

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
29 janvier 2011
Accepté le :
26 juin 2011
Disponible en ligne
30 juillet 2011

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

L'infection par l'érythrovirus B19 chez le drépanocytaire au Mali : une étude cas-témoins^{☆,☆☆}

Human parvovirus B19 infection in sickle cell anemia patient in Mali: A case-control study

D.-A. Diallo^{a,*}, A. Guindo^a, A. Dorie^a, N. Djibo^b, E. Algiman^c, O.-D. Ouane^d, A.-A. Diakit^e, F.-F. Traoré^b, M. Ag Baraika^a, A.-K. Dembélé^f, G. Tchernia^a

^a Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, 03, commune III, BP 186, Bamako 03, Mali

^b Laboratoire Mérieux, Bamako, Mali

^c Laboratoire ALGI, Quinzambougou, Bamako, Mali

^d Centre hospitalier Mère-Enfant, Bamako, Mali

^e CHU Gabriel-Touré, Bamako, Mali

^f Service d'hématologie oncologie médicale, CHU Point G, Bamako, Mali

Summary

Human parvovirus B19 (HP-19) is the only *Parvoviridae* known to be pathogenic in human. Studies of HP-19 infection and its associated life-threatening complications in sickle cell anemia patients have been reported in Europe and the US. These results justify the development of HP-B19 prevention and strategies to reduce the incidence of severe and life-threatening complications associated with the infection in patients with sickle cell anemia, particularly in sub-Saharan Africa where the sickle cell anemia burden is high. In light of these considerations, we conducted a case-control study including 163 patients with sickle cell anemia and 163 controls. HP-B19 diagnosis was based on the detection of IgG and IgM antibodies specific for HP-B19 using commercially available enzyme immunoassays. Anti-human parvovirus B19 IgG antibodies were found in 105 of 193 (64.8%) patients vs 79 of 193 controls (48.4%). IgM antibodies were found at a higher frequency in sickle cell anemia patients than in controls. This higher frequency was found to be age-dependent. However, the reticulocyte count showed no significant decrease in Malian patients with sickle cell anemia. Further studies are needed to better characterize the implication of HP-B19 infection in sickle cell anemia mortality and morbidity and to develop

Résumé

L'érythrovirus B19 (EB19) initialement appelé parvovirus B19 a été reconnu comme le seul *Parvoviridae* pathogène pour l'homme. L'association fréquente de l'infection par l'EB19 à plusieurs complications dont certaines à risque vital a été rapportée chez le drépanocytaire en Europe et aux États-Unis. Ce constat justifie des études pour préciser l'ampleur de l'infection dans les zones de forte prévalence de la drépanocytose en particulier l'Afrique sub-saharienne. Les résultats de ces études pourraient en effet conduire à l'élaboration de stratégies de prévention susceptibles de réduire les complications à risque vital associées à cette infection chez le drépanocytaire. À la lumière de ces considérations, nous avons conduit une étude cas-témoins portant sur 163 drépanocytaires et 163 témoins non drépanocytaires. Le diagnostic de l'infection était basé sur la détection des anticorps IgG et IgM anti-EB19 par technique Elisa. L'IgG anti-EB19 a été trouvée chez 105 des 163 drépanocytaires et chez 79 des 163 contrôles. Les IgM anti-EB19 ont été plus fréquemment trouvées chez les drépanocytaires que chez les témoins. Cette fréquence élevée était dépendante de l'âge. Par contre, nous n'avons pas observé de réduction significative du taux de réticulocytes chez les drépanocytaires infectés par l'EB19. Ces résultats méritent d'être vérifiés par des études de cohortes qui devront

* Ce travail a été financé par la Fondation Mérieux, Lyon, France.

☆☆ Communication préliminaire : 1st Global Congress on sickle Cell Disease, Accra, Ghana, July 2010.

