubéole congénitale entre janvier 2001 et décembre 2005. Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet, d'un examen ORL, cardio-vasculaire et neurologique systématique et d'explorations para cliniques nécessaires.

Les résultats obtenus sont comparés à ceux rapportés dans la littérature. Dans cette série, 25 yeux (78.12%) avaient une cataracte dont 56% étaient de type nucléaire, 13 yeux (40.62%) étaient microphthalmes, 14 (43.75%) avaient une micro cornée ; une dystrophie cornéenne et un colobome irien (=Défaut de fermeture du globe oculaire chez l'embryon) ont été décrits dans un œil chacun, le glaucome congénital a été trouvé dans un seul cas. La rétinopathie pigmentaire était trouvée dans 12 yeux (37.5%). Sept patients (43.75%) avaient une malformation cardiaque associée, 6 (37.5%) une surdité, 5 (31.25%) un retard psychomoteur et 2 (12.5%) une dysmorphie faciale [40].

V-Diagnostic :

1) diagnostic de présomption :

1.1 Diagnostic échographique :

L'échographie est une technique d'imagerie employant des ultrasons. Elle est utilisée de manière courante en médecine

L'échographie demeure l'examen essentiel pour surveiller une grossesse, dépister les malformations, effectuer les mensurations du bébé, vérifier la position du placenta et pour de nombreux parents, de déterminer le sexe de l'enfant.

L'échographie permet de rechercher l'expression morphologique et certaines répercussions physiologiques d'une infection fœtale.

La recherche de ces signes, combinée avec la biologie maternelle et ovulaire, s'intègre dans le dépistage, le diagnostic positif et l'évaluation du pronostic de l'infection fœtale.

L'échographie intervient essentiellement dans deux contextes différents :

- Au cours d'une étude morphologique, certains signes font évoquer une possible infection fœtale. La recherche d'arguments en faveur de cette infection s'inscrit alors dans le cadre d'un bilan étiologique complet materno-fœtal,
- La découverte d'une infection maternelle, symptomatique ou non, par un agent infectieux réputé dangereux pour le fœtus impose la recherche de signes échographiques permettant d'une part d'évoquer contamination fœtale et d'autre part d'évaluer son degré de sévérité.[41]

Les anomalies échographiques en cas de RCM, les plus souvent retrouvées semblent être au niveau cardiaque (defects septaux). On peut également retrouver une microcéphalie, une hépatomégalie, une splénomégalie, ou un retard de croissance intra-utérin [42].

Radner et al. Ont rapporté également un cas de péritonite méconiale liée à une infection rubéoleuse fœtale. [41].

1.2 Un contexte clinique évocateur :

La maladie est le plus souvent inapparente. Dans les autres cas, elle se caractérise par une fièvre modérée, des douleurs musculaires et articulaires et des adénopathies cervicales (ganglions palpables dans la région du cou).

L'éruption cutanée, lorsqu'elle est présente, débute au visage et s'étend rapidement au tronc et aux membres supérieurs sous la forme de taches rouges (macules).

2) Diagnostic virologique:

Le recours au laboratoire est indispensable au diagnostic, en raison du caractère trompeur de la clinique. Les indications de ce diagnostic au laboratoire sont la survenue d'une éruption maculeuse, papuleuse ou purpurique chez une femme enceinte ou dans son entourage, ainsi qu'une suspicion de rubéole congénitale.

2.1 Techniques de diagnostic

2.2.1 Diagnostic direct :

C'est la mise en évidence du virus entier, ou l'un de ces constituants (le génome ou l'enveloppe).

a. Isolement et identification du virus de la rubéole :

L'isolement du virus, à partir des prélèvements cliniques, permet d'identifier des isolats représentatifs de chacune des chaînes de transmission au cours de la phase d'élimination ou de chacune des épidémies, pendant la phase de lutte. L'isolement du virus de la rubéole (VR), effectué sur la lignée cellulaire Vero, est confirmé par Immunofluorescence (IF) indirecte ou par Reverse Transcriptase Polymerase Chain Réaction (RT-PCR), l'effet cytopathogène étant peu important. L'isolement peut également être pratiqué sur des cellules Vero/Slam, dans les laboratoires qui isolent aussi le virus de la rougeole sur culture cellulaire. La technique RT-PCR, utilisée pour amplifier les séquences nucléotidiques du VR directement à partir des prélèvements cliniques,

est très sensible et constitue, l'outil de choix, dans des études d'épidémiologie moléculaire.

La multiplication du virus de la rubéole sur des lignées cellulaires permissibles peut être utilisée, pour le diagnostic de la maladie postnatale et le SRC/IRC. Le prélèvement nasopharyngé, effectué le jour de l'éruption, est le prélèvement idéal pour l'isolement viral. La présence du virus dans la gorge diminue rapidement. À partir du 4^{ème} jour, après le début de l'éruption, seulement, 50 % des cas sont positifs.

Le virus peut être cultivé sur plusieurs types cellulaires telles que la lignée cellulaire Vero (rein de callitriche africain), la lignée SIRC (cornée de lapin), la lignée RK-13 (rein de lapin) et la lignée BHK-21 (Baby Hamster Kidney). L'effet cytopathogène (ECP) est différent d'une lignée à une autre.

Récemment, une lignée des cellules Vero a été modifiée, pour exprimer un récepteur aussi bien pour le virus de la rougeole que celui du virus de la rubéole (Vero/Slam).

Cette lignée cellulaire, donnant un ECP convenable. De plus, les cellules ne sont pas transformées par le virus Epstein Barr.

Actuellement, l'utilisation des techniques RT-PCR et IF, utilisant des anticorps monoclonaux du virus de la rubéole, permet la détection de l'ARN et des protéines virales, dans les cultures cellulaires, en absence d'effet cytopathogène.[43]

b. Détection par RT-PCR :

La PCR permet donc d'obtenir par répllication in vitro de multiples copies d'un fragment d'ADN à partir d'un extrait. L'ADN matriciel peut tout autant

être de l'ADN génomique que de l'ADN complémentaire obtenu par RT-PCR à partir d'un extrait d'ARN, comme le cas de notre virus de la rubéole

Les ARN sont soumis à la transcriptase inverse qui va générer une copie d'ADN (ADNc) de chaque ARN. À l'issue de la transcription inverse, les ARN sont hydrolysés (traitement alcalin, RNase ou température). Les étapes suivantes sont réalisées dans l'enceinte du thermocycleur. Les ADNc monocaténares sont alors répliqués par l'ADN polymérase au cours d'un premier cycle de température. D'autres cycles sont réitérés afin d'amplifier les ADNc bicaténares en grande quantité.

La PCR est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP) en excès dans une solution tampon. Les tubes contenant le mélange réactionnel sont soumis à des cycles de température réitérés plusieurs dizaines de fois dans le bloc chauffant d'un thermocycleur (appareil qui comporte une enceinte où l'on dépose les tubes échantillons et dans laquelle la température peut varier, très rapidement et précisément, de 0 à 100°C par effet Peltier). L'appareil permet la programmation de la durée et de la succession des cycles de paliers de température. Chaque cycle comprend trois périodes de quelques dizaines de secondes.

La dénaturation : 94°C

La première période s'effectue à une température de 94°C, dite température de dénaturation. À cette température, l'ADN matriciel, qui sert de matrice au cours de la réplication, est dénaturé : les liaisons hydrogène ne peuvent pas se maintenir à une température supérieure à 80°C et les ADN double-brin se dénaturent en ADN simple-brin (ADN monocaténares).

L'hybridation : 40 – 70°C

La deuxième période s'effectue à une température généralement comprise entre 40 et 70°C, dite température d'hybridation des amorces. La diminution de la température permet aux liaisons hydrogène de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider. Les amorces, courtes séquences monocaténares complémentaires de régions qui flanquent l'ADN à amplifier, s'hybrident plus facilement que les longs brins d'ADN matriciel. Plus la température d'hybridation est élevée, plus l'hybridation est sélective, plus elle est spécifique.

L'élongation : 72°C

La troisième période s'effectue à une température de 72°C, dite température d'élongation. À 72°C, la Taq polymérase se lie aux ADN monocaténares amorcés et catalyse la réplication en utilisant les désoxyribonucléosides triphosphates présents dans le mélange réactionnel. Les régions de l'ADN matriciel en aval des amorces sont ainsi sélectivement synthétisées. Au cycle suivant, les fragments synthétisés au cycle précédent servent à leur tour de matrice et au bout de quelques cycles, l'espèce prédominante correspond à la séquence d'ADN comprise entre les régions où les amorces s'hybrident. Il faut compter 20 à 40 cycles pour synthétiser une quantité analysable d'ADN (environ 0,1 microgramme).

Chaque cycle voit théoriquement doubler la quantité d'ADN présente au cours du cycle précédent. [44]

c. Séquençage et analyse des séquences :

Le séquençage du génome, est la détermination de la succession des nucléotides qui le compose.

Il ya plusieurs méthodes de séquençage la plus utilisée est : La méthode de Sanger

Le séquençage des souches de la rubéole est basé sur le séquençage des gènes les plus variables du génome. La plupart des études génétiques sur le virus sauvage de la rubéole ont été réalisées par le séquençage de la totalité ou de certaines portions de la région codante pour la protéine d'enveloppe E1. Le séquençage d'autres régions du génome du virus pour l'épidémiologie moléculaire a été, certes, envisagé, bien qu'aucun argument n'indique qu'il faut séquencer des régions autres que la région de la protéine E1 [44].

2.2.2 Diagnostic indirect :

Mis en évidence de la réponse de l'organisme à l'infection par la présence d'anticorps spécifiques.

a. Inhibition d'hémagglutination (IHA) :

Cette réaction utilise la propriété que possède le virus de la rubéole d'agglutiner les érythrocytes de différentes espèces d'oiseaux (poussins, oies, pigeons). L'hémagglutination ainsi réalisée peut-être inhibée spécifiquement par le sérum des individus ayant eu la rubéole.

Il est nécessaire avant de pratiquer la réaction sérologique, de traiter les sérums à examiner en vue d'éliminer les réactions non spécifiques

- d'une part, les inhibiteurs de l'IHA, fréquemment contenus dans les sérums humains ;
- d'autre part, les agglutinines non spécifiques, actives sur les érythrocytes de l'espèce utilisée.

Pour cela, on traitera successivement les sérums :

- par le kaolin qui absorbe les inhibiteurs non spécifiques

- par un excès d'érythrocytes de l'espèce utilisé dans la réaction, qui absorbent les hémagglutinines non spécifiques.

La technique d'IHA est de moins au moins utilisée, car elle présente plusieurs inconvénients, des inhibiteurs non spécifiques et des hétéroagglutinines présent dans le sérum, peuvent être la cause de résultats erronés en interférant lors de la lecture des réactions en particulier pour des sérums de titre faible [45]

La technique d'ELISA s'est révélée plus sensible que l'IHA pour détecter les faibles taux d'Ac après vaccination [46].

b. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) :

C'est l'analyse la plus utilisée pour en diagnostic virologique.

ELISA est l'acronyme d'un examen de laboratoire appelé (en anglais) enzyme-linked immunoSorbent assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée », c'est à-dire dosage immuno-enzymatique sur support solide.

L'ELISA est une technique immuno-enzymatique, principalement utilisée en immunologie, afin de détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon.

La technique utilise un ou deux anticorps. L'un de ceux-ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène-anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par l'ajout d'un substrat chromogène ou fluorogène.

L'ELISA pouvant être utilisé tant pour évaluer la présence d'un antigène que celle d'un anticorps dans un échantillon, c'est un outil efficace à la fois pour

déterminer des concentrations sériques d'anticorps (comme pour le dosage des IgG anti-rubéolique), que pour détecter la présence d'un antigène. Il a également trouvé des applications dans l'industrie de l'alimentation, afin de détecter des allergènes alimentaires, comme le lait, les cacahuètes, les noix et les œufs. C'est un test simple, facile d'emploi et peu coûteux. Il est limité par la disponibilité en anticorps spécifique.

L'utilisation du test ELISA, à la fois en recherche et en clinique, connaît un essor important grâce aux micro cabarets de 12 x 8 puits, et à l'utilisation des lecteurs de densité optique à faisceaux verticaux qui permettent de lire en quelques secondes l'absorbance des 96 puits[47]
Et dernièrement l'ELISA est totalement automatisée.

c. Mesure de l'avidité des IgG spécifiques :

L'avidité des IgG est la force de liaison entre un antigène multivalent et les IgG spécifiques correspondants [48]. La détermination de l'avidité ou affinité fonctionnelle permet de distinguer entre une primo-infection et une infection ancienne, voire même de dater approximativement une infection [49]. La réaction antigène-anticorps, réversible ($Ac + Ag \rightleftharpoons AcAg$), est caractérisée par une constante K_a ($K_a = [AcAg] / [Ac] [Ag]$) intrinsèque d'un site anticorps donné prenant en compte l'ensemble des forces d'attraction et de répulsion mises en jeu pour un site antigène donné.

En pratique, la réaction immunitaire s'accompagne toujours de la production d'une population hétérogène d'anticorps. L'avidité des anticorps augmente progressivement, pendant la réponse immunitaire. C'est le phénomène de maturation de la réponse immunitaire qui, en règle générale, est, plus élevée, au cours de la réponse secondaire que durant la réponse primaire.

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 (principe de dilution) soit, ajoutés, dans le liquide de lavage, après la formation des complexes (principe d'élution). 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 Di Ethylamine DEA sont également utilisés [50].

Il existe de nombreuses possibilités pour calculer l'avidité dans des réactions utilisant des dénaturants des protéines [51].

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.

L'avidité est alors calculée selon la formule :

$(\text{DO en présence de l'agent dénaturant} / \text{DO sans agent dénaturant}) \times 100$
--

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 20-30 % indique une avidité faible alors que pour une forte avidité des IgG, le résultat est supérieur à 50%.

La mesure de l'avidité n'est réellement possible que chez les patients immunocompétents [52]. Par ailleurs, l'avidité ne peut être mesurée, si la concentration des IgG est trop faible. Les mesures d'avidité, effectuées sur des

sérums ayant des concentrations IgG anti-virus de la rubéole inférieure à 25 UI/ml, doivent être interprétées avec beaucoup de prudence [53].

2.2 Indications :

2.2.1 Diagnostic de l'infection rubéolique maternelle :

Le diagnostic d'une infection rubéolique repose essentiellement sur la sérologie. Les signes cliniques sont, en effet, inconstamment présents et peu spécifiques. L'isolement du virus ou la recherche du génome viral est possible à partir de prélèvements de gorge ou d'urines mais, en raison des difficultés pratiques de ces examens et de leur caractère aléatoire, ils ne sont pas réalisés dans le cadre du diagnostic de l'infection maternelle [54].

a. Cinétique des anticorps rubéoliques :

Pour effectuer correctement un diagnostic d'infection rubéolique, il convient de connaître parfaitement la cinétique des Ac.

Les Ac totaux mis en évidence par inhibition d'hémagglutination (IHA) ou par agglutination passive (techniques peu utilisées aujourd'hui) apparaissent au moment de l'éruption, soit en moyenne 15 jours après le contag, et atteignent un plateau en un temps variable selon les sujets (3 jours à 3 semaines). Les Ac rubéoliques de classe IgG, détectés par enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), apparaissent, en général, un peu plus tardivement. Le titre maximal des Ac au plateau, ainsi que le titre résiduel, sont extrêmement variables. Il faut notamment insister sur le fait qu'un titre élevé d'Ac n'est pas en soi un marqueur de primo-infection récente.

Les IgM spécifiques apparaissent au moment de l'éruption et disparaissent en général en 4 à 8 semaines, selon les sujets et les techniques utilisées (figure 10) [24].

