

Le parvovirus B19 : un nouvel agent de glomérulonéphrite
post-infectieuse chez l'adulte : aspects cliniques, diagnostiques
et thérapeutiques.

Dr MA Guillen-Anaya.

Mémoire du DES de néphrologie
Promoteur : Pr Y. Pirson
Service de néphrologie de l'UCL
Août 2003.

GLOMERULONEPHRITE POST- INFECTIEUSE A PARVOVIRUS B19.

1. INTRODUCTION

2. LE PARVOVIRUS B19.

2.1. Caractéristiques virologiques

2.2. L'infection à Parvovirus B19.

2.2.1. Infection aiguë et guérison.

2.2.2. Infection chronique

2.2.3. Atteinte extra-médullaire

2.2.3.1. *Atteinte articulaire*

2.2.3.2. *Hépatite*

2.2.4. Mécanisme de la réplication virale

2.3 Epidémiologie

3. DEUX CAS CLINIQUES ILLUSTRATIFS

3.1 Présentation

3.2 Résumé

4. GLOMERULONEPHRITE POSTINFECTIEUSE A PARVOVIRUS B19

4.1. Revue de la littérature : clinique, diagnostic, histologie, évolution et pronostic.

4.2. Physiopathologie de la néphropathie.

5. PATHOLOGIE RENALE PARTICULIERE ET PARVOVIRUS B19.

5.1. Anémie falciforme (Sickle cell disease :SCD).

5.2. Transplantation rénale

5.3. Glomérulonéphrite chronique.

6. TRAITEMENT ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

7. CONCLUSIONS

8. REFERENCES

Appendice

1. INTRODUCTION

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) postinfectieuse (ou glomérulonéphrite endocapillaire aiguë) ne se limite pas à la variété étiologique post-streptococcique. On connaît aujourd'hui une série d'autres agents étiologiques. Il reste néanmoins bien des cas pour lesquels aucun agent responsable n'est identifié. Le parvovirus B19 (PV B19), caractérisé dans les années 1970 et 1980, a récemment été incriminé dans la genèse de certaines glomérulonéphrites post infectieuses.

Nous décrivons deux patients de notre institution ayant présenté une glomérulonéphrite aiguë dans un contexte d'infection à PV B19. Nous montrons que cet agent est probablement responsable de la néphropathie malgré l'absence de biopsie rénale.

Nous rappelons les caractéristiques générales d'une glomérulonéphrite post infectieuse, les caractéristiques du PV B19 et de l'infection par ce virus. Nous décrivons ensuite les deux cas et nous revoyons en revue la littérature. Nous voyons pour terminer les atteintes par le PV B19 dans les contextes particuliers de l'anémie falciforme, de la transplantation rénale et des glomérulonéphrites chroniques.

A partir de ces descriptions, nous démontrerons que le PV B19 peut être ajouté à la liste des agents associés à une glomérulonéphrite post infectieuse.

RAPPEL : LA GLOMERULONEPHRITE POST-STREPTOCOCCIQUE.

Le prototype de la glomérulonéphrite endocapillaire aiguë est la glomérulonéphrite post-streptococcique. Elle se caractérise par l'apparition d'un syndrome néphritique complet ou incomplet une à quatre semaines après une infection à Streptocoque (infection des voies respiratoires ou de la peau). La présentation clinique inclut des œdèmes, éventuellement une oligurie et une hypertension (80% des cas), quelquefois une hématurie macroscopique. La protéinurie atteint rarement le taux néphrotique (4 % des sujets). Le rein retient avidement le sodium et il y a parfois une diminution de la filtration glomérulaire. La microhématurie d'origine glomérulaire est constante. Cette phase aiguë peut s'étendre sur deux ou trois semaines. La disparition complète des signes biologiques peut prendre plusieurs mois. Outre les signes biologiques précités il existe une réduction de l'activité du complément ainsi qu'une diminution du taux de C3 et C4 (1).

Cette présentation n'est toutefois pas spécifique de la GNA post-streptococcique puisqu'on peut la retrouver au cours d'autres néphropathies telles que des maladies de système, des cryoglobulinémies, des poussées de glomérulonéphrite membrano-proliférative.

La biopsie rénale montre une prolifération des cellules glomérulaires mésangiales et endothéliales, en l'absence d'anomalie de la membrane basale. Il existe une infiltration du glomérule par des cellules immunitaires : polymorphonucléaires au début puis monocytes et lymphocytes T. Une néphrite interstitielle aiguë d'accompagnement est souvent observée. On trouve régulièrement des dépôts granulaires de C3 et d'autres composants du complément, et des dépôts d'IgG et d'IgM. Ceux-ci sont principalement mésangiaux et sous-endothéliaux, mais également sous-épithéliaux.(1)

Il s'agit clairement d'une maladie médiée par le système immunitaire. La pathogénie de cette maladie dépend vraisemblablement de l'antigène et de la réponse immunitaire face à cet antigène (caractéristiques de la réponse anticorps : type et intensité, site, et mécanisme de réponse immunitaire). La présence de complexes immuns circulants associée à une réduction de l'activité du complément plasmatique est en faveur de cette étiologie. Les complexes immuns pourraient également se former in loco au niveau de la membrane basale. Le glomérule est infiltré par des cellules immunitaires. L'existence d'une corrélation entre l'infiltration cellulaire et la protéinurie suggère une participation de la réponse cellulaire aux lésions glomérulaires. (1)

Plusieurs questions demeurent. Quelles sont les caractéristiques antigéniques nécessaires pour produire une glomérulonéphrite post infectieuse ? Quelles sont les caractéristiques précises de la réponse immunitaire aboutissant à une glomérulonéphrite post infectieuse ? Existe-t-il des prédispositions génétiques à développer une glomérulonéphrite post infectieuse ? (1)

Les éléments du diagnostic de glomérulonéphrite post infectieuse incluent(1,2):

- une histoire d'infection récente (1 à 6 semaines)
- des signes de rétention hydrosodée (œdème, HTA) allant de pair avec une avidité du rein pour le sodium (natriurie effondrée)
- une hématurie d'origine glomérulaire et le plus souvent une protéinurie.
- parfois une diminution de la filtration glomérulaire

- une réduction de l'activité du complément plasmatique.
- une maladie le plus souvent spontanément résolutive.

Il existe peu d'études épidémiologiques récentes sur les glomérulonéphrites post infectieuses. On sait que l'incidence de la glomérulonéphrite post streptococcique a diminué au cours de ces dernières années dans les pays industrialisés, et a même disparu dans certaines régions(1,3). L'amélioration de l'hygiène de vie et l'introduction de l'antibiothérapie sont les raisons le plus souvent citées (1).

D'autres agents que le streptocoque ont été incriminés à l'origine de la glomérulonéphrite endocapillaire (tableau 1). Les plus fréquents restent le streptococcoque dans les pays non industrialisés et le plasmodium dans les pays endémiques (1). Il n'y a pas d'étude récente sur la prévalence respective des divers agents infectieux incriminés dans la genèse de la GNA chez l'adulte. Dans certains cas on parvient pas à isoler l'agent infectieux.

Tableau 1 :Maladies infectieuses incriminées dans la glomérulonéphrite endocapillaire aiguë

Infections bactériennes:

Peau et gorge (Streptocoque groupe A), endocardite bactérienne (S. Aureus, Strept. Viridans), Pneumonie(Pneumocoque, Mycoplasme), abcès viscéral et ostéomyélite (S.Aureus, E.Coli, Pseudomonas, Proteus mirabilis, Klebsiella, Clostridium perfringens), néphrite de shunt (S. Aureus, S. Epidermidis, Strept. Viridans), matériel prothétique infecté, syndrome de Guillain Barré.
Fièvre typhoïde, lèpre, yersiniose, brucellose, leptospirose

Infections virales :

Hépatite B, EBV, CMV, oreillon, varicelle, Coxsackie.

Infections parasitaires :

Malaria, schistosomiase, toxoplasmose, filariose

Autres infecions :

Rickettsie, mycose (candida albicans, coccidioides immitis)

Nous montrons que le parvovirus B19 peut être ajouté à cette liste des agents associés à une glomérulonéphrite post-infectieuse.

2.LE PARVOVIRUS B19.

