RUBEOLE, PARVOVIRUS B19, PAPILLOMAVIRUS

I- Virus de la rubéole

Généralités

- Risque de rubéole congénitale +++
- Virus à **ARN**, capside icosaédrique, enveloppé, famille des *Togaviridae*
- S'inactive vite dans les selles, ne se transmet pas à distance
- **Transmission : contacts interhumains directs**, respiratoires
- **Période de contagiosité : 5 à 8J avant et après le début de l'éruption**
- Prédominance au printemps

Clinique

■ **Primo-infection :**

- Primo-infection rubéolique : virus inhalé → multiplication dans les voies respiratoires → diffusion → **virémie**
- **Éruption apparait au terme d'une incubation de 16J** (éruption probablement dû à l'action des immuns complexes virus-anticorps sur les capillaires sanguins)
- **Éruption rubéoliforme** : éruption débutant sur le visage : petites macules, rose pâle durant 3J
- **Syndrome infectieux** : adénopathies (apparition avant l'éruption), cervicales postérieures (avec arthralgies chez l'adulte)
- **Éruption rubéoliforme n'est pas synonyme de rubéole** !

→ Rubéole donne parfois des éruptions intenses, morbilliformes, scarlatiniformes, ou purpurique
→ Dans la primo-infection, l'éruption est inconstante
→ La moitié des éruptions rubéoliforme « typique » est dû à d'autres virus : adénovirus, entérovirus…

- Le diagnostic n'est donc pas clinique (à évoquer devant toute éruption maculopapuleuse chez une femme enceinte non vacciné, ou dans son entourage)
- **Diagnostic = sérologie (cinétique des Ac est à connaitre)**

→ Ac détectables après 21J après le contage :

- ➢ Apparition d'Ac antirubéoliques de type IgM (persistent que 4 à 8 semaines après l'éruption)
- ➢ Apparition d'anticorps antirubéoliques de type IgG (faible avidité IgG/Ac)
- ➢ IgG persistent des années après l'infection aiguë (forte avidité)

■ **Réinfection rubéolique :**

- Réinfection possible si titre d'Ac rubéoliques est insuffisant
- Mais infection se limite à la porte d'entrée respi → donc pas de virémie → pas d'éruption → pas de rubéole congénitale
- **La réinfection rubéolique est donc une infection localisée asymptomatique**
- **Réponse des Ac :** pas d'IgM, augmentation des IgG

■ **Rubéole congénitale :**

- **Très faible en France ++**
- **Seule la primo-infection qui s'accompagne d'une virémie présente un risque de rubéole congénitale. Le risque de malformation varie selon l'âge gestationnel lors de l'infection : il est estimé à 85% pour un âge gestationnel de 5 à 8 semaines, 52% entre 9 et 12 semaines, 16% entre 13 et 20 semaines, et nul au-delà**
- **2 grandes conséquences :**

- ➢ **Embryopathie :** malformations de l'œil, de l'oreille, et du cœur (persistance du canal artériel, et sténose de l'artère pulmonaire)
- ➢ **Fœtopathie :** hypotrophie, hépatite avec ictère, purpura thrombopénique, pneumonie, bandes claires métaphysaires à la radio des os longs

Diagnostic

- **Diagnostic indirect +++ : détection des Ac rubéoliques (sérodiagnostic)**
- Diagnostic direct par RT-PCR possible (dans le cadre du diagnostic des infections congénitales)
- **Étant donné la couverture vaccinale + rareté des infections rubéoliques durant la grossesse, la sérologie rubéole est le + souvent demandée dans un cadre systématique (et légal) pour connaître le statut immunitaire d'une femme en âge de procréer vis-à-vis de la rubéole, et non pour faire le diagnostic d'une infection aiguë. La distinction entre les 2 objectifs est fondamentale et va déterminer les paramètres à rechercher et l'interprétation des résultats +++**

