



**HAL**  
open science

# Infection à parvovirus B19 chez l'adulte : variété clinique et biologique à propos de 3 cas cliniques

Jennifer Mezergues

## ► To cite this version:

Jennifer Mezergues. Infection à parvovirus B19 chez l'adulte : variété clinique et biologique à propos de 3 cas cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01452623

**HAL Id: dumas-01452623**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452623>**

Submitted on 2 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux 2**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2016

N°108

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Jennifer MEZERGUES

Née le 12 mai 1983 à Paris (75)

Le 26 septembre 2016

**Infection à parvovirus B19 chez l'adulte : variété clinique et biologique à propos de 3 cas cliniques**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Olivier PENCHENAT

**Jury**

Monsieur le Professeur Jean-François VIALARD

Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN

Madame le Professeur Marie-Edith LAFON

Madame le Docteur Cécile MORELON

Monsieur le Docteur Olivier PENCHENAT

Président

Juge et Rapporteur

Juge

Juge

Juge

## REMERCIEMENTS

### A mon Jury de thèse

**Monsieur le Docteur Olivier PENCHENAT,**

Je vous remercie d'avoir partagé cette épreuve avec moi et de m'avoir aidé tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jean-François VIALARD, *Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,***

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

**Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN**, *Professeur des Universités et Praticien Hospitalier*,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Madame le Professeur Marie-Edith LAFON**, *Professeur des Universités et Praticien Hospitalier*,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

**Madame le Docteur Cécile MORELON**,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Veillez accepter mes plus sincères remerciements pour votre présence dans ce jury.

## A ma famille et amis

A mes parents, qui ont toujours su me soutenir tout au long de ces études, merci pour votre confiance.

A mes sœurs, Kathleen, Maëva, Zoé ainsi que notre petite Mercedes.

A mon frère Jonathan.

A mon petit Pierre et ma Charlotte.

A mon grand-père que j'aurais aimés avoir à mes côtés ce jour.

A ma famille, pour leur soutien depuis des années.

A Florence, depuis nos débuts en médecine tu es une amie et une sœur pour moi.

A mes amis de la fac et mes co-internes : Alexandra, Maïté, Emilie, Nilton, Anne-elise, Fanny, Arnaud, Cyril, Thierry, Marine...

A toutes les personnes que j'ai pu connaître au long de mes stages.

A tous les professionnels médicaux, paramédicaux, et autres qui ont contribué à ma formation.

A tous mes chefs de stage d'une façon général pour m'avoir tant appris.

# **TABLE DES MATIERES**

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>2. LE PARVOVIRUS B19.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Historique de la découverte du Parvovirus B19.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Epidémiologie.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. Physiopathologie.....</b>	<b>12</b>
2.3.1. Caractéristiques du parvovirus B19.....	12
2.3.2. La structure du parvovirus B19.....	13
2.3.3. Physiopathologie de l'infection virale.....	14
<b>2.4. Manifestations cliniques.....</b>	<b>16</b>
2.4.1. Atteintes cutanées.....	16
2.4.2. Atteintes rhumatologiques.....	17
<b>2.5. Manifestations hématologiques.....</b>	<b>18</b>
2.5.1. Rappel sur l'érythropoïèse.....	19
2.5.2. Physiopathologie de l'érythroblastopénie.....	19
2.5.3. L'érythroblastopénie aigüe liée au parvovirus B19.....	21
<b>2.6. Chez la femme enceinte.....</b>	<b>24</b>
2.6.1. Comment se manifeste l'infection chez la femme enceinte.....	24
2.6.2. Les effets de l'infection au parvovirus B19 sur le fœtus.....	25
2.6.3. Conduite à tenir en cas de contagé avec le parvovirus B19.....	27
2.6.4. Comment faire le diagnostic d'infection fœtale.....	28
2.6.5. Prise en charge et pronostic.....	29
2.6.6. Prévention.....	30

<b>2.7. Méthodes de diagnostic.....</b>	<b>31</b>
2.7.1. Techniques sérologiques de diagnostic d'une infection à parvovirus B19.....	31
2.7.2. Techniques moléculaires du diagnostic d'une infection à parvovirus B19.....	32
<b>2.8. Traitement.....</b>	<b>34</b>
<b>3. ASPECTS ATYPIQUES DE L'INFECTION AU PARVOVIRUS B19.....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. Manifestations cliniques atypiques.....</b>	<b>36</b>
3.1.1. Atteintes cutanées atypiques.....	36
3.1.2. Atteintes rares.....	38
3.1.2.1. Atteintes cardiaques.....	38
3.1.2.2. Atteintes hépatiques.....	39
3.1.2.3. Atteintes neurologiques.....	40
3.1.2.4. Atteintes néphrologiques.....	41
3.1.2.5. Atteintes ophtalmologiques.....	41
3.1.2.6. Autres manifestations rares.....	41
3.1.2.7. Maladies auto-immunes.....	41
<b>3.2. Manifestations hématologiques.....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Erythroblastopénie chronique.....	45
3.2.2. Atteintes des autres lignées.....	47
<b>3.3. Réactivation du parvovirus B19.....</b>	<b>48</b>
<b>4. OBSERVATIONS.....</b>	<b>50</b>
4.1. Observation n°1.....	50
4.2. Observation n°2.....	56
4.2.1. Les antécédents.....	56

4.2.2. Première hospitalisation.....	57
4.2.3. Deuxième hospitalisation.....	58
4.2.4. Troisième hospitalisation.....	59
4.2.5. Quatrième hospitalisation.....	60
4.3. Observation n°3.....	61
4.3.1. Les antécédents.....	61
4.3.2. L'histoire de la maladie.....	63
4.3.3. L'hospitalisation.....	64
4.3.4. Consultation un mois après.....	65
5. DISCUSSION.....	67
6. CONCLUSION.....	77
7. BIBLIOGRAPHIE.....	78
ANNEXES.....	87
ABREVIATIONS.....	92
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	94
RESUME .....	95

# 1. INTRODUCTION

Le parvovirus B19 a été découvert en 1975 par Cossart et al. [1] mais ce n'est qu'à partir de 1981 qu'un rôle pathogène lui a été attribué lors de crise d'érythroblastopénie chez les patients drépanocytaires [2]. En 1983, il a été identifié comme l'agent du mégalérythème épidermique ou cinquième maladie de l'enfant [3]. Par la suite, des manifestations articulaires, des anasarques fœto-placentaires et enfin des anémies chroniques chez les patients immunodéprimés ont été retrouvés. Depuis, le spectre des manifestations cliniques et biologiques causées par le parvovirus B19 n'a cessé de s'élargir.

Il s'avère maintenant que, in vivo, le tropisme du parvovirus B19 ne soit pas restreint aux seuls précurseurs érythroïdes [4] et de nombreux tissus peuvent être la cible de cette infection virale : lignée granulocytaire, lignée mégacaryocytaire, tissu cardiaque, cellules endothéliales, système nerveux central, appareil locomoteur, foie, etc. Par conséquent, les tableaux cliniques à parvovirus B19 se sont enrichis.

Si certaines manifestations nouvellement décrites sont certainement imputables à une infection par le parvovirus B19, d'autres sont plus controversées.

Après un rappel sur les caractéristiques du parvovirus B19 ainsi que les manifestations cliniques et biologiques typiques lors d'une primo-infection, nous évoquerons dans une autre partie les manifestations rares associées au parvovirus B19. Puis nous rapporterons trois observations originales. Il s'agit de patients adressés par leurs médecins traitants en consultation et en hospitalisation dans le Service de Médecine Interne/Maladie Infectieuse du CHU de Bordeaux devant des tableaux cliniques et biologiques atypiques d'infection à parvovirus B19. Enfin, nous discuterons à travers nos observations du polymorphisme des manifestations cliniques et biologiques du parvovirus B19 souvent mal connues des médecins généralistes ce qui peut entraîner des retards de diagnostic ou des risques de confusion avec d'autres pathologies. L'infection par le parvovirus B19 est souvent bénigne mais reste un

agent pathogène virulent chez les patients à risques dans trois situations : chez la femme enceinte où elle entraîne des risques de mort in utero ou d'anasarque foeto-placentaire ; chez le patient atteint d'anémie hémolytique constitutionnelle, où elle entraîne une érythroblastopénie aigüe ; chez le patient immunodéprimé, en particulier après transplantation d'organe ou greffe de moelle.

## **2. PARVOVIRUS B19**

### **2.1. Historique de la découverte du parvovirus B19**

En 1975, en Angleterre, lors du dépistage de donneurs de sang pour l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) à l'aide d'antisérums humains, Cossart et al. observent dans des sérums donnant des réactions faussement positives en immunoélectrophorèse, des particules virales de petite taille analogues à celles des parvovirus décrits chez les animaux [1].

Ce virus fut successivement appelé SPLV (« serum parvovirus-like virus »), HPV (« human parvovirus ») puis B19, initiales identifiant la poche de sang où il fut trouvé pour la première fois.

Les études sur prélèvements d'acide désoxyribonucléique (ADN) provenant de restes humains tendent à montrer que l'infection par le parvovirus B19 était inconnue en Europe jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle, époque à laquelle elle aurait été rapportée du continent américain [5].

Le rôle pathogène du virus fut identifié pour la première fois en 1981 au cours de crises érythroblastopéniques chez des patients drépanocytaires [2]. En 1983, il fut reconnu comme responsable de la cinquième maladie [3]. En 1984, on note sa responsabilité dans l'anasarque foëto-placentaire [6], en 1985 un rôle dans des manifestations articulaires et en 1987 un rôle dans d'autres érythroblastopénie chez des patients atteints d'anémies hémolytiques constitutionnelles.

L'éventuelle responsabilité du parvovirus B19 est étudiée dans de nombreuses pathologies chez l'être humain, à tout âge y compris in utero, mais son rôle est encore mal élucidé et très controversé.

## **2.2. Epidémiologie**

Le parvovirus B19 est un virus ubiquitaire. Dans les zones tempérées, il est responsable d'endémies mais également d'épidémies en fin d'hivers et en début de printemps environ tous les quatre ans [7]. La période d'incubation varie de 6 à 18 jours mais elle peut atteindre 28 jours au cours de certaines épidémies [8]. Ces infections sont fréquentes et la séroprévalence du virus 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 à parvovirus B19 est plus fréquente chez les enfants entre 6 et 10 ans, mais elle est courante aussi chez les femmes de 20 à 30 ans, probablement par contact avec les jeunes enfants.

Au cours d'une épidémie, les sujets contacts non immunisés s'infectent dans environ 50 % des cas [9].

La transmission du virus se fait généralement par voie respiratoire. La population principale à l'origine de ce mode de contamination est constituée par les jeunes enfants.

La transmission mère-enfant est le second mode de transmission de l'infection à parvovirus B19. Environ 30 % à 40 % des femmes en âge de procréer ne sont pas immunisées. Le passage transplacentaire survient dans un tiers des cas [10]. La grossesse est donc une période à risque de faire une primo-infection au parvovirus B19.

Une contamination par voie sanguine est possible surtout à partir des produits labiles (concentrés globulaires, plaquettes) [9]. Les procédés de purification des pools de sérums ne sont pas efficaces puisque le parvovirus B19, virus non enveloppé, résiste au traitement par la chaleur, par les détergents et par des techniques chromatographiques. Le taux de dons présentant une charge virale élevée ( $> 10^6$  unités internationales (UI)/ml) est faible, il est d'environ 1/6000, voire 1/1400 en période d'épidémie. La transmission transfusionnelle est plus importante chez les enfants que chez les adultes en raison de leur absence d'immunité. Le dépistage du parvovirus B19 ne fait actuellement pas partie du Database of Genomic Variants pour la qualification des dons de sang ; le parvovirus B19 est uniquement recherché dans les préparations de facteurs de la coagulation issues de pools de plasma [11].

La transmission par don d'organe (rein) ou par greffon médullaire a été également rapportée [12].

A noter que des cas d'infections nosocomiales ont été signalés, en particulier au sein d'unité d'hématologie [11].

Le parvovirus B19 peut être responsable d'infections chez le personnel soignant. Bell a décrit deux épidémies survenues dans un service de pédiatrie. Les cas index étaient deux enfants drépanocytaires hospitalisés pour une érythroblastopénie aiguë. Sur 40 membres du personnel soignant exposés, 12 ont été infectés, avec un taux d'attaque de 37 % chez les séronégatifs [13]. D'autres études ultérieures sont venues confirmer l'existence d'infections professionnelles à parvovirus B19 [12].

## **2.3. Physiopathologie**

### **2.3.1. Caractéristiques du parvovirus B19**

Le parvovirus B19 est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) de petite taille (de l'ordre de 26 nm), non enveloppé appartenant à la famille des *Parvoviridae* qui sont parmi les plus petits virus à ADN connus. La sous-famille des *Densovirinae* infecte les invertébrés alors que la sous-famille des *Parvovirinae* regroupe les parvovirus qui infectent les vertébrés et est sous-divisée en cinq genres : *Parvovirus*, *Erythrovirus*, *Dependovirus*, *Amdovirus* et *Bocavirus*. Le parvovirus B19 (ou érythrovirus B19) est considéré comme le modèle d'infection chez l'homme des virus du genre *Erythrovirus* [14]. Plus récemment, le bocavirus humain a été identifié dans des prélèvements respiratoires et des selles [15]. Un nouveau parvovirus nommé PARV4 présent particulièrement chez les hémophiles et les usagers de drogues par voie intraveineuse a aussi été découvert [16].

On connaît trois différents génotypes pour le parvovirus B19 assez proches génétiquement (13 % de différences entre leurs séquences nucléotidiques) : le prototype génotype 1 répandu en Europe et aux États-Unis, le génotype 2 (LaLi) (qui semble avoir été progressivement

remplacé par le génotype 1 au cours du XX<sup>e</sup> siècle) et le génotype 3 (V9) retrouvé surtout en Afrique subsaharienne et en Amérique du Sud [10].

### **2.3.2. La structure du parvovirus B19**

La capside icosaédrique renferme le génome viral constitué d'une molécule d'ADN simple brin d'environ 5 500 nucléotides et dont les extrémités 5' et 3' sont recourbées en épingle à cheveux.

La capside virale est constituée de 60 protéines, en majorité VP2 (58 kDa) associées à VP1 (83 kDa), toutes deux immunogènes, cibles des anticorps spécifiques de la réponse immunitaire. VP1 n'est pas indispensable à la formation de la capside, mais contient un domaine nécessaire à l'entrée du virus dans les cellules cibles (domaine enzymatique de type phospholipase A2). Au cours de la phase aiguë de l'infection, on observe la production des protéines VP1 et VP2, ainsi que de la protéine non structurale NS1. Deux autres protéines de petite taille sont également produites lors de la réplication virale, une de 7,5 kDa et l'autre de 11 kDa, leur rôle restant obscur pour l'instant [17].

Sa structure moléculaire le rend très résistant à l'inactivation physique ou chimique. Il résiste à une heure d'ébullition, aux solvants lipidiques (éthers et chloroforme). Il peut cependant être inactivé par le formol, la bétapropiolactose, les agents oxydants. Le virus est difficile à cultiver in vitro. Des échantillons de sérum contenant le virus peuvent être conservés sur de courtes périodes à 4 °C et sur de plus longues périodes à -70 °C en vue du dépistage du virus [18].

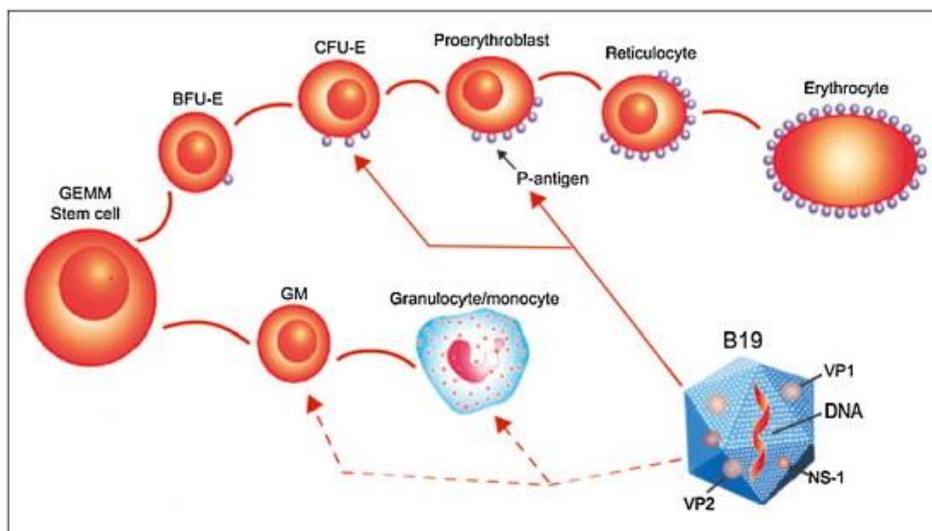
### **2.3.3. Physiopathologie de l'infection virale**

Le principal récepteur cellulaire du parvovirus B19 est l'antigène de groupe sanguin P ou

globoside présent essentiellement sur les cellules de la lignée érythroïde, mais également à la surface des cellules endothéliales, des mégacaryocytes, les cellules musculaires lisses, les hépatocytes et des cellules trophoblastiques placentaires [4]. Deux autres corécepteurs ont été identifiés : le complexe  $\alpha 5\beta 1$  intégrine et l'autoantigène Ku80 présent sur les cellules érythroïdes, mais également les lymphocytes B et T [19]. Les rares personnes de phénotype P, c'est-à-dire dont les cellules ne possèdent pas l'antigène P, sont réfractaires à cette infection virale [20].

Il existe une relation privilégiée entre les précurseurs érythroïdes BFU-E (*burst forming unit-erythroid*), CFU-E (*colony forming unit-erythroid*), et le parvovirus B19 puisqu'il est responsable d'anémie arégénérative chez le sujet immunocompétent et d'érythroblastopénie profonde dans un contexte de destruction périphérique des globules rouges. (Figure 1)

Figure 1 : Cibles du parvovirus B19 (source [7])



Suite à l'interaction du récepteur P et du complexe d'intégrines avec la particule virale, le virion entre dans la cellule par endocytose et libère son ADN simple brin au niveau du noyau. Celui-ci est alors transformé en ADN double brin ce qui permet non seulement la transcription de ses gènes, aboutissant à la synthèse de cinq protéines virales, mais également la réplication du matériel génomique. Les cinq protéines virales, détectées dans les cellules érythroïdes infectées, sont : une protéine de régulation dite « non structurale » (NS1) qui joue un rôle indispensable dans la réplication du matériel génétique viral, deux protéines structurales appelées « *viral protein* » 1 (VP1) et 2 (VP2) qui sont les protéines constituant la capsid virale, et deux protéines dont le rôle reste à préciser, désignées par leur poids moléculaire 7,5 et 11 kDa. Suite à cette réplication, de nombreuses molécules d'ADN simple brin génomiques sont formées puis enrobées par les protéines de capsid. Dès la 48<sup>e</sup> heure post infection, la production virale peut être détectée dans le surnageant dans la culture. La mort des cellules érythroïdes infectées se fait principalement par apoptose, sans exclure pour autant à minima un processus de cytolysse directe due au virus. Récemment, le rôle de facteurs environnementaux comme l'imprégnation en érythropoïétine ou encore des co-infections virales, sur la réplication du parvovirus B19, a été démontré.

Le récepteur du virus étant largement distribué, il existe d'autres types cellulaires qui sont infectés *in vivo* et l'on décrit l'existence de thrombopénies, d'atteintes articulaires, de manifestations systémiques chroniques ou vascularites, de myocardites, d'hépatites, d'atteintes neurologiques, mais le mécanisme exact de chacune de ces atteintes cliniques n'est pas toujours à l'heure actuelle documenté [9].

La réponse immunitaire adaptative humorale est considérée comme le principal moyen de contrôler l'infection par le parvovirus B19 [21]. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont, d'une part, la mise en évidence d'anticorps neutralisants dirigés contre VP1, d'autre part, la décroissance de la virémie contemporaine de l'apparition des anticorps circulants. Des études chez des volontaires adultes ont servi de base pour comprendre la pathogénie de l'infection à parvovirus B19 [22]. Celle-ci évolue en deux phases. La phase virémique se développe six jours environ après l'inoculation du parvovirus B19 chez l'hôte réceptif n'ayant pas d'anticorps sériques pour ce virus. La virémie dure environ une semaine, sa clairance est corrélée à la synthèse d'anticorps de type IgM vis-à-vis du parvovirus B19. Les

immunoglobulines M (IgM) spécifiques apparaissent entre J10 et J12 et persistent en moyenne pendant 5 mois parfois plus longtemps. Les IgG apparaissent vers J15 et se maintiennent au long cours, assurant une immunité contre les réinfections. (Annexe n°1)

Le parvovirus B19 peut échapper à l'éradication par le système immunitaire (il a été mis en évidence une persistance virale, notamment au niveau de la moelle osseuse, du sang circulant, mais également dans d'autres tissus chez des patients immunocompétents), mais les mécanismes sont imparfaitement compris [10].