2.1 Caractéristiques virologiques

Le parvovirus B19 est un virus de 18-26 nm de la famille des parvoviridae. Celle-ci est divisée en sous-familles, les densovirinae et les parvovirinae (4). Cette dernière sous-famille comprend le genre erythrovirus dont fait partie le parvovirus B19. Les parvovirus sont des petits virus connus pour infecter les mammifères (5,6,7). Le parvovirus B19 a d'abord été reconnu sous forme de nano-particules lors d'analyses de dérivés sanguins pour la recherche de l'hépatite B. Il tire son nom « B19 » du numéro d'encodage du produit où il a été découvert (8). Il est actuellement le seul parvovirus connu pour être pathogène chez l'homme, bien que des variants avec des homologies de séquence de 88 à 92 % (erythrovirus V9, et erythrovirus A6) aient été retrouvés chez l'être humain (9,10). On ne sait pas pour autant si ces virus entraînent des manifestations cliniques différentes du PV B19. L'erythrovirus V9 a été retrouvé chez des patients pour lesquels une sérologie parvovirus B19 avait été recherchée en raison d'un contexte clinique évocateur (10).

Le parvovirus B19 a une structure icosaèdre et est non enveloppé (ce qui rend son élimination difficile par solvant détergent). Il a un ADN monocaténaire, composé d'environ 5.596 Kb (4). Il existe une variation génétique minime entre plusieurs souches, et plusieurs souches peuvent se rencontrer au cours d'une même épidémie (10,11,12). Il est flanqué de séquences palindromiques, et son ADN code pour cinq protéines : deux protéines de la capsid nommées VP1 (84kd) et VP2 (58kd), et une protéine non structurale appelée NS1 (13). La protéine VP2 est une partie tronquée de VP1 et est codée par la même séquence que VP1. La protéine NS1 est nécessaire à la réplication. Le génome comporte encore deux séquences connues pour produire deux petits polypeptides dont la signification biologique n'est pas connue (14,15).

2.2.L'infection à Parvovirus B19.

2.2.1.Infection aiguë et guérison.

Chez le patient immunocompétent, l'infection aiguë à PV B19 a des manifestations cliniques et biologiques qu'on peut résumer comme suit (27,28).

Les manifestations cliniques surviennent en deux phases ainsi que le démontrent les expériences d'inoculation (27,29). La voie de contamination la plus probable est la voie aérienne. Le virus est en effet retrouvé dans les sécrétions nasales pendant la virémie. La première phase commence deux semaines après l'inoculation chez des patients séro négatifs et est contemporaine de la virémie qui commence après cinq à sept jours. Il s'agit de symptômes aspécifiques : fatigue, fièvre, malaise, myalgies. La seconde phase commence quelques jours à une semaine plus tard et est plus typiquement associée à l'infection à parvovirus B19 : éruptions (classiquement décrites en « gifles des joues ») et arthralgies symétriques des petites articulations (mains, pieds et chevilles), quelquefois des plus grosses articulations (44,45). L'infection peut néanmoins être asymptomatique (29). Des anomalies hématologiques telle qu'une réticulopénie associée à une anémie, une discrète leucopénie et une thrombopénie ont également été décrites (28, 30). Leur mécanisme n'est pas connu. Au niveau de la moelle osseuse Il existe des pronormoblastes géants, avec éventuellement des inclusions nucléaires et une disparition des précurseurs érythrocytaires, témoignant du tropisme du parvovirus B19 (29).

La réponse immunitaire humorale apparaît entre le dixième et quatorzième jours sous la forme d' IgM, puis quelques jours plus tard d' IgG. Ce sont les IgG anti VP1 qui confèrent l'immunité au long cours alors que les anti-VP2 apparaissent au début de l'infection. Les anti-NS1 ne sont pas protecteurs (33). La disparition du pic viral se fait en quelques jours (dot blot analysis), mais la disparition totale du virus du sang par détection PCR peut prendre six mois (34). On sait par ailleurs qu'il faut pour assurer une contamination par voie sanguine plus de 10^7 génomes/ml et que moins de 10^4 génomes/ml ne sont plus contaminants chez des patients séronégatifs immunocompétents (35). Il n'y a pas d'étude de l'activité du complément in vivo lors d'infection à PV B19. Par contre on a démontré que du sérum IgM positif pour le PV B19 inhibait l'activité du complément dans des tests in vitro (36.)

En résumé l'infection aiguë se caractérise par :

- des symptômes aspécifiques, suivis de symptômes plus spécifiques : éruptions, arthropathies
- une réticulopénie transitoire avec discrète anémie, leucopénie, thrombopénie.
- un pic virémique de quelques jours, la virémie disparaissant après six mois.
- l'apparition d'IgM suivie d'IgG protecteurs.

2.2.2. Infection chronique

L'infection chronique n'est pas définie dans la littérature. En l'absence de connaissance précise de la durée et du taux de parvovirémie l'infection est dite chronique lorsque la parvovirémie persiste en l'absence de réponse immunitaire susceptible de réaliser l'élimination sanguine du virus. L'infection chronique a d'abord été démontrée chez un patient avec un syndrome de Nezelof (hypogammaglobulinémie et leucopénie congénitale) (37). Plusieurs causes de déficience immunitaire ont été associées à une infection parvovirale chronique (PCR sanguine positive) (tableau 2). A chaque fois ces infections chroniques étaient associées à une anémie arégénérative. Si on exclut la transplantation rénale, aucune atteinte rénale n'a été clairement démontrée dans un contexte d'infection chronique à PV B19.

Une discrète protéinurie avec dysfonction rénale transitoire et parvovirurie a été rapportée dans un seul cas chez un patient HIV+(40). En l'absence de biopsie rénale, le lien causal entre l'atteinte rénale et l'infection à parvovirus B19 reste incertaine, le HIV lui même pouvant être incriminé.

Tableau 2 Association entre l' Immunosuppression (hors de la transplantation rénale) et l' infection chronique à PV B19.

| Références | Immunosuppression | traitement | Pathologie rénale | Evolution |
|------------|---|-------------|---|-----------------------------|
| (37) | Syndrome de Nezelof | Ivig | Non | Résolutif |
| (38) | Hypoimmunité cellulaire et tissulaire congénitale | Ivig | Non | Résolutif |
| (33) | 1. agranulocytose | Ivig | Non | Résolutif |
| | 2. Lymphome B | Stop Cy | Non | Résolutif |
| | 3. Aplasie médullaire | Ig AT | Non | Résolutif |
| (39) | HIV | Ivig | Non | Favorable selon taux de CD4 |
| (40) | HIV | HAART | Parvovirurie et protéinurie transitoire | Résolutif |
| (41) | HIV+AIDS | Ivig+ HAART | Non | Résolutif |
| (42) | Leucémie à Cellule T | Ivig | Non | Résolutif |
| (43) | GVHD | Ivig | Non | Résolutif |

Ivig : injections intraveineuses d' Immunoglobulines humaines, Stop Cy : arrêt cytostatique, Ig AT : Immunoglobuline antithymocytaire , HAART : Highly Active AntiRetroviral Therapy. PBR : ponction biopsie rénale, GVHD : maladie du greffon contre l'hôte après transplantation médullaire

2.2.3. Atteintes extra médullaires

De nombreuses atteintes d'organes ont été associées à une infection à parvovirus B19. Certaines font partie de la présentation classique de la cinquième maladie (en particulier les arthropathies), d'autres quoique plus rares, méritent néanmoins d'être mentionnées (hépatite, myosite, atteinte neurologique, vasculite, atteinte oculaire). Nous ne détaillerons que les atteintes articulaires et l'hépatite.

2.2.3.1. Atteinte articulaire :

Les arthropathies ont été décrites de longue date comme un symptôme associé à la cinquième maladie (27). Elles sont observées plus fréquemment chez les femmes et atteignent les petites articulations de façon symétrique (46,47). Elles vont de l'arthralgie à l'arthrite. Elles apparaissent la plupart du temps quelques jours après l'éruption en même temps que la réponse immunitaire. Elles peuvent être récurrentes et durent en moyenne neuf mois(46).

Certains auteurs ont postulé que le parvovirus puisse être à l'origine d'atteintes articulaires survenant dans le cadre de maladies de système (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie). Ceci car certains travaux ont permis de démontrer la présence d'ADN viral dans les cellules synoviales de patients atteints de ces maladies auto-immunitaires (48). Mais d'autres n'ont pas confirmé cette hypothèse. On a en effet retrouvé également du parvovirus dans du matériel articulaire de patients ayant subi un traumatisme (48).

L'atteinte articulaire soulève plusieurs questions :

- Pourquoi les femmes sont-elles préférentiellement touchées ?
- Quel est le mécanisme physiopathologique expliquant l'atteinte articulaire : lésions virales directes ? complexes immuns ? Existe-t-il une éradication complète du virus ? Ou sa présence reste-t-elle latente ou silencieuse dans certains organes entre autres les articulations ? .
- Le parvovirus peut-il demeurer à l'état latent dans les articulations atteintes ?

