

MANIFESTATIONS CUTANÉES DE L'INFECTION PAR LE PARVOVIRUS B19

G. BLAISE (1), A. F. NIKKELS (2, 3), G. E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Le parvovirus B 19 humain est un petit virus à ADN monocaténaire. Il possède un tropisme pour le récepteur membranaire P présent sur les érythrocytes ainsi que sur les cellules endothéliales. Près de 60 à 70 % des adultes sont séropositifs pour le parvovirus B19. La contamination a essentiellement lieu *via* des gouttelettes des voies naso-pharyngées. Les principales manifestations systémiques associées au parvovirus B19 sont les crises d'anémie aplasique et l'hydrops foetalis. Plus rarement, des arthropathies, encéphalites, ou glomérulonéphrites sont rencontrées. La présente revue se focalise surtout sur les manifestations cutanées du parvovirus B 19, incluant le mégalérythème épidémique (5^{me} maladie) et les syndromes purpuriques dont le principal est appelé le purpura en gants et chaussettes. Certaines autres manifestations cutanées sont rapportées où le parvovirus B19 semble impliqué, mais sans preuve formelle, comme certaines vasculites, l'érythème noueux, le syndrome lupus érythémateux-like, des éruptions vésiculo-pustuleuses, le pityriasis lichénoïde, et la sclérodermie.

MOTS CLÉS : *Parvovirus B19 - Mégalérythème épidémique - Purpura en gants et chaussettes*

INTRODUCTION

Le parvovirus B19 humain a été découvert en 1975 grâce au développement des tests de dépistage des hépatites B lors des dons de sang (1). Jusqu'alors les *parvoviridae* étaient uniquement connus comme des pathogènes chez l'animal. Ce n'est qu'en 1983 que son rôle pathogène dans le mégalérythème épidémique fut évoqué (2). Depuis, de nombreuses autres implications dermatologiques, mais également systémiques, ont été rapportées, notamment les crises d'anémie aplasique chez le patient immunodéprimé, ainsi que l'hydrops foetalis (3, 4).

Parmi les manifestations cutanées où le parvovirus B19 semble impliqué, le degré de certitude scientifique d'implication du virus est variable. Dans cette revue, sont discutées d'abord les manifestations cutanées à preuve incontournable, ensuite celles qui présentent un bon degré de vraisemblance scientifique, en terminant avec celles dont les preuves étiologiques restent discutables.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La primo-infection par le parvovirus B19 a le plus souvent lieu au cours de l'enfance, plus particulièrement entre 6 à 14 ans, surtout à la charnière de l'hiver avec le printemps. La séro-

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF PARVOVIRUS B19 INFECTION
SUMMARY: The human parvovirus B19 is a small single-strand DNA virus with specific tropism for the membranous receptor P expressed on erythrocytes and endothelial cells. About 60 – 70 % of the adult population is parvovirus B19 seropositive. The contamination usually occurs through droplets from the nasopharyngeal airways. The major systemic infections present as episodes of aplastic anemia and development of hydrops fetalis. Arthropathies, encephalitis, or glomerulonephritis are less frequently encountered. This review focuses on its cutaneous manifestations including erythema infectiosum, and the purpuric syndromes whose principal manifestation is the papulo-purpuric gloves and socks syndrome. Several other cutaneous manifestations have been reported to be associated with the parvovirus B19 without however strong evidence. These include vasculitis, erythema nodosum, the lupus erythematosus-like syndrome, some vesiculo-pustular eruptions, pityriasis lichenoides and scleroderma.

KEYWORDS : *Parvovirus B19 - Erythema infectiosum - Papulo-purpuric gloves and socks syndrome*

prévalence du parvovirus B19 chez les enfants de 10 ans atteint environ 60 à 80 % (3, 4). La séroconversion est asymptomatique pour environ un tiers des primo-infections (3,4).

Les antigènes HLA-DR B 01, 04 et 07 sont considérés comme des facteurs de risque d'infection symptomatique par le parvovirus B19 (5).

PATHOGÉNIE

Il s'agit d'un petit virus à ADN monocaténaire, d'un diamètre entre 18 et 26 nm, et à structure capsidique en icosaèdre sans enveloppe. Différents génotypes existent, mais aucune implication pathogénique spécifique n'a pu être déterminée jusqu'à ce jour. Ce virus possède un tropisme particulier pour les érythrocytes et les cellules endothéliales. Cette affinité pour les érythrocytes est médiée par la présence d'un récepteur P membranaire (6), dont l'activation conduit à la lyse cellulaire. La protéine NS1 spécifique du parvovirus B19 est capable d'induire la production de TNF α et de l'IL6 (7). La voie de signalisation CD40/CD40 ligand, jouant un rôle clé dans la communication entre cellules B et T, semble impliquée dans la pathogénie du parvovirus B19, vu la présence d'infections persistantes chez des patients portant une mutation sur le gène CD40L (8).

