

PARVOVIRUS B19

DEFINITION

Le Parvovirus B19 fut successivement appelé SPLV (*Sérum Parvovirus-Like Virus*), HPV (*Human Parvovirus*), puis B19, initiales identifiant la poche de sang où il fut trouvé pour la première fois.

Il appartient à la famille des *Parvoviridae*, dont il est le seul membre pathogène pour l'homme, sous-famille des *Parvovirinae*, genre *Erythrovirus*, compte-tenu de son tropisme pour les précurseurs érythrocytaires.

A priori strictement humain, il est très résistant et se transmet par voie respiratoire et sanguine.

Deux types d'entités cliniques lui sont clairement associés : une forme éruptive appelée « mégalérythème épidémique » ou « 5^e maladie » chez l'enfant, et des manifestations articulaires chez l'adulte. Son tropisme pour les progéniteurs des cellules hématopoïétiques de la lignée rouge le rend responsable de crises de déglobulinisation chez le sujet porteur d'anémie chronique constitutionnelle, d'anémie chronique chez l'immunodéprimé et d'anasarque foeto-placentaire au cours de la grossesse.

Synonymes : Erythrovirus B19, agent du mégalérythème épidémique ou 5^e maladie.

BIOPATHOLOGIE

■ POUVOIR PATHOGENE

Il s'agit d'un virus nu d'environ 20 nm de diamètre (petite taille lui conférant son nom) contenant une molécule d'ADN simple brin, de polarité positive ou négative, enfermé dans une capsule icosaédrique. Son génome code pour un faible nombre de transcrits aboutissant :

- aux protéines structurales VP1 et VP2 qui sont capables d'auto-assemblage *in vitro* et entrent dans la composition de la capsid à 5 et 95 % respectivement ; ces deux protéines sont immunogènes et génèrent des anticorps spécifiques neutralisants. Une protection définitive est conférée lors de la première infection chez l'immunocompétent ;
- à la protéine non structurale NS1, protéine régulatrice pléiotropique, qui serait responsable en partie de la cytotoxicité du Parvovirus, notamment par apoptose des progéniteurs érythroïdes.

Le Parvovirus atteint ses cellules cibles par l'intermédiaire de son récepteur, l'antigène P de groupe sanguin qui est présent sur de nombreuses cellules hématopoïétiques (mégacaryocytes, plaquettes et

granulocytes) mais aussi sur les cellules pulmonaires, hépatiques, rénales, musculaires, endothéliales. Toutefois son cycle viral lytique n'a lieu que dans les progéniteurs médullaires érythroïdes (cellules permissives) alors que les cellules semi-permissives ne sont dégradées que par une toxicité secondaire liée à la protéine NS1 (ex : induction de thrombopénie lors de la primo-infection). Par ailleurs, les individus de phénotype « p » (dépourvus de l'antigène « P ») sont réfractaires à l'infection.

Le Parvovirus n'est pas cultivable sur des cellules classiques utilisées en diagnostic de routine.

Bien que la variabilité entre les isolats de Parvovirus soit très faible, un variant appelé V9 présentant plus de 10 % de divergence avec les autres isolats de B19 a été décrit.

■ EPIDEMIOLOGIE

Très résistant, le Parvovirus est ubiquitaire. Les infections évoluent par épidémies survenant en fin d'hiver et au début du printemps, la transmission se faisant par voie respiratoire, l'excrétion du virus par cette voie peut se faire jusqu'à 7 jours après l'apparition des symptômes. Au cours d'une épidémie, les sujets contacts non-immuns s'infectent dans 50 % des cas. La séroprévalence augmente avec l'âge : de 10 % entre 1 et 5 ans, elle passe à 40 % entre 20 et 30 ans, pour atteindre plus de 60 % après 50 ans. La primo-infection est plus courante chez l'enfant entre 5 et 10 ans mais n'est pas exceptionnelle chez le jeune adulte en particulier chez la femme en âge de procréer : il y a alors 25 à 30 % de risque de transmission verticale. Par ailleurs, la virémie étant forte (jusqu'à 10^{14} particules/ml de sérum), une contamination par voie sanguine est possible.

■ CLINIQUE

■ Infection chez l'individu sain

Primo-infection chez l'enfant : le mégalérythème épidémique

Encore appelé 5^e maladie, elle se traduit par l'apparition 18 jours après le contage, d'un rash maculo-papuleux souffleté qui commence au niveau du visage puis s'étend en 2 à 4 jours au tronc et aux extrémités. Cet exanthème est précédé par un syndrome infectieux banal (fièvre légère, malaise général, éventuellement rhinopharyngite). Ce rash disparaît en 5 à 9 jours. Toutefois, l'infection est inapparente dans 50 % des cas.

