

Parvovirus B19

Le parvovirus B19, agent du mégalérythème épidémique (ou cinquième maladie), a été découvert de façon fortuite en 1975 par Cossart *et al.* chez des donneurs de sang asymptomatiques. Responsable d'infections bénignes de l'enfant ou de l'adulte, il est à l'origine d'infections fœtales graves en raison de son tropisme pour les précurseurs de la lignée érythrocytaire.

Agent causal

Il appartient à la famille des *Parvoviridae*, à la sous-famille des *Parvovirinae* et au genre *Erythrovirus*, dont il est le seul membre contaminant l'homme. C'est un virus de petite taille (20 à 25 nm), non enveloppé. La capside icosaédrique est constituée de deux protéines VP1 (83 kDa) et VP2 (58 kDa). La particule virale renferme un ADN monocaténaire de 5 596 bases de polarité positive ou négative. Ses extrémités 5' et 3', constituées de 383 nucléotides, sont recourbées en épingle à cheveux et sont autohybridées en raison de la présence de séquences répétées inversées. Ces palindromes ont leurs séquences nucléotidiques pratiquement identiques et sont indispensables pour la transcription, la réplication et l'encapsidation virale. Le génome code pour cinq protéines de fonctions distinctes : la protéine non structurale NS1 indispensable à la régulation de la réplication virale et cytotoxique, les protéines structurales VP1, VP2 (protéine majoritaire 96 % de la capside) et les protéines 7,5 et 11 kDa.

Des variants ont été récemment isolés, qui possèdent 10 % de divergence avec la souche « initiale » : les souches V9, A6 et K71.

Physiopathologie

Le cycle réplcatif du virus s'effectue au sein des précurseurs érythroblastiques en phase S du cycle cellulaire. Après fixation par l'intermédiaire de l'antigène P (globoside) et pénétration du virus dans la cellule, l'ADN est transporté et décapsidé dans le noyau où a lieu la réplication virale. L'ADN génomique est converti par l'ADN polymérase cellulaire en une forme à double brin covalente. L'ARN polymérase cellulaire assure la transcription des gènes viraux et la synthèse des cinq protéines. La protéine NS1 néosynthétisée est transportée dans le noyau, où elle augmente la transcription et la réplication. Les protéines de structure VP1 et VP2 s'assemblent en procapsides et migrent dans le noyau, où elles internalisent les génomes viraux. L'infection virale débouche sur un processus apoptotique.

Le récepteur du parvovirus B19, l'antigène P, est exprimé sur les érythrocytes et leurs précurseurs médullaires, mais aussi à la surface des cellules synoviales, des trophoblastes, des tissus interstitiels du placenta, des myocytes, des cellules endothéliales, des cellules hépatiques, des plaquettes et des granulocytes. Cependant, *in vivo*, les cellules cibles sont essentiellement les érythroblastes, dans lesquels l'infection est lytique. Cela conduit à penser que si l'antigène P est nécessaire à la fixation du virus à la surface cellulaire, il n'est pas suffisant pour permettre la pénétration virale dans la cellule et qu'un cofacteur pourrait exister.

Après la multiplication du virus dans le rhinopharynx, survient une première virémie (5 à 7 jours après le contage) pendant laquelle le virus gagne les cellules cibles, les précurseurs érythroïdes. L'infection de ces cellules est à l'origine d'une virémie secondaire (soit 14 à 20 jours après le contage). Parallèlement, des anticorps spécifiques sont produits dans le sang. La formation de complexes immuns circulants qui se déposent au niveau du tissu cutané et des articulations est à l'origine des signes cliniques.

Épidémiologie

Le parvovirus B19 est un virus ubiquitaire transmis essentiellement par voie respiratoire. Il sévit à l'état endémique, mais de petites épidémies surviennent tous les 3 ou 4 ans, à la fin de l'hiver et au début du printemps. La séroprévalence augmente avec l'âge : elle est d'environ 10 % avant 5 ans, 40 % entre 20 et 30 ans et de plus de 70 % après 60 ans.

La transmission par transfusion sanguine est rare ; elle est possible aussi par toxicomanie et tatouage.

Chez la femme enceinte, lors de la primo-infection, le virus B19 peut se transmettre de la mère au fœtus. Environ 40 % des femmes ne sont pas immunisées et le passage transplacentaire survient dans 25 à 30 % des cas. L'estimation de la mortalité chez les fœtus infectés varie de 2 à 9 %.