2.1.3.2. Hépatite

L'association entre hépatite aiguë et infection à parvovirus B19 a été rapportée par plusieurs auteurs. Elle va de la cytolyse hépatique asymptomatique (49) à l'hépatite fulminante (51,53,54), avec parfois des infiltrats pulmonaires associés(50). La présence d'ADN viral a été retrouvée dans le foie de patients avec une hépatite fulminante mais également dans le foie de patients sans hépatite suggérant que le foie peut « héberger » le virus chez certains patients (53). Par contre il n'y a pas eu de démonstration de présence d'ADN du PV B19 chez 19 patients présentant des hépatites chroniques d'étiologie indéterminée alors que 13 de ceux-ci (68%) étaient porteurs d'une immunité pour le PV B19(IgG+, IgM -).

Le parvovirus peut donc être à l'origine d'une hépatite aiguë d'agressivité très variable. La présence chronique du PV B19 dans le foie chez des patients immunocompétents doit être démontrée sur un plus grand nombre de sujets et sur des sujets avec foie sain. Cette démonstration argumentera un rôle possible de réservoir hépatique. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'atteinte rénale (e.a. de type glomérulaire) associée à une hépatite à parvovirus B19.

2.2.4. Mécanisme de l'infection et de la réplication virale

Au début des années 1980 on a démontré que le parvovirus est à l'origine de la cinquième maladie (16,17). Les aspects cliniques, biologiques et immunitaires ont été précisés par des expériences d'inoculation chez le sujet sain adulte(27) et son tropisme médullaire pour l'homme a été ainsi reconnu (18). En 1993 Brown et al. montrent que le récepteur cellulaire le plus important pour le parvovirus B19 est le globoside (glycosphingolipide) du groupe sanguin P (19). En effet la destruction de colonies érythrocytaires par le virus est inhibée par l'ajout à leurs précurseurs soit d'anticorps anti-globoside, soit d'un excès de globosides. Les mêmes auteurs ont démontré que les groupes sanguins qui ne contiennent pas le globoside (P) mais bien le précurseur (Pk), le dérivé (P1), ou aucun (phénotype p) ne sont pas hémagglutinés par le parvovirus B19 (Tableau 3). L'absence de l'antigène P a été démontrée comme protectrice vis-à-vis du parvovirus B19 (22). D'autres expériences suggèrent que cet antigène P nécessaire à l'infection n'est probablement pas suffisant à lui seul pour permettre l'infection de la cellule par le parvovirus B19 (20).

Tableau 3 : Groupe sanguin P et Parvovirus B19 (Ref.19)

| Phénotype (Groupe sanguin) | Antigène de surface | Prévalence | Hémagglutination par le PV B19 |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| P1 | P1 + P | Le plus fréquent | Oui |
| P2 | P | | Oui |
| P1 K | P1 et Pk | Très rare (1/200000) | Non |
| P | néant | | Non |

L'antigène P qui lie le virus est également présent dans d'autres cellules que les érythrocytes et précurseurs érythrocytaires et dans d'autres organes que la moelle (tableau 4). D'autres sphingolipides peuvent lier le parvovirus B19 (23). Mais cette liaison avec les autres sphingolipides n'est pas démontré sur des cellules vivantes même si ces autres sphingolipides présentent une structure glycosamine commune au globoside. Le site moléculaire précis de liaison du virus au globoside n'est pas connu.

Dès que le virus a infecté la cellule il ne peut se répliquer que dans des cellules en phase S, dites permissives, en l'occurrence les précurseurs érythrocytaires (24). Dans les cellules dites non permissives, il y a un blocage de la réplication virale et une transcription préférentielle de NS1 plutôt que des protéines de la capsid (VP1 et 2). Cela conduit à la mort cellulaire sans réplication virale (25,26).

Tableau 4 : Expression du sphingolipide antigène P en % par rapport aux autres sphingolipide dans la membrane plasmique dans différents tissus. (Ref.23)

| Tissu | Expression (%) |
|----------------------------|----------------|
| Erythrocyte | 65 ± 6 |
| Plaquette | 24 ± 3 |
| Granulocyte | 4 ± 2 |
| Plasma | 20 ± 1 |
| Poumon | 28 ± 2 |
| Cœur | 39 ± 2 |
| Synoviale | 42 ± 4 |
| Foie | 16 ± 3 |
| Rein | 37 ± 3 |
| Endothelium (aorte) | 32 ± 6 |
| Muscle lisse (Aorte) | 42 ± 6 |
| Muscle lisse intestinal | 27 ± 2 |
| Muqueuse du petit intestin | 1 ± 1 |
| Muqueuse du grand intestin | 13 ± 3 |
| Queue de cheval | <0.1 |
| Cerveau | 0.0 |

2.3. Epidémiologie

L'infection à PV B19 est décrite dans le monde entier. Elle est sporadique ou épidémique. Les épidémies semblent cycliques (tous les 4 – 10 ans). Le pourcentage de patients séropositifs pour le PV B19 augmente avec l'âge et dépend aussi du temps écoulé depuis la dernière épidémie.

On trouve ainsi 15 % de séropositifs entre l'âge de 1 à 5 ans, 20-40% entre 6 – 10 ans, 35-60 % entre 11-19 ans plus, plus de 75 % à plus de 50 ans.

La majorité des infections surviennent pendant des épidémies, à l'âge scolaire.

Une étude de séroconversion chez le patient adulte suggère une incidence annuelle de 0.5 à 1%(86).

3. DEUX CAS CLINIQUES ILLUSTRATIFS

3.1 : Présentation

Cas n°1 :

Une femme de 36 ans présente durant 6 jours un état grippal (malaise, myalgies) avec vomissements et diarrhées, et une éruption ressemblant à une urticaire qui va disparaître en 3 jours. Le troisième jour apparaissent des arthralgies, et le quatrième un œdème du visage et des membres inférieurs. Le quatrième jour, une injection intramusculaire de piroxicam est réalisée. Elle est admise au 6^{ème} jour de sa maladie.

Dans les antécédents on relève : trois grossesses dont une avec une fausse couche suite à une toxoplasmose ; des éruptions urticariennes, une amygdaléctomie. La mère de la patiente est suivie pour un lupus séronégatif.

A l'examen clinique, la tension artérielle est de 120/65 mmHg. La fréquence cardiaque est de 74/minute et la température de 36,5°C. La patiente pèse 49,25 Kg contre 45 Kg avant l'affection. Les veines jugulaires sont saillantes, l'auscultation cardiaque et pulmonaire est banale ainsi que l'examen abdominal. Il existe un discret œdème des chevilles. On palpe une adénopathie axillaire gauche de 1 cm, mobile et non douloureuse.

A l'examen des urines, la protéinurie est de 1,3 g/24h, et le sédiment contient 15-20 GR/ champ et 20-25 GB/champ. Le douzième jour on mentionne une micro-hématurie avec des globules rouges dysmorphiques. Les 8 sédiments analysés révèlent une micro hématurie qui disparaîtra le 4^{ème} mois. Le sodium urinaire le lendemain de l'admission est à 7 mEq/L pour une créatininurie à 165 mg/dL.

La fonction rénale est altérée avec une créatininémie à 2,1 mg/dL. Elle se corrige progressivement à 0,75 mg/dL (figure 1).

La CRP est de 4,4 mg/dL, l'hématocrite de 29 % avec une diminution des réticulocytes le 7^{ème} jour à 66000/mm³ et le 11^{ème} jour à 16000/mm³. La ferritine est de 114 µg/L et la saturation en fer de 30 %. L'enzymologie hépatobiliaire ainsi que la bilirubine restent normales. Le complément (voie classique et alterne) est abaissé (<10 U/ml et <5 U/ml), le C3 à 79 mg/dL(70-170), le C4 à 15 mg/dL(10-40). La recherche de cryoglobuline, et de C3 néphritique factor s'avère négative. La recherche de complexes immunes (C1q) sera positive le 60^{ème} jour. Une cryoglobulinémie est retrouvée le 30^{ème} et le 60^{ème} jour ; elle n'est pas typée. Le facteur rhumatoïde, les anti-DNA, les ANCA et les anticorps anti membrane basale glomérulaire sont négatifs. Les sérologies IgM EBV, CMV, HSV, HZV sont négatives, les anticorps HCV

et HIV également ; la patiente a des anticorps anti HBV acquis par vaccination. Une hémoculture à froid est restée stérile.