Primo-infection chez l'adulte : manifestations articulaires

La symptomatologie articulaire est présente dans 70 à 80 % des infections adultes contre seulement 10 % des infections infantiles. Elle est particulièrement fréquente chez les femmes. Les mains, les poignets, les chevilles, les genoux sont les plus touchés et les douleurs disparaissent en 2 à 3 semaines, bien que, chez l'adulte, l'évolution soit souvent prolongée, pouvant persister plusieurs mois, voire dans certains cas, plusieurs années, avec des poussées récidivantes. Ces manifestations peuvent être totalement isolées ou bien accompagnées

d'éruptions érythémateuses ou vésiculeuses, ou encore précédées de troubles divers, parfois gastro-intestinaux.

■ Érythroblastopénie aiguë chez le sujet porteur d'une anémie hémolytique constitutionnelle

Dans un contexte de drépanocytose, de sphérocytose héréditaire, de thalassémie ou encore de déficit en pyruvate kinase, l'infection par le Parvovirus entraîne une crise érythroblastopénique transitoire se manifestant par une anémie brutale et profonde pouvant nécessiter une transfusion de concentrés globulaires. Chez le sujet sain, on observe une réticulopénie sans anémie, du fait de la longévité importante des hématies (120 jours), mais les anémies hémolytiques ou les carences martiales peuvent également être aggravées par une primo-infection.

■ Anémie chronique chez l'immunodéprimé

Elle peut survenir au décours d'une infection par le Parvovirus chez des patients immunodéficients de manière congénitale ou acquise (en particulier les sujets VIH +), chez des patients greffés de moelle, ou leucémiques traités par chimiothérapie. La réponse humorale étant alors incapable de maîtriser l'infection, la virémie chronique peut être responsable d'une érythroblastopénie profonde et durable, voire d'une aplasie médullaire étant donné la toxicité du virus sur les autres lignées. Cette complication peut être traitée par injection d'immunoglobulines polyvalentes humaines au titre de 0,4 g/Kg pendant 5 jours, éventuellement en plusieurs cures (2 à 3).

■ Infection materno-fœtale

La primo-infection maternelle est responsable dans 10 % des cas environ, d'avortement, de mort fœtale ou d'anasarque foeto-placentaire. Le fœtus est particulièrement sensible au virus car son hématopoïèse est très active, et la durée de vie de ses érythrocytes, très courte (45 à 70 jours). L'anasarque se produit classiquement au cours du deuxième trimestre, l'absence de cas après 27 semaines d'aménorrhée pouvant être due à une multiplication moins intense des cellules souches ; l'infection plus précoce provoquerait plus souvent un avortement spontané. Les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue de l'anasarque sont partiellement connus : l'anémie fœtale, souvent sévère, peut causer une insuffisance cardiaque congestive se traduisant par un œdème généralisé. Une atteinte virale directe du myocarde peut contribuer également à la défaillance cardiaque. L'atteinte fœtale est découverte généralement lors d'une échographie systématique, les signes d'anasarque apparaissant entre 3 et 12 semaines après l'infection maternelle. Il convient de suivre la persistance et l'aggravation de l'anasarque qui posera l'indication de la cordocentèse en vue d'une exsanguino-transfusion car l'anasarque peut régresser de façon spontanée dans 10 % des cas. Le Parvovirus n'est pas tératogène par ailleurs.

■ Autres manifestations cliniques

Le Parvovirus a été occasionnellement reconnu responsable de myocardite, purpura vasculaire, purpura thrombopénique immunologique, syndrome de Guillain-Barré... ; son implication dans l'hépatite fulminante de l'enfant est encore incertaine.

Il semble que le Parvovirus puisse être responsable, de façon exceptionnelle, de pathologies chroniques (polyarthrites, anémies) en dehors d'un contexte d'immunodépression, qui seraient en rapport avec une persistance/latence du virus B19 et sa réactivation.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

- Affirmer l'implication du Parvovirus au cours d'un tableau compatible avec une primo-infection chez l'immunocompétent.
- Déterminer la responsabilité du virus dans la survenue d'anémies aiguës ou chroniques dans des contextes particuliers (anémie constitutionnelle, immunodépression).
- Poser le diagnostic d'infection fœtale devant la survenue d'une primo-infection maternelle ou d'anomalies échographiques chez le fœtus.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

■ Diagnostic sérologique

Sérum, échantillon de sang fœtal, liquide amniotique ou liquide d'ascite fœtal.

