

## **Erythrovirus B19 et Transplantation**

Dominique Challine

*Laboratoire de Virologie d'Urgences et de Qualification Virologiques*

*Hôpital Henri Mondor*

Le virus B19, principal représentant des Erythrovirus, est un petit virus non enveloppé dont le tropisme cellulaire est restreint. Virus ubiquitaire, il est responsable du mégalérythème épidémique ou 5<sup>ème</sup> maladie, de manifestations articulaires, d'atteintes hématologiques et d'infections materno-fœtales. Son récepteur est l'antigène de groupe sanguin P présent essentiellement à la surface des précurseurs érythroïdes (BFU-E et CFU-E) qui sont les seules cellules permettant la réplication et la production de nouvelles particules virales dont la libération s'accompagne d'une destruction des cellules infectées à l'origine de l'atteinte de la lignée rouge : érythroblastopénie, réticulopénie et anémie.<sup>[1]</sup> D'autres cellules portent le récepteur à leur surface, permettant la pénétration du virus mais pas sa réplication. On observe dans ces cellules semi-permissives l'accumulation d'une protéine virale, la protéine NS1 qui, grâce à ses propriétés cytotoxiques, détruit les cellules par apoptose sans propagation virale. Ce mécanisme explique les thrombopénies et les leucopénies fréquemment observées au cours de l'infection par le virus B19 (Figure1).

Le virus pénètre par voie respiratoire, puis gagne la circulation sanguine ce qui lui permet d'atteindre les cellules cibles, les précurseurs érythroïdes, et ainsi de se répliquer. On observe alors entre le 2<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour après le contact une virémie et de façon concomitante une réticulopénie qui chez les sujets sains est sans conséquence clinique et ne s'accompagne pas d'anémie. En revanche, lorsque la durée de vie des érythrocytes est raccourcie et qu'il existe une érythroblastopénie chronique, on observe des crises d'érythroblastopénie aiguës et transitoires avec une anémie brutale et profonde. C'est le cas au cours des hémolyses chroniques qui accompagnent la drépanocytose par exemple. La réponse immune permet de contrôler rapidement la réplication et la virémie disparaît lorsque les anticorps IgM puis IgG sont synthétisés. Apparaissent alors le rash et les manifestations articulaires liés au dépôt de complexes immuns (Figure 2).

Les malades transplantés sont exposés au risque de transmission d'infections virales par le greffon et les produits sanguins, auxquels s'ajoutent le risque nosocomial et la transmission communautaire. La transmission par le greffon est théoriquement possible mais exceptionnellement démontrée. Le risque lié aux produits sanguins est essentiellement associé aux produits stables. En effet ceux-ci sont préparés à partir d'un grand nombre de donneurs, la virémie est de haut titre et le virus, dépourvu d'enveloppe, est résistant aux procédés de décontamination courants. Enfin, l'hypothèse d'une persistance virale voire d'une véritable latence est suggérée et discutée.<sup>[2]</sup> Si ce mécanisme existe, il faut ajouter le risque de réactivation virale chez les malades immunodéprimés tels que les transplantés.

Relativement peu d'infections symptomatiques à virus B19 sont rapportées dans la littérature. Tous les types de transplantation sont cependant concernés : foie, rein, cœur, poumons, cellules souches hématopoïétiques (CSH).<sup>[3-5]</sup> Le risque, difficile à déterminer en l'absence de publication de grandes séries, pourrait être estimé à 1 à 2 % des patients transplantés.<sup>[3]</sup> Il est plus grand en théorie chez l'enfant et semble moindre chez les greffés de CSH qui seraient protégés par les immunoglobulines polyvalentes reçues pour d'autres raisons. Au cours de l'immunodépression, la réplication virale n'est plus contrôlée et on observe alors une virémie chronique. Les manifestations cliniques rencontrées dans le contexte de la greffe sont représentées

essentiellement par des cytopénies, en majorité des anémies chroniques survenant en l'absence d'hémolyse chronique, avec une érythroblastopénie durable et profonde. Le délai d'apparition est très variable de quelques jours ou semaines à plusieurs mois après la greffe. Ces anémies peuvent s'accompagner de thrombopénie et/ou de leucopénie. L'atteinte des trois lignées est possible. Chez les greffés, les manifestations liées à la réponse immune, telles que le rash ou les atteintes articulaires sont exceptionnelles. Des atteintes hépatiques, myocardiques ont été rapportées au cours des infections à virus B19 chez les greffés et une relation entre cette infection et le rejet de greffe a été évoquée. Cependant, dans l'un et l'autre cas, la démonstration de la responsabilité du virus n'a pas été faite.