La contamination des femmes pendant la grossesse est de 1 à 13 % respectivement en dehors de ou durant une période épidémique.

Clinique

La plupart des infections à parvovirus B19 sont asymptomatiques. Les manifestations cliniques de l'infection dépendent de l'équilibre entre réplication virale et réponse immune du patient.

— Mégalérythème épidémique

La primo-infection est responsable du mégalérythème épidémique ou cinquième maladie éruptive. Elle se tra-

duit 18 jours après le contage par un rash maculopapuleux débutant sur les joues « en paires de claques » puis gagnant le cou et le thorax. Elle dure environ 1 semaine et s'accompagne parfois de fièvre et d'une rhinopharyngite. L'évolution est bénigne. Des arthralgies surviennent chez 10 % des enfants et chez 20 à 30 % des adultes, principalement chez la femme. Elles peuvent persister de plusieurs semaines à quelques mois. Certaines peuvent devenir chroniques et sont alors associées à la présence chez les patients de l'HLA-DR4.

— Crises érythroblastopéniques

Chez les patients porteurs d'une maladie génétique fragilisant les hématies (thalassémie, sphérocytose, drépanocytose, déficit en pyruvate kinase, en G6PD), l'infection se manifeste sous la forme d'une crise érythroblastopénique, d'anémie, de réticulopénie, d'un rash cutané et de symptômes gastrointestinaux et respiratoires.

— Patients immunodéprimés

L'absence de réponse immunitaire humorale permet une multiplication virale et une virémie chronique et active s'installe. Elle se manifeste par une érythroblastopénie profonde. Cette situation s'observe chez les patients atteints d'hémopathies touchant les lymphocytes B, les greffés de moelle osseuse, les patients ayant reçu une greffe d'organe et traités par immunosuppresseurs, en cas de leucémie sous chimiothérapie et en cas d'immunodéficience congénitale ou acquise (sida).

— Infection fœtale

Le système hématopoïétique du fœtus est très sensible à l'infection par le parvovirus B19. En effet, d'une part le fœtus ne peut pas éliminer le virus du fait de l'immaturité de son système immunitaire, d'autre part il possède de nombreux précurseurs érythroblastiques présents dans plusieurs tissus. L'infection transplacentaire induit une anémie, une insuffisance cardiaque et une hypoxie responsable de l'anasarque fœtoplacentaire. Sans transfusion intra-utérine, la mort fœtale intervient dans 80 % des cas. Elle se produit classiquement au cours du deuxième trimestre de la grossesse. L'infection plus précoce provoquerait un avortement spontané. Les atteintes du troisième trimestre sont rares. La période d'incubation est plus longue pour le fœtus et une séroconversion chez la mère nécessite une surveillance échographique pendant une période de 12 semaines. Le parvovirus B19 n'induit pas *a priori* de malformations fœtales.

Les infections périnatales associées à une éruption, une thrombopénie sont de bon pronostic en l'absence d'atteinte du myocarde.

Traitement

La primo-infection du sujet immunocompétent ne nécessite en général aucun traitement spécifique. Chez les patients souffrant d'hémolyse chronique, la transfusion de concentrés globulaires et l'injection d'immunoglobulines polyvalentes peuvent être justifiées.

Les infections chroniques de l'immunodéprimé doivent être traitées par injection d'immunoglobulines polyvalentes.

L'infection materno-fœtale par le parvovirus B19 nécessite une exsanguino-transfusion en cas d'anémie fœtale.

Diagnostic biologique

— Culture cellulaire

Elle est possible sur des cellules fraîches de moelle humaine enrichie en éléments érythroblastiques, sur des cellules de foie fœtal additionnées d'érythropoïétine et sur du sang de cordon. Il ne se multiplie pas de façon satisfaisante sur les lignées cellulaires d'utilisation courante : l'isolement du parvovirus B19 par culture est réservé à des laboratoires spécialisés.

— Microscopie électronique

Elle permet la mise en évidence des particules virales dans les sécrétions respiratoires, le sérum ou les tissus, mais cette technique n'est pas utilisée en routine.