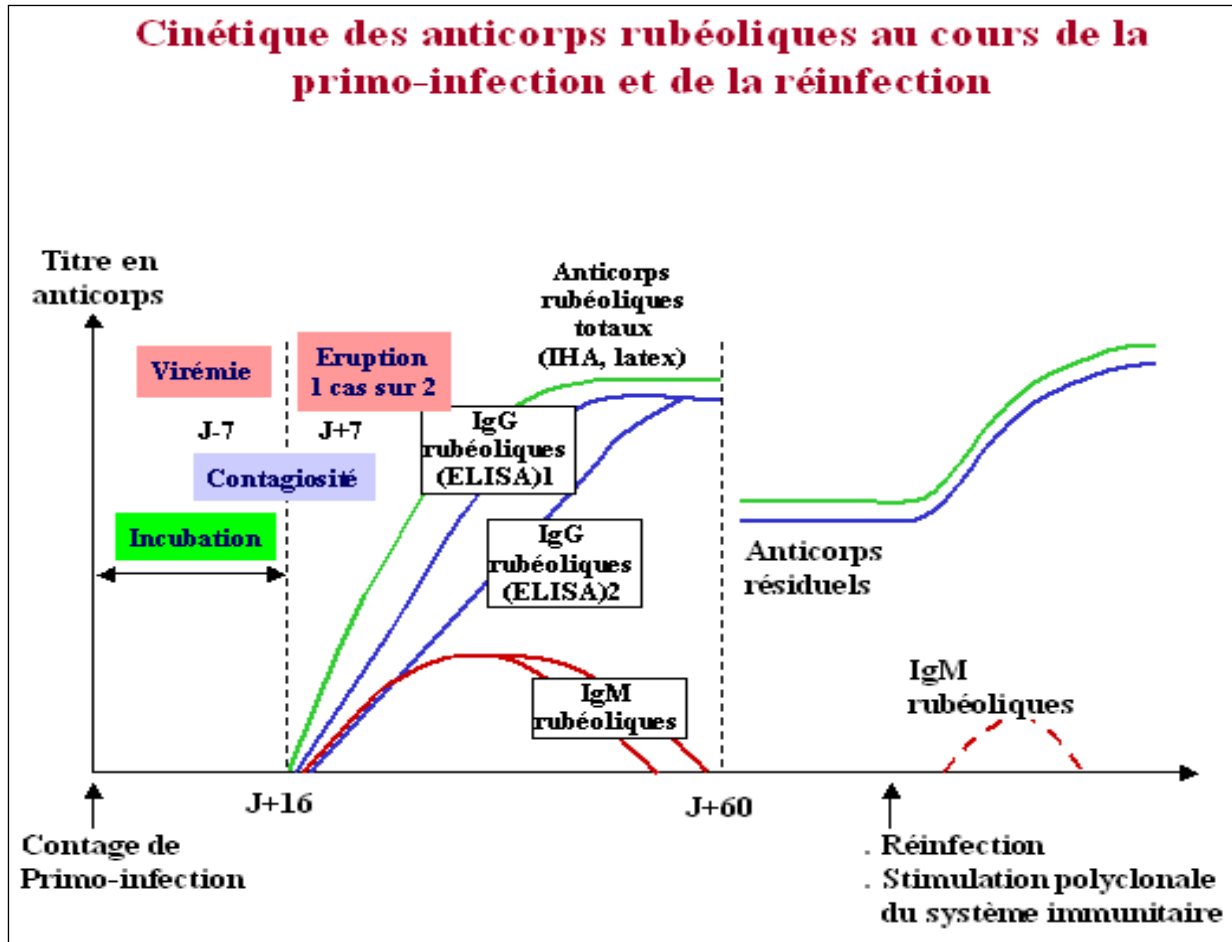


Figure 10: cinétique des anticorps rubéoliques au cours de la primo-infection et de la réinfection

Lors de la primo-infection, les anticorps rubéoliques totaux ou les IgG, apparus avec l'éruption quand elle existe, parviennent à un plateau. Il existe une grande diversité des individus en ce qui concerne le niveau de ce plateau, ainsi que son délai d'atteinte qui dépend aussi des techniques utilisées (ELISA 1 ou 2). La décroissance de ces anticorps est très lente, imperceptible à deux tests successifs. Des années plus tard, le niveau des anticorps résiduel varie, lui aussi, d'une personne à l'autre : proche du plateau de la phase aiguë, du plancher (seuil de détection), ou en position intermédiaire. Il n'y a donc pas de norme en

matière de titre des Ac rubéoliques et un titre très élevé n'est pas le signe d'une primo-infection récente. La fugacité des IgM rubéoliques fait que leur présence est un signe de primo-infection rubéoliques récente, avec toutefois la réserve qu'elles reparaissent parfois lors d'une réinfection ou d'une stimulation polyclonale du système immunitaire.

b. Circonstance du diagnostic de l'infection rubéolique maternelle :

On peut être amené à faire le diagnostic d'une primo-infection dans les circonstances suivantes :

- contage ;
- signes cliniques ;
- sérologies évocatrices d'une infection active : séroconversion, augmentation du titre des Ac [30].

c. Démarche diagnostic :

Lorsqu'il existe un contexte clinique évocateur, le diagnostic de l'infection rubéolique est confirmé biologiquement par la détection conjointe des IgG et des IgM spécifiques.

En l'absence de contexte clinique, le décret n° 92-143 du 14 février 1992 impose un dépistage des Ac antivirus de la rubéole (IgG ou Ac totaux) lors de la première visite prénatale, en l'absence de résultats écrits prouvant que la femme enceinte est immunisée. À titre systématique, une seule sérologie (ayant pour but de déterminer le statut immunitaire de la patiente) est obligatoire. Cependant bon nombre de laboratoires effectuent deux sérologies espacées de plusieurs

semaines pour détecter d'éventuelles infections rubéoliques asymptomatiques ou non renseignées cliniquement [30].

d. Dépistage des IgG et des IgM spécifiques :

Les IgG et les IgM spécifiques sont recherchées conjointement lorsqu'il y a un contage datant de plus de 15 jours ou des signes évocateurs d'une infection rubéolique. Dans le cadre de la grossesse, le dépistage systématique simultané des IgG et des IgM ne figure pas à la Nomenclature des actes de biologie médicale pour trois raisons : la très faible incidence de l'infection rubéolique chez la femme enceinte ; le fait que la majorité de ces infections se déclarent dans un contexte clinique évocateur (contage et/ou signes cliniques) ; la fréquence de détection des IgM rubéoliques en dehors de toute primo-infection rubéolique. Malgré cela, devant les difficultés d'interprétation des résultats concernant les IgG spécifiques, certains biologistes pratiquent le dépistage systématique des IgM spécifiques.

Il est aujourd'hui clairement établi que si les IgM spécifiques sont pratiquement toujours détectées au cours des primo-infections récentes (datant de moins de 2 mois), lorsque l'on utilise des techniques suffisamment sensibles, elles peuvent aussi être mises en évidence dans de nombreuses autres situations.

- Longtemps après le début d'une primo-infection : [54] en fait, les IgM rubéoliques persistent rarement plus de 2 mois après une primo-infection. En revanche, la persistance des IgM pendant plus de 6 mois, voire 1 an ou plus, après vaccination, est la règle.

- Au cours des réinfections [55] ou en raison de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire : [56] il est admis que, lors des primo-infections, les IgM spécifiques peuvent réapparaître. En fait, il est très difficile

de faire un diagnostic de réinfection car une augmentation des Ac (avec ou sans IgM), chez un sujet préalablement immunisé, peut s'observer aussi bien lors d'une réinfection que lors d'une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. Comme nous l'avons vu précédemment on ne peut parler de réinfection que s'il existe, en plus, une notion de contagé !

- En raison de réactions croisées, Cette situation est hypothétique car les réactions croisées, décrites dans une seule publication [57], entre le virus de la rubéole et le parvovirus B19 n'ont jamais été retrouvées.

- Fait important, les IgM rubéoliques ont, lors d'une primo-infection, une cinétique caractéristique : après augmentation de leur titre (qu'il est rarement donné de voir), elles diminuent environ de moitié toutes les 3 semaines. Une diminution du titre s'observe également après une vaccination récente. En conséquence, un titre stable d'IgM spécifiques sur deux prélèvements successifs effectués à 3 semaines-1 mois d'intervalle permet quasiment d'exclure une primo-infection récente.

Lorsque des IgM spécifiques sont présentes, en l'absence d'un contexte clinique très fortement évocateur d'une primo-infection rubéolique, il est recommandé d'utiliser des tests complémentaires pour infirmer ou confirmer une primo-infection.

Parmi ces tests, la mesure de l'avidité des IgG occupe une place de choix. [58]

e. Algorithmes décisionnels :

Pour aider à interpréter les résultats des sérologies, plusieurs algorithmes décisionnels sont proposés selon que la sérologie est effectuée à titre

systématique (figure 11) ou dans le cadre d'un contexte clinique évocateur d'une infection rubéolique (figure 12,13) [30]

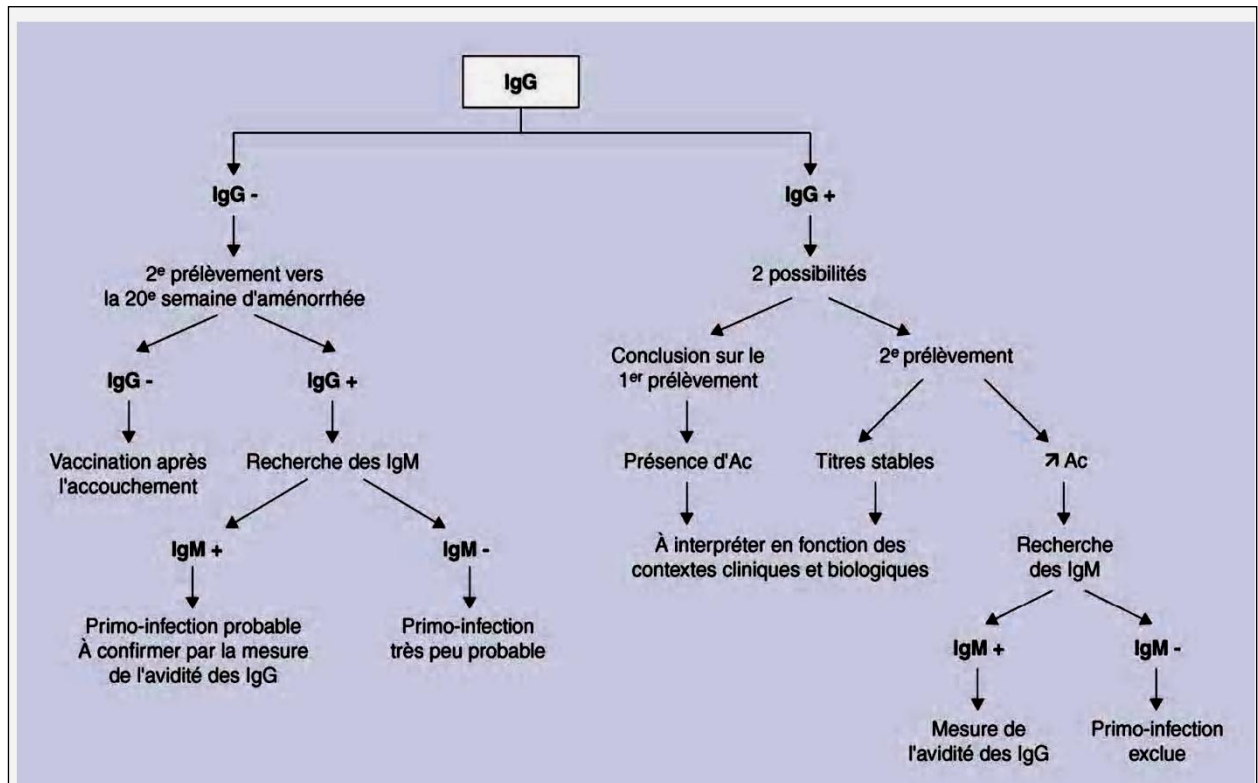


Figure 11: arbre décisionnel. Dépistage systématique des IgG rubéoliques

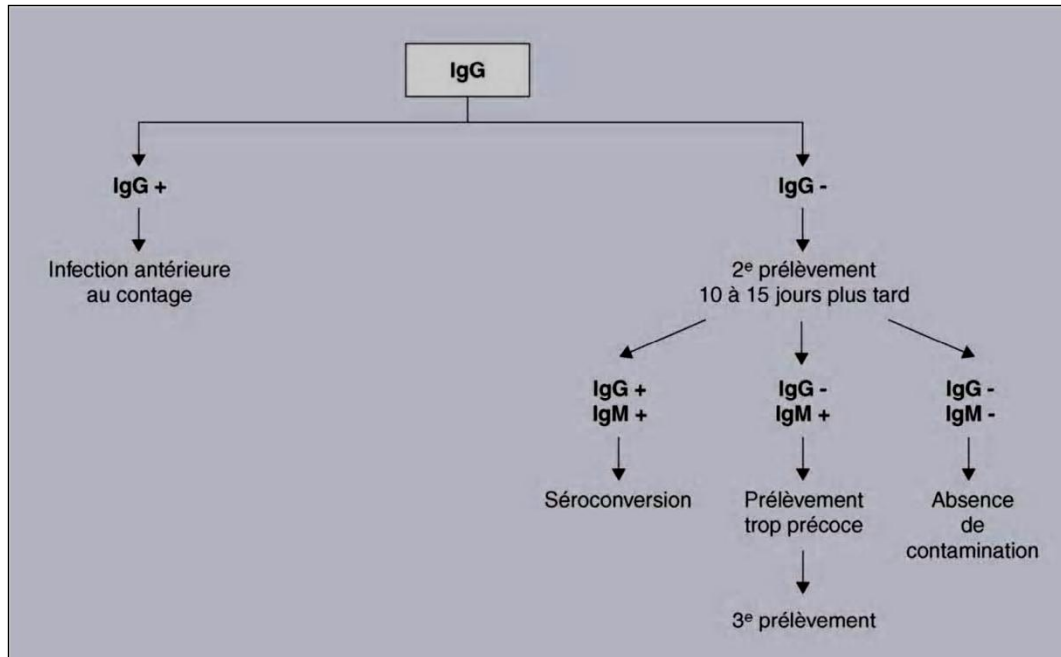


Figure 12: arbre décisionnel. Sérologie de la rubéole effectué dans le cadre d'un contact récent (<15 j)

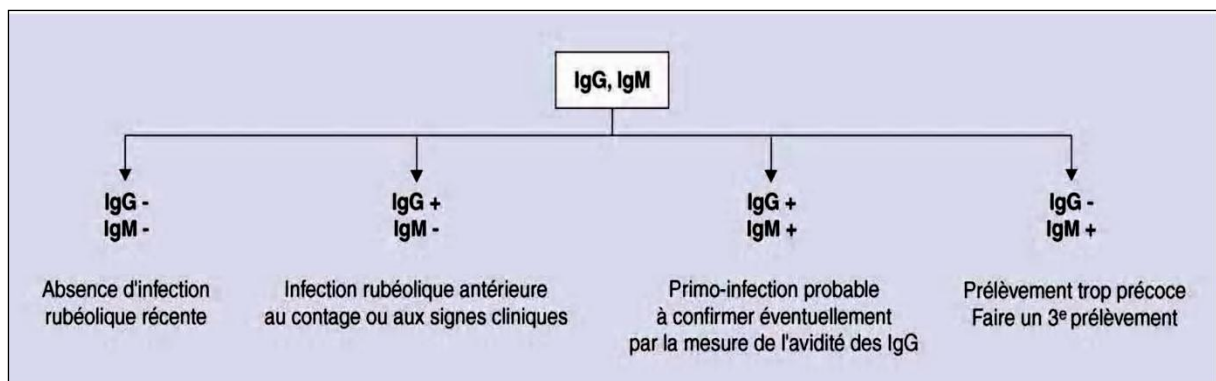


Figure 13: arbres décisionnels. Sérologie de la rubéole effectuée dans le cadre d'un contact tardif (> 15 j) et / ou en présence de signes cliniques

2.2.2 Diagnostic prénatal de l'infection rubéolique congénitale :

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale repose, soit sur la mise en évidence des IgM rubéoliques dans le sang fœtal, soit sur la mise en évidence du génome viral dans le liquide amniotique. [59] La spécificité de ces deux procédures est voisine de 100 % et leur sensibilité supérieure à 90 %, à condition qu'un certain nombre de règles soient respectées.

Un délai d'au moins 6 semaines entre l'infection et les prélèvements est nécessaire. Par ailleurs, le sang fœtal ne doit pas être prélevé avant la 22e SA et le liquide amniotique, après la 18e SA, voire, de préférence, après la 22e SA. En ce qui concerne l'acheminement au laboratoire, le sang fœtal peut être transporté à température ambiante (en moins de 48 h) ; en revanche, il est impératif que le liquide amniotique soit transporté dans de la carboglace.