* Auteur correspondant.

e-mail : dadiallo@icermali.org, da.diallo@laposte.net

preventive strategies and efficient management of the resulting complications.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

L'érythrovirus B19 (EB19) initialement appelé parvovirus B19 a été découvert en 1975 et reconnu comme le seul *Parvoviridea* pathogène pour l'homme. Il est l'agent responsable du mégalérythème épidémique et de l'érythroblastopénie aiguë décrite chez les sujets atteints d'anémie hémolytique chronique. C'est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) simple brin entouré d'une capsidie icosaédrique [1]. Le risque de l'infection augmente avec l'âge : dans les pays développés, on estime la fréquence de l'infection entre 2 et 10 % des sujets âgés de moins de 5 ans, 40 et 44 % avant l'âge de 70 ans et à 80 % au-delà de 70 ans [2-4]. La période d'incubation est d'environ 1 semaine. La période de contamination est généralement courte chez le sujet immunocompétent, elle peut être plus longue chez les sujets immunodéprimés. La virémie qui précède les signes cliniques est très brève (2-3 j). La réaction de l'organisme se traduit par une production initiale d'immunoglobulines IgM spécifiques détectables vers le 10^e jour de l'infection, relayée par une production d'IgG dirigées contre la protéine majeure VP2. La coexistence au long terme d'IgG et d'IgM a été rapportée dans certaines formes chroniques observées chez des patients atteints de déficit immunitaire d'origines diverses. La manifestation hématologique majeure à risque vital est l'érythroblastopénie, rapportée pour la première fois par Pattison et al. en 1981 chez un drépanocytaire [5]. Depuis, l'infection à EB19 a été rapportée au cours de plusieurs complications de la drépanocytose. Plus récemment, Smith-Whitley et al. ont rapporté dans une cohorte de 633 drépanocytaires à l'hôpital pédiatrique de Philadelphie, une association fréquente avec les épisodes de fièvre, de syndrome thoracique aigu, de séquestration splénique, et de crises douloureuses [6]. La morbidité de l'infection par l'EB19 n'est pas connue dans la population malienne. Pourtant 1 % des naissances au Mali sont des enfants drépanocytaires et on sait que 50 % de ces enfants qui n'ont pas accès à des soins spécifiques meurent avant l'âge de 5 ans [7]. Notre étude avait pour objectif de déterminer la fréquence de l'infection par l'EB19 dans la population des drépanocytaires vus dans un contexte de suivi médical régulier ou de complication aiguë, et d'étudier l'association de l'infection à la morbidité et la mortalité observées dans cette population drépanocytaire.

2. Méthodologie

Nous avons conduit une étude cas-témoin dans laquelle les cas étaient des drépanocytaires vus en consultation de suivi

en outre caractériser l'implication de l'infection par l'EB19 dans la mortalité et la morbidité chez le drépanocytaire afin de mettre en place des stratégies de prévention et de prise en charge efficiente des complications.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

ou dans le contexte d'une complication aiguë de leur maladie, les témoins étaient des patients non drépanocytaires. Les antécédents transfusionnels récents ou anciens ont pu être précisés chez 190 drépanocytaires, parmi eux 68 (35,8 %) avaient été transfusés. L'étude a consisté à rechercher les anticorps de type IgM et IgG anti-EB19 dans le sérum par une technique Elisa (Biotrin enzyme immunoassays[®] ; Biotrin International Ltd) [8]. Les dosages ont été effectués en double sur du sérum congelé à -20 °C avant manipulation. Le test de χ^2 a été utilisé pour mesurer la signification statistique des différences observées. Le seuil de signification a été fixé pour un $p \leq 0,05$. Après exclusion des cas de sérologies équivoques non contrôlées sur un second prélèvement, les analyses ont porté sur 163 drépanocytaires et 163 témoins non drépanocytaires pour les IgG, 32 drépanocytaires et 82 témoins non drépanocytaires pour les IgM. Les 163 drépanocytaires étaient répartis entre 104 homozygotes SS, 49 doubles hétérozygotes SC et 10 S/ β thalassémiques.

3. Résultats

Les deux groupes étaient identiques en termes d'âge et de sexe (*tableau I*). Le *tableau II* montre le statut sérologique des 163 drépanocytaires comparé à celui des 163 sujets témoins. Que l'on considère les IgG ou les IgM, la séropositivité était significativement plus fréquente chez les drépanocytaires que chez les témoins. Parmi les drépanocytaires, la séropositivité ne dépendait pas des antécédents de transfusion sanguine (33,8 % chez les transfusés contre 33,0 % chez les non-transfusés. $\chi^2 = 0,00$; $p = 0,95$). Pour savoir si l'infection par l'EB19 était associée à une plus grande mortalité chez les drépanocytaires que chez les témoins, nous avons procédé à une comparaison des deux populations par classe d'âge. L'examen du *tableau III* permet de retenir trois messages : (i) quelle que soit la classe d'âge, l'infection était significativement plus fréquente chez les drépanocytaires que chez les témoins, (ii) l'infection était significativement plus précoce chez les drépanocytaires que chez les témoins, (iii) la fréquence de l'infection augmentait avec l'âge dans les deux groupes. Le *tableau IV* montre les caractéristiques cliniques et hématologiques des huit drépanocytaires chez qui des IgG et IgM anti-EB19 avaient été trouvées. Dans six cas, le sérum avait été collecté dans un contexte de visite médicale de routine en phase intercritique, dans deux cas le sérum avait été collecté dans un contexte de manifestation clinique (un cas de pneumopathie et un cas d'asthénie majeure). Lorsque le taux des réticulocytes était disponible, il était normal.

