

# Infection au parvovirus B19 pendant la grossesse

La présente directive clinique a été rédigée par le comité de médecine fœto-maternelle, analysée par le comité sur les maladies infectieuses et le comité consultatif de médecine familiale, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Joan Crane, MD, St. John's (T.-N.-L.)

William Mundle, MD, Windsor (Ont.)

Isabelle Boucoiran, MD, Vancouver (C.-B.)

## COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Robert Gagnon, MD (coprésident), Verdun (Québec)

Emmanuel Bujold, MD (coprésident), Québec (Québec)

Melanie Basso, inf. aut., Vancouver (C.-B.)

Hayley Bos, MD, Victoria (C.-B.)

Richard Brown, MD, Montréal (Québec)

Stephanie Cooper, MD, Calgary (Alb.)

Katy Gouin, MD, Québec (Québec)

N. Lynne McLeod, MD, Halifax (N.-É.)

Savas Menticoglou, MD, Winnipeg (Man.)

William Mundle, MD, Windsor (Ont.)

Christy Pylypjuk, MD, Winnipeg (Man.)

Anne Roggensack, MD, Calgary (Alb.)

Frank Sanderson, MD, Saint John (N.-B.)

Tous les collaborateurs nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

**Mots clés :** parvovirus, infection, pregnancy, hydrops

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(12):S1–S12

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

## Résumé

**Objectifs :** La présente directive clinique passe en revue les données probantes en ce qui concerne les effets qu'exerce le parvovirus B19 sur la femme enceinte et le fœtus, et traite de la prise en charge (pendant la grossesse) des femmes qui sont exposées au parvovirus B19, qui sont exposées à des risques de contracter une infection au parvovirus B19 ou qui contractent une telle infection.

**Issues :** Les issues évaluées ont été les issues maternelles (dont le mégalérythème épidémique, l'arthropathie, l'anémie et la myocardite) et fœtales (dont l'avortement spontané, les anomalies congénitales, l'anasarque fœtoplacentaire, la mortinaissance et les effets à long terme de l'infection).

**Résultats :** La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed et *The Cochrane Library* le 8 juillet 2013 au moyen d'un vocabulaire contrôlé (« parvovirus » et « pregnancy ») et de mots clés (« parvovirus », « infection », « pregnancy », « hydrops ») appropriés. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Aucune restriction n'a été imposée en matière de date; toutefois, les résultats ont été limités aux documents rédigés en anglais ou en français. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

**Valeurs :** La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

## Recommandations

1. La tenue d'une exploration visant l'infection au parvovirus B19 est recommandée dans le cadre du bilan standard mis en œuvre dans les cas d'anasarque fœtoplacentaire ou de décès fœtal intra-utérin. (II-2A)
2. Le dépistage de l'immunité au parvovirus n'est pas systématiquement recommandé dans le cadre des grossesses n'étant exposées qu'à de faibles risques. (II-2E)

**Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs**

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>97</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>97</sup>.

- Les femmes enceintes qui sont exposées au parvovirus B19 ou qui en viennent à présenter des symptômes associés à l'infection à ce dernier devraient faire l'objet d'un examen visant à établir (par la détermination de leur statut quant à l'immunoglobuline G et à l'immunoglobuline M du parvovirus B19) si elles sont vulnérables à l'infection (non immunisées) ou si elles présentent bel et bien une infection en cours. (II-2A)
- Lorsque les résultats sont positifs en ce qui concerne la présence de l'immunoglobuline G du parvovirus B19 et qu'ils sont négatifs en ce qui concerne celle de l'immunoglobuline M, la patiente en question est alors immunisée; son fournisseur de soins peut donc la rassurer en lui indiquant qu'elle n'en viendra pas à connaître cette infection pendant la grossesse et que le virus ne donnera pas lieu à des conséquences indésirables pendant celle-ci. (II-2A)
- Lorsque les résultats sont négatifs tant en ce qui concerne l'immunoglobuline G que l'immunoglobuline M du parvovirus B19 (et que la période d'incubation est terminée), la patiente n'est alors pas immunisée et n'a pas contracté l'infection. Bien que l'on doive lui conseiller de minimiser le risque d'exposition au travail et à la maison, rien n'indique que le retrait du milieu de travail atténue le risque de transmission. (II-2C) La tenue d'autres études visant à explorer les façons d'atténuer le risque d'exposition (y compris le risque d'exposition professionnelle) est recommandée. (III-A)
- Lorsqu'une infection récente au parvovirus B19 a été diagnostiquée, l'orientation de la patiente en question vers un obstétricien ou un spécialiste de la médecine fœto-maternelle devrait être envisagée. (III-B) Des services de counseling à l'égard des risques de transmission fœtale, de mort fœtale et d'anasarque devraient lui être offerts. Des échographies en série devraient être menées toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à 12 semaines à la suite de l'infection, pour détecter l'apparition d'une anémie (en ayant recours à la mesure du pic de vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne par étude Doppler) et d'une anasarque. (III-B) Lorsqu'une anasarque ou des signes d'anémie fœtale en viennent à se manifester, la patiente devrait être orientée vers un spécialiste étant en mesure de procéder à un prélèvement de sang fœtal et une transfusion intravasculaire devrait être mise en œuvre. (II-2B)