En effet, les acides ribonucléases (ARNases) présents dans le liquide amniotique détruisent très rapidement l'ARN viral. (Figure 14)

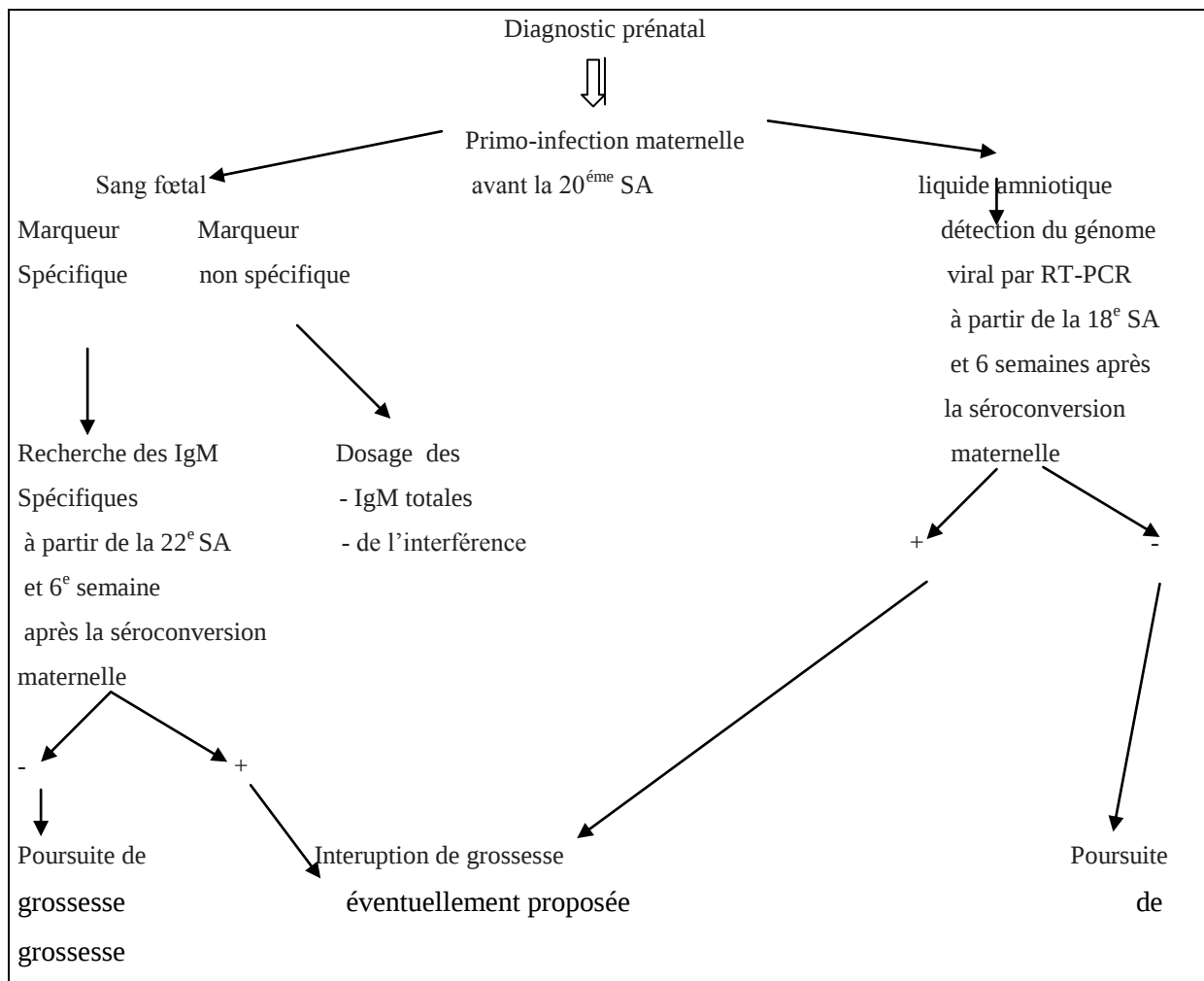


Figure 14: stratégie du diagnostic prénatal :

La prise en charge de l'infection repose sur l'établissement d'une évaluation statistique de l'atteinte fœtale. En effet, en dehors du terme auquel survient la grossesse, aucun facteur prédictif de sévérité n'a été établi.

On peut résumer la prise en charge de la façon suivante :

- infection avant 18 SA : la fréquence des infections fœtales est très importante. De ce fait, une interruption peut être réalisée d'emblée pour certains, en particulier si l'infection a eu lieu avant 12 SA. Nous recommandons

cependant de réaliser un examen échographique détaillé et une recherche d'ARN viral dans le liquide amniotique. En cas d'absence de signes échographiques et de virus dans le liquide amniotique, la grossesse pourra être poursuivie. Si le fœtus est infecté, une interruption de grossesse pour raison médicale peut être réalisée ;

- infection après 18 SA : la grossesse pourra être poursuivie avec une simple surveillance échographique. Un examen pédiatrique à la naissance est indispensable afin de vérifier l'absence d'infection de l'enfant [30].

2.2.3 Diagnostic postnatal de l'infection congénitale :

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale repose sur la mise en évidence des IgM spécifiques par une technique dite d'immunocapture. Sa sensibilité et sa spécificité sont voisines de 100 %. Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale doit être réalisé même si l'enfant est asymptomatique car un enfant infecté in utero va excréter du virus dans la salive et dans les urines pendant plusieurs mois et sera donc potentiellement contaminant pour l'entourage.

L'absence ou la présence d'excrétion virale pourra être contrôlée par polymérase chain reaction (PCR) sur la salive ou sur les urines [30].

VI-Traitement et prévention :

1) Traitement :

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

Les gammaglobulines même à titre élevé d'anticorps rubéolique n'ont malheureusement pas d'effet protecteur [33].

Pour le traitement symptomatique, il est possible de faire baisser la fièvre en administrant du paracétamol

2) Vaccination antirubéolique :

2.1 Généralités sur la vaccination :

Il est important de rappeler qu'aujourd'hui, au Maroc, la rubéole ne devrait plus exister puisqu'il existe un vaccin vivant atténué, très efficace (souche RA 27/3)

L'objectif principal de la vaccination est de prévenir l'infection rubéoleuse pendant la grossesse. Les souches vaccinales RA 27/3, HPV/77 et Cendehill ont été développées, après l'isolement du virus rubéoleux sur cultures cellulaires, vers la fin des années 1960. Seul le vaccin utilisant la souche atténuée RA27/3 est sélectionné, en raison de son immunogénicité. Il est administré soit, sous forme vaccin trivalent (ROR) puisque combiné avec le vaccin de la rougeole et celui des oreillons (ROR VAX ®), soit, sous forme vaccin monovalent (RUDI VAX ®). L'immunogénicité des deux vaccins est identique, six semaines, après la vaccination.

Le vaccin trivalent ROR contient la souche Edmonston 749D, pour le virus de la rougeole, la souche Wistar RA27/3M, pour le virus de la rubéole et la souche Jeryl Lynn, pour le virus des oreillons. Les taux de séroconversion et les taux d'anticorps, après administration vaccinale, sont comparables à ceux observés pour le ROR VAX®.

Actuellement, en dehors du Japon, la souche RA27/3 est la seule utilisée pour la préparation des vaccins rubéoleux qu'il soit sous forme monovalente ou combinée [60].

2.2 Séroconversion selon les vaccins :

Lors d'une infection naturelle, le taux des anticorps contre la rubéole, est de quatre à huit fois plus élevé, lorsqu'ils résultent d'une vaccination [61].

De toutes les souches vaccinales, la souche RA 27/3M est la plus immunogène. Les essais cliniques montrent une séroconversion dans 95% à 100 % des cas et de 56 % et 96 % des cas, après une vaccination, respectivement avec la souche RA 27/3M et la souche Cendehill. Suite à une vaccination avec la souche atténuée HPV-77, le taux de séroconversion est de 90% chez les adultes et de 97 % chez les enfants [60].

2.3 Persistance des anticorps :

L'administration du vaccin contenant la souche RA 27/3M montre une sérologie négative dans 1% des cas, après une période s'échelonnant entre 10 à 21 ans et dans 4% des cas après 14 ans alors qu'un taux d'anticorps faible a été décelé dans 5% des cas, après 10 à 21 ans [60] et six à 16 ans [62].

Cependant, une sérologie négative a été révélée, chez les personnes immunisées, 10 à 21 ans après l'administration, dans 7% des cas, lorsque le vaccin comportait la souche HPV-77 et dans 3% des cas, lors d'une vaccination avec la souche Cendehill [60].

2.4 Protection conférée par un faible taux d'anticorps :

La protection contre la rubéole, conférée par un taux d'anticorps faible, n'est, cependant, pas bien connue [62]. La réinfection est peu fréquente, lors d'une immunité acquise par la maladie ou lorsque les titres d'anticorps sont supérieurs à 15UI/ml, après la vaccination. Par ailleurs, la réinfection est plus fréquente chez les individus vaccinés et ayant des d'anticorps titres faibles

inférieurs à 15 UI/ml [63]. Les taux d'anticorps, évalués par les tests actuellement disponibles, sont des preuves d'immunité. En Grande-Bretagne, la revaccination des femmes ayant un taux d'anticorps inférieur à 15 UI/ml, en hémolysé radiale, est une pratique courante [60].

2.5 Réinfection selon les vaccins :

Les premières études sur les vaccins ont montré l'évidence que la réinfection se produisait chez 50 % des personnes vaccinées avec la souche HPV-77 et la souche Cendehill, chez 67 % des personnes vaccinées avec la souche atténuée Cendehill, chez 47% des individus vaccinés avec la souche HPV-77, chez 7% des vaccinées avec la souche RA 27/3 (Fogel, 1978) et chez 10% (5/102) de jeunes filles, durant la quatrième année, après l'administration du vaccin comportant la souche RA 27/3 [64].

Le phénomène de la réinfection et ses conséquences sérologiques ont été évalués, de façon extensive, au cours des épidémies et/ou au moment des épreuves cliniques, sur des volontaires déjà immunisés, avec de fortes doses de virus atténués administrés par voie nasale ou en sous-cutanée. En effet, lors d'une réinfection, tandis que les IgG augmentent de façon importante, les IgM augmentent peu ou pas du tout, alors que lors d'une primo-infection, les IgM présentent une augmentation considérable [65].

La réinfection par le virus de la rubéole est possible et, se produit, le plus souvent chez les personnes qui acquièrent leur immunité après la vaccination plutôt que chez les individus qui font la maladie naturellement. L'investigation des individus exposés à des cas de rubéole, durant les épidémies, montrent une réinfection chez 50 % des personnes vaccinées et, seulement, chez 5 % de celles qui ont fait l'infection naturellement [65].

La réinfection est habituellement asymptomatique et s'accompagne [66] rarement d'une virémie [67].

2.6 Effets de la revaccination :

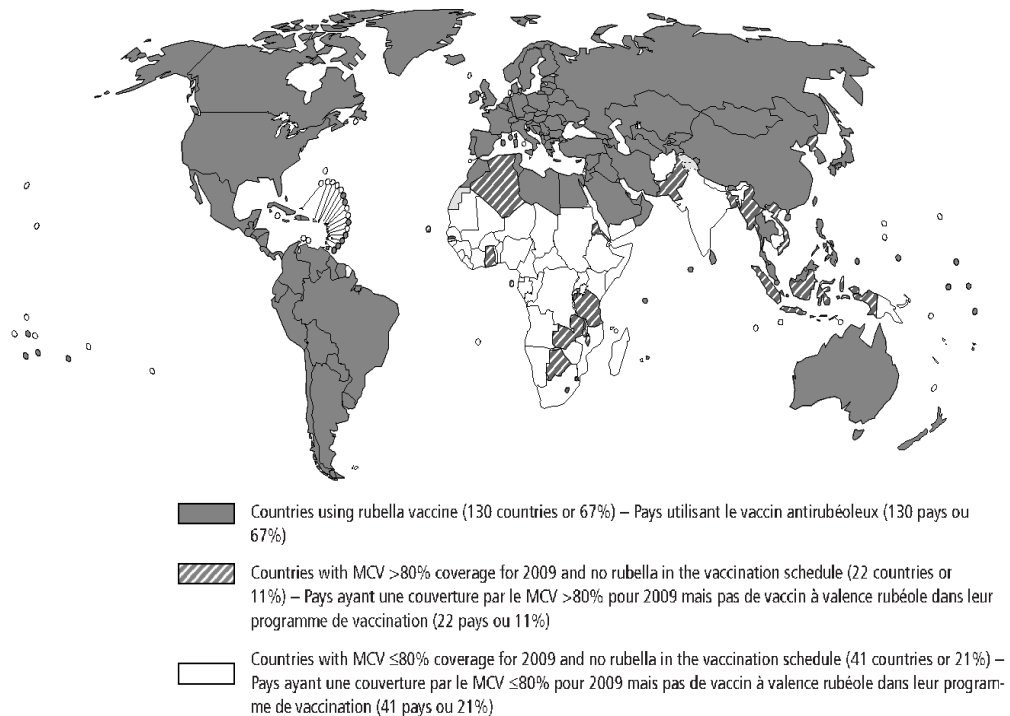
La revaccination des sujets qui n'ont pas développé d'anticorps, après une première vaccination (échec primaire), a permis d'induire une séroconversion dans 70% à 80% des cas [68,69]. En effet, la revaccination, chez les enfants, provoque une élévation significative du titre des anticorps, tandis que, chez les adultes séronégatifs ayant été déjà vaccinés, durant l'enfance, la revaccination provoque une séroconversion, dans pratiquement, tous les cas [70]. Aucun effet indésirable n'a, par ailleurs, été mentionné, après une revaccination.

2.7 Statut vaccinal selon l'OMS :

En décembre 2009, 130 des 193 États Membres de l'OMS utilisaient les vaccins à valence rubéole dans leur programme national de vaccination (Figure 15), dont 2 pays sur 46 (4%) de la Région africaine, 35 pays sur 35 (100%) de la Région des Amériques, 4 pays sur 11 (36%) de la Région de l'Asie du Sud-est, 53 pays sur 53 (100%) de la Région européenne, 15 pays sur 21 (71%) de la Région de la Méditerranée orientale, et 21 pays sur 27 (78%) de la Région du Pacifique occidental. Par comparaison, en 1996, seuls 83 pays avaient introduit un vaccin à valence rubéole dans leur programme national de vaccination. [2]

Map 1 **Countries using rubella vaccine and countries with minimum first dose measles-containing vaccine (MCV1) coverage sufficient for rubella vaccine introduction, 2009**

Carte 1 **Pays utilisant le vaccin antirubéoleux et pays ayant une couverture par au minimum une première dose du vaccin à valence rougeole (MCV1) suffisamment élevée pour permettre l'introduction du vaccin antirubéoleux, 2009**



Source: WHO/IVB database, 2010 – Source: base de données OMS/IVB, 2010
193 WHO Member States. Data as of September 2010 – 193 États Membres de l'OMS – données de septembre 2010

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. – Les appellations employées et la présentation des données figurant sur cette carte n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.
© WHO 2010. All rights reserved – © OMS 2010. Tous droits réservés

Figure 15: Pays utilisant le vaccin antirubéoleux et pays ayant une couverture par au minimum une première dose du vaccin à valence rougeole (MCV1) suffisamment élevée pour permettre l'introduction du vaccin antirubéoleux, 2009

3) Situation au Maroc :

Les efforts du programme de vaccination, contre la rubéole, au Maroc sont actuellement, concentrés, sur la mise en application du plan national, pour l'élimination de la rougeole, le contrôle de la rubéole et de la rubéole congénitale. Le calendrier vaccinal contre la rubéole, au Maroc, est différent, selon qu'il s'agisse du secteur public ou du secteur privé, en ce sens que, le vaccin ROR est disponible dans le secteur privé, depuis 1989.

En 1987, le ministère de la santé a procédé à une restructuration du Programme Elargi de vaccination (PEV) et le renomma Programme National d'Immunisation (PNI). Les objectifs du PNI furent alors d'atteindre une couverture vaccinale uniforme supérieure ou égale à 95%, selon le lieu de résidence (urbain ou rural) et selon la localisation (national, région, province/préfecture, circonscription sanitaire, secteur et localité) de toutes les maladies cibles de la vaccination, puis, d'obtenir avec les autres pays de la région, la certification de l'éradication de la poliomyélite, en 2008 et de l'éliminer de la rougeole et du contrôler la rubéole, en 2010.

Dans le but de réduire le nombre des cas de rougeole et d'adhérer à l'initiative de l'élimination de la rougeole et du contrôle de la rubéole lancée par l'OMS, le PNI a introduit, dès octobre 2003, une deuxième dose du vaccin combiné (Rougeole - Rubéole), chez les enfants à l'âge de 6 ans (âge de la rentrée scolaire) (Tableau 5). Ainsi, une couverture vaccinale, supérieure à 90%, a été réalisée, aussi bien pour la première dose que pour la deuxième dose vaccinale [68].

Tableau V : Calendrier national de vaccination dans le secteur public au Maroc

Âge de l'enfant	Vaccins
à la naissance	BCG + VPO (zéro) + HB1
6 semaines	DTC1 + VPO1 + HB2
10 semaines	DTC 2 + VPO2
14 semaines	DTC 3 + VPO3
9 mois	VAR + HB3
18 mois	DTC + VPO (premier rappel)
6 ans (entrée scolaire)	RR (vaccin contre la rougeole et la rubéole)

(BCG : Bacille Calmette Guérin, DTC : Diphtérie Tétanos Coqueluche, VPO : Vaccin Polio Oral, HB: Hépatite B, RR : Rougeole Rubéole, VAR : Vaccin Anti Rougeole).

4) Pharmacovigilance des vaccins de la rubéole :

Aux États-Unis, une surveillance a été établie, en 1978, sous l'égide du CDC (Centers for Diseases Control), appelée système de contrôle des réactions secondaires aux vaccinations (Monitoring system of adverse events following immunization, MSAEFI).