## **2.4. Manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques de l'infection à parvovirus B19 varient en fonction de l'âge du patient, et de son statut hématologique et immunologique. L'infection de la personne immunocompétente est le plus souvent asymptomatique. Lorsque l'infection est symptomatique, la forme la plus fréquente est chez l'enfant le mégalérythème épidémique, et chez l'adulte une polyarthrite distale.

### **2.4.1. Atteintes cutanées**

En 1905, Cheinisse découvre le mégalérythème épidémique, encore appelé cinquième maladie de l'enfant. Il faudra attendre 1983 pour identifier le virus responsable de cette manifestation cutanée [3]. Le mégalérythème épidémique est la traduction classique de la primo-infection à parvovirus B19. Il se traduit par l'apparition, environ 18 jours après le contagement, d'un rash maculo-papuleux souffleté qui commence au niveau du visage puis s'étend au tronc et aux extrémités. Ce rash disparaît après cinq à neuf jours. Il peut être associé à une fébricule et à une rhinopharyngite. Il atteint le plus souvent l'enfant entre 6 et 10 ans lors de petites épidémies scolaires. Les symptômes cutanés peuvent être plus atypiques avec un rash

qui prend un aspect morbilliforme, voire purpurique. Le mégalérythème épidémique fait partie des maladies éruptives de l'enfant, les diagnostics différentiels sont la rubéole, la rougeole, la scarlatine, exanthème subit (aussi appelé roséole ou sixième maladie) et la mononucléose infectieuse.

À côté de l'érythème de la cinquième maladie, d'autres manifestations cutanées beaucoup plus rares ont été observées : des éruptions vésiculo-pustuleuses, le syndrome de Gianotti-Crosti (acrodermite papuleuse infantile décrite comme une éruption micro-papuleuse survenant aux extrémités et aux fesses, éventuellement à la face, épargnant cependant le tronc qui en général est rapportée à une hépatite B mais de nombreuses autres infections virales ont été mises en causes) et l'éruption papulaire purpurique en « gants et chaussettes » [9].

Cette réaction cutanée n'est pas spécifique de l'enfant, et des éruptions cutanées peuvent s'observer chez l'adulte infecté par le parvovirus B19. Néanmoins, elles sont beaucoup moins fréquentes et n'ont pas la sémiologie singulière du mégalérythème épidémique. Pour autant, les manifestations cutanées de l'infection à parvovirus B19 chez l'enfant sain ne sont pas toujours aussi stéréotypées, et il est probable que de nombreux érythèmes, d'allure virale non spécifique, sont liés à une infection à parvovirus B19 [23].

#### **2.4.2. Atteintes rhumatologiques**

La symptomatologie articulaire est présente dans 70 % des cas d'infection à parvovirus B19 chez l'adulte, particulièrement chez la jeune femme, et seulement dans 10 % des cas chez l'enfant. Elle consiste en l'apparition de polyarthrites peu sévères, bilatérales et symétriques, d'installation brutale. Elles débutent aux petites articulations des extrémités : puis s'étendent rapidement aux grosses articulations des membres : genoux et coudes. L'atteinte de la colonne cervicale et lombosacrée est possible. L'existence de synovites palpables est inconstante et se situe surtout au niveau des articulations de la main. L'amélioration se fait en deux à trois semaines le plus souvent mais, dans environ 10 % des cas, l'atteinte articulaire peut durer plusieurs mois, voire plusieurs années, et des rechutes sont possibles.

L'interprétation de la chronicité des atteintes articulaires à parvovirus B19 est rendue difficile par le fait que la persistance in vivo de virus puisse s'effectuer au sein des cellules synoviales. Il n'y a ni destruction articulaire ni séquelle notable [9]. Cependant, il est admis que les manifestations articulaires sont en relation avec la présence de complexes immuns circulants, et non avec la présence du virus lui-même [24].

Ces manifestations articulaires sont souvent associées à d'autres symptômes : un rash érythémateux ou vésiculo-pustuleux, un syndrome pseudo-grippal et/ou des symptômes gastro-intestinaux survenant dans les deux mois qui précèdent la symptomatologie articulaire [9].

La détermination systématique du statut sérologique du parvovirus B19 chez un patient présentant une polyarthrite aiguë ne paraît cependant pas contributive puisque seulement deux des 806 patients (0,25 %) inclus dans l'étude ESPOIR avaient une primo-infection à parvovirus B19 [25].

## **2.5. Manifestations hématologiques**

Elles sont dominées par l'atteinte de la lignée érythroïde et sont fonction du contexte sous-jacent. Le tropisme du parvovirus B19 pour les précurseurs rouges explique que ce virus soit responsable de crise d'érythroblastopénie aiguë transitoire. Ces crises ne surviennent pas chez le sujet sain mais chez des patients déjà porteurs d'une anémie chronique, en particulier d'anémie hémolytique constitutionnelle (drépanocytose, thalassémie, pathologies de membrane type sphérocytose héréditaire de Minkowski-Chauffard).

### **2.5.1. Rappel sur l'érythropoïèse**

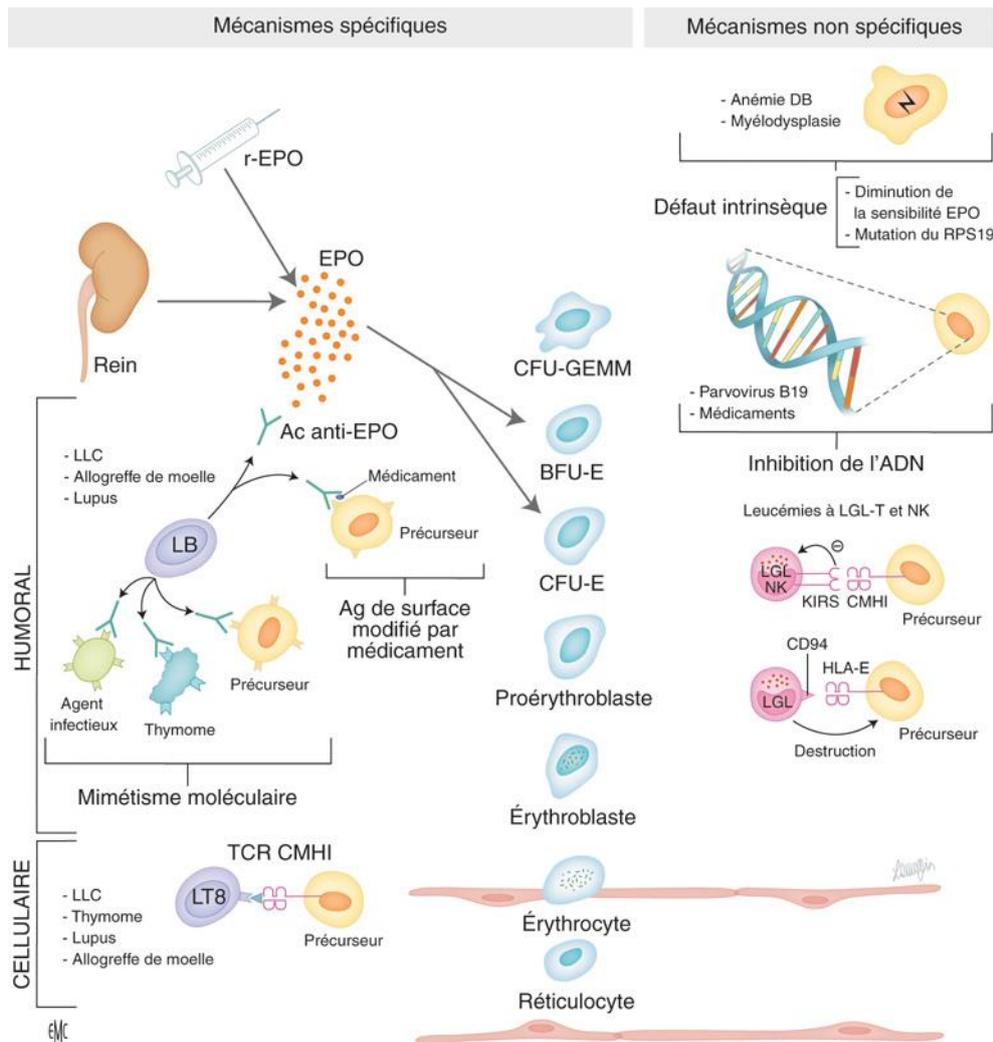
L'érythropoïèse désigne l'ensemble des mécanismes qui concourent à la formation des érythrocytes. Chez l'homme, elle siège au début de la vie fœtale dans le compartiment intravasculaire, au niveau des îlots de Wolf et Pander, puis à partir de la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, au niveau hépatosplénique, avant de prendre place dans la moelle osseuse. Les cellules souches érythroïdes sont d'abord des cellules pluripotentes myéloïdes (*colony forming unit-granulocyte erythroid monocyte macrophagic* [CFU-GEMM]), qui vont perdre leurs potentialités mégacaryocytaires et granulocytaires pour donner les BFU-E, des formes engagées dans la différenciation érythrocytaire les plus immatures, et les CFU-E, les plus matures. Sous l'influence de facteurs de croissance (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor* [GM-CSF], interleukine [IL]-3 et érythropoïétine [EPO]), les CFU-E prolifèrent et se différencient pour donner naissance aux proérythroblastes (premières cellules de la lignée érythrocytaire identifiables morphologiquement), puis aux érythroblastes basophiles et enfin aux érythroblastes acidophiles qui, en expulsant leur noyau, deviennent des réticulocytes. Les réticulocytes néoformés restent 48 heures dans la moelle osseuse puis traversent les sinusoides médullaires pour atteindre le sang périphérique, où ils perdent rapidement leurs ribosomes pour devenir des hématies. Au terme moyen de 120 jours, les hématies seront détruites, phagocytées par le système réticulo-endothélial [26].

### **2.5.2. Physiopathologie de l'érythroblastopénie**

L'érythroblastopénie est la conséquence de l'interruption de la maturation des précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse, à un stade plus ou moins précoce en fonction de l'étiologie. Une anémie apparaît si la durée de ce dysfonctionnement est supérieure à la durée de vie des érythrocytes.

On distingue les mécanismes physiopathologiques spécifiques et non spécifiques. (Figure 2)

Figure 2 : Mécanismes de l'érythroblastopénie (source [26])



Parmi les mécanismes non spécifiques, on distingue : un défaut de différenciation intrinsèque des précurseurs érythroïdes ; une inhibition de l'ADN du précurseur érythroïde ; mise en jeu de l'immunité non spécifique de type cellulaire faisant intervenir les grands lymphocytes à grains (LGL) -T ou LGL-natural killer (NK).

Parmi les mécanismes immunitaires spécifiques, on distingue les mécanismes humoraux, faisant intervenir des autoanticorps dirigés contre l'EPO endogène ou exogène, ou dirigés contre les précurseurs érythroïdes et des mécanismes cellulaires, mettant en jeu des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques. LB : lymphocyte B ; LT8 : lymphocyte T8 ; TCR : récepteur cellule T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; DB : Diamond-

*Blackfan ; LGL : large granular lymphocyte ; KIRS : killer cell inhibitory receptor ; Ag : antigène ; Ac : anticorps ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; HLA : human leucocyte antigen.*

Les étiologies des érythroblastopénies sont nombreuses. Elles sont primitives ou secondaires, en particulier infectieuses, tumorales, iatrogènes ou associées à une maladie systémique. (Annexe n°2)

### **2.5.3. L'érythroblastopénie aigue liée au parvovirus B19**

Décrite pour la première fois en 1922 par Kaznelson, l'érythroblastopénie est un syndrome hématologique caractérisé par l'absence ou la diminution extrême du nombre d'érythroblastes dans la moelle osseuse avec, pour conséquence, une anémie normocytaire normochrome arégénérative. A l'inverse des aplasies médullaires, l'anomalie ne concerne que la lignée érythroblastique, les lignées granuleuse et mégacaryocytaire sont normalement représentées [27].

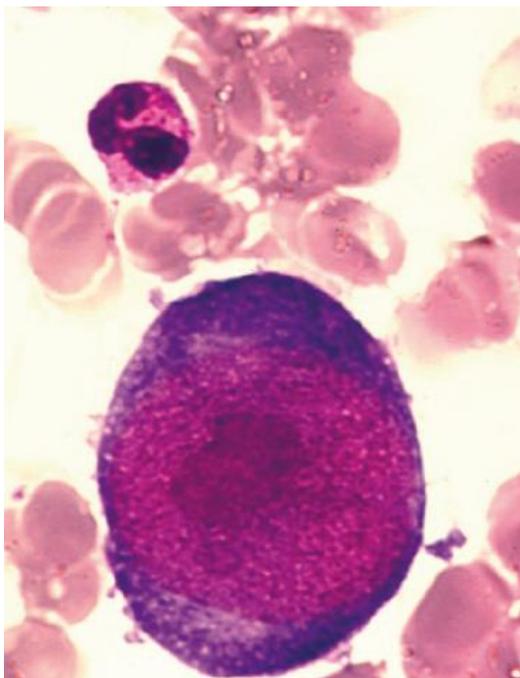
Une étiologie virale, suspectée sur l'existence de petites épidémies ou d'une atteinte concomitante de plusieurs membres d'une même famille, a été démontrée par Pattison et al. [2]. Le virus responsable a pu être formellement identifié comme étant un parvovirus humain du groupe B19, responsable de l'érythroblastopénie aiguë compliquant les anémies hémolytiques constitutionnelles [28].

Au plan physiopathologique, l'érythroblastopénie induite par le parvovirus B19 est due à une affinité particulière de ce virus pour les précurseurs de la lignée rouge. Cette affinité vient de l'expression préférentielle du récepteur membranaire du parvovirus B19, appelé globoside, par les progéniteurs érythrocytaires et les érythroblastes. Le globoside est aussi connu comme l'antigène P du groupe sanguin, dont l'expression est extrêmement commune. La réplication virale s'effectue dans les cellules en division envers lesquelles ce virus présente une activité

cytolytique directe. Le parvovirus B19 est capable d'inhiber la prolifération des précurseurs érythrocytaires in vitro (inhibition de la formation de colonies érythrocytaires CFU-E et BFU-E), ce qui le rend responsable d'une anémie aiguë profonde in vivo chez les patients ayant un haut niveau de renouvellement de la lignée rouge. Une apoptose des progéniteurs érythrocytaires passant par l'activation du *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) serait un mécanisme cytolytique également utilisé par ce virus. La sortie d'érythroblastopénie survient habituellement entre le 7<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour. L'érythroblastopénie est en règle résolutive avec la neutralisation du virus qui est la conséquence d'une réaction immunitaire spécifique à médiation humorale, via la production d'immunoglobuline G (IgG) dirigées contre l'antigène de capsid viral VP1. L'infection par le parvovirus B19 entraînant la production d'anticorps protecteurs et une immunité durable, les patients sont protégés et n'ont pas de nouvelle crise d'érythroblastopénie au cours de leur existence [20].

Des prélèvements de moelle osseuse après inoculation du virus, montrent une chute du nombre de précurseur de la lignée rouge type BFU-E et CFU-E, par contre on retrouve des proérythroblastes géants anormaux (avec un cytoplasme basophile, une fine chromatine, un nucléole irrégulier ou des inclusions virales au niveau du noyau plus ou moins des vacuoles et des pseudopodes cytoplasmiques). (Figure 3)

Figure 3 : Proérythroblaste géant associé à une infection par le parvovirus B19. (source [10])



Ces crises ne surviennent pas chez le sujet sain mais chez des patients déjà porteurs d'une anémie chronique, et en particulier d'anémie hémolytique constitutionnelle telle qu'une drépanocytose [29], une sphérocytose héréditaire, une thalassémie ou un déficit en pyruvate kinase [11]. Ainsi, le parvovirus B19 est responsable d'environ 70 % des crises d'érythroblastopénie aiguë survenant chez des enfants drépanocytaires et une infection à parvovirus B19 peut être révélatrice d'une anomalie sous-jacente du globule rouge comme une sphérocytose héréditaire [30]. Le parvovirus B19 est donc une étiologie fréquente de crise érythroblastopénique aiguë chez l'enfant, le diagnostic différentiel étant l'érythroblastopénie acquise transitoire de la petite enfance qui est d'origine immunopathologique et qui survient chez des enfants dépourvus de pathologie hématologique sous-jacente [11].

En présence d'une anémie hémolytique chronique, du fait de la courte durée de vie des érythrocytes, l'érythroblastopénie entraîne rapidement une anémie profonde.

Des cas d'érythroblastopénie associée à une infection par le parvovirus B19 ont enfin été rapportés chez des sujets immunocompétents [31]. Cependant, dans ces observations, aucune exploration fine de l'immunité n'a été effectuée.

Le diagnostic de certitude d'une érythroblastopénie liée au parvovirus B19 repose sur la recherche directe de virus circulant par hybridation de l'ADN viral ou par amplification en chaîne (*polymerase chain reaction* [PCR]), technique qui supplante largement les méthodes sérologiques (détection des IgM et des IgG), en particulier chez l'immunodéprimé, chez qui la virémie persiste, en partie au moins du fait de l'absence de séroconversion. Le myélogramme peut permettre de mettre en évidence chez ces patients des proérythroblastes géants, qui sont très caractéristiques de l'infection des précurseurs érythrocytaires par le parvovirus B19. (Figure n°3)

Les signes cliniques propres à l'érythroblastopénie sont liés à l'anémie et dépendent de sa sévérité et de sa rapidité d'installation : asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, dyspnée d'effort, voire autres éléments du syndrome anémique.

S'il s'agit d'une érythroblastopénie aiguë, ne durant que quelques jours et survenant chez un patient n'ayant pas de pathologie hématologique sous-jacente, l'arrêt transitoire de l'érythropoïèse n'entraînera qu'une baisse insignifiante du taux d'hémoglobine, sans aucun retentissement clinique, et passera inaperçu. En revanche, une érythroblastopénie aiguë survenant chez un malade ayant une anémie hémolytique chronique, donc une destruction des hématies plus ou moins compensée par une hyperérythropoïèse médullaire de régénération, entraînera une chute brutale et importante du taux d'hémoglobine : dans ce cas l'anémie aiguë sera souvent mal tolérée [26].

Associées à l'érythroblastopénie, une neutropénie et/ou une thrombopénie ont été souvent décrites [32], témoignant d'une atteinte médullaire plus globale.

## **2.6. Chez la femme enceinte**

### **2.6.1. Comment se manifeste l'infection chez la femme enceinte**

Le premier cas d'infection materno-fœtale à parvovirus B19 a été rapporté par Brown en 1984 [6].

Environ 45 % des femmes en âge de procréer sont séronégatives et en cas de contact avec le virus, le risque qu'elles soient contaminées est de 50 % si le contact est familial et de 20 % s'il s'agit d'un contact professionnel. L'incidence de l'infection à parvovirus B19 chez les femmes enceintes est de 1 à 3,7 % en l'absence d'épidémie mais de 13,5 % en période d'épidémie [7].

Chez la femme enceinte, l'infection à Parvovirus B19 est asymptomatique dans un tiers des cas [33]. Dans une étude rétrospective [34], seulement 10 % des patientes avaient présenté un rash et 50 % un syndrome grippal banal. Chez l'adulte infecté, les arthralgies sont le

symptôme le plus courant. Elles coïncident avec l'augmentation des anticorps anti-Parvovirus B19 de type IgM [24].

Les délais d'apparition entre les symptômes maternels et fœtaux sont en moyenne de 3 à 5 semaines, mais peuvent aller jusqu'à 14 semaines. La fréquence du passage transplacentaire a été évaluée à 33%. L'infection fœtale reste asymptomatique dans la majorité des cas, mais elle peut entraîner des complications dont la sévérité dépend de l'âge gestationnel lors de la primo-infection [35].

### **2.6.2. Les effets de l'infection au parvovirus B19 sur le fœtus**

Trois conséquences peuvent être dessinées : (Figure 4)

- Les morts fœtales peuvent survenir dans 14 % des cas après une primo-infection maternelle pendant les 20 premières semaines de gestation. Le mécanisme de ces morts fœtales reste inexpliqué [9].
- L'anasarque fœtale liée au parvovirus B19 représente 3,5 % de ces complications. Elle survient essentiellement au deuxième trimestre avec un pic d'incidence à 22SA. Elle devient quasi nulle après 28SA (1 %). Elles peuvent entraîner une mort in utero en l'absence de traitement (30 %) [7].

L'analyse de 27 cas d'anasarques à parvovirus B19 d'après une étude lilloise portant sur une période de 15 ans permet d'en résumer les caractéristiques [36]. (Annexe n° 4)

L'infection à parvovirus B19 serait responsable de 10 à 27 % des anasarques non immunes. Le taux de mortalité est fonction du degré de l'anasarque et peut aller jusqu'à 75 %. Le plus souvent, une transfusion ou une exsanguino-transfusion intra-utérine est pratiquée. Les taux de succès de cette thérapeutique oscillent entre 60 et 84 %. Cette anasarque fœto-

placentaire résulterait à priori de l'anémie induite par la destruction des progéniteurs érythroïdes et de la myocardite virale fœtale. La mesure du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne du fœtus, par échodoppler, permet de relier l'anasarque fœto-placentaire à une anémie fœtale à parvovirus B19.