Tableau I
Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.

| Caractéristiques | Drépanocytaires | Témoins non drépanocytaires | P |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|------|
| <i>Sexe</i> | | | |
| F | 72 | 71 | 0,54 |
| M | 91 | 92 | |
| <i>0 à 5 ans</i> | | | |
| Effectif | 21 | 36 | 0,69 |
| Âge moyen ± écart-type | 2,9 ± 1,3 | 2,7 ± 1 | |
| <i>6 à 15 ans</i> | | | |
| Effectif | 51 | 19 | 0,25 |
| Âge moyen ± écart-type | 10,5 ± 3 | 9,5 ± 2,9 | |
| <i>16 ans et plus</i> | | | |
| Effectif | 91 | 108 | 0,82 |
| Âge moyen ± écart-type | 26,7 ± 8,8 | 27 ± 6,8 | |

Tableau II
Statut sérologique des drépanocytaires comparé à celui des témoins.

| Anticorps | Drépanocytaires | Témoins non drépanocytaires | P |
|-------------|------------------|-----------------------------|-------|
| IgG + | 105/163 (64,4 %) | 79/163 (48,5 %) | 0,004 |
| IgG & IgM + | 8/32 (25 %) | 5/82 (6,1 %) | 0,007 |

Ig : immunoglobulines.

Tableau III
Statut sérologique selon l'âge des drépanocytaires et des témoins.

| Âge (en années) | IgG + | | IgG & IgM + | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | Drépanocytaires | Témoins | Drépanocytaires | Témoins |
| 0-5 | 4/21 (19,0 %) | 5/36 (13,9 %) | 0/6 | 0/31 |
| 6-15 | 26/51 (51,0 %) | 7/19 (36,8 %) | 2/14 (14,3 %) | 0/12 |
| 16-45 | 75/91 (82,0 %) | 67/108 (62,0 %) | 6/12 (50,0 %) | 5/39 (12,8 %) |

Ig : immunoglobulines.

Tableau IV
Caractéristiques cliniques et hématologiques des huit drépanocytaires qui avaient à la fois des IgG et IgM dans leur sérum.

| Cas | Âge (années) | Contexte | Hb (g/dL) | Réticulocytes (10 ⁹ /L) | Leucocytes (10 ⁹ /L) | Plaquettes (10 ⁹ /L) |
|------------------|--------------|---------------------|-----------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| S/β ⁰ | 24 | Visite systématique | ND | ND | ND | ND |
| SS | 18 | Pneumopathie aiguë | 6,0 | ND | 42,9 ^a | 464 |
| SC | 26 | Asthénie majeure | 7,5 | ND | 13,4 | 514 |
| SC | 18 | Visite systématique | ND | ND | ND | ND |
| SS | 17 | Visite systématique | 8,9 | 500 | 9,6 | 780 |
| SS | 7 | Visite systématique | 6,3 | 320 | 12,4 | 341 |
| SS | 8 | Visite systématique | 8,3 | 247 | 12,7 | 454 |
| SS | 27 | Visite systématique | 8,6 | 406 | 10,7 | 408 |

S/β⁰ : S/β⁰thalassémique ; ND : non déterminé ; Hb : hémoglobine.

^a Érythroblastes : 83 %.

4. Discussion

Cette étude montre que l'infection par l'EB19 est plus précoce et plus fréquente chez les drépanocytaires comparés à une population de témoins non drépanocytaires du même