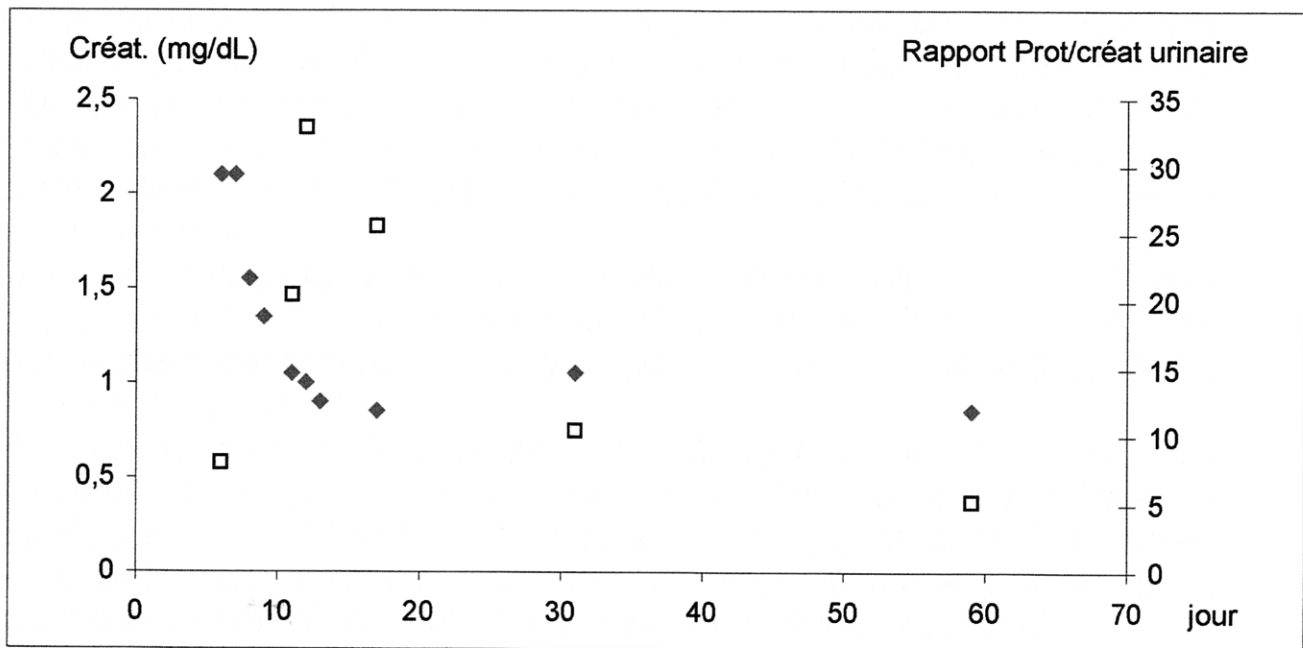


Figure 1: créatininémie et rapport protéinurie/créatininurie en fonction du temps : la créatininémie (losange rempli) est exprimée en ordonnée (axe de gauche) en mg/dL, le rapport protéine urinaire (mg/L) sur créatinine urinaire (mg/dL) est exprimée en ordonnée (axe de droite: carré vide), en fonction des jours. Le jour 1 correspond au début de la symptomatologie.

La fonction rénale s'étant spontanément améliorée (figure 1), il n'a pas été jugé utile d'effectuer une ponction biopsie rénale, et le diagnostic d'infection à PV B19 fut posé à posteriori (tableau 5). En effet en possession d'un sérum antérieur à l'infection on a montré que la patiente n'était auparavant pas immunisée contre le PV B19. Elle présentait une séroconversion (IgM, IgG) et une parvovirémie (PCR) au cours d'une symptomatologie compatible : arthralgies, éruption et anémie arégénérative, ce qui établit le diagnostic d'infection aiguë à PV B19.

Tableau 5 : Evolution longitudinale de la sérologie (IgM et IgG et de détection du Parvovirus B19 par PCR du sérum pour le cas N°1

| Jour | IgM PV B19 | IgG PV B 19 | PCR |
|----------|------------|-------------|-----|
| J -246 * | - | - | |
| J9 | + | + | + |
| J31 | + | + | + |
| J59 | + | + | - |
| J129 | douteux | + | |
| J517 | - | + | |

* J-246 sérum prélevé lors d'un check-up de routine

Cas n°2 :

Cette femme de 52 ans présente depuis 6 jours un état associant malaises, myalgies, état subfébrile et une rhinorrhée. Le troisième jour elle a une sensation de gonflement du visage et des membres inférieurs et devient oligurique. Au jour 6, jour de sa consultation, elle se plaint d'arthralgies (genoux et mains), et de lombalgie. La veille elle a pris 20 mg de piroxicam.

Dans les antécédents on relève : quatre grossesses dont une fausse couche ayant entraîné un curetage et une transfusion sanguine, une perturbation passagère de l'enzymologie hépatique avec une sérologie HBV contrôlée négative.

A l'examen clinique la patiente a pris 3 Kg par rapport à son poids habituel, la tension artérielle est de 117/78 mmHg, la fréquence cardiaque est de 90/min, et la T° de 36°C. Les jugulaires sont saillantes et il existe un discret œdème des chevilles. Il n'y a pas de signe d'arthrite, ni d'éruption et le reste de l'examen clinique est banal.

L'examen microscopique des urines montre à deux reprises une micro hématurie avec globules rouges dysmorphiques et 4-6 leucocytes par champs (densité 1021). La tige est ++++ pour les protéines. On trouvera des globules rouges dysmorphiques jusqu'au septième jour, un contrôle 40 jours plus tard est normal. La chimie urinaire montre un taux de protéine à 3.6g/L, un sodium urinaire inférieur à 10 mEq pour une créatinurie de 132 mg/dL. La clearance de la créatinine est mesurée à 97 ml /min le septième jour.

La CRP est de 0.7 mg/dL, la créatinine de 0.7 mg/dL, l'urée de 74 mg/dL, l'hémoglobine de 10.8 g/dL et les réticulocytes de 6000 / mm³. Les plaquettes sont à un taux normal ainsi que la numération leucocytaire. On note une élévation de l'enzymologie hépato biliaire : GOT 105 UI/L (6-33), GPT : 130 UI/L(14-63), gammaGT 59 UI/L (98-192), LDH 255 UI/L (98-192UI/L) avec une bilirubine totale et un INR normal.

Le complément voie classique est de 12 U/ml (30-40), et voie alterne est de 16 U/ml (15-25), le C3 à 65 mg/dL, le C4 à 14 mg/dL. La cryoglobulinémie est positive à 0.09 mg/ml, mais non caractérisée.

Les sérologies HAV, HCV, HBV sont négatives ainsi que le facteur rhumatoïde, les anticorps antiDNA et les ANCA. La symptomatologie sera rapidement résolutive. Le diagnostic d'infection aiguë à parvovirus B19, compatible avec les arthralgies, l'anémie arégénérative et l'atteintes hépatiques, est confirmé par une sérologie IgM positive et une PCR positive (Tableau 6).

Tableau 6: Evolution longitudinale de la sérologie (IgM et IgG et de détection du Parvovirus B19 par PCR du sérum pour le cas N°2

| Temps | IgM PV B19 | IgG PV B 19 | PCR |
|----------------------------|------------|-------------|--------------|
| Jour 6 (1ère consultation) | + | ± | + |
| Jour 47 | + | + | Non réalisée |
| 10 mois | - | + | - |

3.2 Résumé

Les deux patientes décrites réunissent les critères d'une infection aiguë à parvovirus B19 (27,28,29,30,32,34,46,47) :

- symptomatologie compatible : arthralgies symétriques dans les deux cas, éruption dans le premier cas
- réticulopénie transitoire et anémie.
- virémie contemporaine de la symptomatologie.
- détection d'anticorps IgM et IgG anti-PV B19 avec une séroconversion démontrée pour le premier cas.

S' y ajoute une discrète hépatite compatible avec une infection aiguë à PV B19 dans le second cas. Pour les deux patientes, on ne trouve pas d'autres causes d'infection aiguë. Il y a par ailleurs aucun argument sérologique plaidant pour une maladie de système ni au début, ni pendant le suivi.

Ces deux patientes ont par ailleurs une glomérulonéphrite aiguë transitoire avec rétention hydrosodée quelques jours après les premiers symptômes de l'infection à PV B19 (tableau 7). La présence d'IgM fait remonter l'infection à 10 à 14 jours. Dans les deux cas la microhématurie glomérulaire va disparaître et la protéinurie se normaliser. Il en va de même de la rétention hydrosodée. Dans le premier cas, la fonction rénale se normalise en deux semaines. On notera une diminution transitoire de l'activité du complément (voie classique pour les deux patientes et voie alterne pour la première) .

Tableau 7 : Résumé de l'atteinte rénale

| | Fonction Rénale | Na urinaire | Micro hématurie glomérulaire | Proté-inurie | TA (mmHg) | Complément |
|-------|-----------------|-------------|------------------------------|--------------|-----------|------------|
| Cas 1 | Altérée | <10 | + | + | 120/65 | Bas |
| Cas 2 | Normal | <10 | + | + | 117/78 | Bas |

La relation temporelle entre l'infection à PV B19, la GNA et l'activation du complément nous paraît un argument déterminant pour établir un lien entre cette infection virale et la néphropathie, même en l'absence de biopsie rénale.