Les lésions cutanées sont attribuées aux dépôts intravasculaires de complexes immuns dans les vaisseaux (9). Cependant, une implication directe du parvovirus B19 est possible, car des particules virales ont été décelées par microscopie électronique au sein des cellules

(1) Assistante clinique, (2) Chargé de Recherche, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège
(3) Service de Dermatologie, St Josef Klinik, St Vith.

endothéliales (10). D'autres chercheurs ont pu mettre en évidence par immunohistochimie la présence des antigènes spécifiques du parvovirus B19 dans les cellules endothéliales (11).

TRANSMISSION

La transmission a essentiellement lieu *via* des gouttelettes issues des voies respiratoires, mais des contaminations sanguines et materno-fœtales sont également possibles.

DIAGNOSTIC

Dans les cas les plus typiques, le diagnostic est posé à l'examen clinique. Néanmoins, l'existence simultanée d'infections cutanées et systémiques incite à rechercher une confirmation diagnostique (12).

La séroconversion pour le parvovirus B19, concomitante avec le développement des manifestations cutanées, est toujours la meilleure preuve diagnostique. La séroconversion est rapide et les IgM spécifiques disparaissent en général entre une quinzaine et une trentaine de jours (2, 3). Les IgG persistent de nombreuses années, parfois même à vie. En cas du mégalérythème épidémique, les phases virémiques semblent très courtes et se terminent une fois les lésions cliniques développées. Une recherche d'ADN viral spécifique à visée diagnostique est alors peu utile.

La recherche par immunohistochimie des antigènes spécifiques au sein des tissus infectés est également une technique diagnostique élégante et applicable en routine (10, 11). L'hybridation *in situ* peut également être mise en œuvre. La recherche des particules virales par microscopie électronique n'est pas utilisée comme technique diagnostique de routine (4).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel ne pose pas de problèmes pour les manifestations cutanées cliniquement bien distinctes comme le purpura en gants et chaussettes (4). Reste néanmoins à savoir que ce syndrome n'est pas le seul apanage du parvovirus B19, mais que d'autres agents viraux peuvent être responsables comme le CMV et l'EBV. Le diagnostic différentiel devient néanmoins notablement plus compliqué devant les éruptions purpuriques plus atypiques, les dermatoses papulo-vésiculeuses ou celles qui ressemblent à un lupus érythémateux.

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

MÉGALÉRYTHÈME ÉPIDÉMIQUE (*ÉRYTHEMA INFECTIOSUM* OU CINQUIÈME MALADIE)

Le mégalérythème épidémique est l'expression dermatologique la plus fréquente de l'infection par le parvovirus B19. Cette dermatose éruptive fébrile est caractérisée par un érythème marqué des joues avec préservation de la zone périorale donnant l'aspect caractéristique de joues giflées (Fig 1). Il s'accompagne généralement d'un rash réticulé du tronc et des extrémités. Les signes et symptômes régressent habituellement spontanément en quelques jours ou semaines (4). La situation n'est pas toujours aussi caractéristique, en particulier chez l'adulte, tant sur le plan dermatologique que général où des prodromes de type infection des voies respiratoires supérieures ou état fébrile ne sont pas rares (13). Des arthropathies sont également rapportées dans environ 10% des cas (4). La présence des HLA-DR B 01 et 04 serait prédisposante (5).

ÉRUPTION PURPURIQUE EN GANTS ET CHAUSSETTES

Des lésions purpuriques peuvent être observées dans le cadre d'une infection par parvovirus B19 (4). L'atteinte la plus typique est l'éruption papulo-purpurique «en gants et chaussettes» (14, 15) caractérisée par un purpura palpable des extrémités et accompagné d'un érythème et œdème douloureux (Fig. 2). Des lésions buccales peuvent être observées sous forme d'un énanthème parfois compliqué d'érosions muqueuses. Si le parvovirus B19 est l'agent infectieux le plus souvent impliqué, d'autres virus peuvent être à l'origine de ce syndrome en gants et chaussettes comme le CMV, l'EBV ou encore le virus de l'hépatite B. D'autres éruptions purpuriques plus rares ont été rapportées, comme des purpuras par fragilité capillaire parfois de type rhumatoïde (4).