âge. Cette différence n'est pas le fait d'un biais de répartition. Nous n'avons pas trouvé en effet, de différence significative entre les distributions des deux groupes selon l'âge ou le sexe. L'étude cas-témoins publiée en 1993 par Serjeant et al. rapportait des fréquences plus élevées mais sans

différence entre les drépanocytaires et des témoins non drépanocytaires dans une population d'âge inférieur ou égal à 15 ans [9]. Cette observation pose la question de facteurs de risque associés à l'infection par l'EB19 chez le drépanocyttaire. L'EB19 est un virus ubiquitaire dont la transmission se fait principalement par voie aérienne (respiratoire) ; l'infection par ce virus survient ainsi de façon sporadique ou sous forme de petites épidémies familiales ou scolaires [3,4]. Deux autres modes de transmission sont la transmission materno-fœtale et la transfusion des produits sanguins. Cohen et al. ont montré qu'en raison de la virémie très brève, le risque de contamination par l'EB19 par une unité de sang était faible (1/3300) même s'il augmentait avec le nombre de donneurs [3]. Nous avons observé un antécédent de transfusion sanguine chez 35,8 % des drépanocytaires, mais le fait d'avoir été transfusé ne modifiait pas significativement le taux de séropositivité EB19. La relation de la séropositivité EB19 avec l'exposition à des sujets porteurs du virus dans le milieu familial, scolaire ou hospitalier du fait d'hospitalisations fréquentes n'a pu être explorée au cours de cette étude ; une coinfection notamment avec le paludisme ou l'infection par le VIH pourrait être évoquée mais nous n'avons pas effectué systématiquement la recherche de ces coinfections. Certains auteurs ont rapporté que le globoside P ne suffisait pas pour l'infection virale comme pour l'internalisation de l'EB19 dans la cellule érythroblastique mais que des cofacteurs comme l'intégrine $\alpha_5\beta_1$ et le Hu80 étaient nécessaires [10–12]. Il est important de savoir si la population drépanocyttaire ne présente pas un profil de récepteurs différent de celui des non drépanocytaires. Parmi les malades pour qui nous avons pu disposer d'une numération des réticulocytes, nous n'avons pas trouvé de réticulocytopenie. Ce constat peut être rapproché du fait que ces malades avaient été très probablement explorés après récupération médullaire. Toutefois, Serjeant et al. ont rapporté que 24 % des cas d'infection par l'EB19 n'étaient pas associés à des modifications hématologiques [13]. Une des hypothèses de départ de cette étude était une mortalité plus importante chez les drépanocytaires liées aux primo-infections compliquant une hémolyse chronique dans un pays sous-équipé en laboratoires et en réseau transfusionnel : nous pensons trouver une diminution du pourcentage de la séropositivité EB19 avec l'âge traduisant les décès liés au virus EB19 ; les conclusions ne vont pas dans ce sens et autorisent à penser que l'EB19 n'est probablement pas une cause importante de mortalité. L'exploration de la question de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par l'EB19 chez le drépanocyttaire par des sérologies spécifiques ainsi que la recherche systématique et régulière de la virémie dans des cohortes d'enfants dépistés dès la naissance mérite d'être conduite.

5. Conclusion

Cette étude met en évidence une grande fréquence de l'infection par l'EB19 chez le drépanocyttaire au Mali. L'infection ne semble pas cependant être une cause majeure de mortalité. Des études de cohorte méritent d'être conduites pour vérifier ces résultats et identifier les facteurs de risque particuliers de l'infection à l'EB19 dans le contexte des pays peu équipés en laboratoires et aux possibilités limitées en transfusion sanguine en vue de renforcer les stratégies d'amélioration des schémas de médecine préventive et de gestion des complications drépanocytaires.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19. *PNAS* 2004;101:11628–33.
- [2] McOmish F, Yap PL, Jordan A, et al. Detection of parvovirus B19 in donated blood: a model system from screening by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:323–8.
- [3] Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988;25:151–3.
- [4] Tchernia G, Dussaix E, Laurian Y. Parvovirus B19 et pathologie pédiatrique. *Arch Pédiatr* 1994;1:508–14.
- [5] Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981;1:664–5.
- [6] Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:422–7.
- [7] Diallo DA. La drépanocytose au Mali en 2002. *Mali Med* 2002;XVII:37–49.
- [8] Anderson IJ, Tsou C, Parker RA, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986;24:522–6.
- [9] Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993;341:1237–40.
- [10] Von dem Borne AE, Bos MJ, Joustra-Maas N, et al. A murine monoclonal IgM antibody specific for blood group P antigen (globoside). *Br J Haematol* 1986;63:35–46.
- [11] Weigel-Kelly KA, Yoder MC, Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cells. *J Virol* 2001;75:4110–6.
- [12] Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al. Ku80 autoantigen as a cellular receptor for human parvovirus B19 infection. *Blood* 2005;106:3439–56.
- [13] Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, et al. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 2001;358:1779–80.