Il semble qu'une fois l'épisode d'anasarque fœto-placentaire résolu, le plus souvent après exsanguinotransfusion, le pronostic fœtal soit excellent. Néanmoins, de rares cas soulignent la possibilité d'une anémie prolongée à la naissance [9].

- Le parvovirus B19 n'est pas un virus tératogène bien que des malformations associées à l'infection qu'il induit aient été rapportées. Toutefois, leur incidence reste similaire à celui de la population générale. Les anomalies décrites ne concernent aucun enfant né vivant, à l'exception de quelques cas de péritonites méconiales. Ont été essentiellement rapportés des anomalies oculaires, des microcalcifications intracrâniennes, une hydrocéphalie associée à des calcifications spléniques, une péritonite méconiale ou des accidents vasculaires intestinaux, des atteintes inflammatoires du myocarde ou une fibroélastose endocardique, des nécroses myocardiques [7].

Figure 4 : Complications fœtales en fonction du terme (source [7])

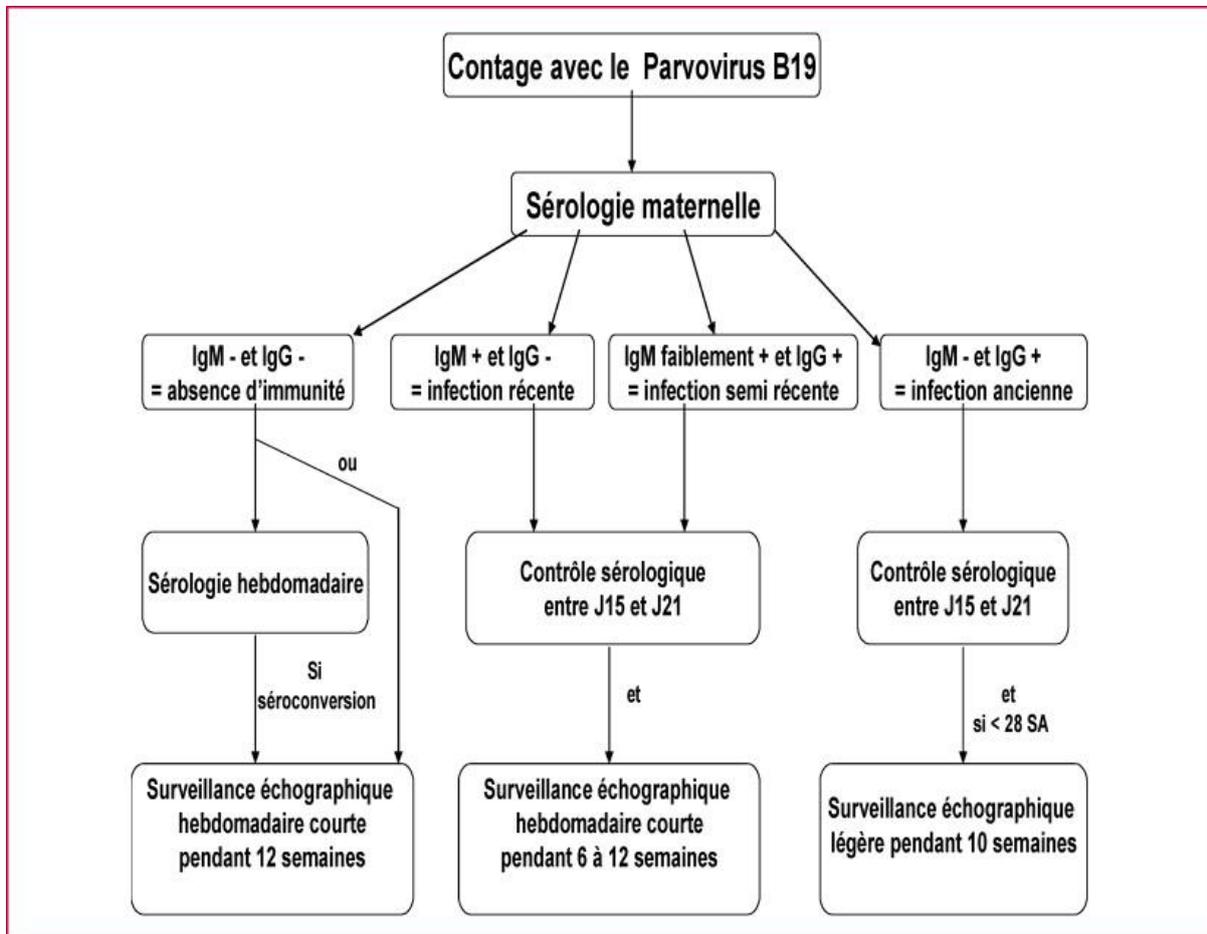
	Terme	Complications
	< 12	Avortements et morts in utero (11 à 15 %)
Anémie, Thrombopénie	1 - 20	Anasarque fœto-placentaire (3,9%)
	2 - 28	
	> 28	Anasarque fœto-placentaire (1%)
		Morts in utero (2,3%)

### **2.6.3. Conduite à tenir en cas de contagé avec le parvovirus B19**

Après contagé, la surveillance quel que soit le terme est maintenue pendant 12 semaines car on considère qu'il y a un risque de complications de 10 % avant 28SA qui chute à moins de 1 % mais qui existe malgré tout après 28SA. On note également dans la littérature une latence en moyenne de 6 semaines entre infection maternelle et apparition d'une anasarque fœto-placentaire [7].

En cas de contagé, il convient de contrôler la sérologie maternelle afin de connaître le statut initial et de recontrôler 2 à 3 semaines plus tard. (Figure 5)

Figure 5 : algorithme décisionnel en cas de contact avec le parvovirus B19 pendant la grossesse (source [35])



#### 2.6.4. Comment faire le diagnostic positif d'infection fœtale à parvovirus B19

Le plus souvent, la découverte fortuite à l'échographie d'un fœtus en anasarque permet de conclure grâce à une série d'examen à une infection au parvovirus B19.

Le premier temps de la démarche diagnostique s'appuie sur des examens non invasifs pour le fœtus. On réalise un bilan d'anasarque comportant un test de Coombs, une recherche de

sérologies maternelles (toxoplasmose, rubéole, CMV, herpès, parvovirus B19), un test de Kleihauer et une échographie.

Le diagnostic de certitude est possible au prix de gestes invasifs tels que l'amniocentèse (à partir de 17SA) ou la cordocentèse (à partir de 18SA). La recherche d'ADN parvoviral par PCR sur liquide amniotique ou sang du cordon n'est pas l'étape primordiale du diagnostic d'infection parvovirale évoquée devant une anasarque fœtale avec signe d'anémie. Ces techniques sont envisagées comme complément d'investigation dans le même temps qu'un autre geste invasif thérapeutique (exsanguino-transfusion in utero) [7].

La période à risque de complications pour le fœtus concerne les 12 semaines suivant le contage surtout si la contamination fœtale se fait avant 28SA. Sérologies maternelles et échographies seront alors de mise [37].

#### **2.6.5. Prise en charge et pronostic**

Tout cas d'anasarque fœto-placentaire d'origine parvovirale doit être dirigé vers un centre de soins de type III. Avant tout choix thérapeutique, une évaluation échographique du retentissement fœtal de l'infection parvovirale doit être réalisée. Aujourd'hui encore, il n'existe pas de consensus quant à la thérapeutique à adopter. Celle-ci est variable en fonction du terme de survenue de l'anasarque fœto-placentaire et du protocole de l'équipe [7].

Une revue de la littérature reprenant les résultats de 82 études étudiant le traitement des anasarques fœto-placentaires à parvovirus B19 (abstention versus exsanguino-transfusion) montre que la survie est de 82 % chez les fœtus transfusés versus 55 % en cas de traitement conservateur [38].

Enfin, l'interruption médicale de grossesse peut être une solution évoquée par les parents. Cette solution ne paraît, même en cas d'anasarque paraissant sévère, éthiquement recevable. En effet, le parvovirus B19 est non tératogène et le pronostic après transfusion est bon.

Les complications fœtales de l'infection à Parvovirus B19 sont extrêmement rares. Au total, on peut estimer que le Parvovirus B19 serait responsable annuellement dans notre pays d'environ 20 anasarques fœto-placentaires et de 180 pertes de grossesse (principalement des avortements spontanés, pour lesquels aucune attitude préventive ou thérapeutique n'est réellement applicable après contagé).

Le pronostic à court et long terme est excellent. Il existe quelques complications néonatales à type de myocardite transitoire, d'anomalies du système nerveux central ou d'anémie par érythroblastopénie persistante [7]. A long terme l'étude de Nagel et al. retrouve dans une série de 24 fœtus traités in utéro cinq enfants qui présentent des séquelles neurologiques sensorielles et cognitives [39].

#### **2.6.6. Prévention**

Le dépistage systématique d'une infection à parvovirus B19 n'est pas recommandé. D'une part, il n'existe pas encore de vaccin utilisable en pratique clinique. Son développement est en cours [55]. D'autre part, aucun traitement en cas d'infection avérée n'existe actuellement. Outre le coût de mesures prophylactiques au bénéfice non démontré, rappelons que tout dépistage systématique entraîne des examens et une inquiétude maternelle supplémentaire. Finalement, il semble plus logique et coût-efficace de ne réaliser de sérologie Parvovirus B19 qu'en cas de contagé, ou de signes d'appel échographiques maternels [35].

Les patientes séronégatives doivent éviter le contact avec les sécrétions infectées des jeunes enfants en ne partageant pas les couverts, en évitant le contact avec leurs sécrétions nasales et en se lavant les mains fréquemment.

## **2.7. Méthodes de diagnostic**

La mise en évidence d'une infection à parvovirus B19 peut être directe (reconnaissance d'antigènes viraux par immunohistochimie, détection de l'ADN du parvovirus B19 après amplification par PCR) ou indirecte (recherche d'anticorps anti-B19).

### **2.7.1. Techniques sérologiques de diagnostic d'une infection à parvovirus B19**

Différents tests ont été développés à partir de protéines de capsid (VP2 seule ou associée à VP1) produites, soit en système procaryote (*Escherichia coli*), soit en système eucaryote (baculovirus essentiellement). La réponse immune anti-B19 est initialement dirigée contre des épitopes linéaires puis les Immunoglobulines vont reconnaître des épitopes conformationnels au niveau des protéines de capsid ; les tests sérologiques utilisant des protéines produites en système eucaryote sont donc à privilégier. Les tests sérologiques ne sont pas influencés par les variantes du parvovirus B19.

La détection d'anticorps de type IgM ou IgG dirigés contre les antigènes de capsid VP1 ou VP2 se fait par techniques immunoenzymatiques (*enzyme linked immunosorbent assay* [Elisa]). L'interprétation des résultats se fait selon le statut immunitaire du sujet testé, le type de test utilisé et les données connues sur la cinétique des anticorps circulants anti-VP1 et/ou VP2.

Le test détectant les IgM anti-B19 présentant à ce jour la meilleure combinaison sensibilité-spécificité est dirigé contre VP2 (sensibilité de 91 % et spécificité de 94 %) [41]. Les faux négatifs peuvent se voir chez le patient immunodéprimé. Les faux positifs peuvent être consécutifs à la présence dans l'échantillon testé de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires ou d'IgM anti-*Epstein Barr virus* (EBV). À l'inverse, des sérologies EBV,

cytomégalovirus ou herpès simplex virus peuvent être faussement positives dans le contexte d'une infection aiguë à parvovirus B19 par activation polyclonale du système immunitaire. La recherche d'IgG anti-B19 est surtout utile pour documenter une infection ancienne éventuellement avant une procédure immunosuppressive. Une hausse des titres d'IgG sur deux prélèvements successifs peut également être utilisée chez le patient immunocompétent pour le diagnostic de primo-infection à parvovirus B19. Un test d'avidité des IgG anti-B19 peut également être proposé chez la femme enceinte si la date de la primo-infection ne peut être établie ; ce dernier test est effectué dans les laboratoires spécialisés [10].

### **2.7.2. Techniques moléculaires du diagnostic d'une infection à parvovirus B19**

Le parvovirus B19 n'est pas facilement cultivable en laboratoire. Les techniques d'immunohistochimie sont réservées aux laboratoires d'anatomopathologie et sont basées essentiellement sur la mise en évidence des protéines de capsid. Le seul moyen de diagnostic direct de l'infection à parvovirus B19 rapide et sensible est la mise en évidence par PCR de l'ADN du parvovirus B19. Les tests ont été développés à partir de séquences spécifiques du génotype 1 et peuvent manquer de sensibilité pour détecter ou quantifier des variantes de génotype 1. D'une manière générale, afin de limiter les risques de variabilité génétique, le gène codant la protéine NS1 doit être préféré aux gènes codant les protéines de capsid. Les faux négatifs peuvent être dus à des infections avec des génotypes 2, 3, en fonction des amorces utilisées [42].

La recherche de l'ADN du parvovirus B19 par PCR peut être utilisée pour l'analyse de différents échantillons biologiques (sang, moelle osseuse, liquide articulaire, liquide cébrospinal, liquide amniotique). Elle est indiquée pour :

- le diagnostic d'infection aiguë chez le patient immunodéprimé, les patients présentant une anomalie du globule rouge et la femme enceinte ;

- le diagnostic d'infection chronique (surtout chez l'immunodéprimé) ;
- la détection d'ADN viral pour la qualification des produits dérivés du sang [10].

La positivité de la recherche d'ADN viral dans le sang, la moelle et le liquide articulaire des patients immunodéprimés n'est pas synonyme d'infection puisque l'on sait que la détection du virus à un faible niveau peut persister pendant des mois, voire des années au décours d'une infection aiguë [43].

Le taux d'ADN circulant (apprécié par PCR quantitative) serait corrélé avec le stade de l'infection, et son dosage est utile pour déterminer le statut de la maladie et le pronostic [44]. En effet, au cours de l'infection aiguë du parvovirus B19 les titres viraux sont souvent élevés, et l'hybridation directe est suffisamment sensible pour détecter une infection chez les patients immunodéprimés. Cependant, pour des niveaux de virémie plus faibles, la PCR est la technique la plus sensible pour la détection de l'ADN viral. Cela peut être un outil très utile, mais comme avec tous les PCR, il y a aussi une tendance à la contamination croisée et des faux positifs ou des faux négatifs sont possibles.

En plus de leur valeur dans le dépistage du sang et des produits sanguins, ces analyses quantitatives peuvent permettre la reconnaissance de ce degré de virémie qui est associée à la maladie clinique, pour déterminer si l'intervention avec de l'immunoglobuline est justifiée, et de suivre la réponse au traitement. Chez les patients qui sont immunodéprimés, il peut permettre de déterminer la rechute virale, ce qui permet un traitement précoce de la réplication virale non contrôlée [45].

L'amplification génique semble plus particulièrement intéressante chez les patients immunodéprimés du fait des difficultés d'interprétation de la sérologie. Cependant, l'ADN du parvovirus B19 peut aussi être détecté des mois voire des années dans le sang, la moelle, la peau ou le tissu synovial. Sa présence peut s'observer chez des sujets sains et ne signifie pas forcément qu'il y a une infection aiguë ou récente. Les moyens du diagnostic sont imparfaits avec des difficultés d'interprétation pour les anticorps : faux positifs avec certaines techniques pour les IgM, persistance des IgM qui diminuent à partir du deuxième mois et peuvent parfois persister plusieurs mois voire années dans le sérum des patients. Ainsi leur présence à des taux faibles ne peut être que suggestive et non affirmative d'infection récente [8].

## **2.8. Traitement**

Un traitement antiviral spécifique n'est actuellement pas disponible.

Le traitement est conditionné par le statut immunologique du receveur. La plupart des infections du sujet immunocompétent ne requièrent pas de traitement, l'évolution étant spontanément favorable.

Cependant le traitement des signes généraux, articulaires et cutanés reposant sur l'utilisation d'antipyrétiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut être nécessaire chez certains patients.

Les crises d'érythroblastopénie aiguë imposent dans certains cas suivant la sévérité de l'anémie et sa mauvaise tolérance clinique le recours à des transfusions multiples. L'évolution est spontanément favorable en 8 à 10 jours et l'on n'observe jamais de rechute ultérieure.

Chez les patients immunodéprimés, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) riches en anticorps anti-VP1 et VP2 (cures de 1 mg/kg par jour pendant 1 ou 2 jours répétées toutes les 3 à 4 semaines) a montré son efficacité [46]. L'effet bénéfique des IgIV, administrées à doses immunomodulatrices, a été rapporté dans de petites séries rétrospectives [26]. Le traitement des infections chroniques à parvovirus B19 (survenant chez les patients immunodéprimés) repose donc sur les immunoglobulines intraveineuses (IgIV).

Chez ces patients, la restauration de l'immunité, bien que parfois difficile à obtenir, reste cependant le meilleur moyen de contrôler l'infection à parvovirus B19.

Ainsi chez les patients VIH, le retour à un taux normal de lymphocytes T CD4 après initiation d'une trithérapie est généralement associé à une rémission complète de l'anémie [47].

Chez les transplantés, des rechutes, suspectées devant une réapparition de l'anémie, peuvent survenir, même après plusieurs mois, l'administration répétée d'IgIV peut être nécessaire

[48]. En l'absence d'efficacité du traitement par IgIV, la discussion repose sur la baisse de l'immunosuppression pour permettre au système immunitaire du patient de contrôler la réplication virale. La durée et le degré de réduction de l'immunosuppression n'est pas clairement établi.

Chez le fœtus, comme nous l'avons vu précédemment, la transfusion in utero semble être le meilleur traitement de l'anasarque fœto-placentaire. Différents traitements immunomodulateurs (IgIV, interféron bêta [IFN $\beta$ ]) [49] ou immunosuppresseurs ont été utilisés dans des cas particuliers, notamment d'atteinte cardiaque ou auto-immune [50].

Rugolotto et al. rapportent le cas d'un enfant traité à sa naissance avec succès par IgIV pour une anémie induite par le parvovirus B19 en intra-utérine [51].

Les IgIV n'ont pas d'efficacité démontrée dans le traitement des érythroblastopénies associées à d'autres virus que le parvovirus B19.

Parmi les perspectives à moyen terme, une prophylaxie par un vaccin composé de capsides virales dépourvues de leur ADN et surexprimant la protéine VP2 et VP1 pourrait présenter un intérêt majeur chez les sujets à risque. L'essai a porté sur 43 sujets et a été arrêté avant l'injection de la troisième dose en raison de l'observation de rash cutané et de réaction douloureuse au site d'injection. La plupart des sujets présentaient des anticorps anti-B19 neutralisants après l'injection de la deuxième dose [40].

## **3. ASPECTS ATYPIQUES DU PARVOVIRUS B19**

### **3.1. Manifestations cliniques atypiques**

D'autres manifestations cliniques plus anecdotiques ont été décrites : des maladies inflammatoires systémiques chroniques, des vascularites, des myocardites, des hépatites, des atteintes neurologiques, pulmonaires ou rénales, où la réalité du rôle pathogène du parvovirus B19 est parfois difficile à affirmer [9].

#### **3.1.1. Atteintes cutanées atypiques**

Si les manifestations cutanées sont au premier plan chez l'enfant avec l'aspect caractéristique du mégalérythème épidémique, elles sont le plus souvent discrètes et aspécifiques chez l'adulte. Leur fréquence varie entre 50 et 85 % selon les études et l'aspect souffleté du visage est rare.

Il s'agit classiquement d'un exanthème maculo-papuleux ou purpurique, fugace, observé le plus souvent au niveau des extrémités, parfois en « gants et chaussettes », du tronc, et respectant habituellement le visage [24].

Le syndrome « gants et chaussettes » est caractérisé par un œdème douloureux et prurigineux qui évolue vers un purpura pétéchiol. Une atteinte des muqueuses orale et génitale est associée dans la moitié des cas à type de perlèche, chéilite, ou d'érosion. L'éruption papulo-purpurique en gants et chaussettes (PPGSS) a été décrite pour la première fois en 1990 par M.Harms et al. [52]. Depuis, une quarantaine de cas essentiellement européens ont été publiés. Le parvovirus a été incriminé dans plus de la moitié des cas. Dans certains cas, des

lésions similaires apparaissent ailleurs, ainsi que des érosions de la muqueuse buccale. Une atteinte conjonctivale a été également rapportée. Des signes généraux peuvent s'associer à cette symptomatologie : fièvre, asthénie, anorexie, céphalée, arthralgies et adénopathies. L'évolution est spontanément favorable en une à deux semaines sans récurrence. L'histologie cutanée montre essentiellement un infiltrat inflammatoire périvasculaire, avec un œdème du derme papillaire et une extravasation de globules rouges [53]. D'autres agents étiologiques comme la rubéole, l'hépatite B, virus de l'herpès humain de type 6 et le CMV ont été signalés comme des causes possibles de PPGSS.

Le diagnostic est d'autant plus difficile lorsqu'il s'agit d'un purpura isolé ayant une topographie inhabituelle.