4. GLOMERULONEPHRITE A PV B19 POSTINFECTIEUSE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT

D'autres cas de glomérulonéphrite associée à une infection à PV B19 ont été décrits. Les premiers cas l'on été chez des patients présentant une anémie falciforme, les cas suivant chez des patients sains puis chez des patients transplantés d'un rein. L'atteinte rénale chronique sur PV B19 a également été évoquée. Nous résumons d'abord les informations disponibles concernant l'atteinte rénale chez le patient sain.

Nous présentons ensuite les pathologies rénales associées au PV B19 dans des cadres plus particuliers : l'anémie falciforme, la transplantation rénale et les glomérulonéphrites chroniques.

4.1. Revue de la littérature : clinique, diagnostique, histologique, évolution et pronostic.

Le premier cas de glomérulopathie aiguë associé à une infection à Parvovirus B19 a été décrit en 1999 (59). Depuis lors 15 cas ont été rapportés chez le patient adulte (58-67).

a. manifestations cliniques et biologiques

On retient de la présentation clinique (Tableau 8 et 9):

- une majorité de femme : 87% (n=13/15)
- une âge moyen de 40 ans
- la présence d'éruption : 73% (n=11/15)
- une atteinte articulaire : 60% (n=9/15)
- une anémie : 73% (n=11/15)

- une rétention hydrosodée marquée par des œdèmes : 80% (n=12/15)
- une diminution de la filtration glomérulaire : 47% (n=7/15)
- la présence d'une hématurie ou de globules rouges dysmorphiques ou de cylindres hématiques : 67% (n=10/15)
- une protéinurie supra-physiologique : 86 % (n=13/15)
- une protéinurie de niveau néphrotique : 40% (n=6/15)
- une diminution du complément : 67% (n=10/15)

Tableau 8 : Présentation clinique de 15 patients avec une glomérulonéphrite aiguë et une infection à parvovirus B19.

| Références | Sexe (H/F) | Age (Années) | Eruption - Arthralgie | Hémoglobine (g/dL) | Oedème |
|------------|------------|--------------|-----------------------|--------------------|--------|
| (59) | F | 48 | + | Normal | - |
| (60) | F | 32 | + | 8 | + |
| (61) | F | 31 | + | 12.5 | + |
| | F | 34 | + | 11.4 | + |
| (67) | H | 71 | - | 12.8 | + |
| | F | 30 | + | 7.9* | + |
| | F | 37 | + | 11.3* | + |
| | F | 39 | + | 11.3* | + |
| (62) | F | 27 | + | 10.1* | + |
| | F | 62 | + | 9 | - |
| (63) | H | 34 | + | 8.7 | - |
| (64) | F | 45 | + | 10.3 | + |
| (65.) | F | 20 | + | 9.7 | + |
| (66) | F | 36 | + | 8.6 | + |
| (58) | F | 64 | + | non rapporté | + |
| Moyenne | F:87% | 40.7 (20-71) | 93% | 80% | 80% |

Les arthralgies et les éruptions étaient inaugurales chez 93% des patients (n=14/15). Le délai entre la première manifestation clinique et l'apparition des œdèmes varie entre 2 jours et semaines.

La réticulopénie a été recherchée et trouvée dans deux cas (63,64).

Sur le plan autoimmunitaire, dans tous les cas cités on note l'absence de FAN et d'ANCA, un complément abaissé (C3 ou C4) dans 10 cas sur 15. La cryoglobuline a été recherchée et non retrouvée dans 6 cas sur 6. Des complexes immuns ont été identifiés dans 1 cas sur 3.

| Références | Créat.Plam. (mg/dL) | Prot éinurie g/24h | Hématurie Glomérulaire | Complément | Parvovirus B19 | | |
|------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|------------|----------------|-----|------------|
| | | | | | IgG | IgM | PCR DNA |
| (59) | N | 4.2 | NM | N | NM | + | NR |
| (60) | 1,8 | 2.16 | + | N | NM | + | NR |
| (61) | 1,45 clr 66 | 5.2 | + | ↓ | + | + | NR |
| | 1,1 | 8.8 | + | ↓ | + | + | NR |
| | 2,55 clr 50 | 5.4 | + | ↓ | + | - | NR |
| (67) | 0.7 | 0.56* | - | ↓ | NM | + | R+ |
| | 0.7 | 0.06* | - | ↓ | NM | + | R+ |
| | 0.7 | 0.06* | - | N | NM | + | R+ |
| | 3.2 | 3.33* | + | N | NM | + | R+ |
| (62) | 1.6 | 0.36 | + | N | NM | + | NR |
| (63) | 1,6 | 1.7 | + | ↓ | NM | + | NR |
| (64) | 1.6 | 4.2 | + | ↓ | + | + | B+ |
| (65) | 0.7 | 1.4 | + | ↓ | + | + | B+ |
| (66) | 0.67 | 3 | - | ↓ | + | + | B+ |
| (58) | N | Niveau Néphrotique | + | ↓ | NM | + | R+ |

N : normal, clr : clearance (en ml/minute), * en mmol/L, NM : non mentionné, NR non réalisé, R+ positive à partir de tissu rénal, B+ positive à partir du sang

b. le diagnostic

Le diagnostic d'infection à parvovirus B19 sera posé sur la présence d'IgM (n=14/15), et dans un cas d'une IgG à faible avidité (61). Dans trois cas la présence d'ADN viral a été confirmée par PCR sanguine, et dans cinq par PCR tissulaire. Dans les autres cas la présence d'ADN viral ne sera pas recherchée, le diagnostic reposant uniquement sur la sérologie (tableau 9).

En ce qui concerne les critères diagnostique de l'infection à PV B19, on est conforté dans huit cas par la présence d'ADN viral associée à un titre positif d'IgM anti PV B19.

Dans six autres cas on doit se contenter de titre seul des IgM avec des symptômes compatibles avec une infection à PB 19. Il existe à notre connaissance un cas de faux positif pour l'IgM parvovirus et une infection aiguë. Il s'agit d'une patiente lupique de notre institution présentant des IgG et IgM positives pour le PV B19, dont les différents sera sont négatifs pour la recherche d'ADN viral par PCR. Dans tous les cas publiés (entre autre ceux avec IgM sans mention de présence d'ADN viral sanguin) il n'y a pas de sérologie lupique mise en évidence, et on peut supposer que le diagnostic d'infection aiguë à parvovirus B19 en présence d'IgM est hautement probable.

Un cas est présenté comme une infection aiguë sans IgM, sur base de l'affinité des IgG(61). Il n'y pas d'explication de l'auteur quant à l'absence des IgM. On sait qu'il y a des tests moins sensibles que d'autres (30). S'agit-il d'un patient déficient en IgM ? Le doute subsiste malgré l'argumentation employée. On retiendra pour ce patient la possibilité, mais pas la preuve formelle d'une infection à Parvovirus B19.

c. l'atteinte rénale : histologie

Une biopsie rénale (Tableau 10) a été effectuée dans 13 cas. Elles montrent une réaction de prolifération endocapillaire. Il y a une réaction exsudative de degré variable, avec une infiltration leucocytaire focale ou diffuse. Dans de nombreux cas on trouve une immunofluorescence avec des dépôts d'IgG, IgM, C3 et de C1q sauf pour deux cas. Ces dépôts sont sous endothéliaux et mésangiaux. Un seul auteur trouve en microscopie électronique de rares et petits dépôts sous épithéliaux (« humps »). La recherche du parvovirus B19 a été réalisée sur 8 biopsies (58,60,66,67) :

Schmid n'a pas réussi à mettre en évidence un antigène PV B19 par immuno-histochimie sur une biopsie(60).

Nakazawa va mettre en évidence la présence de génome viral par PCR d'extrait d'ADN du tissu rénal de 4 biopsies, et la présence d'antigène chez un patient sur les quatre qu'il a testés. Par ailleurs en microscopie électronique les mêmes auteurs ne mettent pas en évidence de particules virales(67).

Iwafuchi montre la présence d'ADN viral par PCR de l'ADN du tissu rénal (66).

Cioc montre la présence du virus sous forme d'ARN localisé au niveau des cellules endothéliales glomérulaires (Reverse

transcriptase in situ PCR sur 1 biopsie), mais la PCR d'ADN sur extrait de tissu est négative pour le PV B19(58).