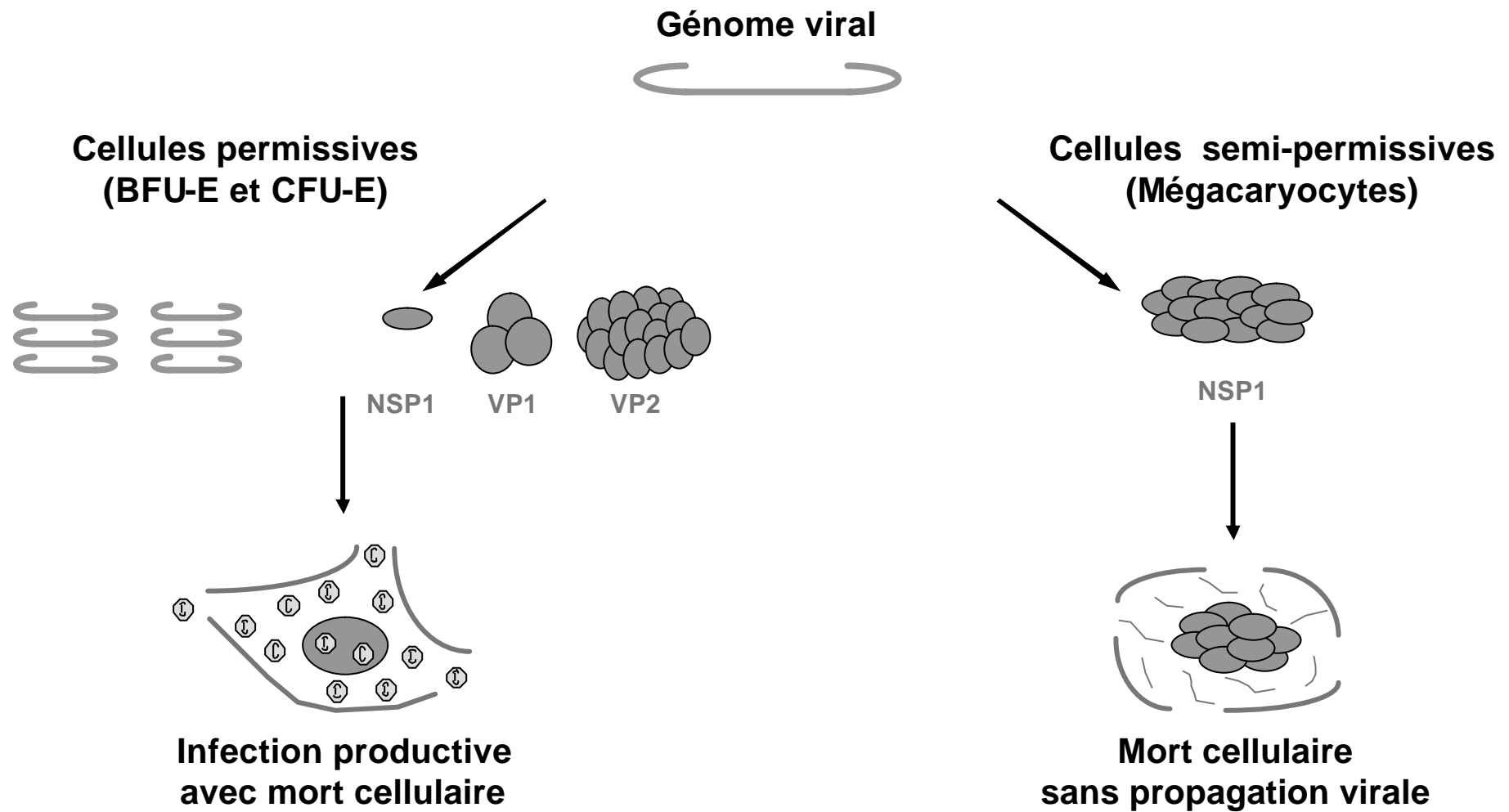
Le diagnostic des infections à virus B19 repose sur la mise en évidence de l'ADN viral par PCR et sur le diagnostic sérologique. Chez le sujet immunocompétent, la PCR est positive lors de la virémie initiale, les IgM sont présents environ du 15<sup>ème</sup> jour après le contact jusqu'à parfois 6 mois et les IgG isolés sont le témoin d'une infection passée. En revanche, chez les malades immunodéprimés, la sérologie peut être prise en défaut et n'est pas un outil diagnostique fiable. La biologie moléculaire prend alors tout son intérêt. L'ADN viral peut être recherché dans le sérum ou le plasma, sa présence étant le témoin d'une réplication virale (Figure 3). Dans la moelle, l'ADN viral peut témoigner d'une réplication virale mais pourrait également signer la persistance du virus indépendamment de toute symptomatologie comme cela a été montré chez les malades immunocompétents.