Récemment, il a été observé que le PPGSS peut être associé à d'autres sites comme la région péri-orale et le menton (syndrome acropetechial) provoquant une présentation inhabituelle de l'éruption. Foti et al. ont décrit un patient présentant un purpura acral avec les caractéristiques du « syndrome acropetechial » impliquant les fesses, les régions génitales et axillaires qui a développé ultérieurement une éruption maculo-papuleuse avec les caractéristiques de la cinquième maladie. L'ADN au parvovirus B19 a été détecté par PCR à la fois dans des lésions de la peau et dans le sérum lors de l'éruption pétéchielle, avant l'apparition des anticorps. La réponse immunitaire a coïncidé avec le développement de l'exanthème, suggérant un rôle direct du parvovirus B19 dans la pathogenèse de la lésion des cellules endothéliales [54].

La découverte d'adénopathies dans le territoire cervicale n'est pas rare (38 à 52 % selon les séries). Elles persistent rarement au-delà de deux mois [24].

D'après l'étude de Mage et al. la primo-infection par le parvovirus B19 est associée à des manifestations polymorphes de la peau chez l'adulte avec quatre modèles différents mais se chevauchant parfois (45%) : l'exanthème, qui a été réticulé et annulaire dans certains cas (80%); le motif gants-et-chaussettes (24%); le motif periflexural (28%); et le purpura palpable (24%). Les lésions dermatologiques élémentaires étaient pour la plupart érythémateuse (86%) et souvent purpurique (69%). Le prurit a été signalé dans 48% des cas. L'éruption a prédominé surtout sur les jambes (93%), le tronc (55%), les bras (45%) et le visage (20%) [23].

La situation n'est pas toujours aussi caractéristique chez l'adulte, certaines autres manifestations cutanées sont rapportées où le parvovirus B19 semble impliqué, mais sans preuve formelle, comme certaines vasculites [55-56], l'érythème noueux, le lupus érythémateux [57], des éruptions vésiculo-pustuleuses et la sclérodermie [58].

Une étude a retrouvé la présence du parvovirus B19 dans 30% des biopsies de la peau de patients présentant un pityriasis lichénoïde, mais le faible nombre de cas rapporté limite la portée de ces résultats [59].

L'infection au parvovirus B19 a été retrouvée dans environ 5% des cas d'exanthème atypique [60].

### **3.1.2. Atteintes rares**

#### **3.1.2.1. Atteintes cardiaques**

De plus en plus de publications au cours de ces dernières années font état d'une atteinte myocardique associée à l'infection par le parvovirus B19. Ainsi des myocardites aiguës, des cardiomyopathies dilatées et des dysfonctions ventriculaires gauches diastoliques isolées ont été rapportées. Ces atteintes cliniques ont été décrites aussi bien chez des sujets auparavant sains que chez des patients immunodéprimés (dont des transplantés cardiaques). L'atteinte myocardique aiguë, décrite comme survenant au cours de la primo-infection dans un contexte fébrile, peut se révéler fatale [10]. Il s'agit le plus souvent de jeunes enfants de 1 à 8 ans, qui présentent une insuffisance cardiaque congestive très brutale, précédée de 2 à 20 jours de fièvre, mais non nécessairement d'un rash évocateur ou d'arthralgies. L'aspect échographique est celui d'une cardiomyopathie dilatée, avec défaillance ventriculaire gauche, hypertension artérielle pulmonaire, et rarement atteinte péricardique. La présence d'IgM spécifiques du parvovirus B19 dans le sérum, et d'ADN viral dans le sang oriente le diagnostic étiologique [9].

Une atteinte péricardique est possible [61], mais reste très rare.

L'imputabilité du parvovirus B19 dans la survenue de myocardites aiguës semble assez claire comme le soutient une publication récente [62], qui a mesuré la charge virale d'échantillons de biopsie du myocarde obtenus à partir de 498 patients avec des myocardites ou des cardiomyopathies dilatées chroniques (ils étaient positifs pour le parvovirus B19 sur l'analyse immunohistologique). Elle révèle que le parvovirus B19 étaient beaucoup plus susceptibles d'être détectées dans les échantillons de biopsie des patients atteints de myocardite (dans 322 des 498 patients [64,7%]) et de cardiomyopathie dilatée (dans 176 des 498 patients [35,3%]) que dans la population contrôle (dans 7 des 91 patients [7,7%]). Les résultats doivent cependant être interprétés avec circonspection car le virus peut persister ou être réactivé de façon non spécifique.

Sur le plan physiopathologique, les cellules cibles du parvovirus B19 au niveau cardiaque ne sont pas les cardiomyocytes, mais les cellules endothéliales.

### **3.1.2.2. Atteintes hépatiques**

Le parvovirus B19 a été associé à des atteintes hépatiques aiguës [63] ou chroniques [64], de la simple cytolyse à l'hépatite fulminante [65] sans que sa responsabilité ne soit formellement établie. Les hépatites surviennent aussi bien chez les enfants que chez les adultes mais avec une prédominance chez les enfants avec des atteintes beaucoup plus sévères.

L'insuffisance hépatique fulminante induite à la suite d'une infection au parvovirus B19 reste une entité clinique rare, mais il peut être sous-estimé en raison de tests peu fréquents qui résultent d'un manque de sensibilisation à ce syndrome [65].

### **3.1.2.3. Atteintes neurologiques**

Les manifestations neurologiques lors d'une primo-infection à parvovirus B19 sont rares et surviennent majoritairement chez les enfants. Les paresthésies des extrémités sont des manifestations souvent décrites.

Une revue rétrospective de la littérature de 1966 à 2008 a recensé 81 cas de pathologies neurologiques associées au parvovirus B19. L'âge médian des patients était de 9 ans, et un tiers d'entre eux avait une immunité altérée. Les manifestations virales non spécifiques, fièvre, rash, arthralgies, étaient inconstamment associées. Cette revue recense 39 cas d'encéphalite ou méningoencéphalite, 12 cas de méningite aseptique, 8 cas de convulsions isolées, le plus souvent dans un contexte de drépanocytose avec érythroblastopénie aiguë liée au parvovirus B19, 8 cas de neuropathie du plexus brachial, 6 cas de syndrome du canal carpien, et des observations isolées d'ataxie cérébelleuse aiguë, de syndrome de Guillain-Barré, de paralysie faciale périphérique[66].

De rare cas d'atteinte de la VI<sup>e</sup> paire crânienne responsable de diplopie ou des cas de myélite ou multinévrite sont signalés [24].

Dans une étude récente et complète de la littérature faite par Barah F. en 2014 concernant les cas d'aspects neurologiques liés au parvovirus B19 incluant 129 patients : la majorité des cas (50/129) avait une encéphalite. En conclusion, le parvovirus B19 devrait être inclus dans le diagnostic différentiel des syndromes encéphalitiques d'étiologie inconnue dans tous les groupes d'âge [67].

Les mécanismes par lesquels le parvovirus B19 provoque des manifestations du système nerveux central comprennent : la toxicité directe virale, la réponse immunitaire dérégulée avec la libération de cytokines dans le LCR, le dépôt de complexes immuns sur les cellules endothéliales, et l'accumulation intracellulaire de la protéine NS1. Mais des études supplémentaires sont nécessaires [66].

#### **3.1.2.4. Atteintes néphrologiques**

Des observations de glomérulopathies associées à une infection au parvovirus B19 ont été décrites chez l'adulte et l'enfant [67]. La guérison est spontanée mais il peut persister une protéinurie ou une insuffisance rénale séquellaire [68].

#### **3.1.2.5. Atteintes ophtalmologiques**

La conjonctivite en est une manifestation banale. Des cas d'uvéïte ont été rapportés chez des adultes et enfants en primo-infection [69]. Des immunoglobulines IgG spécifique du parvovirus B19 ont été retrouvées dans la vitrée.

#### **3.1.2.6. Autres manifestations rares**

Des cas de fibromyalgies [70] ou de fatigue chronique [71] ont été rapportés.

#### **3.1.2.7. Maladies auto-immunes**

**-Manifestations systémiques**

Au cours de l'infection à parvovirus B19, comme au cours d'autres infections virales, des manifestations simulant des pathologies systémiques chroniques et des vascularites ont été rapportées, les études fondamentales suggérant des interactions plausibles avec les médiateurs de l'inflammation [9].

- Lupus érythémateux systémique

L'association de signes cutanés avec parfois un rash malaire, de fièvre, de myalgies, de polyadénopathies, d'une arthropathie non destructrice, de cytopénies, d'hypocomplémentémie et d'anticorps antinucléaires de spécificités diverses a fait discuter le rôle du parvovirus B19 dans la genèse du LES. Dans de nombreuses observations, l'absence de recul évolutif ou de données sur l'évolution de la virémie ou des anticorps anti-B19 ne permettent pas d'établir la nature de la relation entre l'infection virale et un éventuel LES [8].

La présence d'autoanticorps au cours de l'infection à parvovirus B19 est rapportée : dans une revue d'une cohorte française, des anticorps antiphospholipides ont été retrouvés chez 11/12 patients, des anticorps antinucléaires chez 4/16 patients, le facteur rhumatoïde chez 4/16 patients, des autoanticorps variés chez 14/53 patients [72].

L'étude de Hsu et Tsay montre la présence d'ADN viral du parvovirus B19 dans le sérum de 17 des 72 lupiques alors que les sérums des témoins, affectés par une autre maladie systémique, sont négatifs. Des anticorps anti-IgM à parvovirus B19 ne sont mis en évidence que dans le sérum de deux patients [73]. Les auteurs concluent que la virémie est liée à l'absence d'anticorps protecteurs due à la maladie lupique et/ou au traitement immunosuppresseur.

L'étude contrôlée de Bengtsson et al. retrouve une prévalence plus élevée d'IgG anti-B19 parmi les 99 patients témoins (79 %) que chez les 99 lupiques (65 %) [74].

Von Landenberg et al. détectent une virémie positive pour le parvovirus B19 chez dix patients parmi 28 lupiques présentant un anticorps anticardiolipine d'isotype IgG [75]. Ces résultats concordent avec les conclusions de l'étude de Hsu qui montrent que, chez les patients lupiques, la présence d'ADN viral est associée à une hypocomplémentémie et suggèrent que le parvovirus B19 puisse moduler l'expression de la maladie lupique.

Mais ces études ne permettent pas de conclure à un rôle de parvovirus B19 dans la genèse du LES.

- Polyarthrite rhumatoïde

Les signes articulaires peuvent, plus rarement, persister plusieurs mois et parfois plusieurs années. La survenue chez une femme jeune, le caractère périphérique et symétrique de l'atteinte articulaire, la mise en évidence du FR font, dans ce contexte, évoquer une PR.

Les études sérologiques et de biologie moléculaire réalisées à partir du sérum de patients affectés par une PR et de patients témoins n'ont pas montré de différence significative pour l'infection à parvovirus B19 [8]. La responsabilité du parvovirus B19 dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde évoquée en 1998 [76] est maintenant abandonnée sans exclure pour autant son rôle éventuel de cofacteur déclenchant sur un terrain prédisposé [9].

- autres manifestations systémiques

Le parvovirus B19, comme de nombreux autres agents microbiens, est associé à la survenue de purpura rhumatoïde. Toutefois, la prévalence du parvovirus B19 dans cette pathologie est faible.

L'association avec la maladie de Still a fait l'objet de résultats contradictoires.

Le lien d'une infection à parvovirus B19 avec la granulomatose de Wegener, les vascularites des vaisseaux de moyen et gros calibre, est plus difficile à établir, voire controversé [9].

Quelques cas d'infection par le parvovirus B19 ont également été décrits dans les PAN, mais une étude systématique des patients atteints de PAN ne montre pas de prévalence plus élevée du parvovirus B19 chez les patients que dans une population contrôle [8]. En effet, Leruez-Laville et al. ne trouvent pas d'ADN du parvovirus B19 ou d'IgM anti-B19 pouvant témoigner d'une infection à parvovirus B19 chez 38 patients, d'âge moyen 55 ans, affectés par une périartérite noueuse nouvellement diagnostiquée [77].

Chua en 2000 a réfuté l'association du parvovirus B19 au syndrome de Kawasaki [78].

En ce qui concerne les vascularites touchant les gros vaisseaux, une PCR parvovirus B19 a été retrouvée positive dans des biopsies d'artère temporale chez des patients présentant une maladie de Horton [79]. Une maladie artérielle occlusive des extrémités et un phénomène de Raynaud ont été reliés à une infection à parvovirus B19 [80-81]. Le tronc commun permettant d'expliquer l'association intermittente d'une infection par le parvovirus B19 à ces pathologies artérielles reste à élucider [9].

Le rôle de parvovirus B19 a également été étudié dans la pathogénie d'autres connectivites. Même si des observations ponctuelles suggèrent une responsabilité du virus dans le déclenchement de la maladie, les études réalisées à partir de séries de patients n'ont pas établi de relation entre l'infection par le parvovirus B19 et ces maladies auto-immunes [8].

A l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve scientifique formelle démontrant un rôle direct dans l'auto-immunité de parvovirus B19, en gardant à l'esprit qu'il n'y a aussi pas d'arguments formels contre elle. De plus grandes études sont nécessaires pour comprendre le rôle éventuel de parvovirus B19 dans les maladies auto-immunes [82]. Les recherches futures devraient répondre si le parvovirus B19 est un agent pathogène direct ou spectateur, ou est juste l'adjuvant pour l'auto-immunité.

#### **-Autres maladies auto-immunes**

L'infection au parvovirus B19 a également été associée au développement d'une variété de maladies auto-immunes, y compris rhumatologiques, neurologiques, neuro-musculaire, cardiovasculaire, hématologique, néphrologiques et métaboliques. (Annexe 5)

Il existe de rares cas publiés de diabète de type 1 et de thyroïdite de Hashimoto associées ou provoquées par une infection aiguë par le parvovirus B19 [83].

## **3.2. Manifestations hématologiques**

### **3.2.1 Erythroblastopénie chronique**

L'infection chronique de la lignée rouge liée au parvovirus B19 est rare. L'immunodépression, quelle qu'en soit la cause, en est le terrain.

Dans le cas d'une érythroblastopénie chronique, l'arrêt de production médullaire des globules rouges entraîne une diminution très progressive, d'environ un pour cent par jour, du taux d'hémoglobine : l'anémie sera dans ce cas longtemps bien tolérée, même si elle est sévère, du fait des capacités d'adaptation de l'organisme.

Il existe quelques cas décrits chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire congénital (syndrome de Nezelof), ou d'un déficit de l'immunité cellulaire, ou encore d'une leucémie lymphocytaire aiguë en rémission après chimiothérapie. Des cas ont été décrits chez des adultes, soit atteints d'une leucémie myéloïde chronique ou d'un déficit immunitaire humoral et cellulaire, soit ayant subi une greffe de moelle, ou encore chez des patients VIH positifs. Chez les malades ayant un déficit immunitaire, la charge virale est souvent élevée ( $> 10^{12}$  copies/ml) et l'érythroblastopénie persistante s'accompagne d'une anémie chronique. Parmi ces derniers, les patients recevant une transplantation d'organe semblent être les plus touchés, ainsi que les patients allogreffés de moelle osseuse, ou traités par l'alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52) ou le rituximab (anti-CD20) [26].

Les cas rapportés dans la littérature concernent, de façon rare, des patients atteints de déficit immunitaire primitif : déficit de l'immunité cellulaire, syndrome d'hyper-IgM lié à l'X avec absence de commutation IgM/IgG, ce qui souligne l'importance de la réponse humorale dans le contrôle de l'infection virale [11].

Dans une analyse rétrospective de 98 patients transplantés, le délai médian d'apparition d'une anémie liée au parvovirus B19 est de sept semaines. Quelques cas de microangiopathie

thrombotique liée à l'agression de l'endothélium par le virus ont été décrits, aggravant l'anémie par un mécanisme d'hémolyse associé, et responsables de dysfonctionnement du greffon dans 10 % des cas [12].

L'infection chronique à parvovirus B19 se manifeste par une anémie chronique arégénérative de durée variable, dans laquelle le frottis de moelle révèle une érythroblastopénie isolée avec présence de proérythroblastes géants. L'absence d'une réaction immunitaire suffisante explique d'une part l'érythroblastopénie chronique et d'autre part l'absence des autres symptômes tels que le rash ou les arthralgies [84].

Les infections chroniques à parvovirus B19 peuvent être traitées chez les patients immunodéprimés, les receveurs de greffes d'organes et les patients atteints de leucémie par l'injection d'immunoglobulines totales humaines.

Jusqu'à 25% de l'anémie chronique sévère dans le SIDA a été attribué à l'infection au parvovirus B19. Le début du traitement du VIH par thérapie antirétrovirale hautement active a été bénéfique pour inverser l'anémie associée au parvovirus B19, et est lié avec le retour de la réponse humorale [85].

Frickhofen et al. [86] ont traité 7 patients VIH positifs par IgIV avec une bonne réponse clinique et biologique, malgré la persistance d'une virémie détectable par PCR à taux faible ( $10^5$  à  $10^7$  particules/ml) ; ils ont observé quelques rechutes qu'ils préconisent de traiter par IgIV toutes les 4 semaines. La persistance de la virémie pourrait s'expliquer par la présence d'un réservoir cellulaire, probablement les macrophages, à l'origine des rechutes. Le traitement peut déclencher l'apparition d'un rash ou d'arthralgies typiques, ces symptômes sont en effet dus à la présence d'anticorps.

Quelques observations d'érythroblastopénie associée à une infection par le parvovirus B19 ont été rapportées chez des patients ayant une hypogammaglobulinémie [87].

Le diagnostic de certitude d'une érythroblastopénie chronique liée au parvovirus B19 repose sur la recherche directe de virus circulant par hybridation de l'ADN viral ou par PCR, chez l'immunodéprimé, chez qui la virémie persiste, en partie au moins du fait de l'absence de séroconversion [26].

Toute anémie non régénérative doit faire évoquer le diagnostic d'infection à parvovirus B19 en particulier dans un contexte fébrile. Cette infection le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent confère habituellement une immunité durable [88].

### **3.2.2. Atteinte des autres lignées**

Si l'atteinte de la lignée érythroïde est caractéristique, elle peut ne pas être isolée. Effectivement dès 1985, lors d'une infection expérimentale chez des volontaires sains non immunisés, suite à l'inoculation de particules virales du parvovirus B19 par voie nasale, il existe au huitième jour une réticulocytopenie mais aussi une diminution significative des polynucléaires et des plaquettes [22].

D'après manifestations hématologiques ont été rapportées ayant une origine centrale ou périphérique pouvant toucher d'autres lignées. Ceux-ci comprennent des cytopénies affectant la lignée érythroïde, megacaryocytaire, les lignées myéloïde et lymphoïde [89].

Les résultats observés dans plusieurs études confirment qu'il s'agit majoritairement d'une thrombopénie, d'une lymphopénie et d'une neutropénie [90]. Des cas de bicytopénie et de pancytopénie ont été rapporté principalement chez les patients immunodéprimés et plus rarement chez des sujets immunocompétents (adulte ou enfant) [91].

La sérologie du parvovirus B19 fait partie du bilan étiologique de toute cytopénie.

L'évolution hématologique est spontanément favorable.

La pancytopénie à parvovirus B19 peut s'inscrire dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique [92]. Une trentaine de cas a été rapportée jusqu'à présent dans la littérature, chez des sujets immunodéprimés deux fois sur trois. L'activation macrophagique liée au parvovirus B19 est en général d'évolution favorable et une rémission spontanée peut être observée dans 50 % des cas.

L'infection au parvovirus B19 peut également compliquer le cours d'une leucémie aiguë. Et curieusement, il y a eu de nombreux rapports de cas documentant l'infection au parvovirus B19 se produisant avant ou au moment du diagnostic de la leucémie aiguë [93].

Enfin, des anémies hémolytiques auto-immunes et des purpuras thrombopéniques auto-immuns ont été associés à une infection à parvovirus B19 sans qu'aucun mécanisme précis n'ait été élucidé [94].

Les mécanismes des cytopénies, telles qu'une neutropénie et une thrombopénie, ne sont pas encore entièrement élucidés. L'antigène P est également présent sur les mégacaryocytes, les cellules endothéliales, les myocytes et fœtales. Une des hypothèses évoquées suggère que les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de parvovirus B19 reconnaissent et détruisent les précurseurs myéloïdes dans la moelle. La protéine NS1 est cytotoxique et ce phénomène a été pensé pour expliquer la thrombocytopénie et la leucopénie rencontrées pendant une infection au parvovirus B19 [89]. Cependant des études appuient l'hypothèse selon laquelle l'expression du génome du parvovirus B19 peut être toxique pour les populations de cellules (mégacaryocytes) qui sont non permissives à la réplication de l'ADN viral [94].