Kamatsuda montre la présence d'antigène virale par immunohistochimie (64)

| Références | Sexe/ Age | Microscopie Optique | Immunoflorescence | | | | | Matériel viral |
|------------|--------------|--|-------------------|-----|-----|----|--------|---|
| | | | IgG | IgA | IgM | C3 | Autres | |
| 59) | F48 | GN mésangioproliférative | NR | | | | | |
| (60) | F32 | GN proliférative | + | + | | + | | Ag PV B19 : neg |
| (61) | F31 | / | | | | | | |
| | F34 | / | | | | | | |
| | H71 | GN endocapillaire mésangioproliférative | + | | + | + | | |
| (67) | F30 | GN endocapillaire avec infiltrat leucocytaire | ++ | | ++ | ++ | C1q++ | Ag PV B19 : pos PCRt DNA : pos |
| | F37 | GN endocapillaire avec infiltrat leucocytaire | | | + | + | | PCRt DNA : pos |
| | F39 | GN endocapillaire avec infiltrat leucocytaire | + | | | + | C1q+ | PCRt DNA : pos |
| | F27 | GN endocapillaire avec infiltrat leucocytaire + croissant | ++ | | + | ++ | C1q+ | PCRt DNA : pos |
| (62) | F62 | GN segmentaire proliférative | | + | | + | | |
| (63) | H34 | GN mésangioproliférative avec lésion nécrosante et thrombi artériolaires | + | + | + | | C1q+ | |
| (64) | F45 | GN endocapillaire | ++ | + | ++ | ++ | Fib++ | Ag PV B19 : pos (MB+MS) |
| (65.) | F20 | GN endocapillaire | + | + | ++ | + | | |
| (66) | F36 | GN endocapillaire | + | | ++ | + | | PCRt DNA : pos |
| (58) | F64 | GN mésangioproliférative | | ++ | | | | RNA PB19 : pos |

GN : glomérulonéphrite, Ag PV B19 : recherche immunohistologique de l'antigène parvovirus B19 ; neg : négatif ; pos : positif ; MB : membrane basale et MS mésangium, PCRt DNA : PCR d'ADN du PV B19 à partir d'extrait de tissu rénal ; pos : positif . RNA PV B19 : ARN du PV B19 recherché par reverse transcriptase PCR in situ. Fib : fibrinogène. NR non rapporté

d. traitement et évolution

la symptomatologie a été résolutive chez tous ces patients : disparition de la rétention hydrosodée, normalisation du sédiment et de

la protéinurie. 12 patients n'ont eu qu'un traitement symptomatique contre l'anémie ou la rétention hydrosodée. Trois patients ont reçu des corticoïdes. Une patiente a été guérie après l'arrêt des stéroïdes et la prescription d'immunoglobulines intraveineuses(62) ; deux patients ont été soignés en ayant reçu des corticoïdes(61,67).

4.2. Physiopathologie de la glomérulonéphrite aiguë sur PV B19.

Le mécanisme de l'atteinte rénale due au PV B19 reste peu connu. Les hypothèses suivantes peuvent être élaborées comme pour tous les virus (tableau 11) :

Tableau 11 : Mécanismes d'atteinte glomérulaire dans les maladies virales (Ref.83)

- Formation de complexes immuns nécessitant un antigène viral et un anticorps antiviral de l'hôte
- Formation de complexes immuns nécessitant un antigène relâché par des cellules infectées et une réponse auto immunitaire
- réaction immunitaire cellulaire ou humorale à complexe immun formé in situ après liaison de l'antigène à une structure glomérulaire.
- Une réaction auto immunitaire aux structures glomérulaires modifiées par le virus
- Activation de cytokines ou de molécules d'adhésion par le virus
- Effet cytopathogénique directe. (lyse cellulaire)

Le premier mécanisme pourrait être une réaction inflammatoire sur complexes immuns post-infectieux. La diminution du complément, la présence de nombreux dépôts d'immunoglobulines, de C3 et C1q à l'immunofluorescence sont des arguments en faveur de cette hypothèse. On ignore cependant pourquoi certains patients plutôt que d'autres présentent cette symptomatologie. S'agit-il de la présence d'anticorps avec des affinités particulières (variabilité immunitaire), d'un virus présentant différemment ces épitopes (variabilité génétique) ? Notons qu'il n'y a pas de description d'atteinte glomérulaire chez des patients immunodéprimés non transplantés de rein qui ont une parvovirémie chronique, ni chez les mêmes qui reçoivent des immunoglobulines.

La lyse massive des précurseurs érythrocytaires pourrait générer des composants intracellulaires à l'origine d'une réaction auto immunitaire. Ce mécanisme est spéculatif et nécessiterait de retrouver ces composants en dépôts au niveau des glomérules.

Un mécanisme possible est une atteinte cytolitique directe de la cellule rénale par le virus. Celui ci infecterait la cellule par le biais de l'antigène P. En effet on retrouve l'expression de l'ADN viral dans des cellules

endothéliales rénales sous forme de transcrit d'ARN(58). De façon moins probante on retrouve de l'ADN viral dans du tissu rénal analysé par PCR. Mais il existe des arguments qui ne sont pas en faveur de cette hypothèse :

On ne retrouve pas l'antigène du parvovirus dans tous les essais de marquage par immuno-histochimie, (60)

Chez des patients non transplantés de rein présentant une parvovirémie chronique on ne mentionne pas dans la littérature de dysfonction rénale. Si les cellules rénales étaient lysées par le virus (qu'elles soient permissives ou non), une virémie chronique devrait s'accompagner d'une atteinte rénale. La cytolysse pourrait dépendre du statut génétique du patient (autres récepteurs viraux, statut permissif de la cellule pour la réplication) mais ceci est hypothétique.

Enfin l'atteinte cellulaire peut aussi se traduire par l'expression de cytokines comme cela a été démontré pour le TNF alpha (58) ou de molécules d'adhésion permettant le recrutement de cellules inflammatoires (non démontré), même en l'absence de lyse cellulaire.

5.PATHOLOGIES RENALES PARTICULIERES ET PARVOVIRUS B19.

5.1.Anémie falciforme (Sickle cell disease :SCD).

L'atteinte par le PV B19 d'un patient présentant une hémoglobinopathie, et dont le taux de globules rouges dépend d'une activité érythropoïétique intense, provoque une crise aplasique transitoire sévère (TAC : Transient Aplastic Crisis). La glomérulopathie associée à l'infection à PV B19 a été décrite pour la première fois chez des patients atteints de SCD(70).

On sait que certains patients atteints de SCD vont présenter une insuffisance rénale terminale lors de l'évolution de cette maladie. Cette insuffisance rénale terminale est un déterminant important de la mortalité chez ces patients. Ces insuffisances rénales sont secondaire en majorité à des nécroses papillaires et des hyalinoses segmentaires et focales (HSF)(66). Un résumé des cas associant une atteinte rénale et une infection à PV B19 est présenté dans les tableaux 12 et 13 (70). Ils présentaient tous un œdème avec une protéinurie et une dysfonction rénale que l'auteur ne quantifie pas.

Tableau 12 : Début des symptômes de la néphropathie par rapport à la crise aplastique ; critères diagnostiques, traitement et évolution

| Sexe/Âge | Début de la néphropathie après la TAC | Diagnostic | | Traitement | évolution |
|----------|---------------------------------------|---------------------|------------|---------------|---------------------------------|
| | | IgM | ADN PV B19 | | |
| F 8 | Pas de TAC | + | + | CS | Fonction rénale normale. |
| M 8 | 5 J | + | + | CS et CP | IR |
| F 11 | 6 S | + | NR | CS et CP | IR |
| M 18 | 7 J | + | NR | Non | IR et protéinurie |
| M20 | 3 J | + | NR | Non mentionné | IR et protéinurie |
| M 23 | 7 S | + | NR | CS et CP | décès en IR |
| F 29.5 | 1 S | Séro Conversion IgG | NR | Non | IR mais disparition protéinurie |

F : femme, M : homme, J : jour, S : semaine, TAC : crise aplasique transitoire, ADNPB19s : ADN PV B19 dans le sérum, NR non réalisé., CS : corticostéroïdes, CP : cyclophosphamide, IR : insuffisance rénale

Deux patients ne vont pas subir de biopsie rénale (M20 et F29.5).

Tableau 14 : Histologie rénale dans le de SCD atteints de PVB19

| Sexe/Âge | Microscopie optique | Immunofluorescence | Néphrite interstitielle | Deuxième biopsie |
|----------|-------------------------------|--------------------|-------------------------|------------------|
| | Glomérulonéphrite | | | |
| F 8 | segmentaire + croissant | IgG+, C1q+, C3+ | + | Résolution |
| M 8 | GMN segmentaire proliférative | IgG+, C1q+ | + | HSF |
| F 11 | GMN segmentaire proliférative | IgG+, C1q+ | + | |
| M 18 | HSF | Non rapporté | + | |
| M23 | proliférative + croissant | IgG+, C1q+ | ++ | |

GMN : glomérulonéphrite, HSF : hyalinose segmentaire et focale.