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre le virus B19. En cas d'anémie sévère les transfusions peuvent être nécessaires. Les immunoglobulines polyvalentes qui contiennent des anticorps anti-virus B19 sont efficaces pour contrôler la virémie et ses conséquences. Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait démontré leur efficacité, c'est le traitement actuellement recommandé des infections graves à virus B19 à la dose de 0,4g/kg /j pendant 5 jours.

En conclusion, l'infection à virus B19 peut concerner les patients greffés. Leur prévalence est probablement sous-estimée chez ces malades présentant des cytopénies d'origines multiples. La recherche du virus B19 par PCR dans le sérum et dans la moelle doit être discutée devant une anémie isolée ou non. L'administration d'immunoglobulines polyvalente est efficace dans les cas graves, parfois en cures itératives.

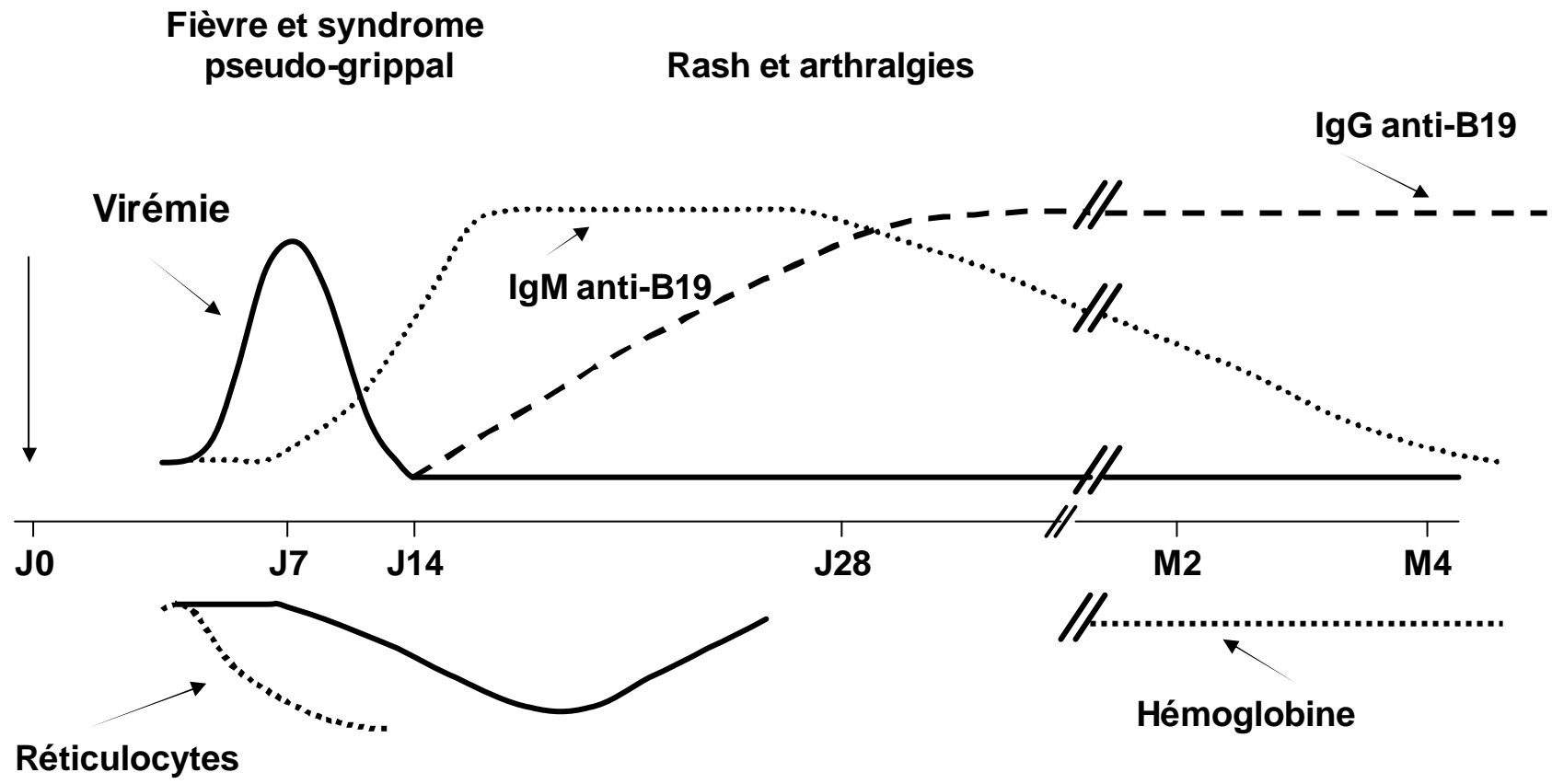
## Références

1. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, Anderson SM, Lehman ED, McCarthy P and Young NS. Resistance to parvovirus infection due to lack of virus receptor (Erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330:1192-6
2. Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M, et al. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol* 1997; 53: 229-32
3. Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 320-30
4. Ndimbie OK, Frezza E, Jordan JA, et al. Parvovirus B19 in anemic liver transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 756-60
5. Zolnourian ZR, Curran MD, Rima BK, et al. Parvovirus B19 in kidney transplant patients. *Transplantation* 2000; 69: 2198-2002