### **3.3. REACTIVATION AU PARVOVIRUS B19**

Chez les personnes immunodéprimées, la persistance du virus au niveau médullaire peut être responsable de rechute symptomatique. Dans ce contexte la survenue d'une deuxième infection à parvovirus B19 chez un patient immunodéprimé est possible. Le mécanisme incriminé est une réactivation virale comme pour d'autres virus à ADN : famille des herpès virus, virus de l'hépatite B, papovavirus. Le déficit immunitaire permet une réactivation du parvovirus B19 quiescent au niveau médullaire [88].

Cependant, même si la réponse immunitaire est capable d'effacer l'infection chez les individus sains et de fournir une protection à vie contre le parvovirus B19, la persistance de l'infection dans la moelle osseuse a été rapporté chez les sujets immunocompétents, avec ou sans symptômes [43].

## 4. OBSERVATIONS

Le tableau classique de la primo-infection au parvovirus B19 chez l'adulte comporte habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique (périphérique et/ou axiale), spontanément résolutive, et des manifestations cutanées à type de rash érythémateux ou vésiculo-pustuleux.

Toutefois, le diagnostic doit être envisagé dans une gamme plus large de situations cliniques ou biologiques comme nous venons de le voir.

Nous rapportons trois observations de primo-infection au Parvovirus B19 vues dans le Service de Médecine Interne et Maladie infectieuse de l'Hôpital Haut-Lévêque au CHU de Bordeaux chez des adultes et présentant chacune des caractéristiques originales ouvrant à la discussion et illustrant la diversité sémiologique de cette entité.

Nous décrivons successivement le cas d'un homme auparavant en bonne santé qui a présenté un tableau clinique de vascularite, une infection à parvovirus B19 survenant durant la grossesse d'une jeune femme affecté d'un déficit immunitaire humoral et enfin le cas d'une femme traitée par Hydréa® pour une thrombocythémie essentielle et hospitalisée pour une pancytopenie évocatrice d'une transformation dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif.

### 4.1. Observation n°1

Mr. X., né le 06/06/1973, est adressé en consultation du Service de Médecine Interne et Maladie Infectieuse du CHU de Bordeaux par son médecin traitant en raison d'une manifestation cutanée atypique des extrémités des doigts de la main droite.

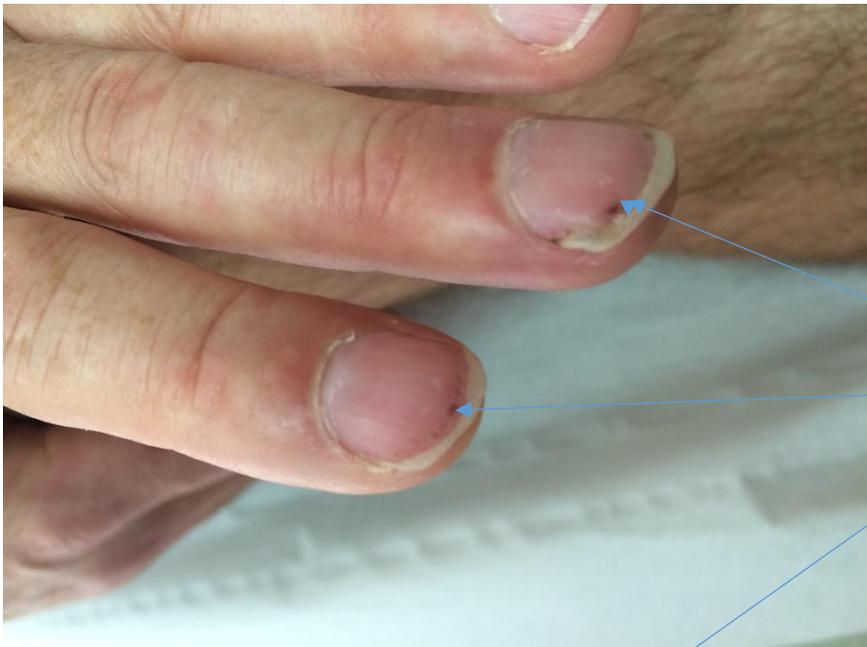
Les antécédents de ce patient se résument à un spondylolisthésis ayant nécessité une opération 2 ans auparavant. Il ne prend aucun traitement.

Trois semaines avant la consultation, il présente un tableau clinique d'allure virale avec : une asthénie, des sensations de chaleur, puis des sueurs et des myalgies diffuses nécessitant la prise de paracétamol 1g (3 fois par jour). Il est subfébrile à 37.8°C. Quelques jours après, un prurit palmo-plantaire apparaît ainsi que des arthralgies bilatérales et symétriques intéressant les extrémités. Le tableau est rapidement rentré dans l'ordre. Mais deux jours plus tard, il consulte son médecin traitant pour une douleur de la pulpe des doigts de la main droite avec un aspect bleuté et des petites lésions ischémiques des ongles. Devant ce syndrome pseudo-grippal et cet aspect atypique au niveau des doigts, il est dirigé vers le Service de Médecine Interne et Maladie Infectieuse.

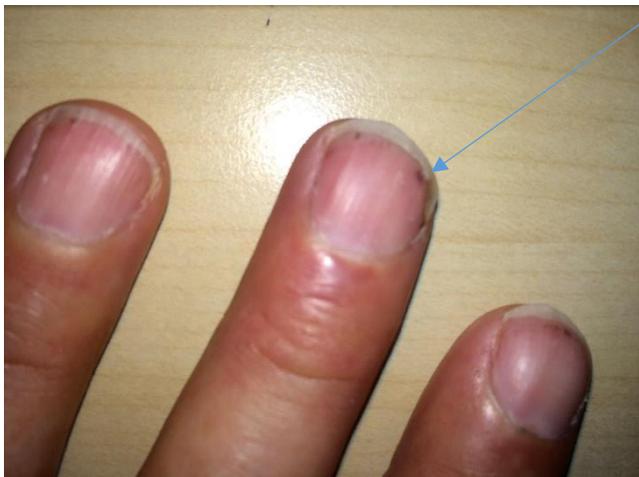
Lors de cette consultation, on retrouve un patient en bon état général dont les plaintes somatiques se résument à des douleurs de la pulpe des doigts de la main droite qui nécessitent une prise d'antalgique (paracétamol). Il est apyrétique. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Il n'y a pas adénopathie. Les pouls distaux sont bien perçus aux quatre membres. On constate effectivement une manifestation cutanée avec un aspect d'erythrocyanose de l'extrémité des doigts de la main droite, un discret œdème de la pulpe et quelques petites lésions ischémiques unguéales du 2°, 3° et 4° doigts de cette main (lésions d'environ 1mm de diamètre). (Figure 6) Le reste de l'examen clinique cutané est sans particularité, il n'y a pas d'atteinte des muqueuses, pas de signe de neuropathie périphérique.



Erythrocyanose



Lésions ischémiques



Photos : service médecine interne CHU Bordeaux

Figure 6

Compte tenu de l'aspect de vascularite des extrémités, des examens complémentaires sont réalisés suite à cette consultation.

L'hémogramme, le bilan d'hémostase, les fonctions rénales et hépatiques sont normaux. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire (la CRP, la VS et le fibrinogène sont normaux). L'électrophorèse des protéines (EPP) est sans anomalie. (Tableau n°1)

L'ECBU ne révèle rien d'anormal. On effectue une exploration de l'auto-immunité avec dosage des anticorps anti-nucléaires (ANA) sériques, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, anticorps anti-ADN natif, anticorps antiphospholipides, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), facteurs rhumatoïdes, complément ainsi qu'une recherche de cryoglobuline qui ne retrouvent pas d'anomalie significative. L'immunophénotypage lymphocytaire montre un rapport CD4/CD8 normal mais une légère activation du compartiment lymphocytaire T CD8<sup>+</sup> (27% des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> sont activés (HLA-DR+) pour une norme <20%.

Les sérologies virales sont négatives pour le CMV, l'hépatite B et C ainsi que le VIH. Pour EBV et HSV1/HSV2 les sérologies sont en faveur d'une infection ancienne. Compte tenu du tableau initial comportant un syndrome pseudo-grippal associé à des arthralgies inflammatoires intéressant les poignets, les métacarpo-phalangiennes et les interphalangiennes proximales, une sérologie du parvovirus B19 est demandée qui retrouve des IgM positives, sans IgG. L'infection à parvovirus B19 sera confirmée par la positivité de la PCR dans le sang (Tableau n°2).

Suite aux résultats de ces différents examens avec l'absence d'anomalies hématologique, biochimique, la négativité de l'exploration de l'auto-immunité et au regard des résultats virologiques le diagnostic de primo-infection à parvovirus B19 est retenu. Sur le plan thérapeutique, le patient est mis sous 100mg d'aspirine pendant environ 3 mois pour soulager ses douleurs de la pulpe des doigts qui cèdent rapidement. Il ne bénéficie pas de surveillance particulière hormis un contrôle de la PCR parvovirus B19 à 3 et 6 mois de la consultation. (Tableau n°3)

Ses manifestations cutanées atypiques régressent spontanément en quelques semaines, il n'y a pas de récurrence à l'heure actuelle.

**Tableau n°1 : résultats biologiques observation 1**

	<b><u>Une semaine avant la consultation</u></b>	<b><u>Le jour de la consultation</u></b>	<b><u>Valeurs usuelles</u></b>
<b>Leucocytes (G/l)</b>	8.2	8	4.00-10.00
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	14.5	14	12.0-16.0
<b>VGM (fl)</b>	90.4	89.4	80.0-100.0
<b>Plaquettes (G/l)</b>	410	434	140-450
<b>PNN (G/l)</b>	4.57	3.62	2.50-7.50
<b>PNE (G/l)</b>	0.27	0.45	0.04-0.70
<b>TP (%)</b>		103	70-120
<b>Créatinine (μmol/l)</b>	73	73	62-106
<b>ASAT (UI/l)</b>	31	30	10-45
<b>ALAT (UI/l)</b>	57	53	5-50
<b>GGT (UI/l)</b>	33	27	5-55
<b>LDH (UI/l)</b>	202	178	5-248
<b>CRP (mg/l)</b>	1.9	1.9	0.0-5.0
<b>Fibrinogène (g/l)</b>		2.6	2.0-5.0

**Tableau n°2 : résultats sérologies observation 1**

	<u>une semaine avant la consultation</u>	<u>Le jour de la consultation</u>
<b>CMV</b>		Négative
<b>EBV</b>		IgM -, IgG VCA et IgG EBNA + (en faveur d'une infection ancienne)
<b>Hépatite B</b>		Négative
<b>Hépatite C</b>		Négative
<b>VIH</b>		Négative
<b>HSV1</b>		IgM-, IgG + (en faveur d'une infection ancienne)
<b>HSV2</b>		IgM-, IgG+(en faveur d'une infection ancienne)
<b>Parvovirus B19</b>	IgM +, IgG+	

**Tableau n°3 : suivi parvovirus B19 par PCR (observation 1)**

	<b>Le jour de la consultation</b>	<b>3 mois plus tard</b>	<b>6 mois plus tard</b>
<b>PCR parvovirus B19</b>	<i>Positive</i>	<i>Positive</i>	<i>Faible</i>

## **4.2. Observation n°2**

Mme T. née en 1968, médecin généraliste, mère de deux enfants de 6 et 9 ans, est hospitalisée dans le Service de Médecine Interne et Maladie Infectieuse du CHU de Bordeaux pour prise en charge d'une anémie dans un contexte de grossesse à 21 semaines d'aménorrhée plus 6 jours.

### **4.2.1. Les antécédents**

Dans les antécédents personnels de la patiente on retrouve :

- Antécédents médicaux :

- Un déficit immunitaire humoral avec déficit complet en IgA et marqué en IgG4 (taux de lymphocyte B CD19<sup>+</sup> à 10.42% sans déficit en lymphocytes B mémoires switchés) : elle a bénéficié entre novembre 2006 et avril 2008 de perfusions intraveineuses mensuelles de gammaglobulines polyvalentes en raison d'infections ORL à répétitions. A l'heure actuelle ce déficit immunitaire humoral n'est que peu symptomatique, il ne justifie pas la mise en place d'un traitement substitutif par immunoglobulines.

- Un emphysème discret (facteurs favorisants : tabac + déficit hétérozygote en  $\alpha_1$  antitrypsine (phénotype hétérozygote MZ))

- Un syndrome de Raynaud

- Tabagisme ancien

- Antécédents chirurgicaux :

- Appendicite en 1978

-Papillomatose kystique du sein gauche opéré en 1995 et 1998

-Deux conisations pour HPV

•Antécédents familiaux :

-Son père est décédé d'un glioblastome.

-Son frère a un déficit immunitaire humoral avec déficit complet en IgA.

La patiente ne prend aucun traitement.

#### **4.2.2. Première hospitalisation**

La patiente est hospitalisée suite à la découverte en ambulatoire deux semaines auparavant d'une anémie à 10.3g/dl, normocytaire, arégénérative, faite dans le cadre d'une asthénie inhabituelle (Tableau n°5).

Durant cette hospitalisation, on retrouve une patiente en bon état générale. Elle ne présente aucune plainte fonctionnelle. L'examen clinique est sans particularité. Il n'y a pas hépatosplénomégalie, ni adénopathies. Les constantes hémodynamiques sont normales.

Les analyses biologiques effectuées dans un premier temps se consacrent au bilan d'anémie qui retrouve :

-une anémie à 10.8 g/dl, un VGM à 100 fl, il n'y avait pas de neutropénie ni de thrombopénie, les réticulocytes sont à 102000/mm<sup>3</sup>. Le bilan de coagulation, la VS, le fibrinogène, le ionogramme, la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique sont normaux. La CRP est plate. Les LDH sont normales ainsi que l'haptoglobine à 0.83 g/l. Le dosage de la vitamine B12 et des folates ne montrent pas de déficit. Le bilan thyroïdien est normal. On ne retrouve pas de carence martiale.

Devant cette anémie arégénérative sans étiologie classique retrouvée, on demande des analyses complémentaires avec un bilan auto-immun au regard de ses antécédents et une sérologie parvovirus B19 car notre patiente évoque un contagion avec sa fille qui a présenté quelques jours auparavant une cinquième maladie.

Aucune anomalie auto-immune supplémentaire n'est identifiée (dosage ANA, anticorps anti antigènes nucléaires solubles, anticorps anti ADN double brin, ANCA, facteurs rhumatoïdes), et elle présente toujours un déficit immunitaire humoral avec peu de lymphocytes B(CD19<sup>+</sup> à 10.28%).

La sérologie au parvovirus B19 revient positive avec présence d'IgM sans IgG, avec une PCR sang positive à 30 CP.

Devant cette découverte d'infection au parvovirus B19 une consultation gynécologique est organisée immédiatement avec réalisation d'une échographie obstétricale qui ne retrouve pas d'anasarque fœto-placentaire, le fœtus a une bonne vitalité, les biométries sont en rapport avec le terme et les dopplers fœtaux sont bons (doppler de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne).

Le diagnostic d'anémie arégénérative liée à une infection à parvovirus B19 est retenu. La décision de faire une cure d'immunoglobuline IV (Privigen®) est prise compte-tenu, de son déficit immunitaire humoral susceptible de pérenniser l'infection virale avec risque de contamination fœtale puisque là elle est actuellement dans son deuxième trimestre de grossesse. Une réévaluation de la situation dans un mois avec surveillance de la PCR parvovirus B19 est programmée.

Un suivi gynécologique tous les 15 jours (avec recherche de signe d'anasarque par échographie et analyse Doppler du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne) dans une maternité de niveau 3 est mise en place.

Les suites de la cure de Privigen® se déroulent très bien, sans complication immédiate.

#### **4.2.3. Deuxième hospitalisation**

Lors d'une nouvelle hospitalisation nous retrouvons la patiente qui est enceinte de 26 SA. Elle se plaint d'une asthénie importante et d'hypotension nécessitant actuellement un arrêt de travail.

L'examen clinique est normal. Les constantes hémodynamiques relèvent une tension artérielle à 100/60 mm Hg.

Le bilan biologique retrouve une anémie normocytaire avec une hémoglobine à 10.6 g/dl, un VGM à 100 fl, les leucocytes sont normaux avec 6020/mm<sup>3</sup>, les plaquettes à 202000/mm<sup>3</sup>. Les réticulocytes sont à 48000/mm<sup>3</sup>. Nous notons une lymphopénie à 950/mm<sup>3</sup>. Les LDH sont normaux à 130 UI/l, l'haptoglobine à 0.82 g/l, une CRP à 1.3 mg/l, le ionogramme ainsi que la fonction hépatique sont normaux. La PCR parvovirus B19 retrouve 31 CP (Tableaux n°5 et n°6).

La dernière échographie, datant de moins d'une semaine, on ne retrouve aucun signe d'atteinte du fœtus par le virus parvovirus B19.

La décision de reprendre un traitement mensuel par Privigen® jusqu'à l'accouchement est prise devant la persistance de cette anémie arégénérative et du résultat de la PCR parvovirus B19 qui reste positive possiblement en raison de son déficit immunitaire humoral. Le suivi gynécologique, avec des échographies tous les 15 jours est poursuivi. Le but du traitement est d'avoir un effet préventif sur le fœtus en limitant les risques de complications liées au virus (anasarque/anémie fœtale...).

#### **4.2.4. Troisième hospitalisation**

Un mois plus tard, une nouvelle cure de Privigen® est effectuée devant une PCR parvovirus B19 toujours positive dans un contexte de grossesse à 29 SA+6 jours (Tableau n°5).

Sur le bilan biologique il persiste une anémie normocytaire arégénérative avec hémoglobine à 10.8 g/dl, un VGM 99.3 fl, des réticulocytes à 65000/mm<sup>3</sup>. Il n'y a pas de stigmate d'hémolyse avec LDH normaux à 159 UI/l, une haptoglobine à 0.81 g/L. La bilirubine est normale, une CRP plate. On note également une lymphopénie à 1000/mm<sup>3</sup> déjà connue qui est stable. Le ionogramme, la fonction rénale et le bilan hépatique sont normaux.

Il n'y a aucune complication pour le fœtus.

#### **4.2.5. Quatrième hospitalisation**

Annulation de la cure d'immunoglobulines car la PCR parvovirus B19 est négative. (Tableau n°5)

Elle continue son suivi gynécologique avec diminution des fréquences de l'échographie.

Mme T. accouche par césarienne à 38 SA, donnant naissance à une fille, les suites néonatales sont simples. Il n'y a pas eu lieu de mettre en place un suivi spécialisé.

**Tableau n°4 : résultats biologiques observation 2**

	<b><u>2 semaines avant l'hospitalisation</u></b>	<b><u>Première hospitalisation</u></b>	<b><u>Deuxième hospitalisation</u></b>	<b><u>Troisième hospitalisation</u></b>	<b><u>Valeurs usuelles</u></b>
<b><u>Hémoglobine (g/dl)</u></b>	10.3	10.8	10.6	10.8	12-16
<b><u>VGM (fl)</u></b>	97.9	99.4	98.4	99.3	80-100
<b><u>Réticulocyte (G/l)</u></b>	35	102	48	65	25-120

**Tableau n°5 : Charge virale parvovirus B19 (observation 2)**

	Première hospitalisation	Deuxième hospitalisation	Troisième hospitalisation	Quatrième hospitalisation
PCR parvovirus B19 (CP)	30	31	26	négative

### **4.3. Observation n°3**

Mme G. née le 04/10/1971 est hospitalisée dans le Service de Médecine Interne et Maladie Infectieuse du CHU de Bordeaux pour une exploration d'une pancytopénie associant une anémie, une leuconéutropénie et une thrombopénie, chez une patiente porteuse d'une thrombocytémie essentielle.

#### **4.3.1. Les antécédents**

Cette patiente, mère de deux enfants présente de nombreux antécédents.

•Antécédents médicaux et chirurgicaux :

En 1980 : suite à un accident domestique elle présente une brûlure du second degré sur près de 40% de la surface corporelle.

En 1989 : une mise en place de prothèses mammaires est effectuée (suite des conséquences des brûlures).

En août 1991 : elle présente une thrombose aiguë de l'artère fémorale commune gauche (avec thrombo-endarterectomie poplitée) qui, récidive deux semaines plus tard avec amputation

des 1° et 3° orteils du pied gauche. Le bilan cardio-vasculaire est négatif. Elle est mise sous AVK (Previscan®).

En 1993 : elle est hospitalisée pour une thrombose de la veine céphalique droite malgré qu'elle soit sous AVK.

En 1996 : elle est hospitalisée en Médecine Interne pour une embolie pulmonaire où on découvre une hyperplaquettose entre 500 et 600 G/L évoluant depuis 1991.

Une BOM est réalisée qui retrouve une moelle plus cellulaire qu'adipeuse avec hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire, des mégacaryocytes nombreux, dystrophiques (noyaux hyperchromatiques, hypolobulés), groupés en amas compacts, et une myélofibrose de grade 1. La recherche du transcrite BCR-ABL est négative (ce qui élimine une leucémie myéloïde chronique à début thrombocytaire). Le diagnostic de thrombocytémie essentielle est posé devant les caractéristiques histologiques de la moelle, ce diagnostic étant confirmé en 2006 par la positivité de la mutation JACK2<sup>V617F</sup> (charge allélique à 21%). La patiente est mise sous Hydréa® avec poursuite des AVK et de l'aspirine.