En 1986, un programme national d'indemnisation des accidents vaccinaux a contribué à améliorer les connaissances sur les accidents post-vaccinaux [71]. En 1990, un nouveau système de déclaration des réactions vaccinales (VAERS) (Vaccine adverse events reporting system), permettant à toute personne de faire une déclaration d'effets secondaires, a été instaurée. Ainsi, il a été mis, à la disposition des médecins, des formulaires de déclaration contenant une liste des

événements qui devraient être systématiquement rapportés. Malgré cet ensemble de mesures, le système VAERS n'était guère plus performant [72].

En dehors des effets indésirables habituels (fièvre, éruption cutanée, œdème au point d'injection), des effets spécifiques ont été décrits, sans, toutefois, remettre en cause les stratégies vaccinales. Des effets secondaires, comme des réactions imputables à certains vaccins, peuvent, lorsqu'ils sont graves, entraîner une contre-indication, s'ils surviennent sur des sujets à risque bien identifiés. De telles réactions ont été à l'origine du retrait du vaccin incriminé ou d'une modification de la stratégie vaccinale, entraînant, même une modification du calendrier vaccinal, sans que leur imputabilité au vaccin ait été démontrée.

Il est capital de vacciner toutes les femmes séronégatives en âge de procréer et, notamment, juste après l'accouchement, celles qui auraient été dépistées négatives pendant leur grossesse.

Le vaccin utilisé étant un vaccin vivant atténué, le risque principal est son éventuel pouvoir tératogène. Les Centers for Disease Control ont rapporté les résultats observés entre 1971 et 1988 sur 296 femmes vaccinées durant la grossesse ou 3 mois avant la conception. Parmi elles, 107 avaient été vaccinées entre 1 semaine avant et 4 semaines après la conception. Aucune anomalie liée à la rubéole n'a été retrouvée, bien que cinq enfants soient nés infectés. [73]

Une étude prospective sur 94 cas, comparés à un groupe contrôle, montre qu'il n'y a pas plus de malformations dans le groupe vacciné, et qu'aucun enfant n'est né infecté. [74] Malheureusement, on peut constater que du fait de la crainte d'un effet tératogène, 7,4 % des grossesses ont été interrompues parmi les patientes vaccinées de cette étude.

Il est clair que, s'il ne faut pas vacciner les femmes enceintes contre la rubéole (une contraception de 2 mois est recommandée après vaccination), une vaccination effectuée par inadvertance pendant la grossesse ne justifie pas son interruption.

PARTIE PRATIQUE

I. patients et méthodes :

1) Matériels :

1.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude ambispective descriptive réalisée au sein du service de virologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de rabat (HMIMV), sur une période de 26 mois entre le 1^{er} janvier 2009 et le 28 février 2011.



Figure 16: photo de l'HMIMV

1.2 Population étudiée :

L'étude a inclus toute femme enceinte, adressée pour la réalisation de la sérologie de la rubéole au laboratoire de virologie de l'HMIMV pendant la période étudiée. L'échantillon de la population étudiée est 1928 femmes enceintes, ces femmes sont nées entre le 20/11/96 (14 ans et elles ont à peu près 7 ans en 2003 lors de l'introduction du vaccin combiné, contre la rubéole et la rougeole (RR®), dans le calendrier national de vaccination) et le 1/1/60 (51 ans), dont l'âge moyen est 32 ans. Ces patientes sont soit des militaires, des ayant droit, soit des civiles. Ayant divers origines (Rabat ou d'autre ville marocaine), qui sont suivies à titre interne au service de gynécologie de l'HMIMV, ou reçues seulement pour examen biologique, à titre externe.

Cette diversité de la population étudiée, peut nous donner une idée sur la séroépidémiologie de la rubéole au Maroc.

2) méthodes utilisées :

2.1 Prélèvement et phase pré-analytique :

Pour réaliser ce test on prélève du sang veineux en général au pli du coude, en utilisant un système de prélèvement sous vide, sur tube sec sans anticoagulants ; qui est caractérisé par un bouchon rouge.

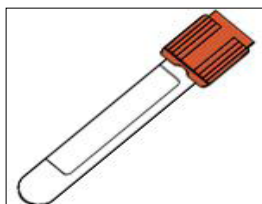


Figure 17 : tube sec 5 - 7 - 10 ml

Pour les patientes externes reçues pour faire la sérologie de la rubéole à l'HMIMV, le prélèvement se fait à la salle de prélèvement.

Et pour les femmes internes hospitalisées le prélèvement se fait au sein du service de gynécologie de l'HMIMV.

Ces prélèvements et les bons d'analyse sont acheminés au service de virologie de l'HMIMV.

Après la réception des prélèvements, on commence la saisie des bons en faisant entrer le code propre à chaque patient identifiant personnel permanent (IPP), en vérifiant la correspondance de nom, puis on saisie les analyses demandées pour chaque malade, après on note le numéro de demande sur le bon correspondant. On numérote les tubes en utilisant le n°demande, après la centrifugation des tubes de prélèvement, ensuite aliquotage du sérum dans les tubes, et finalement, conservation au réfrigérateur pour l'analyse dans les 48h après le prélèvement, ou congélateur (-20°C) pour l'analyse ultérieure.

2.2 Sérologie rubéole IgG :

Diagnostic sérologique utilisé est l'ELISA (voir la partie théorique) qui est totalement automatisé.

a. Automate BEP®2000 :

Le BEP 2000 Advanced System est une plaque de microtitration entièrement automatisé effectue toutes les étapes de l'analyse de l'ELISA: de pipetage réactif, l'incubation, le lavage, la lecture de résultat de l'évaluation, et ensuite la lecture photométrique et évaluation des résultats (Rapports qualitatifs et quantitatifs des résultats (y compris la méthode alpha, les courbes standard et l'utilisateur des courbes définies) [75]



Figure 18: BEP®2000.

b. Kits et procédures :

Le kit ENZYGNOST® anti-rebella-virus/ IgG :

- Principe de la manipulation :

Les Ac IgG contenus dans l'échantillon à tester se lient à l'AG fixé dans les cupules réactionnelles de la plaque test, le conjugué anti-IgG humaine /POD se fixe sur ses AC spécifiques

La partie enzymatique du conjugué transforme la solution d'emploi du chromogène en la colorant en bleu. Cette réaction est stoppée par l'addition de solution d'arrêt POD, qui colore la solution en jaune. L'intensité de la coloration jaune est proportionnelle à l'activité en anticorps IgG spécifique du virus de la rubéole contenus dans l'échantillon. La quantification en unité internationales (UI/ml) se fait par calcul selon la méthode en point final (α -méthode)

Durée : 180min

- Protocole opératoire :

Réalisation du test sur BEP®2000 :

La distribution des échantillons ainsi que toutes les étapes suivantes sont effectuées entièrement automatiquement par l'appareil

1/préparer les échantillons en se référant à la situation de l'en-cours dans le labo serveur.

2/préparation des réactifs :

3/réalisation du test

- *démarrer BEP2000

- *démarrer l'ordinateur

- *démarrer le logiciel

- *initialisation du système

- *lavage pour l'automate

5/saisie des données des patients

6/attribuer les tests

7/définition de la liste du travail

8/saisie des données concernant les réactifs dans la boîte de dialogue, valeurs spécifiques du lot

9/cliquer sur ok pour démarrer le test

- Contrôle de qualité interne :

Il faut que les différences calculées pour la référence anti-rubéole P/N et obtenues sur chaque plaque à partir des mesures effectuées avec l'Ag de virus de la rubéole et avec l'Ag de contrôle du virus de la rubéole, soient individuellement trouvées à l'intérieur des limites supérieurs et inférieurs de l'intervalle de confiance indiquées dans le tableau des codes à barres.

Par ailleurs, les différences de signaux de chacune des valeurs (référence déposée en début et en fin de la série ou de la plaque) ne doivent pas varier de plus de $\pm 20\%$ par rapport à la valeur moyenne de ces différences

Si ces critères ne sont pas remplis, le test ne peut pas être exploité

Correction de la valeur mesurée : pour l'exploitation qualitative et quantitative du test

Facteur de correction= (valeur nominale/ Δ . DO. Valeur moyenne référence P/N)

Multiplier les différences de densité optique par ce facteur

Exploitation qualitative du test :

Négatif si $\Delta DO < 0.100$ (valeur seuil)

Positif si $\Delta DO > 0.200$

Douteux si $0.100 \leq \Delta DO \leq 0.200$

Exploitation quantitative du test à l'aide de l' α - méthode

On exploite les échantillons à $DO >$ la valeur seuil

Ne pas utiliser les valeurs ΔDO corrigées trouvées inférieures à la valeur seuil ni les valeurs non corrigées trouvées supérieures à 2.5 (on les dilue au 1/231) pour pouvoir les exploiter

Le calcul de la valeur en UI/ml est obtenu selon la formule suivante :

$$\text{Log}_{10} \text{UI/ml} = \alpha \times \Delta DO^{\beta}$$

- Interprétation des résultats :

*Résultat négatif : aucun Ac IgG spécifique de virus de la rubéole n'a été mis en évidence, il faut retester le même échantillon en parallèle avec un autre échantillon prélevé 2 à 3 semaines plus tard pour détecter une séroconversion, infection récente (vaccination ou infection immunoglobuline anti-rubéole)

*Si résultat est douteux, mettre en place un contrôle d'évolution en particulier chez les femmes enceintes

*Si positif Ac anti virus de la rubéole ; infection rubéoleuse ancienne ou aigue, recherche IgM ou déterminer l'index de l'activité, pour différencier si aigue ou ancienne [76]

Remarque : dans notre étude nous n'avons pas utilisé les résultats de la sérologie des IgM car :

Cette sérologie n'est pas demandée systématiquement.

Lorsqu'il existe un contexte clinique évocateur, le diagnostic de l'infection rubéolique est confirmé biologiquement par la détection conjointe des IgG et des IgM spécifiques.

En l'absence de contexte clinique, le décret n° 92-143 du 14 février 1992 de la loi française impose un dépistage des Ac antivirus de la rubéole (IgG ou Ac totaux) lors de la première visite prénatale, en l'absence de résultats écrits prouvant que la femme enceinte est immunisée. À titre systématique, une seule sérologie (ayant pour but de déterminer le statut immunitaire de la patiente) est obligatoire. Cependant, bon nombre de laboratoires effectuent deux sérologies espacées de plusieurs semaines pour détecter d'éventuelles infections rubéoliques asymptomatiques ou non renseignées cliniquement [30].

2.3 Modalité de recueil des données :

a. Progiciel labo serveur InLog LogiStyle :

Progiciel (= Ensemble fini et défini comprenant un ou plusieurs programmes) intégré de gestion de laboratoires d'analyse médicale il permet l'accès rapide et direct aux informations souhaitées grâce à l'environnement graphique natif Windows.

Gestion du Dossier Biologique du Patient (Historique patient)

Traçabilité ascendante et descendante des données historiques du patient.

Gestion centralisée des résultats des contrôles qualité.

Communication sécurisée, dont chaque personne travaillant au laboratoire possède un identifiant et son mot de passe lui permettant d'accéder à un niveau d'information dont sa qualité de travail lui permet.

Les données concernant les femmes enceintes sont recueillies grâce à ce système.

b. La phase de recueil des données :

Après avoir affiché la liste des patientes demandées, nous avons récupéré ces données sur feuille d'Excel, pour faciliter leur exploitation ultérieure (figure19)

Nous avons récupéré le nom, le numéro de demande, la date de naissance, la date de création et même les antécédents sérologiques de la rubéole de ces femmes,



date	NOM ET PRENOM	DN	AGE	N° demande	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004
------	---------------	----	-----	------------	------	------	------	------	------	------	------	------

Figure 19: modèle de feuille d'Excel utilisé pour recueillir les données :

I. Résultats :

1) Caractéristiques de la population étudiée :

1.1 Age des femmes enceintes :

L'âge moyen des patientes de notre étude était de 32 ans avec des extrêmes de 14 et 51 ans, la tranche d'âge entre 25 et 29 ans est la plus représentée avec 27,85% de la population étudiée (Tableau VI) (Figure 20).

Tableau VI : Les pourcentages des femmes enceintes selon les tranches d'âge :

Tranches d'âge	Nombre	Pourcentage
14-19	40	2,07%
20-24	329	17,06%
25-29	537	27,85%
30-34	468	24,27%
35-39	351	18,20%
40-44	163	8,45%
45-51	40	2,07%
Total	1928	

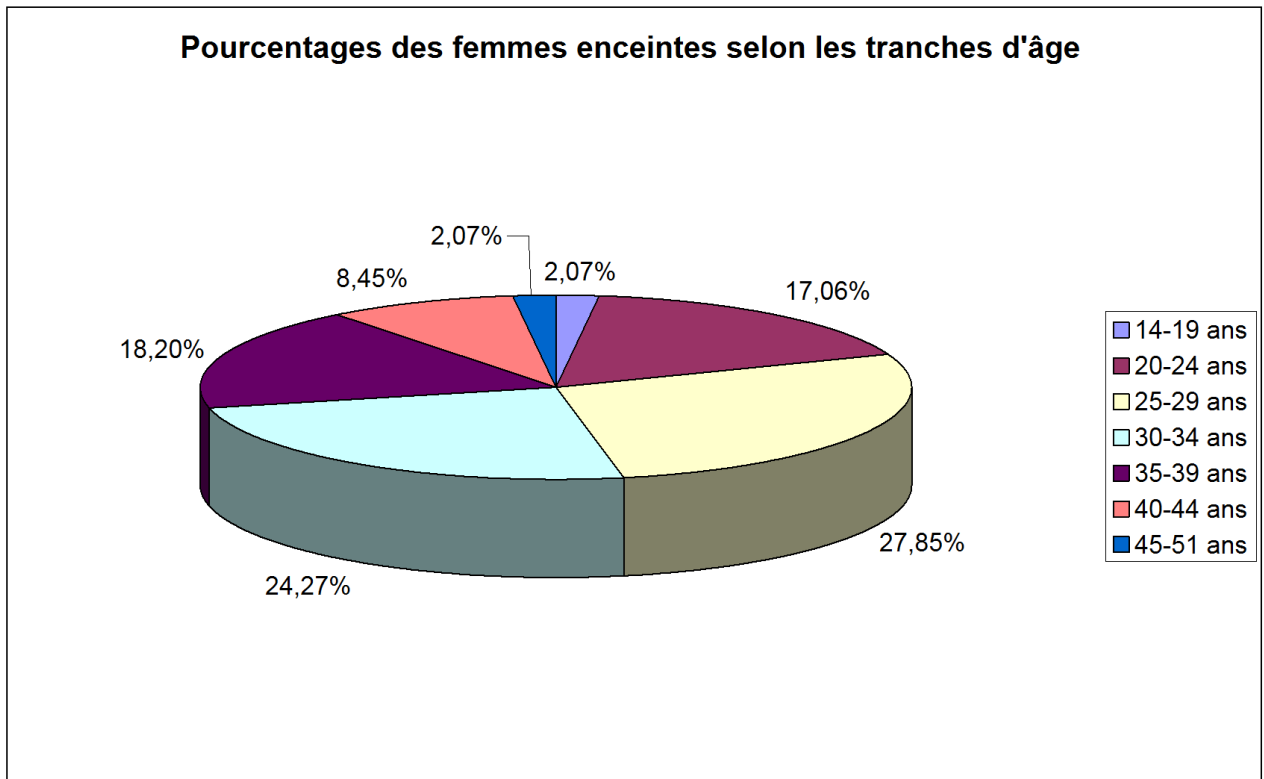


Figure 20: les pourcentages des femmes enceintes selon les tranches d'âge :

1.2 Age de grossesse au moment de la réalisation de la sérologie :

L'âge moyen de grossesse au moment de la réalisation de la sérologie chez les femmes étudiées est 18,6SA, avec des extrêmes de 4SA et 36SA, les femmes qui ont un âge de grossesse inférieur ou égal à 12SA représentent 28,3%

1.3 Pourcentage des sérologies de la rubéole réalisées chez les femmes enceintes :

Parmi les 3343 tests de rubéole effectués au sein du service de virologie de l'HMIMV, 2177(65%) tests sont réalisés chez les femmes enceintes. (Tableau VII)

Tableau VII : Nombre de test de rubéole demandés chez les femmes enceintes au service de virologie de l'HMIMV:

NSFE	NTS	Pourcentage
2177	3343	65%

NSFE : Nombre de sérologies chez les femmes enceintes

NTS : Nombre total de sérologie

2) Analyse des prescriptions :

51% des prescriptions sont demandées de la part des gynécologues.