- **Sérologie de la rubéole pratiquée dans le cadre de la recherche d'une immunité :**
  - Détermination du statut immunitaire a pour but de savoir si le sujet a été infecté par le virus de la rubéole (à faire en dehors de la grossesse)
  - **Dépistage des Ac antirubéoliques = obligatoire** (sauf si immunité déjà acquise)
  - Détermination du statut immunitaire par recherche des **IgG antirubéoliques**
  - **Un résultat supérieur au seuil de positivité de la technique (10-15 UI-mL) doit être considérée comme le témoin d'une immunité**
  - Faible taux d'Ac → pas de vaccination ni de nouvelle sérologie (pas de lien entre quantité et protection) → doit être considéré comme le témoin d'une immunité)
  - Si titre élevé → pas de recherche d'IgM
  - Si absence d'immunité → vaccination
  - Chez femme enceinte, absence d'immunité → 2e sérologie vers la 20e semaine pour vérifier qu'il n'y a pas eu de séroconversion → vaccination à faire en post-partum (avant sortie de la maternité)

- **Diagnostic d'une infection pendant la grossesse :**
  - Contexte clinique évocateur
  - Découverte en l'absence de vaccination d'une sérologie positive
  - Découverte d'anomalies échographiques évocatrices

→ **Avant tout examen, il est indispensable de s'assurer de l'absence de vaccination ou de résultats antérieurs de sérologie ++**

- **Si contage récent (<15J), il faut immédiatement faire un prélèvement de sang pour rechercher des IgG** (si IgG pos = immunité antérieure, si nég = 2e prélèvement à faire 3 à 4 S après la date du contage (si pos alors primo-infection, confirmation en détectant IgM spécifiques)
- **Si contage ancien (>15J) ou de signes cliniques pouvant évoquer une rubéole, on recherche d'emblée de façon conjointe les IgG et IgM antirubéoliques** (si IgG présent + IgM = primo-infection, absence permet d'exclure primo-infection)

- **Attention difficultés :**
  - Sérologie peut être détectée tardivement (à une date où les IgM ne sont plus détectables)
  - IgM antirubéoliques peuvent être détectées en dehors de toute infection.

En cas de difficultés d'interprétation, une mesure de l'avidité des IgG antirubéoliques peut être nécessaire, un index d'avidité faible (<30%) étant en faveur d'une infection récente, index élevé (>70%) en faveur d'une infection ancienne

  - Si primo-infection au cours des 4 premiers mois de grossesse, diagnostic anténatal de l'infection fœtale peut être réalisé → au moins 6S après infection, de préférence à partir de la 22e semaine d'aménorrhée.

Vaccin

- **Vaccin vivant atténué**
- **Contre indiqué chez femme enceinte et IMND**
- **Vaccin ROR est obligatoire chez l'enfant depuis 2018**
- **Schéma vaccinal :**
  - Nourrisson : ROR à l'âge de 12 mois, puis seconde dose entre 16 et 18 mois
  - **Personnes > 1980**, et âgée de + de 18 mois : rattrapage

POINTS A RETENIR

- Le risque d'infection congénitale en cas de primo-infection en début de grossesse
  - Embryopathie touchant œil oreille et cœur
- Les caractéristiques de la primoinfection : incubation de 16 jours, infection généralisée avec virémie, éruption maculopapuleuse.
- La cinétique de la réponse anticorps lors de l'infection
- Les indications du diagnostic (sérologie)
- L'interprétation de la sérologie et la conduite à tenir chez une femme enceinte :
  - dans le cadre de la recherche d'une immunité
  - dans le cadre d'un contage rubéolique
  - dans le cadre d'une suspicion de primoinfection
- Le vaccin ROR et ses indications (vaccin vivant atténué donc contre indiqué chez la femme enceinte)

II- Parvorvirus B19 (VIRUS B19)

Généralités

- Famille des *Parvoviridae*
- Responsable de : **érythroblastopénies aiguës chez des patients ayant une anémie constitutionnelle, mégalérythème épidémique, polyarthrites, anasarque foeto-placentaire**
- Virus nu de petite taille, à capside icosaédrique, ADN simple brin qui code pour 2 PN de capside : VP1, VP2
- **Virus ne possède pas d'ADN polymérase, utilise l'enzyme cellulaire pour sa réplication et ne se multiplie donc que dans les cellules en division. Le Rc cellulaire est l'Ag érythrocytaire P**