**Le résumé du présent document a été  
publié antérieurement dans :  
J Obstet Gynaecol Can 2014;36(12):1117–1118**

## ABRÉVIATIONS

ACM	artère cérébrale moyenne
IgG	immunoglobuline G
IgM	immunoglobuline M
MSAFP	alphafoetoprotéines sériques maternelles
PCR	amplification en chaîne par polymérase

## INTRODUCTION

Le parvovirus B19 est un virus à ADN simple brin qui est à l'origine du mégalérythème épidémique, soit une maladie courante de l'enfance<sup>1</sup>. Ce virus a été identifié en 1975 au cours d'une analyse sanguine régulière cherchant à dépister la présence de l'antigène de surface de l'hépatite B<sup>2</sup>; en 1983, son rôle à titre de cause du mégalérythème épidémique a été établi<sup>3</sup>. Ce virus a par la suite été lié à des cas d'anasarque non immune et de décès fœtal<sup>4-7</sup>. La souche du parvovirus B19 n'infecte que les êtres humains

et les souches animales n'infectent que les animaux (et non les êtres humains)<sup>1</sup>.

La transmission du parvovirus B19 s'effectue le plus couramment par l'intermédiaire de sécrétions respiratoires ou de contacts entre les mains et la bouche<sup>8</sup>. Parmi les autres modes de transmission, on trouve la transfusion de produits sanguins et le transfert transplacentaire. Puisque son mode principal de transmission est d'ordre respiratoire, l'infection au parvovirus B19 peut donner lieu à des épidémies. Les éclosions se manifestent habituellement au printemps (mais peuvent survenir en tout temps) et affectent principalement les enfants âgés de 4 à 11 ans. Les éclosions surviennent habituellement une fois l'an (une épidémie de grande envergure survenant tous les 4-5 ans) et leur durée peut atteindre jusqu'à six mois<sup>9-11</sup>. Chez les femmes enceintes, la plupart des cas semblent survenir à la fin du printemps et en été<sup>12</sup>. La virémie se manifeste de 4 à 14 jours à la suite de l'exposition et peut se poursuivre pendant jusqu'à 20 jours<sup>13</sup>. Bien que de la fièvre et des symptômes prodromiques puissent en venir à se manifester au cours des quelques derniers jours de la période d'incubation<sup>14</sup>, de nombreuses personnes demeurent asymptomatiques. Un rash et une arthralgie peuvent commencer à se manifester aux alentours du 15<sup>e</sup> jour; à ce moment, la personne n'est habituellement plus infectieuse. Les données dont nous disposons à l'heure actuelle semblent indiquer que l'infection au parvovirus B19 confère habituellement une immunité à vie<sup>14</sup>. Puisque les éclosions peuvent être fréquentes et que de nombreuses personnes infectieuses sont asymptomatiques, les rencontres qui exposent à un risque d'infection au parvovirus passent souvent inaperçues.

Environ de 50 % à 75 % des femmes en âge de procréer ont acquis une immunité contre le parvovirus B19<sup>11,15-18</sup>. En l'absence d'une exposition connue, près de 1 % à 3 % des femmes enceintes vulnérables en viendront à présenter des signes sérologiques d'infection pendant la grossesse<sup>16,19</sup>, cette proportion passant à plus de 10 % en période d'épidémie<sup>10</sup>. Au sein des milieux qui sont particulièrement propices à l'exposition au parvovirus B19 (comme à la garderie ou à l'école), on estime que de 20 % à 30 % des femmes vulnérables<sup>19,20</sup> en viendront à présenter une infection, tandis que 50 % des femmes vulnérables exposées au virus par l'intermédiaire de contacts au foyer en viendront à présenter une infection<sup>19,21</sup>. Chez les éducatrices de garderie, le risque de contracter une infection aiguë est trois fois plus élevé que chez les autres femmes enceintes; les autres enseignantes sont, quant à elles, exposées à un risque 1,6 fois plus élevé à cet égard<sup>16</sup>. Chez les femmes enceintes vulnérables, la fraction étiologique du risque d'infection se répartit comme suit : environ 55 % attribuables à leurs propres enfants et