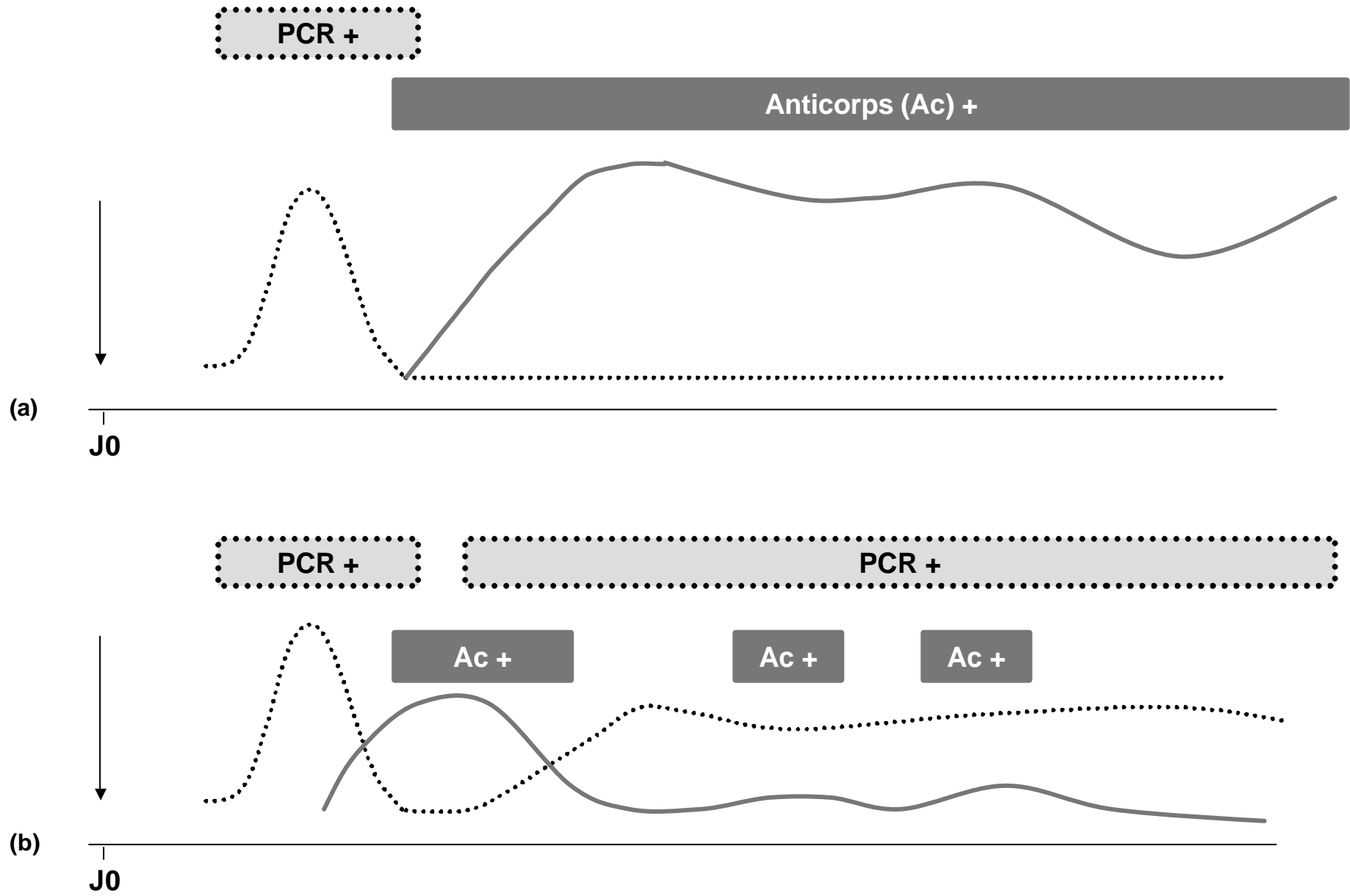


*VP1 et VP2: protéines de capside  
NSP1: protéine non structurale*

**Figure 1: Réplication du virus B19 dans les cellules permissives et semi-permissives**  
D'après C Pallier, avec autorisation



**Figure 2:** Evolution naturelle de l'infection par le virus B19



**Figure 3:** évolution des marqueurs d'infection, chez l'immunocompétent (a), chez l'immunodéprimé (b)