→ Réplication possible que dans les précurseurs érythroïdes

- **L'antigène P est un facteur génétique de restriction de l'infection**
- Infection par petites épidémies, en fin d'hiver et début de printemps
- **Séroprévalence augmente avec l'âge**
- **Transmission : interhumaine directe +++, par voir respiratoire ; transmission sanguine est aussi possible (produits stables dérivés du sang → susceptibles de transmettre l'infection) ; transmission verticale possible**
- **En cas de primo-infection chez femme-enceinte non-immune, le passage transplacentaire du virus s'observe dans 30% des cas**

Physiopathologie

- Pénétration par voie respi → vers 6e et 8e J gagne la MO où **il se multiplie dans les érythroblastes**
- Multiplication virale induit une lyse des précurseurs érythroïdes → **virémie** (en grande quantité) → c'est durant cette phase que **le virus peut être transmis au fœtus** → 12e J = apparition de la réponse Ac
- Si IMND : infection chronique possible avec persistance du virus B19
- **Lyse des érythroblastes → sans traduction clinique chez le sujet sain**
- **Chez les patients atteints d'anémie hémolytique chronique constitutionnelle → anémie aiguë brutale : c'est la crise érythroblastopénique**
- **Réponse immunitaire est à l'origine des manifestations cliniques les + fréquentes →** dépôts de complexes immuns au niveau des cellules endothéliales ou synoviales : **éruption ou arthralgies**
- **Chez le fœtus : anémie → IC fonctionnelle → aggravée par myocardite → anasarque foeto-placentaire**

Clinique

- **Manifestations cliniques diverses : rares liés à la multiplication virale, fréquentes liés à la réponse immunitaire de l'hôte**

■ **Multiplication virale :**

- **Chez l'IMNC :** atteinte des érythroblastes n'a pas de traduction hématologique
- Chez les patients atteints d'anémie hémolytique chronique constitutionnelle : anémie aiguë brutale : c'est la crise érythroblastopénique
- **Chez les sujets IMND :** anémie chronique (thrombopénie et neutropénie possible)
- **Au cours de la grossesse :** 1e trimestre → avortement ; 2e trimestre → anasarque foeto-placentaire ; 3e trimestre → mort fœtale in utero
- **Virus B19 n'est jamais responsable de malformations**

■ **Réponse immunitaire :**

- **Manifestations cutanées : mégalérythème épidémique**
- **Manifestations articulaires : atteintes + fréquentes chez l'adulte et chez l'enfant → polyarthrite (guérit en 3S mais évolutions prolongées** possible)

Diagnostic

- Sérologie +++
- Autres circonstances cliniques peuvent nécessiter d'autres prélèvements
- **La sérologie suffit généralement au diagnostic d'infection par le virus B19**
- **IgM témoins d'une infection récente** : apparition à J10-J12 après infection, disparition après 2 à 3 mois (IgG apparaissent décalées de 2 à 3J par rapport aux IgM)
- **La détection du génome viral par PCR dans le sang (diagnostic direct) répond à des indications précises (infection aigue vue précocement, infection chronique, infection fœtale)**
- **Seule la détection de l'ADN viral dans le sang témoigne d'une infection active réplicative**

POINTS A RETENIR

- Virus du genre erythrovirus (tropisme pour les précurseurs érythroides)
- Multiplication dans les cellules en division car ne possède pas d'ADN polymérase virale (utilise l'ADN polymérase cellulaire)
- La physiopathologie de l'infection
- Les pathologies liées à la multiplication virale
  - Crise erythroblastopénique chez les sujets ayant une anémie hémolytique constitutionnelle
  - Atteinte fœtale (anasarque fœtoplacentaire)
- Les pathologies liées à la réponse immunitaire
  - Mégalérythème épidémique (éruption maculopapuleuse)
  - Atteintes articulaires
- Le diagnostic virologique

- **Indications et interprétation des examens virologiques :**
➢ Diagnostic d'une primo-infection chez le sujet IMNC
➢ Diagnostic d'une crise érythroblastopénique chez le sujet atteint d'anémie hémolytique chronique constitutionnelle
➢ Diagnostic d'une infection chronique chez l'IMND
➢ Diagnostic de l'infection materno-fœtale

Traitement

- **Pas de vaccin, ni de TTT**
- TTT symptomatique : transfusions pour anémie
- Ig humaines polyvalentes pour les sujets IMND