Dans tous ces cas de glomérulonéphrite chez le patient avec une SCD il y a une unité d'agent pathogène. Il y a également une prolifération des cellules glomérulaires avec dépôts d'IgG et de C1q pour ceux qui ont été biopsiés. Pour accréditer une glomérulonéphrite de type post infectieuse à PV B19, il manque plusieurs points :

- La microhématurie est rapportée de façon inconstante. Elle est mentionnée dans un cas sur les sept, et absente dans deux cas.
- On ne précise pas l'évolution des lésions histologiques chez quatre patients avec persistance d'insuffisance rénale ou de protéinurie.
- La démonstrations de la présence du virus au niveau rénal (antigène ou DNA) n'est pas réalisée.

Il est donc possible que le PV B19 soit à l'origine de lésions glomérulaires après une infection et une crise aplasique chez le patient atteint d'une SCD. En l'absence d'une mise en évidence du virus dans le tissu rénal et de description anatomopathologique détaillée, les arguments pour une glomérulonéphrite post-infectieuse à PV B19 chez le patient atteint de SCD sont faibles.

L'atteinte rénale reste rare dans ce contexte : 1 à 6% des patients atteints de SCD faisant une anémie arégénérative sur PV B19 (70).

5.2. Transplantation rénale

L'infection par le PV B19 chez le patient transplanté rénal est une cause rare d'anémie. Cette anémie est arégénérative suite à la destruction des précurseurs de l'hématopoïèse par le virus. Dans le cas de la transplantation rénale 15 cas ont été rapportés dont certains ont été accompagné d'une dysfonction du greffon, nous allons en faire la revue.

a. Manifestation clinique et biologique.

L'anémie arégénérative est la présentation initiale dans 93 % des cas (14/15). On trouve associé à cette anémie diverses autres manifestations cliniques et biologiques (tableau 14):

- une atteinte du greffon : 40% (n=6/15)
- une thrombopénie : 33% (n=5/15)
- des éruptions : 27% (n =4/15)
- des arthralgies : 27% (n=4/15)
- une atteinte hépatique : 13% (n=2/15)

Un patient était asymptomatique, le diagnostic a été réalisé lors d'une analyse PCR rétrospective de séra post transplantation. L'infection chez ces patients s'est présenté du premier jour de la transplantation jusqu'au quatorzième mois.

Tableau 14 : Infection à PV B19 et transplantation rénale.

| Références | Sexe/Age | Délai post TPR | Organes atteints | IgM /IgG | PV B19 DNA |
|------------|----------|----------------|------------------|----------|------------|
| (81) | F43 | 4S | AA+TBP | NR/NR | +b |
| | F62 | 6S | AA+IR+SN | +/+ | +b +m |
| | F38 | 4S | AA | +/+ | +b |
| (82) | F17 | 14M | AA+LCP | +/- | +b +m |
| (73) | M22 | 16J | AA, TBP, IR(J17) | +/ NR | +r |
| | F25 | 6J | AA, TBP, IR(J6) | +/ NR | +r |
| | M21 | 12J | AA, TBP, IR(J25) | +/ NR | +b +r |
| | M17 | 45J | AA, TBP, IR(J50) | +/ NR | +b +r |
| (83) | F46 | 12M | AA | +/- | NR |
| | F40 | 1M | AA | +/- | NR |
| (79) | M52 | 3M | AA | +/- | +b |
| (80) | F30 | 1 M | A Ht | +/+ | +b |
| (84) | M3 | J 0 | IR | -/+ | +b |
| | M54 | 2 M | AS | -/+ | +b |
| (54) | M15 | 1M | AA+Ht | +/- | + |

J: jour, S: semaine, M: mois. Organes atteints: AS : asymptomatique, A : anémie, AA : anémie arégénérative, TBP : thrombopénie, LCP : leucopénie, IR : insuffisance rénale (x) : x jours post transplantation, SN: syndrome néphrotique, Ht : hépatite . PB19DNA : recherche de l'ADN viral PB19 : +b : présent dans le sang, +m : présent dans la moelle osseuse, +r : présent dans la biopsie rénale, NR : non rapporté

b. Le diagnostic et la contamination.

L'infection par le PV B19 dans les cas de la transplantation rénale à été démontrée par la présence (PCR positive) du virus au niveau sanguin ou au niveau d'organes biopsiés (moelle ou rein) chez treize patients (54,73,79-82,84). Chez deux patients le diagnostic a été démontré par immuno-histochimie sur la moelle (83). La sérologie n'a pas toujours été contributive (tableau 14)

L'origine du contage n'a pas pu être déterminée chez tous les patients :

- infection active lors de la transplantation : 27 % (n=4/15)
- sang ou greffon du donneur contenant de l'ADN PV B19 à T0 : 27 % (n=4/15)
- non déterminé : 46% (n = 7/15)

On ne sait pas faire de lien entre le type de contamination et les différentes symptomatologies présentées (e.a. dysfonction du greffon) par manque de données chez sept patients.

c. Dysfonction de greffon et histologie.

Sept cas de dysfonction rénale ont été rapportés lors d'infection à PV B19 (72,79,81,84). Un cas n'est pas directement lié à l'infection virale (79). Les six autres cas vont présenter des lésions rénales variables (tableau 16).

Une patiente va avoir une dysfonction avec perte du greffon au décours d'une infection chronique à PV B19. La biopsie de ce greffon montre des lésions de HSF avec collapsus du flocculus, il n'y a pas de commentaire en ce qui concerne l'immunofluorescence (81)

L'étude de Murer et *al.* est la seule qui fait un lien entre l'infection à PV B19 chez 4 patients transplantés rénal et l'atteinte rénale(73). La présence de PV B19 était retrouvée par PCR des biopsies des greffons. Elles montrent une microangiopathie thrombotique (n=2/4) ou une atteinte glomérulaire avec prolifération endocapillaire (n=3/4) et dépôt de C3 (n=1/4), ou d'IgM (n=1/4). Trois biopsies dite « de routine » sont réalisées à six mois. Elles montrent des lésions de HSF modérée à sévère. Un patient sur les trois gardait une PCR positive pour de l'ADN PV B19 dans la biopsie, et tous avaient une PCR sanguine négative à ce moment.

Un autre patient va présenter un rejet vasculaire aigu : présence de thrombi depuis les artérioles jusqu'à l'artère(84). Mais il n'y a pas d'étude sur la présence du PV B19 au niveau de l'endothélium vasculaire dans ce cas pour argumenter l'hypothèse d'un lien entre le rejet et l'infection virale. La découverte du PV B19 s'est faite lors d'une analyse rétrospective des séra de ce patient.

| Références | Sexe/Âge | Biopsie Greffon |
|--|----------|---|
| (81) | F43 | HSF avec collapsus du flocculus et PCR PVB19 + |
| (73) | M22 | MAT |
| | F25 | MAT |
| | M21 | Thrombose artériolaire |
| | M17 | MAT |
| <i>Tous les quatre ont un épaississement de la membrane basale et des dépôts sous épithéliaux, trois vont avoir une biopsie à six mois avec des lésions de HSF(un patient non précisé, patient F25 et M21)</i> | | |
| (84) | M3 | Thromboses vasculaires étendues des artérioles au hile vasculaire |
| (79) | M52 | Glomérules normaux + vacuolisation Tub.P. + Lésions types BK-virus +lésions de rejets niveau interstitiel |
| HSF: hyalinose segmentaire et focale, MAT: microangiopathie thrombotique au niveau glomérulaire. Tub.P: tubes proximaux | | |

d. Traitement et évolution

Le traitement de l'infection à PV B19 s'est inspiré du traitement chez les patients immunodéprimés, à base d'injection intraveineuse d'immunoglobulines humaines (IVIG). L'administration d'IVIG a été requise pour dix patients (tableau 16). Le traitement a été un succès pour huit de ceux-ci après administration unique ou répétée. Il y a donc eu un échec pour deux patients :

- Le premier : récurrence de l'anémie arégénérative malgré la répétition du traitement.
- Le second : décès suite à une hépatite à PV B19.

Cinq patients n'ont pas reçu de traitement de type IVIG :

- Trois ont une guérison de l'infection à PV B19 lors de l'observation.
- Pour les deux autres, le diagnostic fut posé à posteriori. L'un a une perte immédiate de son greffon et donc la thérapie immunosuppressive n'a pas été poursuivie. L'autre avait une immunité contre le PV B19 acquise avant la transplantation.