En 1999 : suite à un désir de grossesse, on arrête l'Hydréa® pendant 6 mois avant de pouvoir l'envisager. La patiente est mise sous Interferon 3M d'unités 3X/sem.

En avril 1999 : on arrête les AVK pour permettre la grossesse en poursuivant l'aspirine, il n'y a pas de relais héparine de bas poids moléculaire.

En mai 1999 : la patiente est hospitalisée d'urgence aux soins intensifs cardiologiques pour une embolie pulmonaire massive qui est fibrinolyisée (le taux de plaquette est à 498000/mm<sup>3</sup>).

Entre 1999 et 2000 : on poursuit l'Interferon, mais elle est mise sous HBPM (à doses hypocoagulantes) et aspirine.

En mai 2000 : elle fait une fausse couche.

En août 2000 : une grossesse est déclarée, elle reste toujours sous HBPM, aspirine et INF à 1.5M d'unités 3X/sem.

En février 2001 : elle accouche par césarienne et reprend 3 semaines plus tard les AVK, l'aspirine et l'Hydréa®.

En mai 2001 : elle ressent des douleurs thoraciques d'effort. Une coronarographie retrouve une sténose très serrée de IVA proximale, un stent est posé.

En 2002 : une nouvelle grossesse est menée sous INF, il n'y a aucune complication.

Depuis son traitement au long cours est le suivant : Hydréa® 3cp/j, Préviscan®1/j, Kardégic® 160mg 1/j.

#### **4.3.2. L'histoire de la maladie (Tableau n°6)**

La patiente présente une semaine avant l'hospitalisation un syndrome pseudo-grippal similaire au tableau présenté par sa fille quelques jours auparavant.

Elle est subfébrile à 37.9°C, décrit des myalgies diffuses, des cervicalgies, et des arthralgies bilatérales et symétriques peu intenses au niveau des extrémités. Elle ressent surtout une asthénie très importante qui l'amène à consulter son médecin traitant.

Devant ces symptômes et surtout cette asthénie un bilan biologique comportant un hémogramme, une recherche de syndrome inflammatoire et un bilan hépatique est demandé. On retrouve une bicytopenie associant une leucopénie à 1000/mm<sup>3</sup> avec neutropénie à 471/mm<sup>3</sup>, lymphopénie à 364/mm<sup>3</sup>, une hémoglobine à 12.3g/dl et une thrombopénie à 91000/mm<sup>3</sup> associées à des anomalies du bilan hépatique (cholestase avec élévation des GGT à 5X la normale, cytolysse hépatique à 2X la normale).

Devant ces anomalies biologiques, une biologie de contrôle est faite le lendemain, elle confirme la leucopénie et la thrombopénie mais surtout elle révèle aussi une anémie à 11.1g/dl (Tableau n°6), toujours associées à des anomalies hépatiques.

Au regard de ces résultats et du fait de ses lourds antécédents son médecin organise une hospitalisation dans le Service de Médecine Interne et Maladie Infectieuse suspectant une transformation de sa maladie en leucémie aiguë ou en une myélodysplasie induite par l'Hydréa®.

Une dernière analyse confirme la pancytopénie et l'Hydréa® est stoppé.

Elle est hospitalisée 8 jours après le premier bilan biologique pour rechercher une étiologie à cette pancytopénie.

#### **4.3.3. L'hospitalisation** (Tableau n°6)

Durant l'hospitalisation, on retrouve une patiente en bon état générale. Les myalgies et arthralgies ont disparu, son asthénie est beaucoup moins marquée. Pas de particularité à l'examen clinique : (auscultation cardio-pulmonaire normale, pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénopathies, aucune atteinte cutanée et les constantes hémodynamiques sont normales).

Suite à l'examen clinique, on demande un bilan complémentaire composé d'un bilan sanguin avec un hémogramme, une biochimie, une recherche de syndrome inflammatoire, un bilan sérologique complet en raison de la notion de contagé qui retrouve :

-Une hémoglobine à 10.9g/dl, des leucocytes à 3010/mm<sup>3</sup> dont 2350 neutrophiles, des plaquettes sont à 300000/mm<sup>3</sup>, un VGM à 127.2fl (probable macrocytose liée à la prise d'Hydréa®), et un taux de réticulocyte à 4G/l. Le frottis sanguin ne montre pas de dacryocytes.

-Des anomalies du bilan hépatique (γGT à 4X la norme, cytolyse hépatique à 2X la norme).

-Le bilan inflammatoire est normal. (Fibrinogène 4.6g/l, CRP 6.4mg/l)

-Un ECBU sans anomalies.

-Les sérologies virales retrouvent des IgM+ et IgG - à parvovirus B19 ; CMV, EBV, hépatites B et C, VIH et HSV1 /HSV2 sont négatives.

-La PCR dans le sang pour le parvovirus B19 est positive.

-Un myélogramme est réalisé et ne retrouve pas de signes d'acuitisation de la thrombocytémie essentielle ni de myélodysplasie. (La densité cellulaire est diminuée, les mégacaryocytes sont rares, il n'y a pas de cellules anormales, la lignée érythroblastique est hypoplasique avec un taux d'érythroblastes à 1% (norme entre 15-30%)).

-Les PCR dans la moelle pour les virus CMV, EBV et Parvovirus B19 reviennent positives seulement pour le Parvovirus B19.

Une échographie abdominale et des voies biliaires prescrite suite aux anomalies hépatiques ne révèle rien.

L'ensemble des anomalies biologiques de l'hémogramme se corrigent spontanément et sont rattachées à une infection à parvovirus B19 prouvée par une séroconversion et une PCR positive sur sang et moelle.

La patiente sort du service sans modification de son traitement habituel.

#### **4.3.4. Consultation un mois plus tard** (Tableau n°6)

Elle revient un mois plus tard en consultation avec un nouveau bilan biologique qui retrouve une hémoglobine à 12.8g/dl, les plaquettes sont à 210000/mm<sup>3</sup>, il persiste une petite lymphopénie à 1130/mm<sup>3</sup>. Elle n'a plus de cytololyse, les GGT sont à 78 UI/l (2X la norme). L'examen clinique est strictement normal. On peut conclure qu'il s'agit bien d'une primo-infection au parvovirus B19.

Il n'est pas nécessaire de revoir la patiente.

**Tableau n°6 : résultats biologiques observation 3**

	<u>5 mois avant</u> <u>l'hospitalisation</u>	<u>8 jours avant</u> <u>l'hospitalisation</u>	<u>7 jours avant</u> <u>l'hospitalisation</u>	<u>48h avant</u> <u>l'hospitalisation</u>	<u>Le jour de</u> <u>l'hospitalisation</u>	<u>1 mois après</u> <u>l'hospitalisation</u>	<u>Normes</u> <u>usuelles</u>
<u>Hémoglobuline</u> <u>(g/dl)</u>	12.7	12.3	11.1	11.3	10.9	12.8	11.5- 14.5
<u>VGM (fl)</u>	126	128.3	127.1	128.2	127.2	126.4	80- 100
<u>Leucocytes</u> <u>(G/l)</u>	4.1	1	2.15	2.13	3.61	4.9	4.0- 5.5
<u>PNN (G/l)</u>	2.899	0.471	1.1	1.28	2.35	3.4	2.5- 7.5
<u>Lymphocytes</u> <u>(G/l)</u>	1.107	0.787	0.77	0.6	0.75	1.13	1.5- 4.0
<u>Plaquettes</u> <u>(G/l)</u>	230	130	113	106	300	210	140- 450
<u>GGT (UI/l)</u>	68	432	303	339	384	78	5-38
<u>ASAT (UI/l)</u>	28	62	78	73	31	29	10- 35
<u>ALAT (UI/l)</u>	40	145	11	124	92	31	5-40

## **5. DISCUSSION**

La primo-infection au parvovirus B19 peut provoquer, chez les adultes et chez les enfants, un large éventail de manifestations. Les trois observations précédemment décrites exergue les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de cette infection dont les manifestations atypiques sont mal connues des médecins.

\*L'observation n°1 décrit une manifestation cutanée atypique au niveau des extrémités évoquant une vascularite.

\*L'observation n°2 nous confronte à un cas de primo-infection à parvovirus chez une femme enceinte ayant un déficit immunitaire humoral nécessitant l'utilisation d'immunoglobulines IV.

\*L'observation n°3 montre qu'une pancytopénie chez une patiente traitée pour un syndrome myéloprolifératif par Hydréa® n'est pas toujours une transformation clonale.

### Dans l'observation n°1 :

La manifestation clinique la plus connue de l'infection au parvovirus B19 est le mégalérythème épidémique, une infection bénigne aussi connue comme la cinquième maladie qui survient majoritairement chez l'enfant. Chez l'adulte, les manifestations cutanées ne sont pas aussi typiques et le polymorphisme de ces atteintes incite à rechercher une confirmation diagnostique.

Dans cette observation et devant ce tableau clinique de primo-infection au parvovirus B19 plusieurs diagnostics peuvent être discutés, mais sont facilement écartés, car les aspects cliniques et biologiques en sont nettement différents.

On peut évoquer :

- Une artériopathie mais la température des téguments et l'absence de l'abolition des pouls distaux ne permette pas d'évoquer cette pathologie.
- Les caractéristiques sémiologiques des manifestations cutanées écartent un phénomène de Raynaud, des engelures ou une érythermalgie.
- Un syndrome en « gants et chaussettes » dont le parvovirus B19 est l'une des causes. Bagot et Revuz décrivent une association entre le PPGSS et le parvovirus B19 dès 1991 [95]. Il se manifeste plus souvent chez de jeunes adultes entre 20 et 40 ans, le plus souvent au printemps, dans un contexte fébrile et asthénique. Il est caractérisé par l'apparition de petites lésions érythémateuses des mains et des pieds, légèrement douloureux et prurigineux. Elles confluent rapidement pour réaliser un œdème et un érythème intense couvrant les mains et les pieds. Il peut exister des lésions des muqueuses. L'évolution est régressive en une à deux semaines sans récurrence. Les examens biologiques peuvent montrer une leucopénie, une thrombopénie ainsi qu'une élévation transitoire des enzymes hépatiques. L'histologie cutanée montre essentiellement un infiltrat inflammatoire périvasculaire, avec un œdème du derme papillaire et une extravasation de globules rouges.

La pathogénie des manifestations cutanées de l'infection à parvovirus B19, au cours de l'éruption papulo-purpurique en gants et chaussettes, est éclairée grâce aux études immuno-histochimiques qui ont montré la présence d'antigène viral dans les kératinocytes et les cellules endothéliales [96]. Par ailleurs, la mise en évidence d'infiltrats lymphocytaires T en plus de l'antigène viral incriminerait une réaction cytotoxique directe contre les cellules exprimant cet antigène [97].

Notre observation diffère de l'aspect clinique habituel du syndrome en gants et chaussettes essentiellement par le caractère asymétrique (lésions que sur la main droite) [98] et évoluant vers une cyanose. Il n'y a pas eu d'atteinte des muqueuses, ce qui se rencontre dans 1/3 des cas. L'atteinte des pieds est très discrète (prurit sans purpura durant quelques jours) alors qu'il existe dans des observations antérieures une atteinte conjointe des pieds et des mains [53]. L'acrocyanose des extrémités de doigts de la main n'est rapportée à notre connaissance que rarement [99].

• Une maladie systémique : le tableau clinique de notre observation avec le syndrome viral, la fébricule, les arthralgies et surtout les manifestations cutanées des extrémités des doigts (aspect d'érythrocyanose de l'extrémité des doigts de la main droite associée à un discret œdème et des douleurs de la pulpe, mais aussi quelques petites lésions ischémiques unguéales), est fortement évocateur d'une vascularite. Chez ce patient, la détection d'IgM spécifiques, la confirmation par PCR contrôlée à plusieurs reprises disparaissant à distance avec les manifestations cliniques, ainsi que l'absence d'autres facteurs sont compatibles avec une vascularite probablement à immuns complexes liés au parvovirus B19. Chez notre patient le bilan immunologique, la recherche de cryoglobulinémie et le bilan inflammatoire sont négatifs. Nous n'avons cependant pas réalisé de biopsie cutanée ni de recherche d'immuns complexes qui actuellement ne se dosent plus dans le laboratoire d'Immunologie du CHU.

Le parvovirus B19 a un rôle inducteur de vascularite, suspecté chez l'enfant par Lefrère et al. en 1985 [100], et plus récemment chez l'adulte à partir d'observations sporadiques associant une vascularite leucocytoclasique à une primo-infection à parvovirus B19 [55-56]. Dans ces observations, la sérologie est le principal marqueur de l'infection, recherchée en raison d'un contexte clinique évocateur et de certaines anomalies biologiques (présence d'anticorps anti-cardiolipides, de cryoglobulines). A quelques exceptions près, la vascularite leucocytoclasique est authentifiée par la biopsie cutanée [55-56].

Dans les cas déjà publiés [90], le pronostic de vascularite liées au parvovirus B19 ne semble pas différer d'une vascularite idiopathique sauf dans un cas de vascularite leucocytoclasique avec une atteinte rénale sévère concomitante et persistante [56].

Outre la vascularite leucocytoclasique, la responsabilité du parvovirus B19 est suspectée dans la genèse de plusieurs connectivites ou vascularites systémiques.

Le rôle étiopathogénique du parvovirus B19 au cours de vascularite est rapporté par Finkel en 1994 [101], il décrit une maladie de Wegener et deux périartérites noueuses. D'autres articles sont parus impliquant ce virus dans divers syndromes de vascularite tels que la granulomatose de Wegener [102], la périartérite noueuse [103] et l'artérite à cellules géantes [79]. Ces associations sont largement établies grâce à une documentation sérologique indicative d'une infection récente et la présence de l'ADN parvovirus B19 dans le sang périphérique et des tissus touchés. En revanche, l'association à une cryoglobulinémie est

exceptionnelle, il existe 2 observations de purpura vasculaire dont l'enquête étiologique a révélé la présence d'une cryoglobulinémie concomitante à une infection au parvovirus B19 [104].

Les études biologiques prospectives ou rétrospectives réalisées à partir de séries de sérums de patients présentant une vascularite nouvellement diagnostiquée n'ont pas montré d'association entre l'infection par le parvovirus B19 et les vascularites systémiques [8]. Nikkari et al. ont secondairement étudié le sérum de 42 patients affectés par une granulomatose de Wegener nouvellement diagnostiquée et ne détectent pas d'ADN viral ou d'IgM anti-PVB19. Leruez-Laville et al. ne trouvent pas d'ADN du parvovirus B19 ou d'IgM anti-PVB19 pouvant témoigner d'une infection à Parvovirus B19 chez 38 patients, d'âge moyen 55 ans, affectés par une périartérite noueuse nouvellement diagnostiquée [77]. Ferguson et al. trouvent une proportion équivalente de primo-infection à parvovirus B19 définie par la positivité des IgM chez 27 enfants affectés par un purpura rhumatoïde et 25 enfants présentant des douleurs musculaires ou articulaires d'origine fonctionnelle (3/27 (11 %) vs 2/25 (8 %)) [105]. Salavarini et al. montrent une proportion identique de positivité de l'ADN viral du parvovirus B19 dans les biopsies d'artère temporale de patients présentant une maladie de Horton, une pseudo polyarthrite rhizomélique ou chez des sujets contrôles de même âge [106].

La pathogenèse des vascularites induites par le parvovirus B19 est obscure. Mais sur le plan physiopathologique, les caractéristiques histopathologiques des fœtus humains infectés par le parvovirus B19 retrouvent la preuve de vascularite au sein des villosités du placenta [107]. Le tropisme du parvovirus B19 pour les cellules endothéliales, la présence d'ADN viral dans la paroi de vaisseaux enflammés et des lésions cutanées des patients atteints de vascularite, la corrélation clinique entre infection aiguë à parvovirus B19 et début d'une vascularite et la guérison sous immunoglobulines polyvalentes sont des arguments en faveur de l'implication du parvovirus B19 dans la survenue de vascularite [10].

En pratique clinique, l'atteinte cutanée est fréquente, elle ne doit pas entraîner des retards ou erreur de diagnostic susceptible de menacer le pronostic vital si elle n'est pas identifiée. Le diagnostic différentiel ne pose pas de problèmes pour les manifestations cutanées

cliniquement bien distinctes comme le mégalérythème épidémique ou le syndrome gants et chaussettes. Néanmoins le diagnostic différentiel devient plus compliqué chez les adultes avec des éruptions purpuriques plus atypiques, les dermatoses papulo-vésiculeuses ou celles qui ressemblent à un lupus érythémateux, des vascularites...

### Dans l'observation n°2

Environ 50% des femmes en âge de procréer ne sont pas infectées par le parvovirus B19 [7]. En moyenne, 33% des primo-infections maternelles à parvovirus B19 entraînent une infection fœtale [34]. Cette infection fœtale reste asymptomatique dans deux tiers des cas, n'entraînant des complications que dans 1/3 dont le type et la sévérité dépendent de l'âge gestationnel lors de la primo-infection.

Les cliniciens doivent être conscients du risque d'issue défavorable de l'infection au parvovirus B19 pendant la grossesse, et parfois le long intervalle entre l'exposition et les symptômes du fœtus [108].

Le pronostic à long terme est excellent, il se rapproche de celui de la population générale, avec une suivie sans séquelles de 98% des cas pour les enfants nés vivant de mères infectées [109].

L'infection à parvovirus B19 pendant la grossesse est surtout connue pour avoir un retentissement potentiellement grave sur le fœtus. En revanche les manifestations maternelles sont rares et moins connues. Il s'agit habituellement d'une éruption cutanée aspécifique, de polyarthralgies, d'une fièvre avec syndrome pseudo-grippal [24]. Elle reste cependant asymptomatique dans 30 % des cas [33]. Dans notre observation la patiente est asymptomatique, le diagnostic d'infection à parvovirus B19 est suspecté à cause d'une notion de contagion. Il est confirmé par une sérologie au parvovirus B19 positive en IgM et surtout une PCR positive. Chez les femmes enceintes et l'immunodéprimé, les réponses sérologiques sont moins caractéristiques et l'utilisation de la PCR peut aider à indiquer si une infection est aiguë ou persistante [110]. Le diagnostic prénatal invasif (amniocentèse, cordocentèse, recherche ADN parvoviral par PCR sur liquide amniotique ou sang du cordon) n'est pas une étape

primordiale, elle doit être envisagée que s'il y a des signes cliniques d'anémie fœtale ou d'anasarque [35].

Après la confirmation de l'infection par le parvovirus B19 chez la mère, la surveillance fœtale doit être lancée au plus tard quatre semaines après le début de la maladie, ou une estimation de séroconversion. En effet la majorité des complications fœtales surviennent dans les 12 semaines suivant le contage [111], ce qui implique d'être vigilant durant cette période. La contamination se fait par passage transplacentaire et il semble que plus la charge virémique de la mère est élevée plus le risque d'infection pour le fœtus est important [112]. Si les résultats de l'échographie sont évocateurs d'anasarque, la mère doit être renvoyée à un centre de référence tertiaire. Si aucune anomalie fœtale n'est détectée, l'échographie doit être répétée à des intervalles d'une à deux semaines [38]. Chez ces fœtus considérés comme à risque, un examen Doppler du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne doit être effectué, qui permet d'évaluer l'anémie fœtale. Si l'amniocentèse est réalisée pour une indication fœtale, une PCR pour le parvovirus B19 doit être demandée dans le cadre du bilan.

L'anasarque fœtale liée au parvovirus B19 représente 3,5 % de ces complications. Elle survient essentiellement au deuxième trimestre avec un pic d'incidence à 22 SA. Elle devient quasi nulle après 28SA (1 %). Elle peut entraîner une mort in utero en l'absence de traitement (30 %) [38].

Dans notre cas clinique, on souligne que notre patiente est atteinte d'un déficit immunitaire humoral avec déficit complet en IgA et en IgG4 ayant nécessité des perfusions immunoglobulines. En effet, certains déficits en IgA peuvent développer des infections bactériennes à répétition et relever d'un traitement par IgIV [113].

L'infection par le parvovirus B19 est généralement asymptomatique ou faiblement symptomatique chez les patients présentant des réponses immunitaires normales. Dans un certain nombre de situation d'immunodépression innée ou acquise, on observe une incapacité de la réponse immunitaire à éliminer le virus et donc à stopper sa réplication dans les précurseurs érythroïdes. La réplication prolongée du virus provoque un état d'érythroblastopénie chronique responsable d'une anémie chronique arégénérative [20]. Dans notre observation, la patiente présente un déficit immunitaire humoral susceptible d'expliquer une clairance ralentie du virus à l'origine d'une virémie prolongée, et, en

conséquence, une érythroblastopénie chronique et des complications chez le fœtus : un risque d'anémie sévère, d'anasarque et même de mort fœtale.

Par précaution et pour éviter ces complications, un traitement par immunoglobulines polyvalentes IV [46] et une surveillance gynécologique adaptée (avec des échographies fœtales et une étude vélocimétrique doppler de l'artère cérébrale moyenne tous les 1 à 2 semaines avec une recherche d'anasarque fœto-placentaire pendant 12 semaines) ont été mis en place [108].