(Tableau VIII) (Figure 21)

Tableau VIII : les prescripteurs de la sérologie de la rubéole:

Les prescripteurs	pourcentage
Gynécologues	51%
Généralistes	49%

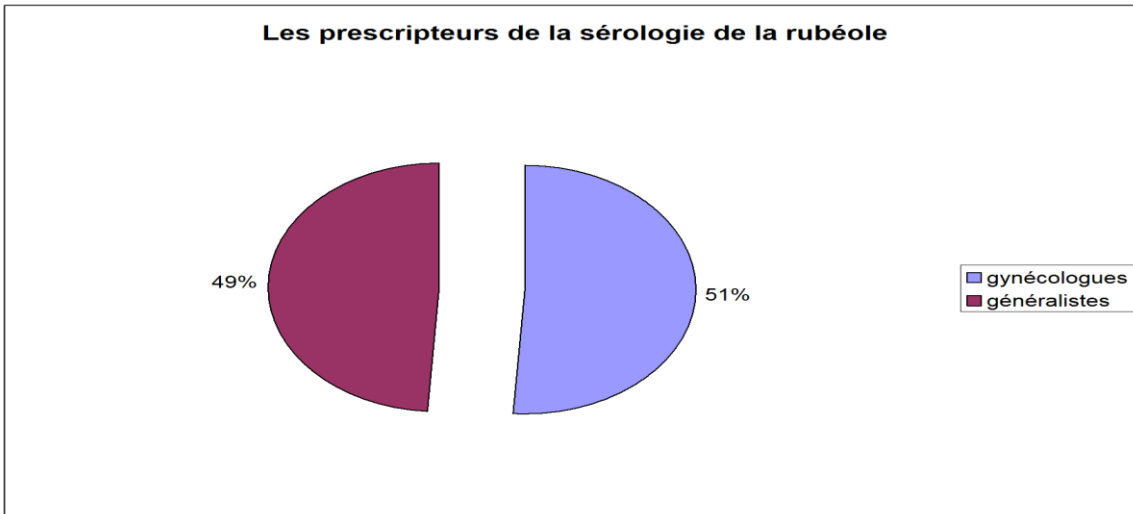


Figure 21: les prescripteurs de la sérologie de la rubéole :

3) Séroprévalence de la rubéole :

3.1 La séroprévalence générale :

Le seuil de positivité de la méthode Elisa avec le kit Enzygnost est de 10UI/ml :

Donc on va considérer les patientes qui ont un titre supérieur à 10UI/ml comme immunisées contre la rubéole.

La séroprévalence de la rubéole est 89,99% (Tableau IX) (Figure 22),

Tableau IX : statut immunitaire des femmes enceintes vis-à-vis de la rubéole :

Période (nombre des femmes)	Femmes non immunisées		Femmes immunisées	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
2009 (839)	78	9,3%	761	90,70%
2010 (902)	95	10,53%	807	89,5%
2011(1-2) (187)	20	10,7%	167	89,28
Total (1928)	193	10,01%	1735	89,99%

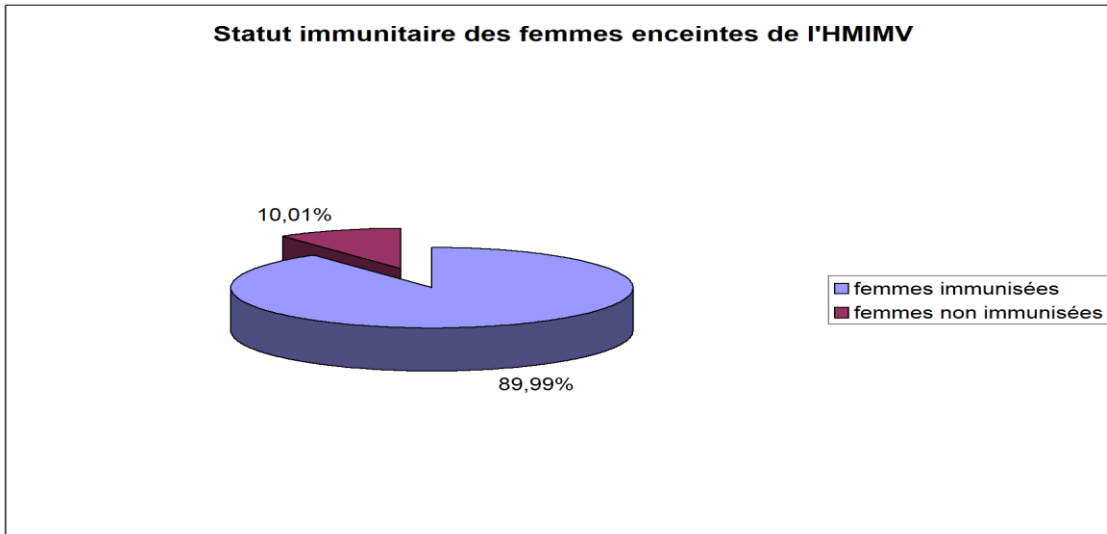


Figure 22: statut immunitaires des femmes enceintes vis-à-vis de la rubéole :

3.2 La séroprévalence par tranche d'âge :

On remarque que la tranche d'âge entre 40 et 44 ans est la plus immunisée, avec un taux de séronégativité de 4,29% ; tandis que ; la tranche d'âge entre 14 et 19 ans est la moins immunisée, avec un taux de séronégativité de 12,5%.

(Tableaux X et XI) (Figure 23)

Tableau X : Pourcentages des femmes non immunisées par tranche d'âge :

Les tranches d'âge	Nombre	Pourcentage
14-19	5	12,5%
20-24	31	9,42%
25-29	52	9,68%
30-34	57	12,17%
35-39	37	10,55%
40-44	7	4,29
45-51	4	10%
Total	193	10,01%

Tableau XI: Pourcentages des femmes immunisées par tranche d'âge :

Les tranches d'âge	Nombre	Pourcentage
14-19	35	87,5%
20-24	298	90,58%
25-29	485	90,31%
30-34	411	87,82%
35-39	314	59,13%
40-44	156	95,70%
45-51	36	90%
Total	1735	89,99%

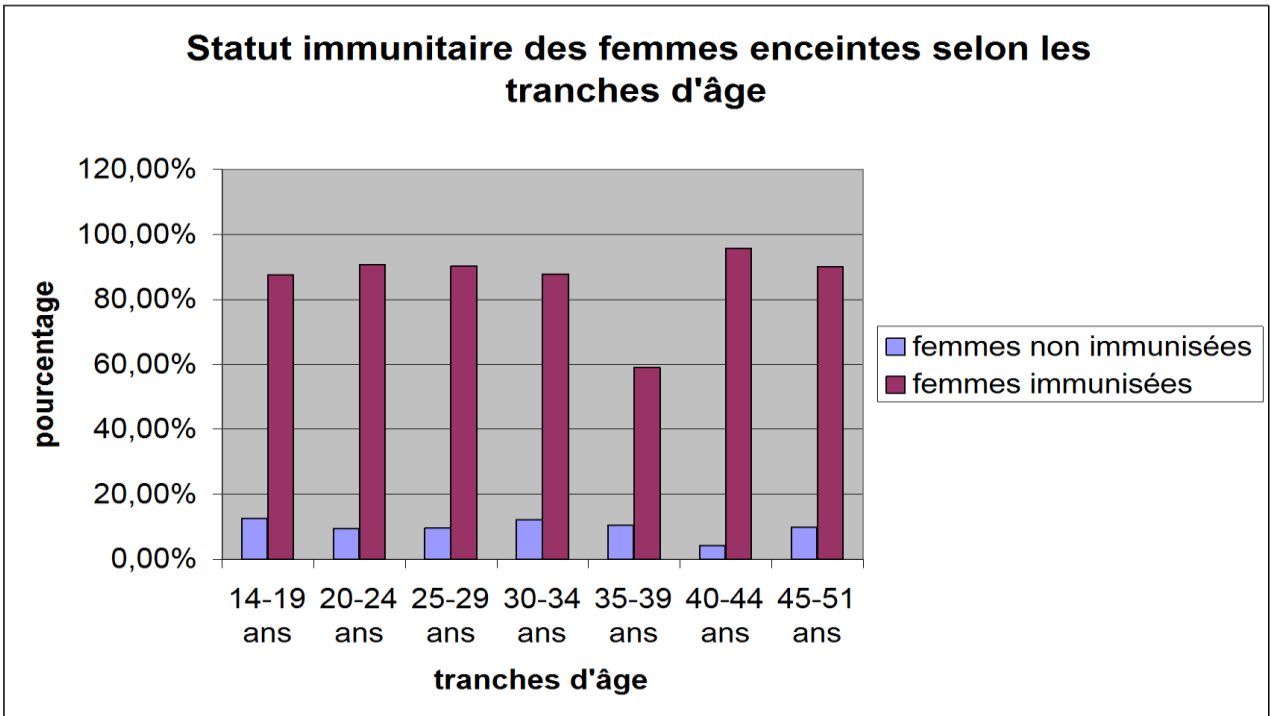


Figure 23: statut immunitaire des femmes enceintes selon les tranches d'âge :

3.3 séroprévalence de la rubéole chez les femmes multipares :

Les femmes multipares immunisées dès leur première grossesse constituent 84,16% (186/221).

Parmi les femmes séronégatives pour la rubéole, pendant la première grossesse (35/221), huit femmes seulement deviennent séropositives pour la rubéole à leur deuxième grossesse, soit 23% des femmes enceintes initialement séronégatives. On note que 77% des femmes multipares (22/35) restent séronégatives pour la rubéole dans leurs grossesses ultérieures. (Tableau XVII) (Figure 26)

Tableau XII : Statut sérologique de la rubéole chez les femmes multipares :

FIPG	FNIPG 35(15,83%)	
	FDPDG	FRNDG
186(84,16%)	8(22,86%)	27(77,14%)

FIPG : femmes Immunisées dans la première grossesse

FNIPG : femmes Non immunisées dans la première grossesse

FDPDG : femmes qui deviennent positives dans la deuxième grossesse

FRNDG : femmes qui restent négatives dans la deuxième grossesse :

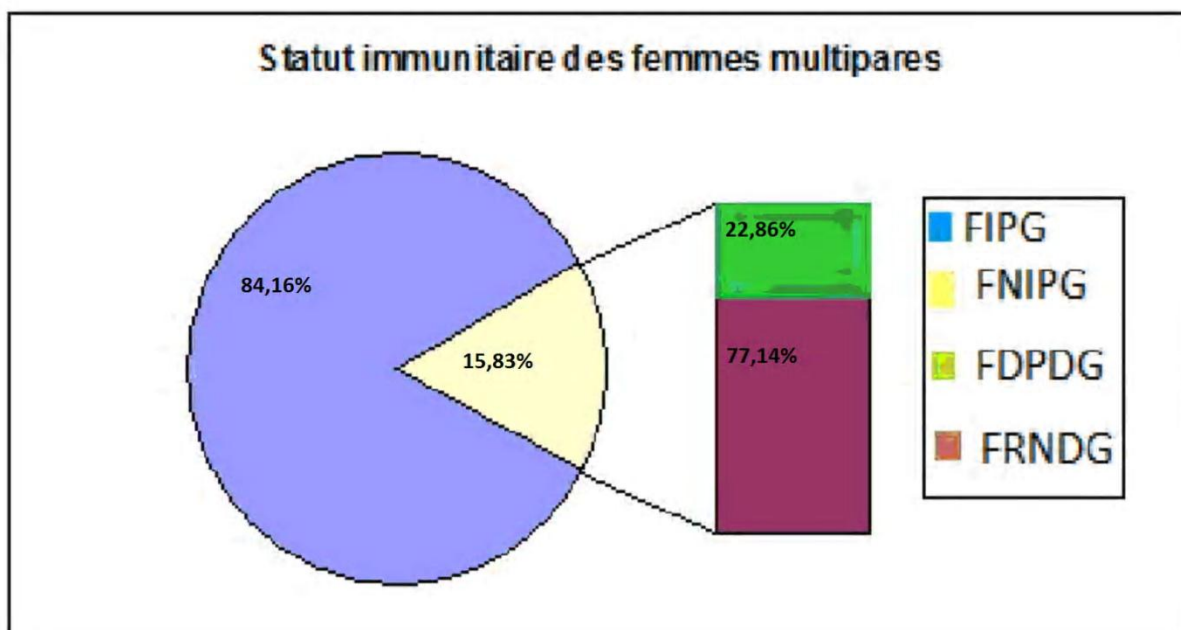


Figure 24: statut immunitaire des femmes multipares :

4) Titre des anticorps IgG anti-rubéolique :

Les titres d'Ac supérieur à 80UI/ml est les plus retrouvés (35,23%).
(Tableau XII)

Tableau XIII : Titre des anticorps IgG anti-rubéolique :

Taux	Nombre	Pourcentage
T<10UI/ml	193	8,56%
10<T<40UI/ml	659	30,27%
40<T<80UI/ml	558	25,63%
>80UI/ml	767	35,23%
Total	2177	

5) Suivi de la sérologie de la rubéole :

5.1 Nombre de sérologies :

Les femmes qui ont réalisé une seule sérologie durant la période d'étude constituent 77,75% (Tableau XIII) (Figure 24)

Tableau XIV : nombre des femmes enceintes qui ont fait une sérologie, deux sérologies et plus de deux sérologies:

Les sérologies	Nombre	Pourcentage
1 sérologie	1499	77,75%
2 sérologies	334	17,32%
Plus de 2 sérologies	95	4,92%
Total	1928	

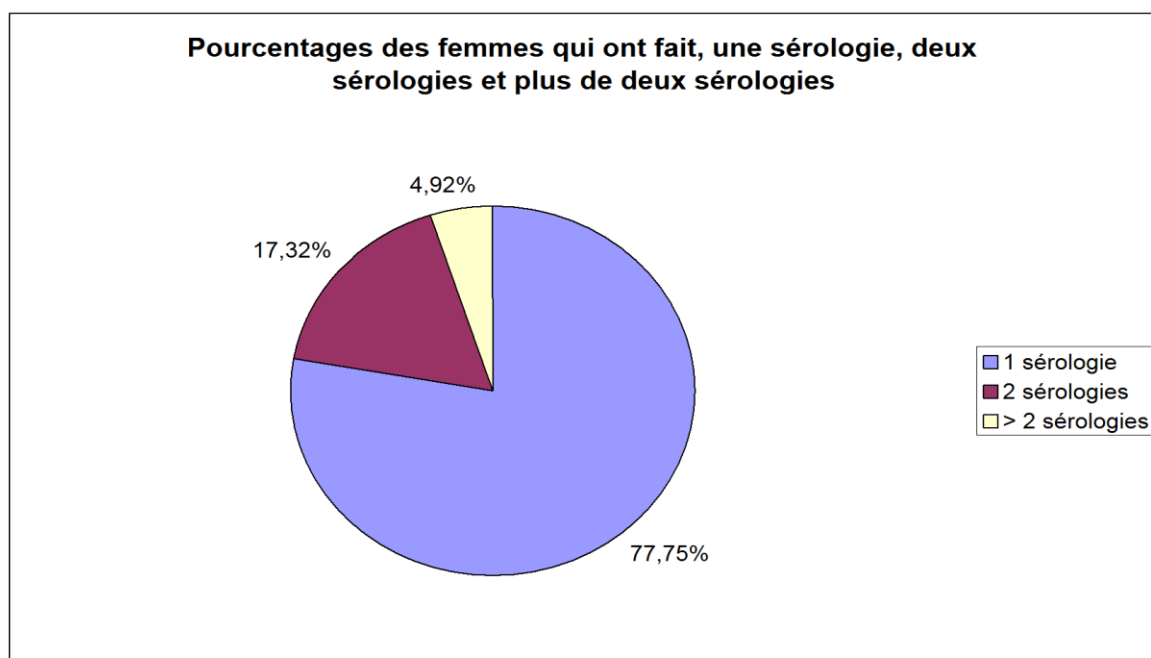


Figure 25: pourcentages des femmes qui ont fait, une sérologie, deux sérologies et plus de deux sérologies

5.2 Les femmes qui ont effectué plus d'une sérologie dans la même grossesse, et dans différentes grossesses :

Le pourcentage des femmes qui ont fait plus d'une sérologie dans différentes grossesses est 11,46% (Tableau XIV).

Tableau XV : nombre des femmes qui ont fait plus d'une sérologie au cours de la même grossesse et les femmes qui ont fait plus d'une sérologie dans différentes grossesses :

Femmes	Nombre	Pourcentage
Même grossesse	208	10,87%
Différentes grossesses	221	11,46%
Total	429	

5.3 suivi sérologique dans la même grossesse :

Aucune séroconversion révélée durant cette période d'étude (Tableau XV) (Figure 25), ainsi que les femmes enceintes qui ont une sérologie positive ne présentent aucune séro-ascension significative.