Tableau 16 : Traitement et évolution de l'infection à PV B19 chez le patient greffé rénal

| Références | Sexe/Âge | Traitement | Evolution |
|------------|----------|------------|--------------------------------|
| (81) | F43 | Ivig | Guérison |
| | F62 | Ivig | Guérison |
| | F38 | Ivig | Récurrence et perte du greffon |
| (82) | F17 | HD | Guérison |
| (73) | M22 | HD | Guérison |
| | F25 | HD | Guérison |
| | M21 | Ivig | Guérison |
| | M17 | Ivig | Guérison |
| (83) | F46 | Ivig | Guérison |
| | F40 | Ivig | Guérison |
| (79) | M52 | Ivig + HD | Non mentionné |
| (80) | F30 | Ivig | Guérison |
| (84) | M3 | Non | Guérison et perte du greffon |
| | M54 | Non | Guérison |
| (54) | M15 | Ivig | Echec et décès |

Ivig: injections d'immunoglobulines intraveineuses, HD: hémodialyse ,

e. Statut sérologique .

Il n'y a pas d'étude précise et systématique de la sérologie de tous ces patients avant, pendant et à distance de l'infection et d'un éventuel traitement par IVIG.

On peut conclure qu'une infection à PV B19 chez le greffé rénal se présente par une anémie arégénérative (réticulopénie) de sévérité variable qui touche tant les hommes que les femmes. Une hépatite de gravité variable peut être associée à l'infection virale . Cinq types d'atteintes rénales ont été décrits : des microangiopathies thrombotiques (73), des glomérulonéphrites avec épaissement de la membrane basale et prolifération endocapillaire et dépôts de C3 ou IgM (73), une HSF avec collapsus du flocculus(80), des lésions tubulaires aiguës suite à une injection d'IVIG (79) des lésions thrombotiques étendues lors d'un rejet vasculaire (84).

L'infection peut être traitée par injection intraveineuse d'immunoglobulines humaines. Il est parfois nécessaire de répéter les injections. Il y a eu trois pertes de greffon sur quinze dont une perte suite à une hépatite mortelle. Quatre insuffisances rénales ont requis une hémodialyse transitoire dont une sur lésion tubulaire aiguë post-IVIG .

5.3.Glomérulonéphrite chronique.

Bien que ce travail ne veuille pas faire le point sur les glomérulonéphrites chroniques d'étiologies virales, la question se pose dès que l'on entrevoit un nouvel agent susceptible de provoquer une glomérulonéphrite aiguë. La question de la glomérulonéphrite chronique associée à une infection à PV B19 peut être résumée en trois points:

- réaction immunitaire chronique induite par la présence du PV B19 en dehors du tissu rénal et à l'origine d'une atteinte glomérulaire
- lésions glomérulaires chroniques dues à la présence de PV B19 dans le tissu rénal
- Aucun lien et présence de PV B19 sous forme "quiescente" et inactive dans le tissu examiné ("réservoir").

Deux auteurs ont étudiés la présence de PV B19 chez des patients atteints soit de HSF idiopathique (71), soit de HSF avec collapsus du flocculus(71,72). Ils ont réalisés une recherche de l'ADN viral du PV B19 par PCR à partir d'extrait de tissu rénal en leur possession. L' analyse de la fréquence de tissu rénal positif pour cet ADN en fonction de la pathologie rencontrée est résumée dans le tableau 17.

Tableau 17 : ADN PV B19 retrouvé dans du tissu rénal pathologique ou normal.

| Références | Anapath. rénale (n) | PCR tissu rénal n+/n- | PCR in situ |
|------------|---------------------|--------------------------|----------------|
| (71) | HSFc (10) | 9+/1- | 8 négatifs / 8 |
| | HSFi (10) | 8+/2- | 9 négatifs / 9 |
| | Membranous(10) | 6+/4- | NR |
| | Minimal change(10) | 5+/5- | NR |
| | Normal(4) | 2+/2- | NR |
| (72) | HSFc (10) | 9+/1- | NR |
| | HSF(12) | 3+/9- | NR |
| | Contrôle(13) | 1+/12- | NR |

n = nombre de patient, n+ = PCR positive, n- = PCR négative, HSF: hyalinose segmentaire et focale, i: idiopathique sans collapsus du flocculus, c : avec collapsus du flocculus, NR : non réalisé

Ce tableau montre une prévalence plus élevée de PCR positive pour les HSF avec collapsus du flocculus chez les deux auteurs et les HSF idiopathique pour le premier auteur mais pas pour le second, alors que la prévalence est égale ou moindre pour les autres tissus rénaux qu'ils soient sains ou pathologiques. Cela suggère un lien potentiel entre la présence de PV B19 et certaines HSF.

Mais trois critiques majeures doivent être apportées. Les auteurs ne mentionnent pas le statut sérologique des différents patients. Ils ne décrivent pas non plus le statut virologique sanguin au moment du prélèvement (ADN viral?). Enfin les études de recherche de PV B19 in situ chez ces patients sont restées sans apport. Le lien entre le PV B19 et des glomérulonéphrites de type HSF est donc ténu et doit bénéficier d'autres investigations.

6.TRAITEMENT ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Il n'existe actuellement pas de traitement contre la réplication virale. Par contre l'injection d'immunoglobulines humaines contenant des Ig anti-parvovirus B19 a démontré sa capacité à neutraliser l'activité virale. Un vaccin est en cours de mise au point (75,76,77).

La glomérulonéphrite post infectieuse à PV B19 chez le patient sain au départ est spontanément résolutive ainsi que l'élimination du virus (histoire naturelle de la maladie). Aucun traitement n'est nécessaire à ce stade des connaissances, si ce n'est symptomatique contre l'anémie, la rétention hydrosodée, la douleur. L'intérêt des corticoïdes n'a pas été démontré(62).

Dans le cas de patients présentant une anémie falciforme, l'avenir le plus prometteur pour ces patients est la création d'un vaccin anti-parvovirus B19 (75,76,77). Il permettra surtout d'éviter les crises aplasiques transitoires sévères de ces patients. S'il existe chez le patient avec une SCD un lien entre la crise aplasique suite à une infection à PVB19 et d'hypothétiques lésions glomérulaires, un vaccin efficace devrait diminuer la fréquence de celle-ci.

Chez le patient immunodéprimé atteint d'une infection chronique à PV B19, il convient de rétablir l'immunité quand cela est possible pour pouvoir éliminer le virus. Quand une restauration de l'immunité n'est pas possible, l'administration d'immunoglobulines permet de contrôler la maladie. Mais in fine c'est la plupart du temps la restauration de l'immunité innée du patient qui permet une élimination définitive du virus. Le bénéfice du vaccin chez le patient non immunisé avant une transplantation devra être démontré avant son emploi à grande échelle (risque de disparition de l'immunité après l'immunosuppression.).

7.CONCLUSION

Le PV B19 est donc un nouvel agent à l'origine de glomérulonéphrite post-infectieuse chez le patient immunocompétent. Chez le patient greffé rénal, le virus a été associé à diverses lésions rénales mais surtout à une anémie arégénérative chronique.

Le diagnostic d'infection à parvovirus B19 doit se fonder sur la symptomatologie, la sérologie, et surtout la recherche d'ADN viral par PCR. En effet on sait que 20 % des patients exposés au virus présentent une infection asymptomatique. Notons toutefois que la majorité des patients qui ont présenté une glomérulonéphrite associée à l'infection virale présentait soit une éruption soit des arthralgies. L'anémie et surtout la réticulopénie étant transitoires, on ne les retrouve pas toujours. Par contre une anémie associée à une réticulopénie est fortement suggestive du diagnostic.

En ce qui concerne la sérologie, si la réponse immunitaire fait partie des conditions pour présenter une glomérulonéphrite par infection à PV B19 on devrait retrouver la présence d'IgM puis d'IgG (histoire naturelle). Enfin devant une sérologie à parvovirus B19 positive on sera conforté par une recherche d'ADN viral afin de démontrer la présence du virus. En effet, il existe des faux positifs pour la sérologie (patiente lupique : donnée personnelle, et données de la firme qui produit le test de sérodétection IgM : faux positif : 1/25 EBV et 2/8 FAN) . Dans les rares cas de patients avec une virémie chronique (infection chronique), la réponse immunitaire humorale étant altérée , on ne retrouvera pas toujours une sérologie IgM (on trouve quelques fois des IgG non protecteurs).

Le traitement doit tenir compte de l'évolution de la maladie et de l'état immunitaire du patient.

L'intérêt de la biopsie rénale persiste pour les patients dont l'évolution naturelle n'est pas la guérison ou pour lesquels un doute persiste en ce qui concerne le diagnostic.