Le traitement instauré assure la clairance du virus. L'immunoglobuline intraveineuse peut permettre de restaurer une érythropoïèse efficace. Ce traitement est également administré dans de rares cas pendant la grossesse, comme dans notre observation, pour améliorer le pronostic maternel et fœtal des troubles induits par le parvovirus B19, il n'y a pas eu de complications évidentes [114-115-116].

Cependant seul le traitement de l'infection chronique à parvovirus B19 fait actuellement partie des indications anti-infectieuses des IgIV reconnues à titre curatif.

Ce traitement est habituellement améliorateur et très souvent curateur [84], conduisant à une augmentation marquée du nombre de réticulocytes et de l'élévation du taux d'hémoglobine correspondant. Car en Europe et dans les pays économiquement développés, la moitié de la population adulte a développé une infection le plus souvent asymptomatique par le parvovirus B19. De ce fait, il existe dans les préparations d'IgIV une grande quantité d'anticorps dirigés contre ce virus, expliquant l'efficacité des IgIV dans le traitement de l'érythroblastopénie liée au parvovirus B19 [113].

La patiente a bien répondu au traitement, mais il a été nécessaire de faire 3 cures (une cure toutes les 4 semaines) pour voir disparaître l'ADN viral dans le sang 3 mois après l'apparition de la maladie. Il n'y a eu aucune conséquence sur le fœtus, elle a donné naissance à un enfant sans aucune complication.

Dans l'observation n°3

Une pancytopénie ainsi qu'une perturbation du bilan hépatique sont les révélateurs d'une infection au parvovirus B19 dans notre observation.

Si l'atteinte de la lignée érythroïde est caractéristique, elle peut ne pas être isolée. Une discrète leucopénie et une thrombopénie peuvent être transitoirement observées, comme chez notre patiente. Effectivement dès 1985, au cours de la deuxième semaine de l'infection expérimentale du parvovirus B19 chez des volontaires sains, des études hématologiques révèlent une réticulocytopénie transitoire, une anémie légère, une lymphopénie, une neutropénie et une thrombocytopénie [22]. Comme l'a démontré Rouger en 1987, l'antigène P récepteur du parvovirus B19 est largement distribué car il est présent entre autres sur les cellules érythroïdes, les mégacaryocytes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, ainsi que sur les hépatocytes [117]. Par conséquent, il semble que l'infection au parvovirus B19, même chez les personnes normales, se traduit par un arrêt temporaire de la production des différentes lignées.

La thrombopénie modérée spontanément résolutive est fréquente (40% des patients) au cours de l'infection aiguë au parvovirus B19 [118].

L'infection par le parvovirus B19 peut entraîner une bicytopenie, qui affecte le plus souvent les globules rouges et les plaquettes. La bicytopenie peut également se manifester cliniquement comme réduction du nombre de leucocytes et de plaquettes, les neutrophiles et les plaquettes, et les globules rouges et les neutrophiles, respectivement [89].

Barlow et al. ont rapporté le cas d'une patiente de 27 ans immunocompétente chez qui après un épisode fébrile prolongé et intermittent, on constate une leucopénie, une neutropénie et une thrombocytopenie, mais une hémoglobine normale. La patiente a récupéré spontanément. La sérologie et la détection de l'ADN viral par hybridation dot blot dans un échantillon de sang prélevé sont positives au parvovirus B19 [119].

Il peut parfois s'agir de véritables pancytopenies qui peuvent simuler un syndrome myélodysplasique comme chez notre patiente, et être responsables d'interruptions prolongées du traitement d'une hémopathie [120]. Dans six observations d'aplasies médullaires idiopathiques et de myélodysplasies attribuées au parvovirus B19, une allogreffe de moelle a été nécessaire, avec un retard de prise de la lignée érythroïde pour deux d'entre elle [121].

Chez les personnes immunodéprimés telles que les patients infectés par le VIH, le manque de développement des anticorps spécifiques du parvovirus B19 (IgG) permet à l'infection de persister et la pancytopenie peut durer pendant des mois à des années [89].

Des pancytopenie associée à l'Infection au parvovirus B19 sont signalées chez des personnes immunocompétentes [122].

Des cas d'anémie transitoire avec ou sans thrombocytopénie sont rapportés [32] de même que des rares cas d'érythroblastopénie chronique due à une infection aiguë chez les personnes sans maladie sous-jacente [122-123].

Peu d'informations existent dans la littérature concernant les effets hématopoïétiques et la réponse immunitaire lors d'une infection par le parvovirus B19 chez un patient suivant une thérapie par l'hydroxyurée comme pour notre patiente. La toxicité de l'hydroxyurée inclut l'anémie et la réticulocytopenie, les deux se produisent également lors d'une crise aplasique transitoire. L'étude de Hankins et al. démontre que les réponses à l'infection par le parvovirus B19 chez des enfants drépanocytaires ne sont pas aggravées par une thérapie hydroxyurée concomitante [124].

En conclusion, ce rapport, suggère que le parvovirus B19 peut avoir des effets aplasants importants, même chez les personnes immunocompétentes. Ainsi, la sérologie du parvovirus B19 fait bien partie du bilan étiologique de toute cytopénie.

L'évolution est spontanément favorable.

Le deuxième point souligné dans notre observation est une perturbation du bilan hépatique. L'étude de Parra et al. sur une série de cas de primo-infection à parvovirus B19 chez 26 adultes immunocompétents montre la présence d'une cytolyse hépatique dans 37 % des cas. Lors de la primo-infection, une élévation transitoire et modérée des transaminases prédominant sur

les ALAT est fréquente. La rémission est le plus souvent complète et spontanée mais une observation ayant nécessité une transplantation hépatique est rapportée [24]. Insuffisance hépatique et hépatite aigue [63], induites par le parvovirus B19 sont rapportées principalement chez les enfants. Plus récemment, certains cas d'érythroblastopénie chronique associés à une légère insuffisance hépatique induits par le parvovirus B19 ont été signalés [125].

## **6. CONCLUSION**

Le parvovirus B19 est surtout connu des médecins généralistes comme l'agent de la cinquième maladie ou mégalérythème épidémique qui survient principalement chez les enfants scolarisés sous forme d'épidémie.

Plus de 40 ans après la découverte du parvovirus B19, le spectre des manifestations cliniques et biologiques n'a cessé de s'élargir. Dans les cas les plus typiques, le diagnostic est posé à l'examen clinique. Mais le large éventail de ces manifestations peut entraîner des retards de prise en charge avec des complications graves chez certains patients (femme enceinte, immunodéprimé, patient atteint d'anémie hémolytique constitutionnelle...).

La primo-infection à parvovirus B19 de l'adulte n'est pas exceptionnelle puisque environ 40% des adultes jeunes ne sont pas immunisés. Elle est à l'origine de manifestations cutanées polymorphes et d'arthralgies chez l'adulte. Néanmoins, l'existence simultanée d'infections cutanées et systémiques incite à rechercher une confirmation biologique.

Le parvovirus B19 a un tropisme particulier pour les précurseurs des cellules hématopoïétiques dont l'expression est variable suivant l'état hémato-immunologique, allant d'une anémie modérée asymptomatique à une anémie profonde ou prolongée mettant en jeu le pronostic vital dans certaines populations à risque. L'infection au parvovirus B19 illustre l'importance du terrain dans l'interaction entre hôte et virus.

Des anomalies biologiques modérées et transitoires sont fréquentes.

Chez la femme enceinte, même si le risque de complications fœtales est extrêmement faible, une attitude préventive ou thérapeutique doit être mise en place le plus vite possible en cas de contagion car le risque d'anasarque foeto-placentaire existe.

Le polymorphisme de ses manifestations cliniques et biologiques rend cette pathologie souvent mieux connue des internistes mais mérite d'avoir une place en médecine générale afin de pouvoir prendre en charge rapidement les sujets à risques de complication (femmes enceintes, patients immunodéprimés...).

## **7. BIBLIOGRAPHIE**

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet Lond Engl.* 1975;1:72–3.
2. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet Lond Engl.* 1981;1:664–5.
3. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, Lewis E, Hall SM, Bartlett CL, et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet Lond Engl.* 1983;1:1378.
4. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science.* 1993;262:114–7.
5. Lelièvre J-D, Morinet F, Pillet S. Parvovirus B19. EMC. [Internet]. [cited 2015 Nov 23]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/24724>.
6. Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet Lond Engl.* 1984;2:1033–4.
7. Subtil D, Garabedian C, Chauvet A. Infection à parvovirus B19 et grossesse. *Presse Médicale.* 2015;44:647–53.
8. Sève P, Ferry T, Charhon A, Calvet A, Broussolle C. Manifestations systémiques des infections à Parvovirus B19. *Rev Médecine Interne.* 2004;25:740–51.
9. Morinet F, Aladjidi N, Pillet S. Parvovirus B19. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2013;8:1–8.
10. Melica G, Scerra S, Lelièvre J-D, Morinet F, Pillet S. Parvovirus B19. EMC - Mal Infect. 2011;8:1–6.
11. Leruez M, Morinet F. Parvovirus B19. EMC. [Internet]. [cited 2015 Nov 23]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/11843/resultatrecherche/5>.
12. Brodin-Sartorius A, Mekki Y, Bloquel B, Rabant M, Legendre C. [Parvovirus B19 infection after kidney transplantation]. *Néphrologie Thérapeutique.* 2012;8:5–12.
13. Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, Hodinka RL, Plotkin SA. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med.* 1989;321:485–91.
14. Simon MA. Simian Parvoviruses: Biology and Implications for Research. *Comp Med.* 2008;58:47–50.
15. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund et al, Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012;22:46–64.
16. Matthews PC, Malik A, Simmons R, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P. PARV4: An Emerging Tetraparvovirus. *PLoS Pathog.* 2014;10:e1004036.

17. Servant-Delmas A, Lefrère J-J, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol*. 2010;84:9658–65.
18. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Parvovirus B19 - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2011 [cited 2015 Dec 8]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/parvovirus-fra.php#note4>.
19. Bönsch C, Zuercher C, Lieby P, Kempf C, Ros C. The globoside receptor triggers structural changes in the B19 virus capsid that facilitate virus internalization. *J Virol*. 2010;84:11737–46.
20. Brown KE. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillière's Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13:245–59.
21. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586–97.
22. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental Parvoviral Infection in Humans. *J Infect Dis*. 1985;152:257–65.
23. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, Bessis D, Chosidow O, Del Giudice P, et al. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:62–9.
24. Parra D, Mekki Y, Durieu I, Broussolle C, Sève P. [Clinical and biological manifestations in primary parvovirus B19 infection in immunocompetent adult: a retrospective study of 26 cases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2014;35:289–96.
25. Varache S, Narbonne V, Jousse-Joulin S, Guennoc X, Dougados M, Daurès JP, et al. Is routine viral screening useful in patients with recent-onset polyarthritis of a duration of at least 6 weeks? Results from a nationwide longitudinal prospective cohort study. *Arthritis Care Res*. 2011 ;63:1565–70.
26. Crabol Y, Berezne A, Mouthon L. Érythroblastopénies. *EMC - Hématologie*. 2007;2:1–9.
27. Tertian G, Casadevall N. Erythroblastopénies. *EMC*. [Internet]. [cited 2015 Nov 27]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/804/resultatrecherche/1>.
28. Whitley RJ. Parvovirus Infection. *N Engl J Med*. 1985;313:111–2.
29. Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease. B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child* 1960. 1992;146:1328–30.
30. Kelleher JF, Luban NL, Mortimer PP, Kamimura T. Human serum “parvovirus”: a specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr*. 1983;102:720–2.
31. Lugassy G. Chronic pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection in an immunocompetent patient. *Am J Hematol*. 2002;71:238–9.
32. Saunders PWG, Reid MM, Cohen BJ. Human Parvovirus Induced Cytopenias: A Report of Five Cases. *Br J Haematol*. 1986;63:407–10.
33. Harger JH, Adler SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. *Obstet Gynecol*. 1998;91:413–20.

34. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ*. 1990;300:1166–70.
35. Brochot C, Debever P, Subtil D, Puech F. Quelles surveillance et thérapeutique appliquer en cas de contagé avec le Parvovirus B19 en cours de grossesse ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008 ;36:204–11.
36. Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, Joriot S, Vaast P, Houfflin-Debauge V, et al. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:41–7.
37. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2006;21:421–35.
38. Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:985–8.
39. Nagel HTC, de Haan TR, Vandenbussche FPHA, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol*. 2007 ;109:42–7.
40. Bernstein DI, El Sahly HM, Keitel WA, Wolff M, Simone G, Segawa C, et al. Safety and immunogenicity of a candidate parvovirus B19 vaccine. *Vaccine*. 2011;29:7357–63.
41. Beersma MFC, Claas ECJ, Sopaheluakan T, Kroes ACM. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2005;34:71–5.
42. Braham S, Gandhi J, Beard S, Cohen B. Evaluation of the Roche LightCycler parvovirus B19 quantification kit for the diagnosis of parvovirus B19 infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2004;31:5–10.
43. Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M, Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol*. 1997;53:229–32.
44. Takano T, Yamada K. Quantitation of human parvovirus B19 DNA by real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2007;49:459–62.
45. Brown KE. Detection and quantitation of parvovirus B19. *J Clin Virol*. 2004;31:1–4.
46. Crabol Y, Mouthon L. Efficacité du traitement par immunoglobulines intraveineuses dans les érythroblastopénies associées au parvovirus B19 : une étude rétrospective chez dix patients et une revue de 123 cas de la littérature. *Rev Médecine Interne*. 2012;33:A103.
47. Chen MY, Hung CC, Fang CT, Hsieh SM. Reconstituted immunity against persistent parvovirus B19 infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;32:1361–5.
48. Renoult E, Bachelet C, Krier-Coudert M-J, Diarrassouba A, André J-L, Kessler M. Recurrent Anemia in Kidney Transplant Recipients With Parvovirus B19 Infection. *Transplant Proc*. 2006;38:2321–3.

49. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, Kühl U, Van Linthout S, Schultheiss H-P, et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus b19 infection. *J Infect Dis.* 2010;201:936–45.
50. Dennert R, Velthuis S, Westermann D, Donker D, Schalla S, van Suylen R-J, et al. Parvovirus-B19-associated fulminant myocarditis successfully treated with immunosuppressive and antiviral therapy. *Antivir Ther.* 2010;15:681–5.
51. Rugolotto S, Padovani EM, Sanna A, Chiaffoni GP, Marradi PL, Borgna-Pignatti C. Intrauterine anemia due to parvovirus B19: successful treatment with intravenous immunoglobulins. *Haematologica.* 1999;84:668–9.
52. Harms M, Feldmann R, Saurat JH. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990 ;23:850–4.
53. Veraldi S, Rizzitelli G, Scarabelli G, Gelmetti C. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome. *Arch Dermatol.* 1996 ;132:975–7.
54. Foti C, Bonamonte D, Conserva A, Grandolfo M, Casulli C, Martire B. Erythema infectiosum following generalized petechial eruption induced by human parvovirus B19. *New Microbiol.* 2006 ;29:45–8.
55. Sanz-Sánchez T, Daudén E, Moreno de Vega MJ, García-Díez A. Parvovirus B19 primary infection with vasculitis: DNA identification in cutaneous lesions and sera. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2006 ;20:618–20.
56. Engel F, Maradeix S, Braun-Parvez L, Lipsker D, Cribier B. [Leukocytoclastic vasculitis with severe renal involvement following Parvovirus B19 primary infection]. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2007 ;134:160–3.
57. Sève P, Ferry T, Koenig M, Cathebras P, Rousset H, Broussolle C. Lupus-like presentation of parvovirus B19 infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:642–8.
58. Magro CM, Nuovo G, Ferri C, Crowson AN, Giuggioli D, Sebastiani M. Parvoviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts: a possible pathogenetic role in scleroderma. *J Cutan Pathol.* 2004;31:43–50.
59. Tomasini D, Tomasini CF, Cerri A, Sangalli G, Palmedo G, Hantschke M, et al. Pityriasis lichenoides: a cytotoxic T-cell-mediated skin disorder. Evidence of human parvovirus B19 DNA in nine cases. *J Cutan Pathol.* 2004;31:531–8.
60. Drago F, Ciccarese G, Broccolo F, Javor S, Parodi A. Atypical exanthems associated with Parvovirus B19 (B19V) infection in children and adults. *J Med Virol.* 2015;87:1981–4.
61. Tono T, Takayama Y, Ogawa E, Hoshiyama T, Tono N, Aihara S, et al. [An adult case of acute pericarditis and glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection]. *Kansenshōgaku Zasshi J Jpn Assoc Infect Dis.* 2013;87:752–5.
62. Bock C-T, Klingel K, Kandolf R. Human Parvovirus B19–Associated Myocarditis. *N Engl J Med.* 2010 ;362:1248–9.
63. Hatakka A, Klein J, He R, Piper J, Tam E, Walkty A. Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3422–4.

64. Mogensen TH, Jensen JMB, Hamilton-Dutoit S, Larsen CS. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infect Dis.* 2010;10:246.
65. Krygier DS, Steinbrecher UP, Petric M, Erb SR, Chung SW, Scudamore CH, et al. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009 ;15:4067–9.
66. Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48:1713–23.
67. Barah F, Whiteside S, Batista S, Morris J. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24:154–68.
68. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2007;2 Suppl 1:S47–56.
69. MAINI R, EDELSTEN C. Uveitis associated with parvovirus infection. *Br J Ophthalmol.* 1999 ;83:1403–4.
70. Buyukkose M, Kozanoglu E, Basaran S, Bayramoglu O, Yarkin F. Seroprevalence of parvovirus B19 in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2009;28:305–9.
71. Attard L, Bonvicini F, Gelsomino F, Manfredi R, Cascavilla A, Viale P, et al. Paradoxical response to intravenous immunoglobulin in a case of Parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol.* 2015;62:54–7.
72. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kontotasios K, Doumas S, Zamboulis C. Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway? *Eur J Intern Med.* 2008 ;19:314–8.
73. Hsu TC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2001;40:152–7.
74. Bengtsson A, Widell A, Elmståhl S, Sturfelt G. No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B19. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:64–6.
75. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knöll A, Dorsch S, Modrow S. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1939–47.
76. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, Munakata Y, Ishii T, Ishii K, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:8227–32.
77. Leruez-Ville M, Laugé A, Morinet F, Guillevin L, Dény P. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19. *Lancet Lond Engl.* 1994;344:263–4.
78. Chua PK, Nerurkar VR, Yu Q, Woodward CL, Melish ME, Yanagihara R. Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with parvovirus B19, human herpesvirus 8, TT virus, GB virus C/hepatitis G virus or Chlamydia pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:477–9.
79. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Björnsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1255–8.