Tableau XVI : profil sérologique de la rubéole des femmes qui ont réalisé plus d'une sérologie au cours de l'année durant la période d'étude :

sérologies positives	sérologies négatives	séroconversion
189 (90,86%)	19 (9,13%)	0%

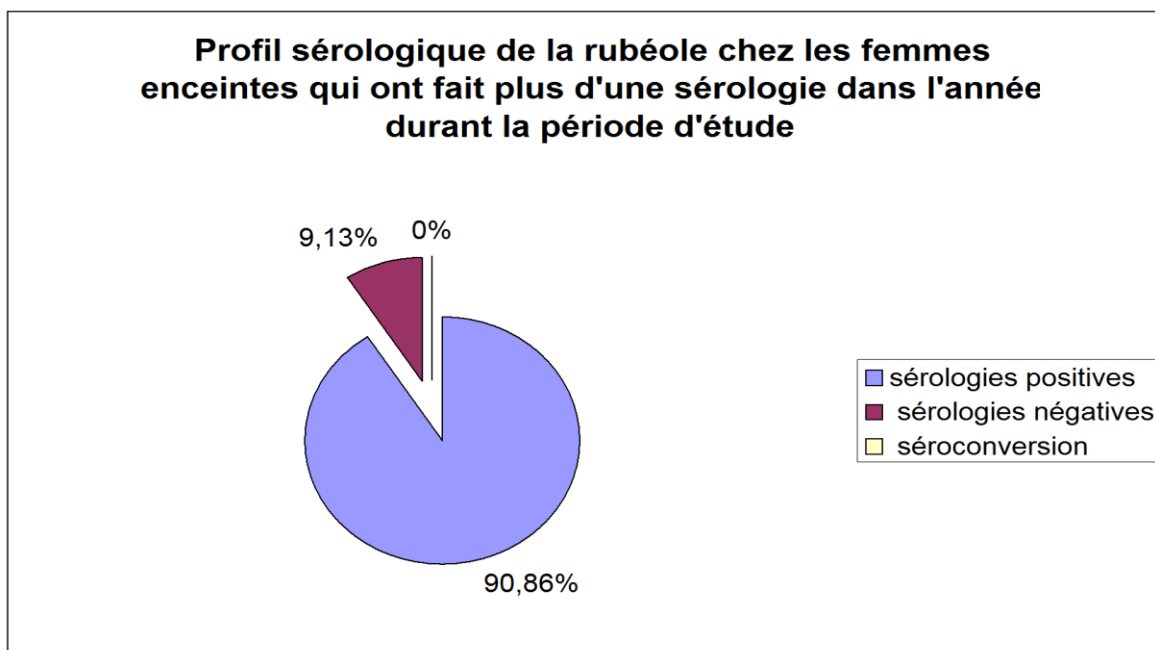


Figure 26: Profil sérologique de la rubéole des femmes enceintes qui ont réalisé plus d'une sérologie au cours de l'année durant la période d'étude :

5.4 Les sérologies non justifiées :

Parmi les 2177 sérologies réalisées chez les femmes enceintes de l'HMIMV 198(9,1%) sérologies n'étaient pas justifiées (sérologies prescrites chez des femmes connues immunisées : multipares avec sérologie positive dans des grossesses antérieures ou plus de deux sérologies positives avec des titres stables pour la même grossesse). (Tableau XVI)

Tableau XVII : Sérologies non justifiées.

FM CSP	PDSPTSMG	Total	pourcentage
186	12	198	9,1%

FM CSP : Femmes multipares connues séropositives

PDSPTSMG : Plus de deux sérologies positives avec titre stable dans la même grossesse.

III-Discussion :

L'importance de l'infection rubéolique, généralement bénigne voire asymptomatique, réside dans ses effets tératogènes chez la femme enceinte. En effet lors d'une primo-infection au virus de la rubéole pendant le premier trimestre de la grossesse, le risque d'avortement spontané augmente d'environ 50 %. Les manifestations du SRC chez les enfants survivants peuvent être transitoires (par exemple purpura), permanentes et structurelles, comportant entre autres, un risque de surdité, de cardiopathie, ou encore de cataracte, ces manifestations peuvent aussi être à début différé, les enfants peuvent développer un diabète sucré quelques années après la naissance. Une surdité de perception peut être consécutive à une infection maternelle jusqu'à la 18e semaine de grossesse, tandis que la cataracte et les cardiopathies ne surviennent que si l'infection par le virus de la rubéole est antérieure à la neuvième semaine. [69]

L'intérêt majeur du diagnostic sérologique est la détermination du statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole chez les femmes enceintes, ainsi que le diagnostic d'une primo-infection.

La technique Enzygnost® anti-Ruella-virus/IgG est facile à mettre en œuvre, elle présente surtout l'avantage de donner directement le titre de l'échantillon à tester à partir d'une dilution sérique unique, sans nécessiter de courbe d'étalonnage. C'est une technique validée sur les prélèvements sériques mais aussi sur d'autres types de prélèvements biologiques tels que les écouvillonnages oraux [77] ; La reproductibilité est satisfaisante [78]. Toutefois, la sensibilité du test ELISA se révèle bien supérieure à celle de l'IHA. Des résultats analogues ont été rapportés par d'autres auteurs [79, 80] qui de plus ont prouvé la spécificité des anticorps détectés par l'absorption préalable des sérums par le virus [80], ou encore la démonstration d'une transformation

blastique des lymphocytes des patients dont les sérums sont discordants, après leur mise en contact avec le virus [79].

La sérologie de la rubéole est indiquée chez les immunodéprimés, chez les enfants, chez des femmes en âge de procréer et surtout chez les femmes enceintes, dans notre étude le pourcentage des sérologies effectuées chez les femmes enceintes est de 65%, ce qui montre la gravité de l'infection de la rubéole et l'indispensabilité de cette sérologie chez ce type de population.

Les prescripteurs de la sérologie de la rubéole des femmes enceintes de notre étude, sont soit des gynécologues soit des généralistes, avec des pourcentages équivalents, or la sensibilité et la gravité du SRC nécessitent l'intervention d'un spécialiste dans le domaine, plus qu'un médecin de la famille, car l'interprétation de la sérologie de la rubéole est très délicate.

Les demandes étaient rarement documentées et ne comportaient aucun renseignement clinique y compris l'âge de grossesse. Ce n'est qu'à l'interrogatoire au moment de la récupération des résultats que nous avons pu recueillir ces données.

Dans notre étude nous avons remarqué que 198(9,1%) sérologies de la rubéole n'étaient pas clairement justifiées, car elles sont demandées chez des femmes multipares séropositives lors d'une grossesse antérieure, et chez des femmes qui ont deux sérologies positives avec des titres stables pendant la même grossesse.

En l'absence de contexte clinique, le décret n° 92-143 du 14 février 1992 de la loi française, impose un dépistage des Ac antivirux de la rubéole (IgG ou Ac totaux) lors de la première visite prénatale, en l'absence de résultats écrits prouvant que la femme enceinte est immunisée. À titre systématique, une seule sérologie (ayant pour but de déterminer le statut immunitaire de la patiente) est

obligatoire. Cependant, bon nombre de laboratoires effectuent deux sérologies espacées de plusieurs semaines pour détecter d'éventuelles infections rubéoliques asymptomatiques ou non renseignées cliniquement [30]. Certes il n'existe pas de législation marocaine en la matière, mais il n'y a aucun argument scientifique pour justifier la répétition des examens sérologiques chez une femme connue immunisée contre la rubéole, cette pratique est peut être due à un manque de documentation, ou à un manque de communication entre clinicien, patiente et biologiste.

Dans notre étude ambispective qui s'est étalée sur une période allant du 1^{er} janvier 2009 au 28 février 2011, et qui a englobé 1928 femmes enceintes, 10,01%(193) des femmes enceintes n'étaient pas immunisées contre la rubéole, (taux d'anticorps inférieur à 10UI/ml) c'est un taux relativement faible, mais qui reste supérieur à l'objectif fixé par l'OMS qui est inférieur ou égale à 5%.[2] Nous avons comparé ces résultats avec les résultats obtenus chez la population masculine de l'HMIMV, nous avons trouvé une séroprévalence de 93%. Cette séroprévalence est comparable à la séroprévalence de 89,99% retrouvée chez la population étudiée.

Dans une étude effectuée au Maroc dans la ville de salé, entre 1999 et 2003 un taux de réceptivité de 9,62% a été rapporté très proche du notre. [81]

La séroprévalence de la rubéole en Tunisie dans la région de Sousse en 2010 était de 79,7%, [82] c'est-à-dire un taux de séronégativité plus élevé, par contre en Turquie dans la province de Malatya il y'avait une séroprévalence de 94,4% entre 2003 et 2004[83]. En Jordanie la séroprévalence de la rubéole dans 12 gouvernorats en 2002 était de 90,9% [84], proche de celle trouvée dans notre étude.

La répartition de ces femmes selon les tranches d'âge, a montré que la classe d'âge entre 40 et 44 ans, qui constitue 8,45% de la population étudiée, présente le pourcentage de séronégativité de la rubéole le plus faible 4,29%, et la classe d'âge entre 14 et 19 ans qui constitue 2,07% de la population étudiée, présente un taux de séronégativité de 12,5% (le pourcentage le plus élevé).

Si l'on compare nos résultats à ceux rapportés dans la littérature, et dans d'autres pays, n'ayant pas introduit la vaccination systématique contre la rubéole, notre proportion de séropositifs à cette tranche d'âge (14 à 19 ans) étant de 87,5% est plus basse que celles retrouvées dans certains pays. En chine 95% de la population a déjà rencontré le virus avant l'âge de 13 ans [85]. En Ethiopie 94% des individus sont immunisés avant l'âge de 8 ans [86].

Par contre les chiffres les plus élevés de séronégativité atteignant les 40%, ont été rapportés au Pérou et en Thaïlande [86]

En dehors de la différence des stratégies vaccinales, cette variabilité des séroprévalences de la rubéole est certainement due à plusieurs facteurs, dont le niveau socioéconomique, et la densité des populations.

Toutefois, il est clair que dans un pays donné, au fur et mesure que le niveau d'hygiène s'améliore, l'âge de la primo-infection recule et la proportion de filles qui arrivent à l'âge de la procréation, en étant encore séronégatives augmente en parallèle avec l'incidence du SRC [85 ; 87]. C'était le cas des pays industrialisés avant qu'ils n'introduisent la vaccination anti-rubéole.

Au Maroc, le ministère de la santé a introduit en 2003 dans le calendrier vaccinal public, le vaccin combiné de la rubéole et la rougeole (RR®) à l'âge de la scolarisation entre 6 ans et 7 ans (dont l'âge de la plus petite femme dans notre étude, est de 7 ans). En plus le Maroc a vacciné entre 2003 et 2008

environ 2. 2 35.000 jeunes filles et femmes âgées de 15 à 24 ans contre la rubéole pour prévenir la rubéole congénitale [7]

Notre étude a montré que le taux de séronégativité a baissé suite à l'introduction du vaccin contre la rubéole au Maroc, en effet une étude réalisée en 2002 pour déterminer la séroprévalence de la rubéole par tranche d'âge chez les femmes en âge de procréer a trouvé un taux de séronégativité de 16,6%(161/967) supérieur au taux de séronégativité (10,1%) retrouvé dans notre étude. [29]

Par contre dans les pays qui vaccinent uniquement les filles, à un âge plus avancé, les pourcentages des femmes séronégatives sont proches du notre, 12% en Italie et 8% (objectif de l'OMS est 5%) en Allemagne [88]. Ceci serait dû au fait que dans ce type de stratégies vaccinales, adopté au Maroc jusqu'en 2003 (vaccination contre la rubéole des femmes en âge de procréer seulement) les couvertures sont généralement moins efficaces que dans les stratégies visant à vacciner tous les enfants des deux sexes et en bas âge.

A partir de 2003, en plus de l'introduction du vaccin RR à l'âge de 6 ans dans le calendrier vaccinal public, le vaccin ROR® vaccin contre rubéole, oreillon, rougeole, est administré dans le secteur privé à l'âge de 12 mois, même pour les enfants ayant déjà bénéficié du protocole vaccinale du ministère de la santé. [89]

L'analyse des résultats quantitatifs de la sérologie de la rubéole montre que dans 35% des tests sérologiques réalisés dans notre étude, les titres des Ac IgG antirubéoliques étaient supérieurs à 80UI/ml, alors que dans 56 % des cas, le titre des Ac IgG antirubéoliques était compris entre 10 et 80 UI/ml.

Les résultats sont toujours rendus par rapport à un seuil défini par le fabricant. Ce seuil est un seuil garantissant (en théorie) la spécificité de la

réaction et non la protection du sujet, En d'autres termes, lorsque l'on trouve des valeurs supérieures au seuil, on peut considérer que des Ac spécifiques sont présents. Pour la rubéole, le seuil de positivité est fixé, en ELISA, à 10 UI/ml (recommandation du Rebella Subcommittee of the National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Il n'y a pas de corrélation étroite entre le titre des Ac et la protection. Par ailleurs, la protection d'un sujet n'est pas seulement liée au titre des Ac. En effet, la protection est un phénomène complexe qui est liée d'une part, à la qualité de la réponse humorale (présence d'anticorps neutralisants, titre élevé d'Ac, forte avidité des IgG spécifiques) et, d'autre part, à la qualité de la réponse cellulaire (activité NK, CD8+, synthèse d'interféron). [90]

Un certain nombre de biologistes interprètent les titres d'Ac en ajoutant les termes, faible, moyen, ou fort. Ceci est à proscrire, car une telle interprétation peut induire le clinicien en erreur.

Les titres faibles sont, pour beaucoup, synonymes de protection faible. Certes, il a été publié quelques cas de réinfection rubéolique pendant la grossesse ayant entraîné des rubéoles congénitales malformatives. L'étude de ces réinfections montre que celles-ci se sont produites aussi bien chez les femmes qui, antérieurement à la réinfection, avaient des titres élevés d'Ac que chez celles qui avaient des titres faibles. En fait, comme nous l'avons vu précédemment, il n'y a pas de relation directe entre le titre d'Ac et la protection.

Les titres moyens paraissent a priori rassurants. Cependant, il faut savoir que des titres moyens peuvent être observés, aussi bien dans des infections récentes que dans des infections très anciennes.

Les titres forts sont, pour beaucoup synonymes d'infection récente. Ceci est totalement faux de ce fait, il n'y a aucune raison de faire une recherche d'IgM

spécifiques lorsque le titre des IgG est élevé, [91] s'il n'y a pas de contexte clinique évocateur. Par ailleurs, si l'on se réfère à la courbe qui indique la concentration des Ac, en fonction du signal de la réaction (Figure 27), on se rend compte qu'il n'y a proportionnalité entre le signal et la concentration que dans la partie ascendante de la courbe (entre a et b). Dans la seconde partie, la courbe s'aplatit, et, pour une très faible variation du signal, la concentration des Ac varie énormément. En règle générale, au dessus de 200 à 250 UI/ml, il est nécessaire de diluer le sérum pour obtenir des résultats corrects. Pour un même patient, s'il existe des sérums itératifs, ceux-ci doivent être dilués de la même façon, avant l'analyse

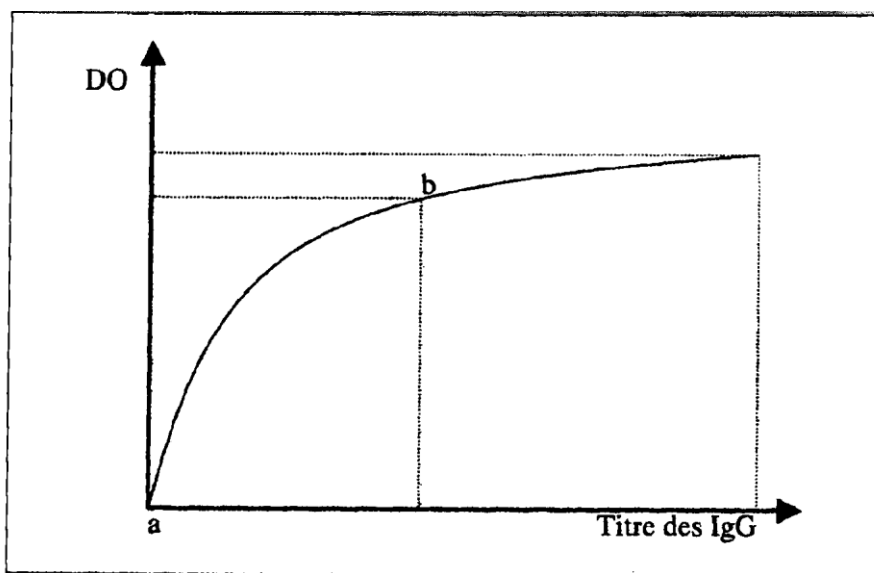


Figure 27: courbe établissant la relation entre le signal de la réaction et la concentration des IgG spécifiques :

Durant la période d'étude, les femmes qui ont bénéficié de plus d'une sérologie dans l'année, représentaient 10,8%(208 femmes) de la population étudiée, dont 90,86% avaient des sérologies positives et 9,13% gardaient des sérologies négatives, et il n'y avait pas de séroconversion, donc le risque de

syndrome de la rubéole congénitale chez ces femmes était nul. Les titres des Ac IgG étaient stables chez les femmes séropositives. Or Une augmentation du titre des Ac peut s'observer lors d'une primo-infection, mais aussi lors d'une réinfection et, surtout, lorsqu'il y a stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. En conséquence, l'observation d'une augmentation des IgG spécifiques ou des Ac totaux ne permet pas de conclure et doit conduire à rechercher les IgM spécifiques [90]

Dans notre étude nous avons trouvé sur un total de 193 femmes séronégatives pour la rubéole, 76 % (147/193) n'ont fait qu'une seule sérologie pendant la grossesse en cours, du moins au niveau de notre laboratoire, or pour un suivi sérologique efficace des femmes enceintes séronégatives pour la rubéole il faut refaire chaque mois la sérologie de la rubéole jusqu'au 5^{ème} mois de grossesse dans le même laboratoire et avec la même technique ou au moins refaire un contrôle sérologique de la rubéole à la 20^{ème} SA.[30]

Pour beaucoup de biologistes et beaucoup de cliniciens, l'observation de titres stables d'Ac est rassurante. En fait, selon les sujets testés, les Ac peuvent atteindre un plateau quelques jours après le début de l'infection, avec les techniques mettant en évidence les Ac totaux (IHA, technique au latex), ou quelques semaines après l'infection avec les techniques de type Elisa. Il ne faut donc pas conclure à une infection «ancienne» lorsque le titre des IgG ou des Ac totaux est stable, surtout quand les IgG sont supérieures à 100 UI/ml. En effet, lorsque les IgG sont à un titre faible et stable, le risque de primo-infection est extrêmement faible, voire nul. [87]

Les femmes multipares constituent, 11,46%(221 femmes enceintes) de la population étudiées, en se référant à leur historique, on a pu déterminer leur statut sérologique pendant leurs grossesses. Les femmes qui ont été négatives

pendant la première grossesse et qui restaient négatives dans la deuxième grossesse constituent 77,14% des femmes séronégative. Tandis que les femmes qui devenaient positives pendant la deuxième grossesse étaient de 22,86% des femmes séronégatives pendant la première grossesse c'est-à-dire elles ont été vaccinées après leur accouchement.