III- Les papillomavirus

Généralités

- Virus icosaédrique, ADN bicaténaire circulaire
- On trouve **des papillomavirus à l'origine de tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses malpighiennes chez l'homme = papillomes**
➢ **Verrues cutanées +++**
➢ **Condylomes ano-génitaux acuminés +++**
➢ **Condylomes plans génitaux +++** (condylomes plan externes « des organes génitaux externes », condylomes plans du col utérin → évolution possible vers cancer)
➢ Condylomes laryngés
- **Verrues = lésions cutanées VS condylomes = lésions des muqueuses** (acuminés ou « reliefs » et plans)
- **Multiplication dans les cellules épithéliales = épithéliotropes**
- « Brèche » cutané → virus inoculé aux cellules basales → multiplication, montent en surface → cellules en voie de kératinisation assurent le cycle viral complet → desquamation assure propagation du virus

- HPV = strictement humain
- **Contamination = par contact direct à travers des abrasions cutanées (verrues plantaires contractées au bord des piscines) ou bien par rapports sexuels**
- **Réinfection endogène à l'origine de : l'éclosion des lésions verruqueuses ou papillomateuses observée après transplantation d'organe et chez les IMND**
- **150 HPV différents (par leur séquence d'ADN) = génotype (chaque génotype est associé préférentiellement à une certaine catégorie de tumeur)**
  - HPV1 : verrues plantaires
  - HPV2 : verrues vulgaires
  - HPV3 : verrues planes
  - HPV4 : verrues palmaires
  - HPV6 et 11 : condylomes ano-génitaux ou condylomes laryngés
  - HPV16, 18, 31 : lésions dysplasiques précancéreuses du col utérin

- En fonction de leur potentiel risque oncogène, on distingue : HPV à haut risque, et HPV à bas risque
→ Cancers génitaux / cancers oropharyngées
- **HPV16 et 18 associés au cancer du col utérin**

HPV et cancer

- Transformation maligne : avec condylomes plans génitaux, papillomes laryngés, papillomes oraux
- Condylomes plans reconnaissables en colposcopie : **présence de koïlocytes**
- **Personnes atteintes du cancer du col de l'utérus → infectés par HPV-16 et 18 et le restent → ADN de ces virus est intégré dans le génome des cellules cancéreuses (alors qu'il est sous forme d'épisome libre dans les tumeurs bénignes)**
- ! Majorité des personnes infectés par HPV-16 et 18 ne développeront pas de cancer de l'utérus (autres facteurs entrent en compte) !

Diagnostic

- Frottis cervico-utérin
- Examen cytologique : révèle présence des koïlocytes
- Diagnostic virologique de HPV (si examen positif : examen cytologique nécessaire)

→ Dépistage HPV : techniques de détection de l'ADN viral avec génotypage complet / technique de détection des ARNm des oncogènes viraux

- Chez les femmes de 25 à 30 ans : dépistage par frottis (car risque de sur-diagnostic… → complications obstétricales ultérieures)
- Au-dessus de 65 ans : balek du dépistage, mamie est vieille

Traitement et vaccination

- Destruction des verrues et condylomes par électrocoagulation, cryothérapie, laser CO, exérèse chir…
- **Vaccination : vaccins recombinants utilisant des pseudo-particules virales**
- Vaccination recommandée : à toutes les filles et élargie à tous les garçons âgés de 11 à 14 ans (schéma 2 doses : M0 et M6), et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus (schéma 3 doses : M0, M2, M6)
- Aux hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (schéma 3 doses)
- Aux personnes IMND

! vaccination ne dispense pas du dépistage du cancer du col par réalisation de frottis !

POINTS A RETENIR

- Virus nus à ADN très résistants ; se répliquent dans les cellules épithéliales
- A l'origine de tumeurs bénignes de la peau (verrues) et des muqueuses (condylomes)
- Existence de nombreux génotypes dont certains ont un potentiel oncogène (HPV à haut risque)
- Association entre Infection chronique par HPV de haut risque (principalement HPV 16 et 18 dans 70% des cas) et cancer du col utérin
- ADN viral intégré dans le génome cellulaire dans les cellules cancéreuses
- Existence d'un vaccin (pseudo-particules virales) et indications de la vaccination élargie à toutes les filles et les garçons.