SYNDROME LUPUS ÉRYTHÉMATEUX-LIKE

L'aspect érythémateux des joues et l'altération de l'état général lors d'une infection symptomatique de type mégalérythème épidémique peuvent faire évoquer un épisode inaugural de lupus érythémateux ou une exacerbation de cette pathologie (16). L'aspect clinique peut être d'autant plus trompeur que la biologie peut l'être également. En effet, des taux d'anticorps antinucléaires et anti-DNA sont retrouvés dans 62% des patients en phase aiguë d'infection par le parvovirus B19 (17). De plus, si ces auto-anticorps disparaissent généralement avec la résolution de l'épisode infectieux, ils peuvent persister quelques mois. Néanmoins, la présence d'une cytopénie, mais surtout le dosage des immunoglobulines spécifiques, donnera la clé dia-



Figure 1 : Mégalérythème épidémique (joues giflées)



Figure 2 : Syndrome des gants et chaussettes



Figure 3 : Éruption papulovésiculeuse associée au parvovirus B19

gnostique. En cas de doute, leur dosage est donc à conseiller car, dans ce cas, une corticothérapie systémique est déconseillée. En effet, une prolongation de l'effet suppresseur au niveau de la moelle osseuse serait alors à craindre.

ERUPTIONS VÉSICULO-PUSTULEUSES

Lors de certaines éruptions purpuriques dues au parvovirus B19, des lésions vésiculeuses et/ou pustuleuses peuvent apparaître, rendant ainsi le diagnostic clinique encore plus difficile. Dans ces cas atypiques, un énanthème peut être associé à l'exanthème (18) (Fig. 3).

PITYRIASIS LICHÉNOÏDE

Le pityriasis lichénoïde peut se présenter sous une forme aiguë, le pityriasis lichénoïde et variciforme aigu (PLEVA) et une forme chronique, le pityriasis lichénoïde chronique. Leurs présentations cliniques sont bien distinctes : des papules évoluant en vésicules secondairement nécrotiques ou ulcéreuses pour la forme aiguë, et une éruption papulo-squameuse monomorphe pour la forme chronique. Sur le plan histologique, il s'agirait plutôt de deux pôles extrêmes d'une même patho-

logie, dépendant du degré de l'infiltrat lymphoïde et de la nécrose des kératinocytes.

Son étiologie est encore discutée. Deux grandes hypothèses s'affrontent et se complètent. Elles impliquent une atteinte proliférative des lymphocytes T et une infection virale initiale. Parmi les virus suspectés dans cette hypothèse, on retrouve le parvovirus B 19. En effet, des cas ont été rapportés de façon concomitante à une séroconversion pour le parvovirus B19. De plus, le virus a été mis en évidence dans des biopsies de peau de patients présentant un pityriasis lichénoïde (19, 20). Le faible nombre des patients rapportés limite cependant la probabilité de l'implication de ce virus parmi les agents pathogènes hautement suspectés, comme l'EBV, le VIH et le *Toxoplasma gondii*.

SCLÉRODERMIE

L'augmentation de la production des fibres de collagène ainsi que l'atteinte endothéliale sont les deux éléments majeurs à la base du développement de la sclérodémie. Ces phénomènes pourraient être induits par une réaction immunitaire dirigée contre un virus. Lors de biopsies de moelle osseuse chez des patients atteints de sclérodémie, le parvovirus B19 a été retrouvé de façon significativement plus fréquente que dans la population générale, renforçant l'hypothèse selon laquelle le parvovirus B19 pourrait agir comme agent pathogène. De plus, une étude a mis en évidence la présence du parvovirus B19 dans 100% des biopsies de sclérodémie testées (21). Néanmoins, encore une fois, le nombre restreint de cas, limite la portée des résultats. Cette hypothèse doit néanmoins encore être vérifiée.

MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES

L'anémie aplastique chez les individus prédisposés par une anomalie de la lignée érythrocytaire représente une des manifestations de l'infection par le parvovirus B19. Cette atteinte des hématies (*via* l'activation du $TNF\alpha$) (22) peut avoir des conséquences vitales en particu-

lier au cours de la grossesse, où cela engendre un hydrops foetalis. Mais, si la lignée rouge est particulièrement sensible, d'autres atteintes peuvent être observées et, notamment, des arthropathies (4) (avec un risque majoré selon le typage HLA), des encéphalites (23), le lupus érythémateux systémique (24) et des glomérulonéphrites. Alors que les hépatocytes ne sont pas perméables à ce virus, des hépatites fulminantes peuvent néanmoins survenir. Le phénomène apoptotique est lié à l'activation de cytokines pro-apoptotiques, les caspases 3 et 9, par une protéine virale et non à la réaction immunitaire dirigée initialement contre le virus. Comme pour les anémies persistantes liées à des infections chroniques par parvovirus B19 (9, 25, 26), ces hépatites peuvent devenir chroniques chez les personnes immunodéprimées, d'autant plus si le déficit en cause concerne le ligand CD40 des lymphocytes T activés (8).