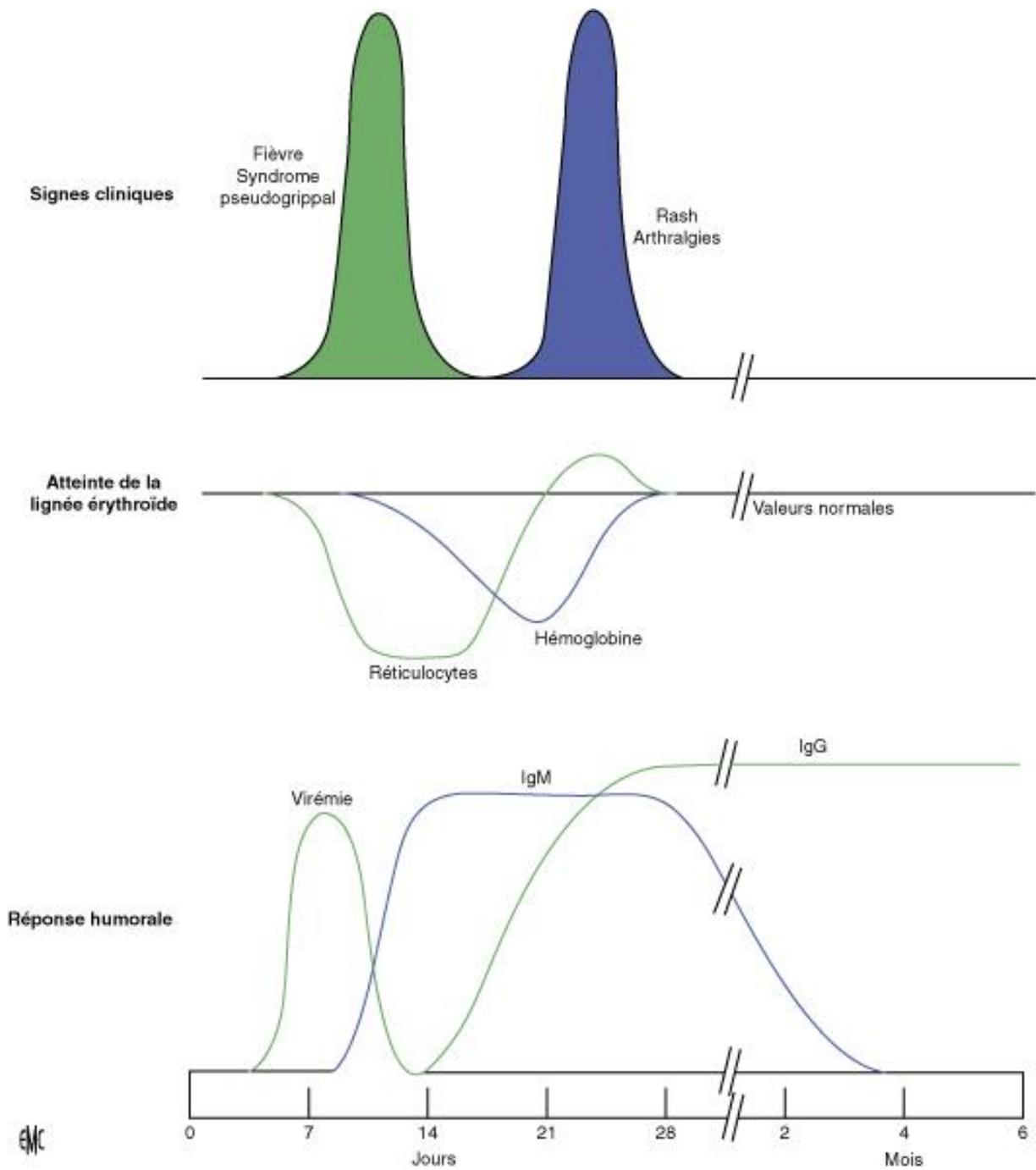
80. Harel L, Straussberg R, Rudich H, Cohen AH, Amir J. Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B19 infection: case reports and review of parvovirus B19 rheumatic and vasculitic syndromes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000;30:500–3.
81. Dingli D, Pfizenmaier DH, Arromdee E, Wennberg P, Spittell PC, Chang-Miller A, et al. Severe digital arterial occlusive disease and acute parvovirus B19 infection. *Lancet Lond Engl.* 2000;356:312–4.
82. Page C, Duverlie G, Sevestre H, Desailoud R. Erythrovirus B19 and autoimmune thyroid diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J Med Virol.* 2015;87:162–9.
83. Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol.* 2016;69:279–91.
84. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, Oseas R, Blaese RM, Young NS. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest.* 1989;84:1114–23.
85. Clarke J, Lee JD. Primary human parvovirus B19 infection in an HIV infected patient on highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect.* 2003;79:336–336.
86. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med.* 1990;113:926–33.
87. Parekh S, Perez A, Yang XY, Billett H. Chronic parvovirus infection and G6PD deficiency masquerading as Diamond–Blackfan anemia. *Am J Hematol.* 2005;79:54–7.
88. Sterpu R, Ichou H, Mahé I, Mortier E. Réactivation d'une infection à parvovirus B19 chez une patiente infectée par le VIH. *Rev Médecine Interne.* 2014;35:396–8.
89. Kerr JR. A review of blood diseases and cytopenias associated with human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol.* 2015;25:224–40.
90. Cohen P, Guillet B, Tchernia G. parvovirus B19 en hematologie. *Hematologie.* 2003;9:389–401.
91. Wolfroth A, Rodriguez C, Michel M, Habibi A, Audard V, Benayoun E, et al. Spectrum of adult Parvovirus B19 infection according to the underlying predisposing condition and proposals for clinical practice. *Br J Haematol.* 2015;170:192–9.
92. Matsubara K, Uchida Y, Wada T, Iwata A, Yura K, Kamimura K, et al. Parvovirus B19-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia under maintenance chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:565–9.
93. Kerr JR, Matthey DL. The role of parvovirus B19 and the immune response in the pathogenesis of acute leukemia. *Rev Med Virol.* 2015;25:133–55.
94. Srivastava A, Bruno E, Briddell R, Cooper R, Srivastava C, van Besien K, et al. Parvovirus B19-induced perturbation of human megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 1990;76:1997–2004.
95. Bagot M, Revuz J. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome: primary infection with parvovirus B19? *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:341–2.
96. Santonja C, Nieto-González G, Santos-Briz Á, Gutiérrez Zufiaurre M de las N, Cerroni L, Kutzner H, et al. Immunohistochemical detection of parvovirus B19 in “gloves and socks” papular purpuric

- syndrome: direct evidence for viral endothelial involvement. Report of three cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:790–5.
97. Aractingi S, Bakhos D, Flageul B, Vérola O, Brunet M, Dubertret L, et al. Immunohistochemical and virological study of skin in the papular-purpuric gloves and socks syndrome. *Br J Dermatol.* 1996 ;135:599–602.
  98. Martínez G MJ, Elgueta N A. [A family outbreak of parvovirus B19 atypical exanthemas: report of two cases]. *Rev Médica Chile.* 2008;136:620–3.
  99. Penouil MH, Estève E, Millotte B, Bressieux JM. [Parvovirus B19 atypical acrosyndrome]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1997;124:254–6.
  100. Lefrère JJ, Couroucé AM, Soulier JP, Cordier MP, Guesne Girault MC, Polonovski C, et al. Henoch-Schönlein purpura and human parvovirus infection. *Pediatrics.* 1986;78:183–4.
  101. Finkel TH, Leung DYM, Harbeck RJ, Gelfand EW, Török TJ, Zaki SR, et al. Originally published as Volume 1, Issue 8908 Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *The Lancet.* 1994;343:1255–8.
  102. Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H, Vainionpää F, Toivanen P. Wegener's granulomatosis and parvovirus. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1707–8.
  103. Crowson AN, Magro CM, Dawood MR. A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. *J Cutan Pathol.* 2000;27:505–15.
  104. Naceur I, Kechaou I, Cherif E, Kaouach Z, Boukhris I, Azzabi S, et al. Vascularite cryoglobulinémique et primo-infection au parvovirus B19 : à propos de deux observations. *Rev Médecine Interne.* 2014;35:A125–6.
  105. Ferguson PJ, Saulsbury FT, Dowell SF, Török TJ, Erdman DD, Anderson LJ. Prevalence of human parvovirus B19 infection in children with Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1996 ;39:880–1.
  106. Salvarani C, Farnetti E, Casali B, Nicoli D, Wenlan L, Bajocchi G, et al. Detection of parvovirus B19 DNA by polymerase chain reaction in giant cell arteritis: A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3099–101.
  107. Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, Fleming KA. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1992;99:566–74.
  108. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BAC, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:95–101.
  109. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolín E, Costa J, Jiménez de Anta MT, et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis.* 1995;171:1360–3.
  110. Dieck D, Schild RL, Hansmann M, Eis-Hübinger AM. Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenat Diagn.* 1999;19:1119–23.

111. Enders M, Weidner A, Enders G. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany. *Epidemiol Infect.* 2007 ;135:563–9.
112. de Haan TR, Beersma MFC, Oepkes D, de Jong EP, Kroes ACM, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. *Prenat Diagn.* 2007;27:46–50.
113. Mouthon L, Guillevin L. Immunoglobulines intraveineuses : quelles indications thérapeutiques anti-infectieuses ? EMC. [Internet]. 2008 [cited 2016 May 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/74382/resultatrecherche/6>.
114. Chen C-C, Chen C-S, Wang W-Y, Ma J-S, Shu H-F, Fan FS. Parvovirus B19 infection presenting with severe erythroid aplastic crisis during pregnancy in a woman with autoimmune hemolytic anemia and alpha-thalassemia trait: a case report. *J Med Case Reports.* 2015;9:58.
115. Mant MJ. Chronic idiopathic pure red cell aplasia: successful treatment during pregnancy and durable response to intravenous immunoglobulin. *J Intern Med.* 1994;236:593–5.
116. Selbing A, Josefsson A, Dahle LO, Lindgren R. Parvovirus B19 infection during pregnancy treated with high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet Lond Engl.* 1995;345:660–1.
117. Rouger P, Gane P, Salmon C. Tissue distribution of H, Lewis and P antigens as shown by a panel of 18 monoclonal antibodies. *Rev Fr Transfus Immuno-Hématologie.* 1987;30:699–708.
118. Yoto Y, Kudoh T, Suzuki N, Katoh S, Matsunaga Y, Chiba S. Thrombocytopenia induced by human parvovirus B19 infections. *Eur J Haematol.* 1993;50:255–7.
119. Barlow GD, McKendrick MW. Parvovirus B19 causing leucopenia and neutropenia in a healthy adult. *J Infect.* 2000;40:192–5.
120. Lindblom A, Heyman M, Gustafsson I, Norbeck O, Kaldensjö T, Vernby A, et al. Parvovirus B19 infection in children with acute lymphoblastic leukemia is associated with cytopenia resulting in prolonged interruptions of chemotherapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46:528–36.
121. Urban C, Lackner H, Müller E, Benesch M, Strenger V, Sovinz P, et al. Stem cell transplantation in 6 children with parvovirus B19- induced severe aplastic anaemia or myelodysplastic syndrome. *Klin Pädiatr.* 2011;223:332–4.
122. Rajput R, Sehgal A, Jain D, Sen R, Gupta A. Acute Parvovirus B19 Infection Leading to Severe Aplastic Anemia in a Previously Healthy Adult Female. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012 ;28:123–6.
123. Osaki M, Matsubara K, Iwasaki T, Kurata T, Nigami H, Harigaya H, et al. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. *Ann Hematol.* 1999;78:83–6.
124. Hankins JS, Penkert RR, Lavoie P, Tang L, Sun Y, Hurwitz JL. Original Research: Parvovirus B19 infection in children with sickle cell disease in the hydroxyurea era. *Exp Biol Med.* 2016;241:749–54.

125. Pardi DS, Romero Y, Mertz LE, Douglas DD. Hepatitis-associated aplastic anemia and acute parvovirus B19 infection: a report of two cases and a review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:468–70.

**Annexe 1 :** Evolution virologique, immunologique et clinique de la cinquième maladie chez une personne saine. (source : Mandell G., 6ème édition, 2005)



## **Annexe 2** - Étiologies des érythroblastopénies (référence [26]).

---

### **I. Constitutionnelle**

Maladie de Diamond-Blackfan

### **II. Acquises**

#### **A. Infectieuses**

- Parvovirus B19
- Autres virus (VHA, VHB, VHC, EBV)

#### **B. Tumorales**

- Hémopathies lymphoïdes :
  - leucémie lymphoïde chronique
  - leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL)
- Thymome

#### **C. Maladies systémiques**

- Lupus érythémateux systémique

#### **D. Iatrogènes**

- Médicaments
- EPO recombinante
- Allogreffe de cellules souches périphériques ABO incompatible

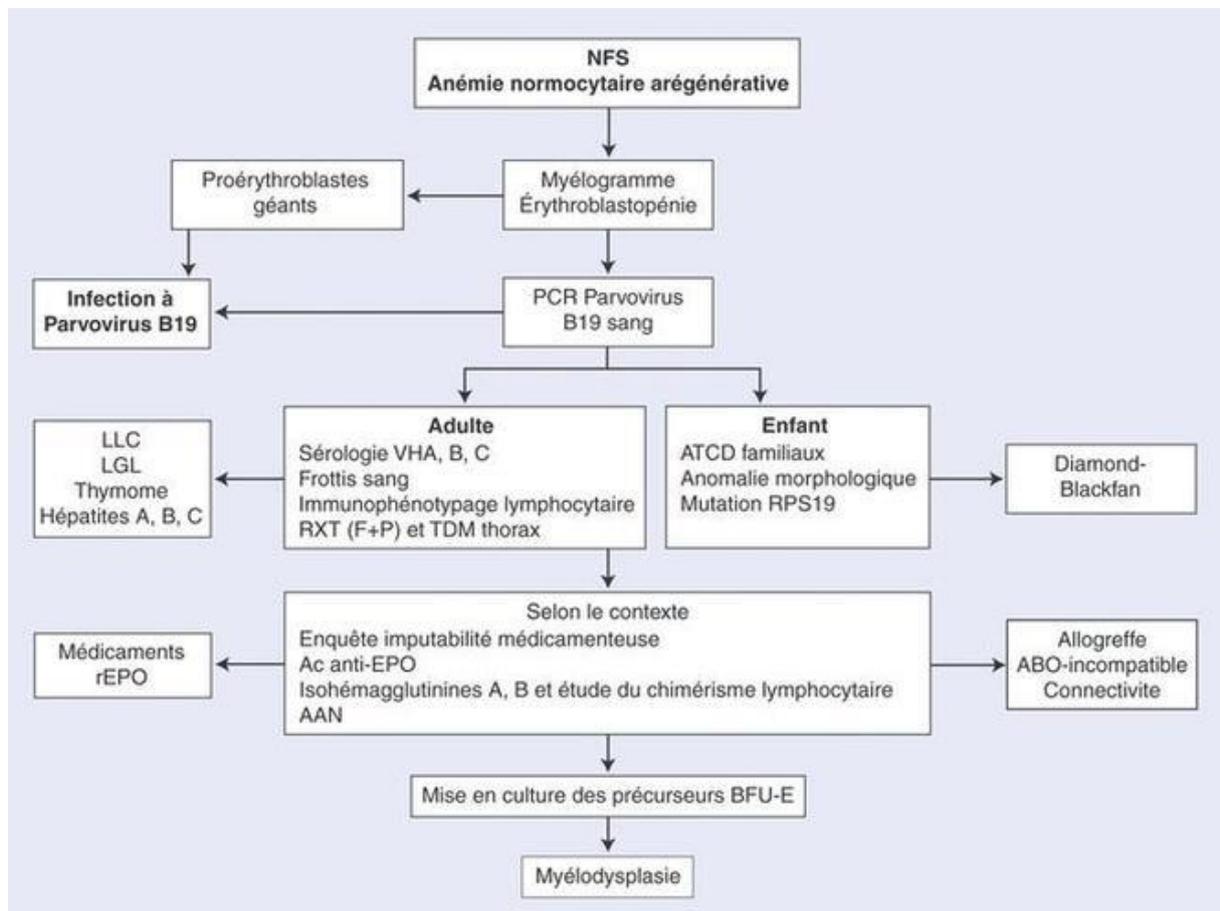
#### **E. Rares et discutées**

- Grossesse
- Insuffisance rénale chronique
- Dénutrition

#### **F. Idiopathique**

---

**Annexe 3** : arbre d'aide au diagnostic d'érythroblastopénie (référence [26]).



---

**Annexe 4** - Caractéristiques des patientes et données échographiques de 27 anasarques fœto-placentaires à B19 d'après une étude lilloise sur 15 ans (référence [36]).

---

**Caractéristiques des patientes**

Âge gestationnel	22,8 ± 3,7 semaines
Échographie de routine	24 semaines
Symptômes chez la mère :	
- aucun	77,8 %
- polyarthralgies	18,5 %
- autre enfant avec rash	14,8 %
Facteur de risque :	
- multipare	88,9 %
- travail avec des enfants	14,8 %

**Données échographiques**

Ascites	96,2 %
Épanchement péricarde	90,2 %
Œdèmes sous-cutanés	81,4 %
Épaississement du placenta	59,2 %
Liquide amniotique normal	74 %
Cardiomégalie	51,8 %
Pic systolique de l'artère cérébrale moyenne	

---

**Annexe 5 :** maladies auto-immunes qui ont été provoquées par ou associées à l'infection par le parvovirus B19 (référence [93]).

<b>Maladie auto-immune</b>	
maladie rhumatologique	
Le lupus érythémateux disséminé	
La polyarthrite rhumatoïde	
l'arthrite juvénile idiopathique	
La sclérose systémique	
myosite	
Vascularite	
Syndrome de fatigue chronique	
maladie neurologique	
myélite transverse	
ataxie cérébelleuse	
Paralysie des nerfs crâniens	
Le syndrome de Guillain Barre	
amyotrophie névralgique	
Autre neuropathie périphérique	
maladie neuromusculaire	
myasthénie	
Les maladies du cœur	
Myocardite et cardiomyopathie dilatée	
Maladie du sang	
anémie aplasique	
thrombocytopénie immunitaire	
neutropénie idiopathique auto-immune	
Maladie rénale	
glomérulonéphrite	
maladie métabolique	
Diabète de type 1	
la maladie de Hashimoto	
Maladie de Graves	

## **Abréviations**

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransferase

Anticorps anti-B19 : anticorps anti –parvovirus B19

ASAT : aspartate aminotransferase

AVC : accident vasculaire cérébrale

AVK : anti-vitamine K

BFU-E : burst forming unit-erythroid

CFU-E : colony forming unit-erythroid

CHU : centre hospitalier universitaire

CMV : cytomégalovirus

CP : crossing point

CVI : common variable immunodeficiency

CRP : protéine c réactive

EBV : Epstein-Barr virus

Elisa : enzyme linked immuno-sorbent assay

EPO : érythropoïétine

EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques

FR : facteur rhumatoïde

GGT : gammaglutamyl transpeptidase

HAART : highly active antiretroviral therapy

HBPM : héparines de bas poids moléculaire

HPV : papillomavirus humain

HSV1 : herpès simplex virus de type 1

HSV2 : herpès simplex virus de type 2

IgG : immunoglobulines G

IgIV : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

IgM : immunoglobulines M

INF : interferon

IVA : artère interventriculaire antérieure

LCR : liquide céphalo rachidien

LDH : lactate déshydrogénase

LES : lupus érythémateux systémique

PAN : periartérite noueuse

PCR : réaction en chaîne par polymérase

PPGSS : syndrome papulo-purpurique en gants et chaussettes

PR : polyarthrite rhumatoïde

SA : semaine aménorrhée

VGM : volume globulaire moyen

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **INFECTION A PARVOVIRUS B19 CHEZ L'ADULTE: VARIETE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE A PROPOS DE 3 CAS CLINIQUES**

### **RESUMER**

**CONTEXTE:** L'infection à parvovirus B19 est fréquente chez l'enfant et l'adulte jeunes. La majorité des infections sont asymptomatiques, cependant elle peut être grave chez le fœtus, chez le patient atteint d'anémie hémolytique constitutionnelle et chez l'immunodéprimé.

**OBJECTIF:** Le spectre des manifestations cliniques et biologiques continue de grandir. Nous avons cherché à décrire des présentations atypiques associées au parvovirus B19 afin de souligner ce polymorphisme ainsi que les difficultés diagnostiques qu'elles posent.

**METHODES:** Nous décrivons 3 cas observés chez des adultes adressés par leur médecin traitant dans le Service de Médecine Interne/Maladie Infectieuse du CHU de Bordeaux.

**RESULTATS:** Nous rapportons le cas d'un homme de 42 ans auparavant en bonne santé avec une manifestation cutanée atypique évoquant une vascularite. Le deuxième cas, concerne une femme atteinte d'un déficit immunitaire humoral en IgA et en sous-classes d'IgG qui fait une infection au parvovirus B19 durant la grossesse, et qui sera traitée efficacement par Immunoglobulines polyvalentes. Le dernier cas se présente sous la forme d'une pancytopénie et une cytolyse hépatique qui rentreront spontanément dans l'ordre, chez une femme traitée par Hydréa® dans le cadre d'une thrombocythémie essentielle.

**CONCLUSION:** La diversité des manifestations cliniques et biologiques de l'infection au parvovirus B19 peut être trompeuse pour le médecin généraliste. Cependant, le diagnostic doit être suspecté chez l'adulte immunocompétent afin de limiter le risque de transmission aux patients qui pourraient développer une infection grave.

---

## **PARVOVIRUS B19 INFECTION IN ADULT: THE DIVERSITY OF CLINICAL AND BIOLOGICAL MANIFESTATIONS ABOUT REPORT OF THREE CAS.**

### **ABSTRAIT**

**BACKGROUND:** Parvovirus B19 infection is very common in children and young adults. The majority of the infections are no symptomatic. This infection can therefore be severe for the fetus in hemolytic anemia and immunosuppressed patients.

**OBJECTIVE:** Clinical and biological symptoms are various and the disease spectrum is broad. We aimed to describe typical and non typical presentations associated with Parvovirus B19 infection and some difficult diagnoses.

**METHODS:** We describe 3 cases of primary Parvovirus B19 infection in patients referred by their general practitioner to Bordeaux in Internal Medicine and Infectious disease Unit.

**RESULTS:** The first case is a 42 year-old man, without any medical past presenting with atypical cutaneous symptoms evoking vasculitis. The second case is a case of a Parvovirus B19 infection, occurring in a pregnancy woman with humoral immune Immunoglobulin A deficiency. She successfully had been treated with intravenous immunoglobulin. The third case is described in a woman treated with Hydrexa® for essential thrombocythemia, presenting with pancytopenia and elevated hepatic enzymes. The patient was cured, without any specific treatment.

**CONCLUSION:** The variousness of clinical and biological symptoms can lead to misdiagnose a Parvovirus B19 infection. General practitioners should be aware of the virus' transmission from immunocompetent to immunosuppressed patients.

---

**DISCIPLINE:** MEDECINE GENERALE

---

**MOTS-CLEFS:** parvovirus B19-vascularite-grossesse-Immunoglobulines IV-pancytopenie

---