Dans plusieurs pays industrialisés, la sérologie prénatale couplée à une vaccination postnatale des femmes séronégatives s'est avérée difficile à mettre en œuvre [92 ; 93]

Gyorkos et ses collègues ont montré que seulement 27% des femmes séronégatives qui ont accouchées dans 16 hôpitaux canadiens ont été vaccinées avant leur sortie de l'hôpital, et encore moins de 2% des femmes restantes qui ont été vaccinées au cours des trois mois suivants leur accouchement [94].

Pour éviter le risque théorique de vacciner des femmes enceintes, la stratégie habituelle a consisté à vacciner les femmes en post-partum.

Normalement, si la sérologie prénatale de la rubéole est négative ou inconnue, le vaccin contre la rubéole doit être administré immédiatement après l'accouchement et avant la sortie de la maternité à toutes ces femmes. Et on doit avoir un taux de 100% de positivité de sérologie de la rubéole, lors de la deuxième grossesse.

On peut expliquer ce défaut de vaccination de ces femmes séronégatives en post-partum, par le manque de communication entre les patientes et les personnels de santé (gynécologues, biologistes, sage femme, infirmières ou pharmaciens d'officine) sur l'indispensabilité de cette vaccination après accouchement, et l'insuffisance de suivi médical de ces femmes séronégative, surtout que la majorité des cas du SRC survient chez les multipares [95]

IV. Recommandations :

D'après notre discussion on peut tirer les recommandations suivantes :

- Introduire le vaccin contre la rubéole à 12 mois (diminution de l'âge de scolarisation) dans le calendrier vaccinal public est très indispensable, pour réduire voire annuler le pourcentage de séronégativité, et ainsi, éliminer le risque du syndrome de la rubéole congénital.
- Pour un bon suivi des infections rubéoliques, une collaboration étroite, doit être établie entre le clinicien et le biologiste, à travers des renseignements cliniques clairs, comme l'âge de grossesse et les signes cliniques, pour une meilleure interprétation et un suivi de la rubéole chez la femme enceinte.
- Faire le suivi sérologique des femmes enceintes séronégatives pour la rubéole pendant leur grossesse au même laboratoire et avec la même technique.
- Toute femme qui a accouchée et dont la sérologie rubéolique est négative doit être vaccinée avant de quitter la maternité.
- Organisation des programmes d'information et de sensibilisation sur l'infection de la rubéole et ses risques graves chez la femme enceinte non immunisée
- Sensibiliser le personnel de santé pour une bonne prescription, aussi bien des tests sérologiques de la rubéole que, de la vaccination.

V. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du SRC:

Le pharmacien, c'est un professionnel de santé à part entière. Il doit donc être un acteur essentiel dans le maintien de la santé publique et individuelle, auprès de la population de son entourage, ou de son secteur. Les pharmaciens d'officine en contact avec le public doivent donc intervenir, à côté des médecins, dans l'éducation pour la santé et la prévention des maladies.

En France, l'Ordre des pharmaciens a créé en 1959 une commission permanente, le CESPARM (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française) qui a pour mission d'aider les pharmaciens à remplir leur rôle dans la santé publique. Dans les pays en développement il serait souhaitable qu'à l'initiative des Ordres, ou des Institutions représentant les pharmaciens, se créent des structures du même type pour donner les moyens aux pharmaciens d'agir comme éducateurs de santé (hygiène, alimentation, comportements à risque, vaccinations...). Ils peuvent intervenir également dans les campagnes de prévention (lutte contre le tabagisme, les maladies tropicales, le Sida, SRC...).

Et dans le cadre du SRC. Le pharmacien dans son officine joue un rôle très important dans la prévention de la maladie, en informant à chaque fois les filles en âge de procréer sur l'infection de la rubéole et sur leur calendrier de vaccination et en leur proposant de se vacciner, ou de faire une sérologie si elles ignorent leur statut immunitaire, vis-à-vis de la rubéole. Il joue aussi un rôle au moment de la délivrance du vaccin, en s'assurant de la qualité du vaccin à délivrer, en respectant la chaîne du froid, de la fabrication en passant par la conservation à l'officine et après délivrance.

VI. Conclusion :

La rubéole congénitale est une affection grave qui devrait être éradiquée car il existe un vaccin vivant atténué efficace contre la maladie. Toute femme en âge de procréer doit être immunisée.

Il faut que la femme effectue le sérodiagnostic de la rubéole avant de tomber enceinte voire même, en pré-nuptiale. Car l'interprétation de la sérologie devient plus compliquée si celle-ci est effectuée pendant la grossesse.

Depuis 20 ans l'incidence de la rubéole en cours de grossesse a considérablement diminué dans les pays qui ont mis en œuvre un programme de vaccination. Malgré cela, en raison d'une couverture vaccinale insuffisante, le virus continue à circuler au Maroc. Donc il faut organiser plus de campagnes de vaccinations, et readapter le programme national d'immunisation.

Il faut organiser des campagnes d'information auprès du public, dans les hôpitaux, les écoles, les dispensaires, sur la rubéole et surtout sur le risque de rubéole congénital malformative en insistant sur les moyens de prévention.

L'immunité contre la rubéole est durable, le contrôle sérologique est nécessaire pour s'assurer de l'immunisation des femmes enceintes. Il n'est cependant pas justifié de refaire la sérologie en présence de résultats écrits antérieurs prouvant que la femme enceinte est immunisée.

Le célèbre dicton : **« Mieux vaut prévenir que guérir »**, s'applique parfaitement au cas de la rubéole. Œuvrons donc, pour la prévention de cette maladie

Titre .: Séroprévalence de la rubéole chez la femme enceinte : Etude ambispective au service de virologie de l'HMIMV de Rabat

Auteur : Housna Zineb LAAMIRI RAHAL

Mots clés : La rubéole, femme enceinte, séroprévalence, immunisation

RESUME

La rubéole est une maladie virale bénigne de l'enfance. Cependant, lorsqu'une femme contracte la maladie au cours de la grossesse, les conséquences peuvent être dramatiques pour le fœtus, surtout si l'infection survient au cours du 1^{er} trimestre. Grâce à la politique de vaccination, la maladie devient, de plus en plus rare, dans les pays occidentaux. Elle a presque disparu aux Etats-Unis, depuis 2002.

Au Maroc, l'épidémiologie de la rubéole reste peu documentée.

- Évaluer le statut immunitaire des femmes enceintes reçues à l'HMIMV
- Déterminer la séro-épidémiologie de la rubéole à l'HMIMV
- Dégager des recommandations et les points forts concernant le suivi et la prophylaxie de l'infection rubéolique.

Il s'agit d'une étude ambispective qui a concerné 1928 femmes enceintes hospitalisées ou suivies à titre externe au sein de l'HMIMV, durant la période qui s'étend du 1^{er} Janvier 2009 au 28 février 2011. Tous les sérums ont été analysés par la technique ELISA IgG par BEP®2000. Le recueil des données des patientes a été réalisé à l'aide du logiciel Labo serveur.

L'âge moyen des patientes de notre étude était de 32 ans avec des extrêmes de 14 et 51 ans.. Un pourcentage 10% de ces femmes enceintes étaient séronégatives, la tranche d'âge entre 14 et 19 ans est la plus élevée avec un taux de 12,5 %. Plus du trois quart des femmes multipares demeuraient séronégatives malgré les recommandations de vaccination après accouchement. Sur l'ensemble des patientes aucun cas de séroconversion n'a été relevé durant notre période d'étude.

Title: Seroprevalence of rubella in pregnant women: Ambispective study at virology laboratory in HMIMV

Author: Housna Zineb LAAMIRI RAHAL

Keywords: Rubella, pregnancy, seroprevalence, immunization

SUMMARY

Rubella is a mild viral disease of childhood. However, when a woman contracts the disease during pregnancy, the consequences can be tragic for the fetus, especially if infection occurs during the first quarter. Since to organise the vaccination policy, the disease becomes increasingly rare in Western countries. It has almost disappeared in the United States since 2002.

In Morocco, the epidemiology remains poorly documented rubella immunization, especially post-immunization and especially after the introduction of the vaccine against rubella in the immunization schedule since 2003.

- Evaluate the immune status of pregnant women received at HMIMV
- Determine the seroepidemiology of rubella
- Identifying the strengths and recommendations for monitoring and prophylaxis of rubella infection.

This is a study which involved 1928 ambispective pregnant women hospitalized or followed on an outpatient basis within the HMIMV during the period from 1 January 2009 to February 28, 2011. All sera were analyzed by ELISA IgG by the BEP ® 2000 controller. The collection of patient data (date of serology, name, date of birth, level of antibodies and serological history for women who have a history in the military hospital) was conducted using the software package Lab.

The average age of patients in our study was 32 years with extremes of 14 and 51 years. A percentage of 10% of these pregnant women were negative to rubella, the age group between 14 and 19 is highest with a rate of 12.5%. More than three quarters of multiparous women remained seronegative despite recommendations for vaccination after birth. Of all patients no seroconversions were noted during our study period.

العنوان: الانتشار المصلي لداء الحصبة الألمانية عند النساء الحوامل

دراسة تحليلية استطلاعية في مصلحة الفيروسات في المستشفى العسكري بالرباط

الكاتب: حسنى زينب لعميري رحال

الكلمات الرئيسية: الحصبة الألمانية ، الحمل ، الانتشار المصلي ، والتحصين

ملخص

الحصبة الألمانية هي مرض فيروسي غير خطير في مرحلة الطفولة. ولكن الأمريكيون مختلف عند المرأة الحامل، وخاصة إذا حدثت العدوى خلال الربع الأول، يمكن أن تكون العواقب مأساوية للجنين. بفضل سياسة التطعيم ، أصبح هذا المرض نادرا بشكل متزايد في البلدان الغربية. بل اختفى تقريبا في الولايات المتحدة منذ عام 2002. في المغرب ، ما زالت الدراسات الوبائية للحصبة الألمانية جد ضعيفة ، وخصوصا بعد استحداث لقاح ضد الحصبة الألمانية في السياسة التلقيحية الجديدة منذ عام 2003. • تقييم الوضع المناعي للنساء الحوامل في المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس

- تحديد الوبائيات السيرولوجية للحصبة الألمانية في المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس. التعرف على نقاط القوة والتوصيات للمراقبة والوقاية من عدوى الحصبة الألمانية. هذه الدراسة شملت 1928 امرأة حامل تستشفى أو تقوم فقط بالتحاليل في المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس خلال الفترة من 1 يناير 2009 إلى 28 فبراير 2011. وقد تم تحليل جميع الأمصال بتقنية إيليسا (مجموعة أوزونكنست* المضادة للفيروسات) بواسطة وحدة تحكم ب.ؤ.ب* 2000. وأجري جمع البيانات للمريضات باستخدام برنامج حزمة مختبر خادم اءنلوك لوجستيل* .

كان متوسط عمر المرضى في دراستنا 32 سنة مع النقيضين بين 14 و 51 سنة وكانت نسبة 10 ٪ من هؤلاء النساء الحوامل ليس لديهم مناعة ، الفئة العمرية بين 14 و 19 هو الأعلى بنسبة 12،5 ٪. وظل أكثر من ثلاثة أرباع النساء المتعددي الأطفال سلبيين رغم توصيات التطعيم بعد الولادة. ولم نلاحظ أي انقلاب مصلي خلال فترة دراستنا. الحصبة الألمانية الخلقية هي حالة خطيرة ينبغي استئصالها لأننا نتوفر على لقاح فعال. وينبغي لأي امرأة في سن الإنجاب أن تكون محمية ضد هذا المرض.

BIBLIOGRAPHIE

1. CUTTS, FT., ROBERSTON, SE., DIAZ-ORTEGA, JL., SAMUEL, R. (1997). Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS. Bull World Health Organization; 75:55-68
2. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE; relevé épidémiologique hebdomadaire, lutte contre la rubéole et prévention du syndrome de rubéole congénitale – Progress accomplis au niveau mondial 2009 N°= 15 octobre 2010 85, 413-424 ; www.who.int/wer.com
3. Ministère de la santé. décret royal ; N°554 de la 26/6/67 portant loi rendant la déclaration de certaines maladies obligatoire et prescrivant les mesures prophylactiques propres à enrayer ces maladies. Publication B. O du 5 juillet 67p.737
4. NEJMI, S., NAZIH, A., OMRI, B. (1972). Enquête immunologique sur la rubéole chez la femme Marocaine de la région de Rabat. Maroc Med; 52: 420–25.
5. . NEJMI, S., L’KASSMI, H. (2003). 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. Meknès, Morocco: Proc of the Fifth National Congress of Neonatology, Oct 20–22, 2000: 77–80.
6. 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, 2.
7. Service de la Protection de la Santé de l’Enfant.(2009) / Division de la Santé Maternelle et Infantile / Direction de la Population
8. PLOTKIN, SA. (1999). Rubella vaccine. In: Vaccines. 3rd Edition. Ed Plotkin-Orenstein, Saunders Company, Philadelphia: 409-439).

9. ROBINSON, Karen., MOSTRATOS, Richard., GRENCIS, K. (1995). Generation of rubella virus-neutralizing antibodies by vaccination with synthetic peptides. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 10, 191-198.
10. ZENG, Du-Ping., ZHOU, Y.M., ZHAO, K., HAN, Y and Teryl, K.Frey. (2003 *b*). Characterization of genotype II Rubella virus strains. *Archives of Virology* 148:1835- 1850.
11. COORAY, S., WARRENER, L., JIN, L. (2006). Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella. *J.Clin.Virol.* 35(1):73-80
12. MEERA, Ramanujam, HOFMANN, Jorg, HIRA, L., NAKHASI, Chintamani, ATREYA, D. (2001). Effect of site-directed Asparagine to isoleucine substitutions at the N-linked E1 glycosylation sites on rubella virus viability. *Virus Research* 81, 151–156.
13. INGRAND, Didier, (2003). Diagnostic anténatal des infections rubéoliques. *Revue Française des laboratoires*, Mai; N0 =353
14. FREY, Teryl K., ABERNATHY, Emily., BOSMA, Trent., et al. (1998). Molecular Analysis of Rubella Virus Epidemiology across Three Continents, North America, Europe and Asia 1961-1997. *Journal of Infectious Disease*; 178:642-50.
15. SHIGETAKA, Katow., HIROKO, Minahar., TAEKO, Ota MASSAO, Fukushima. (1997). Identification of strain-specific nucleotide sequences and E1 and NS4 genes of rubella virus vaccine strains in Japan. *Vaccine*; volume 15 Number 14
16. CORDOBA, P., GRUTADAURIA, S., CUFFINI, C., ZAPATA, M. (2000^a). Neutralizing monoclonal antibodies to the E1 glycoprotein epitope of rubella virus mediates virus arrest in Vero cells. *Viral Immunol*; 13(1): 83-92

17. LAW, LM., DUNCAN, R., ESMAILI A., NAKHASI, HL., HOBMAN, TC. (2001). Rubellavirus E2 signal peptide is required for perinuclear localization of Capsid protein and virus assembly. *Journal of Virology*, 75. 1979
18. JIANSHENG, Y and SHIRELY, G. (1999). Mutational analysis, using a Full-Length Rubella virus cDNA clone, of Rubella virus E1 transmembrane and cytoplasmic domains required for virus release. *J. Virol.* P.4622-4630.
19. Mammette, *Virologie médicale*, Lyon : presse universitaire de Lyon, 2002, 798p. (Collection Azay). ISBN 2-7297-0663-1
20. HURAUX, JM., NICOLAS, JC., AGUT, H and PEIGUE-LAFEUILLE, H. (2003). *Traité de Virologie Médicale Editions ESTEM .Virus de la rubéole.*
21. BIENVENU Anne-Lise., DELECROIX Elisabeth. (2004). La rubéole en 2004.DES de Bactériologie Virologie Hygiène. Faculté de Médecine, Paris VII
22. LOKMAN, J., CAROLINA, S., WEN-PIN, T., MATTHEW, R., DAVID, T., KREY, K and HOBMAN, C. (2006). Analyses of phosphorylation Events in Rubella Virus Capsid
23. Pierre ARDOIN. Ribovirus. In : *Virus et diagnostic virologique*. Maloine .SA éditeur. Paris 1983 p 229-350
24. Jeau-Marie Hraux, Jean-claude Nicolas, Hernis Agrit Hélène péigue- la feuille.Togaviridea-Rubavirus .In : *traité de virologie médicale* . Edition Estern 2003.p 489-502. ISBN 284371 2033.
25. INGRAND, Didier, (2003). Diagnostic anténatal des infections rubéoliques. *Revue Française des laboratoires*, Mai; N0 =353.
26. ROBINSON, J., LEMAY, M., VAUDRY, W. (1994). Congenital rubella after anticipated maternal immunity: Two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*, 13, p.812-815.