■ Diagnostic direct par PCR

Sang EDTA à la phase virémique, moelle osseuse, liquide amniotique ou liquide d'ascite fœtal.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

La sérologie constitue le pivot du diagnostic virologique. Les techniques utilisées sont l'immunofluorescence mais surtout l'ELISA, utilisant un antigène purifié ou, plus souvent, des protéines recombinantes produites par Baculovirus (protéines structurales VP1 et/ou VP2, cibles des anticorps neutralisants). On recherche la présence d'IgM qui apparaissent quelques jours avant l'exanthème (12 à 14 jours après le contage) et qui persistent en moyenne 2 à 4 mois, voire plus. L'apparition des IgG est différée d'environ une semaine par rapport aux IgM ; elles persistent toute la vie chez l'immunocompétent.

Dans le contexte d'une érythroblastopénie aiguë, la

mise en évidence d'IgM permet de confirmer le diagnostic ; cependant, dans les premiers jours d'une crise de déglobulinisation, les IgM peuvent être encore non détectables ; on renouvellera donc le prélèvement 8 à 10 jours plus tard pour contrôler la sérologie ou bien on procédera à une recherche du génome par biologie moléculaire.

Dans le contexte d'une anémie chronique chez l'immunodéprimé, la mise en évidence des IgM peut faire défaut du fait de l'ancienneté de la séroconversion et du terrain ; il est donc licite de rechercher le génome viral par PCR dans la moelle osseuse ou bien le sang.

■ DIAGNOSTIC DIRECT

La détection du génome de Parvovirus par PCR est la seule technique de diagnostic direct utilisable en routine puisque la culture du Parvovirus n'est possible que sur cellules primaires de moelle osseuse, foie fœtal ou sang de cordon.

■ CAS PARTICULIER DU DIAGNOSTIC ANTENATAL

Il doit être pratiqué sous la responsabilité d'un biologiste agréé.

Il nécessite d'associer la PCR et les tests sérologiques ; en effet, la présence d'IgM dans le sang maternel ne présage pas de la transmission du virus au fœtus. Par ailleurs, l'absence d'IgM maternelles ne permet pas d'exclure avec certitude l'infection du fœtus puisqu'un délai important (3 à 12 semaines) entre la symptomatologie maternelle et les signes échographiques fœtaux peut laisser le temps aux IgM de disparaître. En revanche, la séronégativité de la mère permet d'exclure le diagnostic.

Les études porteront donc sur :

- la recherche d'anticorps dans le sang maternel et conjointement dans le sang fœtal (dans lequel la présence d'IgM n'est retrouvée que dans 50 % des cas d'infections fœtales) ;
- La recherche du génome du Parvovirus par PCR sur liquide amniotique ou liquide d'ascite fœtal conjointement au sang fœtal, dont la mesure de l'hémoglobine posera l'indication de transfusion *in utero* (seuil couramment admis : 8 g/dl). Dans ces conditions, la PCR a une spécificité de 100 % et une sensibilité proche de 90 %.

PREVENTION ET TRAITEMENT

Il n'existe pas de vaccin ni de traitement antiviral spécifique à ce jour.

Dans le cas des patients souffrant d'hémolyse chronique, la primo-infection à Parvovirus peut justifier une transfusion en urgence de concentrés globulaires. L'injection de gamma-globulines polyvalentes peut dans certains cas contribuer au contrôle de la crise de déglobulinisation.

Les infections chroniques de l'immunodéprimé sont traitées par l'injection de gammaglobulines polyvalentes.

Devant la rareté des complications fœtales après primo-infection maternelle, le dépistage sérologique systématique au cours de la grossesse ne paraît pas justifié. Lors d'une notion de contagion chez la femme enceinte, il faut rapidement vérifier son statut immunitaire ; en l'absence d'IgG spécifiques, les injections de gammaglobulines standards pourraient être efficaces, mais aucune étude spécifique n'a été menée pendant la grossesse. Si la mère est séronégative, le contrôle de la sérologie doit être effectué 15 jours plus tard (que la femme ait reçu ou non des gamma-globulines) : dans le cas d'une apparition d'IgM, une surveillance échographique rapprochée (tous les 8 à 15 jours) aura lieu jusqu'à la 28^e semaine d'aménorrhée au moins, les prélèvements invasifs n'étant pratiqués qu'en cas d'apparition d'une anasarque. Si les IgM anti-Parvovirus restent absentes, il n'y aura pas de surveillance particulière.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Morinet F., *Le Parvovirus B19*, Virologie Médicale, Mamette A., Presses Universitaires de Lyon, collection Azay, 2002; p 453-457.
- Pellegrin B., Morinet F., *Parvovirus B19: aspects virologique, clinique et diagnostique*, Feuillet de Biologie, 2001; 42: 27-36.
- Société française de microbiologie, *Erythrovirus B19*. In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :689-91.