— Techniques de biologie moléculaire

Elles permettent de détecter la présence d'ADN viral : l'hybridation en dot-blot sur sérum, l'hybridation *in situ* sur tissus et surtout la PCR. La PCR est couramment utilisée sur sérum, tissus, sérum fœtal, liquide d'ascite ou liquide amniotique, avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de près de 90 %.

Une étude effectuée chez 14 sujets présentant une infection aiguë à B19 a montré qu'au cours de l'infection naturelle, la recherche d'ADN viral par PCR reste positive pendant 2 à 3 mois dans 50 % des cas, pendant 4 à 6 mois dans 43 % des cas, et qu'un patient évoluant sur le mode chronique gardait une virémie détectable pendant plus de 12 mois.

— Diagnostic sérologique

Il permet de rechercher les anticorps de type IgM et IgG par différentes techniques :

- l'immunofluorescence indirecte utilise comme anti-gène soit des particules virales de parvovirus B19 purifiées à partir d'un sérum de sujet infecté, soit des cellules infectées par un baculovirus exprimant VP1 ;
- l'immunoenzymologie est réalisée à l'aide d'un anti-gène global purifié ou avec des protéines recombinantes VP1 ou VP2. Ces protéines virales peuvent être produites soit dans des cellules d'insectes infectées par un baculovirus, soit par des bactéries modifiées (*E. coli*). Les protéines VP2 produites dans le premier cas s'autoassemblent en capsides vides et simulent les épitopes conformationnels du B19. En revanche, les protéines exprimées par *E. coli* sont linéaires et poseraient davantage de problèmes de spécificité. La recherche des IgG s'effectue en EIA indirect, tandis que celle des IgM se fait par immunocapture.

Les IgM anti-VP1/VP2 apparaissent 10 à 14 jours après le début de l'infection et persistent 3 à 4 mois. Les IgG sont détectées 1 semaine après les IgM et sont dirigées d'abord contre VP2 puis, plus tard, contre VP1. Ces anticorps sont neutralisants et protecteurs, ils persistent toute la vie.

Les modalités de diagnostic diffèrent selon le contexte clinique :

- chez le sujet immunocompétent, la mise en évidence des IgM spécifiques ou d'une séroconversion en IgG témoigne d'une primo-infection récente. La présence d'IgG isolées est en faveur d'une infection ancienne ;
- dans un contexte d'immunodépression, la sérologie est souvent peu contributive et la recherche du virus dans le sang doit être réalisée par PCR ;
- chez la femme enceinte avec une notion de contage, il faut vérifier rapidement le statut immunitaire de la

mère. En présence d'IgG spécifiques, il n'y aura pas de surveillance particulière. Si l'examen révèle que la femme ne possède pas d'immunité, il faut contrôler la sérologie 21 jours plus tard. Si les IgM sont toujours négatives, il n'y aura pas de surveillance particulière. À l'inverse, en présence d'IgM spécifiques, il faut entreprendre la surveillance comme dans le cas suivant ;

- chez la femme enceinte présentant une éruption ou des douleurs articulaires, si la séroconversion ou la présence d'IgM est démontrée, il faut surveiller l'aspect du fœtus et du placenta par des examens échographiques. Les prélèvements invasifs ne seront pratiqués que lorsque le fœtus développera une anasarque ;
- au cours du bilan étiologique d'une anasarque fœto-placentaire, la sérologie maternelle doit être pratiquée. Une sérologie négative permet de réfuter le diagnostic. La présence d'IgM oriente le diagnostic, mais ne présage pas de la transmission du virus au fœtus. La présence d'IgG sans IgM ne permet pas d'éliminer ce diagnostic compte tenu du délai entre la séroconversion et l'apparition des signes échographiques. Les prélèvements de liquide amniotique et de sang fœtal doivent être réalisés pour rechercher le virus par PCR.



Lelièvre JD, Morinet F, Pillet S.

Parvovirus B19.

EMC – Maladies Infectieuses 2003 ; 8-050-I-10, 6 p.

Peterlana D, Puccetti A, Corrocher R, Lunardi C.

Serologic and molecular detection of human *Parvovirus B19* infection. Clin Chim Acta 2006 ; 372 : 14-23.

Poissonnier MH, Lebon P.

Infection materno-fœtale à Parvovirus B19.

In : Grangeot-Keros L, Audibert F.

Infections virales et toxoplasmoses materno-fœtales. Prise en charge clinicobiologique.

Paris : Elsevier, 2001 ; pp. 47-57.