27. H.J.A. Fleury, *Virologie humaine*, Masson ; Paris, 2002, 264p. (Collection abrégés connaissance et pratique).
28. Réseau Renarub. Données épidémiologiques 2008-2009 Surveillance des infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France
29. S. Bloom, A. Benjouad, R. El Aouad, S. Reef, H. Caidi, M. Azilmaat
Eastern Mediterranean Health Journal, May 2009 Rubella seroprevalence among women aged 15–39 years in Morocco
30. O.Picone, L. Grangeot-Keros *Rubéole et grossesse*, In, EMC-Gynécologie obstétrique 2,2005 Disponible sur (www.elsevier.com/locate/emcgo)
31. INGRAND, Didier, (2003). Diagnostic anténatal des infections rubéoliques. *Revue Française des laboratoires*, Mai; N0 =353.
32. GUERIN, Nicole. (2000). Actualités sur les vaccins Rougeole, Rubéole et Oreillons. *Revue Française des Laboratoires*, octobre, No 326.
33. Jeau-Marie Hraux, Jean-claude Nicolas, Hernis Agrit Hélève péigue- la feuille. *Togaviridea-Rubavirus* .In : traité de virologie médicale. Edition Estern 2003.p 489-502. ISBN 284371 2033
34. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:571–87.
35. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollack TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781–4
36. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988;1:1445–6
37. Munro ND, Sheppard S, Smithells RW, Holzel H, Jones G. Temporal relations between maternal rubella and conge- nital defects. *Lancet* 1987;2:201–4.
38. Givens KT, Lee DA, Jones T, Ilstrup DM. Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 1993;77:358–63.

39. O'Neill JF. The ocular manifestations of congenital infection: a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:813–79.
40. LAHBIL D., SOULDI L., RAIS L., LAMARIH., EL KETTANI A., ZAGHLOUL K. LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DE LA RUBEOLE CONGENITALE: ASPECTS CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES *Service d'Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. Bull. Soc. belge Ophtalmol.*, 303, 13-20, 2007.
41. Radner M, Vergesslich KA, Weninger M, Eilenberger M, Ponhold W, Pollak A. Meconium peritonitis : a new finding in rubella syndrome : J Clin Ultrasound, 1993, 21 : 356-349.
42. Callen PW. Ultrasound in obstetric and gynaecology. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
43. ICENOGLE, Joseph and BELLINI, William. (2003). Measles and Rubella viruses. *Manual of Clinical Microbiology* 8th Edition, P 1396.
44. COORAY, S., WARRENER, L., JIN, L. (2006). Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella. *J.Clin.Virol.* 35(1):73-80
45. Haukenes G, Blom H. false positive rebella virus hemagglutination inhibition réaction ,occurrence and disclosure . *Med. Microbiol. Immunol*, 1975 ; 161,99-106.
46. BILLADEL, C . CHARRIER, F GOANVIC et AL.COURTIEU. apport de la technique immunoenzymatique ELISA à l'évolution du statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole . *médecine et maladie infectieuse - 1983-13 n° 6-311 à 315.*
47. Pierre Payement, Michel Trudal. *Manuel de techniques virologiques, centre de recherche en virologie*, 1989 Québec , Canada.

48. PICONE, O., GRANGEOT-KEROS, L. (2005). Rubéole et grossesse. EMC Gynécologie Obstétrique.
49. THOMAS, HI., MORGAN-CAPNER, P. (1991). Rubella Specific IgG1 avidity: a comparison of methods. J. Virol. Meth. 31:219-228.
50. HOFMANN, J., LIEBERT, UG. (2005). Significance of avidity and immunoblot analysis for rubella IgM positive samples in pregnant women. Journal of Virological Methods 130, 66-71.
51. THOMAS, HI., MORGAN-CAPNER, P., ENDERS, G., O'SHEA, S., CALDICOTT, D., BEST, JM. (1992). Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella. J. Virol. Meth. 39: 149-155.
52. COOPER, L.Z., PREBLUD, S.R., ALFORD, JR C.A. (1995). Rubella In: Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. Remington J.S and Klein J.O (Eds) WB Saunders Company, pp.268-311. Rev. Inf. .Dis. Suppl 1, S2-S10 1985
53. HEDMAN, K., LAPPALAINEN, M., SODERLUND, M., HEDMAN, L. (1993). Avidity of IgG in serodiagnosis of infectious diseases. Rev Med Microbiol; 4:123–9.
54. Denoyel GA, Gaspar A, Peyramond D, Dumont M. Prolonged excretion of rubella antibody in two pregnant women. Lancet 1982; 2:241.
55. Grangeot-Keros L, Nicolas JC, Bricout F, Pillot J. Rubella reinfection and the fetus. *N Engl J Med* 1985;313:1547.
56. Morgan-Capner P, Tedder RS, Mace JE. Rubella specific IgM reactivity in sera from cases of infectious mononucleosis. JHyg (Lond) 1983;90:407–13.
57. Kurtz JB, Anderson MJ. Cross-reactions in rubella and parvovirus specific IgM tests. Lancet 1985;2:1356.
58. Grangeot-Keros L. L'avidité des IgG: implications en infectiologie. IBS 2001;16:87–91.

59. Mace M, Cointe D, Six C, Levy-Bruhl D, Parent du Chatelet I, Ingrand D, et al. Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4818–20.
60. BEST, JM. (1991). Rubella vaccines: past, present and future. *Epidemiol Infect.* 107p.17 -30.
61. BAKSHI, Saroj., COOPER., S. L.Z. (1990). Pediatric vaccination: Update. Rubella and mumps vaccines. *Pediat Clin N Amer*, 37, p.651-668.
62. VACCINE SAFETY COMMITTEE, INSTITUTE OF MEDECINE. (1991). Adverse effects of Pertussis and rubella vaccines, Washington, D.C, National academy Press. Vaccine.
63. O'SHEA, S., BEST, JM., BANATVALA, JE. (1983). Viraemia, virus excretion and antibody responses after challenge to volunteers with low levels of antibody to rubella virus. *Infect Dis*, 148, p.639-647.
64. CUSI, MG., VALENSIN, PE., CELLESI, C. (1993). Possibility of reinfection after immunization with RA27/3 live attenuated rubella virus. *Arch. Virol.* 129(1-4):337-40.
65. MILLER, E., WRIGHT, PA., VURDIEN, JE., WHITE, JM., JONES, G., MILLER, BH., TOOKEY, PA., PECKHAM, CS. (1991). Rubella surveillance to December 1990: a joint report from the PHLS and National Congenital Rubella Surveillance Programme. *CDR (Lond. Engl. Rev)*. Mar 29; 1(4):R33-7.
66. BAKSHI, Saroj., COOPER., S. L.Z. (1990). Pediatric vaccination: Update. Rubella and mumps vaccines. *Pediat Clin N Amer*, 37, p.651-668.
67. MORGAN-CAPNER, P. (1989). Diagnosing rubella May be difficult in patients without symptoms. *Br Med J*, 299, p. 338-339.

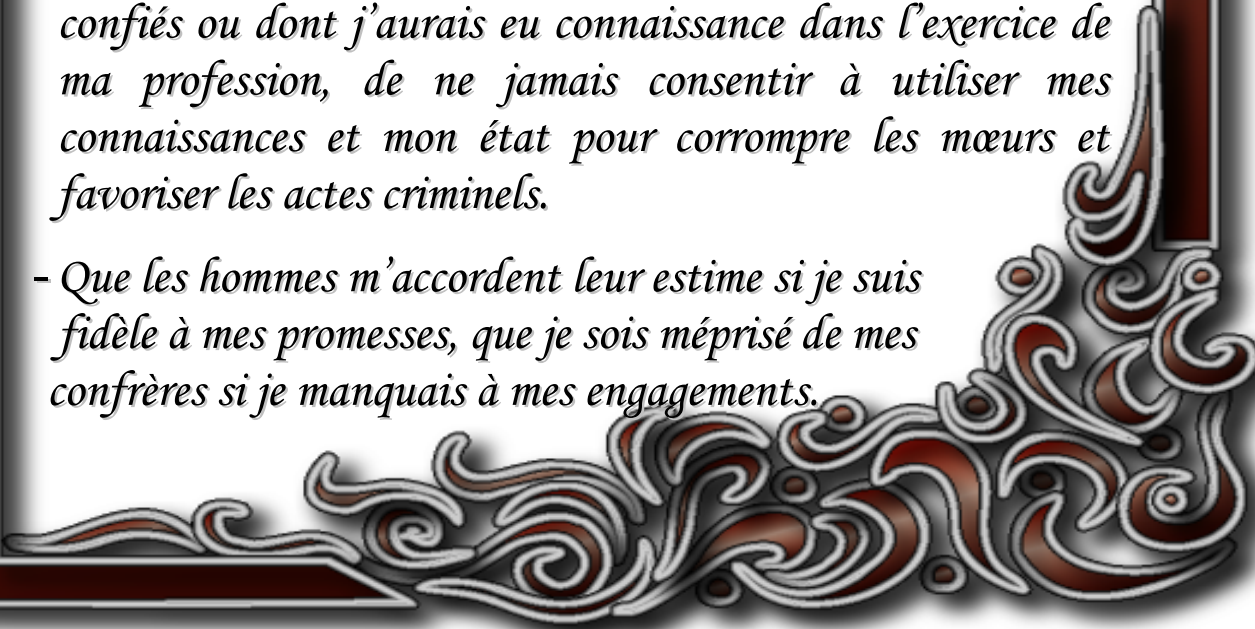
68. PNI. Service de la Protection de la Santé de l'Enfant.(2005) / Division de la Santé Maternelle et Infantile / Direction de la Population.
69. Centre for Disease Control and Prevention. (1985). Current Trends Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome, United States MMWR, February 08, / 34(5); 65-6.
70. COTE, TR., SIVERTSON, D., HORAN, JM., LINDEGREN, ML., DWYER, DM. (1993). Evaluation of a two-dose measles mumps and rubella vaccination schedule in a cohort of college athlete. *Publ Health Rep*, 108, p. 431-435.
71. EVANS, MR. (1995). Children who miss immunization: implications for eliminating measles. *BMJ*. May 27; 310(6991):1367-8
72. ROSENTHAL, S and CHEN, R. (1995). The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*. 85(12):1706-9.
73. Centers for Disease Control. Rubella vaccination during pregnancy, United States, 1971-1988. *MMWR* 1989;36:457– 61
74. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet* 2004; 130A:52–4.
75. BEP®2000advance system. www.medical.siemens.com
76. Enzygnost® anti-rubella-virus/IgG RUB/IgG. Manuel d'utilisation en français
77. AJ Vyse, BJ Cohen and ME Ramsay. A comparison of oral fluid collection devices for use in the surveillance of virus diseases in children. *Public Health* (2001) 115, 201—207
78. A. DEWILDE, N. JOSIENGILLE, L. BOCKET et P. WATTRE. Valeur d'une nouvelle méthode ELISA de détermination en un point des IgG anti-rubéole dans l'appréciation du statut immunitaire. *Méd Mal Infect.* 1994 ; 24: 28 1-3

79. BUIMOVICI-KLEIN E., O' BEIRNE A.J., MILLIAN S.J. et al - Low level rubella immunity detected by ELISA and specific lymphocyte transformation. Arch Virol. 1980 66: 321-7.
80. KLEEMAN K.T., KIEFER D.J., HALBERT S.P. - Rubella antibodies detected by several commercial immunoassays in hemagglutination inhibition-negative sera. J Clin Microbiol. 1983; 18: 1131-7
81. Hasna FTAH. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Séroprévalence de la toxoplasmose et de la rubéole chez la femme enceinte dans la ville de salé. 2004 N°73
82. Hannachi N, Marzouk M, Je Harrabi, Un Ferjani, Ksouri Z, Ghannem H, Khairi H, Hidar S, Boukadida J. La séroprévalence du virus de la rubéole, le virus varicelle-zona, cytomégalo virus et le parvovirus B19 chez les femmes enceintes dans la région de Sousse, Tunisie. Laboratoire de microbiologie-immunologie, unité de Recherche «Caractérisation Génomique des agents infectieux UR02SP13», avenue Ibn-Jazzar, 4000, Sousse, Tunisie, nhannachi@lycos.com. Epub 2011 Jan 17.
83. E. Pehlivan, , L. Karaoglu, , M. Ozen, G. Gunes, M.S. Tekerekoglu, M.F. Genca, M. Egria and C. Ercana Rubella seroprevalence in an unvaccinated pregnant population in alanya, Turkey Volume 121, Issue 6, June 2007, Pages 462-468
84. Najwa Jarourine, Wail A. Hayajneh, , Adel Balbeesi, Haidar Ootomune, Abdullah Al-Shurman, et Sa'ad Kharabsheh, La séroprévalence de la rubéole chez les femmes jordaniennes en âge de procréer Volume 25, Numéro 18, 4 mai 2007, Pages 3615-3618
85. Cutts FT, R. S., Diaz-Ortega JL, Samuel R. (1997). "Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: burden of disease from CRS." Bull WHO 75.

86. Cutts FT, A. A., Messele T, Dejene A, Enquselassie F, Nigatu W, and e. al. (2000). ".1. Sero-epidemiology of rubella in the urban population of Addis Ababa, Ethiopia." *epidemiol infect* 124: 467-79.
87. OMS. (1998). La rubéole menace encore et toujours mères et enfants. CVI Forum.
88. Edmunds WJ, V. D. H. O., Eerola M, Gay NJ. (2000). "Modelling rubella in Europe." *Epidemiol Infect* 125: 617-34.
89. Ministère de la santé Maroc guide de vaccination 2008.
90. Liliane Grangeot-Keros. Virologie. Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la rubéole. *Revue française des laboratoires*. Mars 2005, N°371
91. Graham A Tipples, Rasool Hamkar, Talat Mohktari-Azad, Michael Gray Jennifer Ball, Carol Head, Samuel Ratnam Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *Journal of Clinical Virology* 30 (2004) 233–238
92. Miller CL, Miller E, Waight PA. Rubella susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy. *British medical journal*, 1987, 294: 1277—1278.
93. Orenstein WA et al. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1984, 251(15): 1988-1994.
94. Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M, Delage G, Carsley J, Marchand S. Evaluation of rubella screening in pregnant women. *CMAJ* 1998;159(9):1091-7. Abstract available: www.cma.ca/cmaj/vol-159/issue-9/1091.htm
95. Jacqueline Gassier, Colette de saint-sauveur. Le guide de la puéricultrice. Elsevier Masson, 2007, 1145 page

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

الانتشار المصلي لداء الحصبة الألمانية عند النساء الحوامل

"دراسة تحليلية استطلاعية في مطحة الفيروسات في
المستشفى العسكري بالرباط"

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : حسني زينب لعميري رحال
المزودة في 1 غشت 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الحصبة الألمانية ، النساء الحوامل ، الانتشار المصلي ، الحماية..

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : محمد دحايني

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد : سعد مراني

أستاذ مبرز في علم الفيروسات

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

السيد : منصف رابحي

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد : أعومار أكادر

أستاذ مبرز في طب الأطفال