TRAITEMENT

L'état clinique incite rarement à initier une thérapeutique spécifique pour les manifestations dermatologiques chez les sujets par ailleurs sains. Des transfusions sanguines et/ou des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines sont parfois nécessaires chez les patients présentant une lignée érythrocytaire pathologique ou une immunosuppression (4).

BIBLIOGRAPHIE

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D.— Parvovirus-like particules in human sera. *Lancet*, 1975, **1**, 72-73.
- Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, et al.— Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet*, 1983, **1**, 1378.
- Whitley RJ.— Parvovirus infection : chance and investigation. *N Engl J Med*, 1985, **313**, 111-112.
- Vanfaie J, Schwartz RA.— Parvovirus B19 infections. *Int J Dermatol*, 2004, **43**, 747-749.
- Kerr Jr, Matthey DL, Thomson W, et al.— Association of symptomatic acute human parvovirus B19 infection with human leucocyte antigen class I and II alleles. *J Infect Dis*, 2002, **186**, 447-452.
- Brown KE, Anderson SM, Young NS.— Erythrocyte P antigen : cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*, 1993, **262**, 114-117.
- Moffatt S, Tanaka N, Tada K, et al.— A cytotoxic nonstructural protein NS1, of human parvovirus B19 induces activation of interleukin-6 gene expression. *J Virol*, 1996, **70**, 8485-8491.
- Blaeser F, Kelly M, Siegrist K, et al.— Critical function of the CD40 pathway in parvovirus B19 infection revealed by a hypomorphic CD40 ligand mutation. *Clinical Immunology*, 2005, **117**, 231-237.
- Ozawa K, Kurtzmann GJ, Young N.— Replication of the B19 Parvovirus in human bone marrow cell cultures. *Science*, 1986, **233**, 883-886.
- Takahashi M, Ito M, Sakamoto F, et al.— Human parvovirus B19 infection: immunohistochemical and electron microscopic studies of skin lesions. *J Cutan Pathol*, 1995, **22**, 168-172.
- Aractingi S, Bakhos D, Flageul B, et al.— Immunohistochemical and virological study of skin in the papular-purpuric gloves and socks syndrome. *Br J Dermatol*, 1996, **135**, 599-602.
- Loukeris D, Serelis J, Aroni K, et al.— Simultaneous occurrence of pure red cell aplasia and papular-purpuric «gloves and socks» syndrome in parvovirus B-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, **19**, 373-376.
- Plummer FA, Hammond GW, Forward K, et al.— An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. *N Engl J Med*, 1985, **313**, 74-79.
- Labbé L, Mortureux P, Leauté-Labreze C, Taïeb A.— Parvovirose cutanée : syndrome «gants et chaussettes». *Ann Dermatol Venereol*, 1994, **121**, 553-556.
- Harms M, Feldmann R, Saurat JH.— Papular-purpuric “gloves ans socks” syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1990, **23**, 850-854.
- Nesher G, Osborn T, Moore TL.— Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1995, **24**, 297-303.
- Soloninka CA, Anderson Ma, Laskin CA.— Anti-DNA and anti-lymphocyte antibodies during acute infection with human parvovirus B19. *J Rheumatol*, 1989, **16**, 777-781.
- Naides SJ, Piette W, Veach L, Argenyi Z.— Human parvovirus B19-induced vesiculopustular skin eruption. *Am J Med*, 1988, **84**, 968-972.
- Tomasini D, Tomasini CF, Cerri A, et al.— Pityriasis lichenoides : a cytotoxic cell-mediated skin disorder. Evidence of human parvovirus B19 DNA in nine cases. *J Cutan Pathol*, 2004, **31**, 531-538.
- Browsers S, Warsaw EM.— Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 557-572.
- Magro CM, Nuovo G, Ferri C, et al.— Parvoviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts : a possible pathogenetic role in scleroderma. *J Cutan Pathol*, 2004, **31**, 43-50.
- Poole BD, Zhou J, Grote A, et al.— Apoptosis of liver-derived cells induced by parvovirus B19 nonstructural protein. *J Virol*, 2006, **80**, 4114-4121.
- Druschky K, Walloch J, Heckmann J, et al.— Chronic parvovirus B-19 meningoencephalitis with additional detection of Epstein-Barr virus DNA in the cerebrospinal fluid of an immunocompetent patient. *J Neurovirol*, 2000, **6**, 418-422.
- Severin MC, Levy Y, Shoenfeld Y.— Systemic lupus erythematosus and parvovirus B-19 : casual coincidence or causative culprit? *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003, **25**, 41-48.
- Kurtzmann GJ, Cohen B, Meters P, et al.— Persistent B19 Parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukemia. *Lancet*, 1988, **2**, 1159-1162.
- Kurtzmann GJ, Ozaka K, Cohen B, et al.— Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Eng J Med*, 1987, **317**, 287-294.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.