**Tableau 2 Présentation de l'infection au parvovirus B19**

Mère :

- Asymptomatique
- Mégalérythème épidémique / rash
- Arthropathie
- Anémie
- Myocardite

Fœtus :

- Décès fœtal
- Anémie → Anasarque
- Myocardite

6 % attribuables à l'exposition professionnelle<sup>16</sup>. Parmi les femmes exposées à un risque accru, on trouve les mères d'enfants d'âge préscolaire et scolaire, les éducatrices de garderie et les enseignantes. La mise en œuvre de mesures visant à déterminer l'immunité quant au parvovirus B19 aux débuts de la grossesse peut être envisagée au sein de cette population.

Depuis la publication de la directive clinique de 2002, des articles ont été publiés au sujet de l'histoire naturelle, des issues, du diagnostic et de la prise en charge du parvovirus pendant la grossesse. La présente mise à jour de la directive clinique passe en revue cette littérature. La qualité des résultats décrits aux présentes est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Les multiples présentations du parvovirus B19 sont décrites ci-dessous et résumées au Tableau 2.

1. Asymptomatique : Jusqu'à 50 % des femmes n'étant pas enceintes qui en viennent à présenter une infection au parvovirus B19 (et chez jusqu'à 70 % des femmes enceintes infectées) seront asymptomatiques<sup>9,18-23</sup>.
2. Mégalérythème épidémique (cinquième maladie) : Plus souvent qu'autrement, les enfants qui connaissent une infection au parvovirus B19 en viennent à présenter un mégalérythème épidémique, initialement sous forme de symptômes pseudogrippaux, de fièvre et de maux de tête, le tout étant suivi (de 1 à 4 jours plus tard) d'un rash qui donne l'impression que le patient a été giflé (« *slapped cheek rash* ») et dont l'apparence en vient à rappeler celle de la dentelle, et qui, après environ une semaine, pourrait se propager au tronc et aux membres<sup>13</sup>. Les adultes qui connaissent une infection au parvovirus B19 ne présentent habituellement

pas un rash étendu. L'apparition du rash coïncide habituellement avec celle des anticorps du parvovirus B19 (IgM), ce qui semble indiquer qu'il s'agit d'un symptôme à médiation immunologique<sup>14</sup>. Parmi les autres syndromes dermatologiques associés à l'infection au parvovirus chez les adultes, on trouve le syndrome papulo-purpurique « en gants et chaussettes ».

3. **Arthropathie** : Chez les adultes qui présentent des symptômes, le symptôme le plus courant est l'arthropathie. Cette dernière affecte jusqu'à 50 % des femmes enceintes qui connaissent une infection au parvovirus<sup>12</sup> et sa durée peut s'étendre sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. L'arthropathie prend habituellement la forme d'une polyarthralgie symétrique affectant les mains, les poignets, les chevilles et les genoux<sup>12,19,24,25</sup>. L'apparition de l'arthrite coïncide avec la hausse du nombre des anticorps du parvovirus B19 (IgM), ce qui semble indiquer qu'il s'agit (d'une façon qui rappelle le cas du mégalérythème épidémique) d'un symptôme à médiation immunologique.
4. **Anémie et myélose aplasique** : Le parvovirus B19 compte une affinité pour les cellules du système hématopoïétique, y compris pour les progéniteurs érythrocytaires et, dans une moindre mesure, pour les lignées leucocytaires et mégacaryocytaires (notamment par l'intermédiaire de l'antigène P)<sup>1,9,14,26,27</sup>. Le virus attaque les cellules des lignées érythrocytaires au sein de la moelle osseuse, causant ainsi une hémolyse et une érythroblastopénie<sup>1,27</sup>. Le déclin du taux d'hémoglobine est habituellement minimal chez les adultes et les enfants en santé, puisque cette érythroblastopénie ne dure que de 7 à 10 jours et que les érythrocytes comptent une longue demi-vie (de 2 à 3 mois)<sup>10</sup>. Cependant, l'anémie pourrait être considérable chez les personnes présentant des troubles hématologiques sous-jacents (y compris la drépanocytose, la sphérocytose héréditaire, la carence en pyruvate kinase, la thalassémie et l'anémie hémolytique auto-immune) qui comptent de faibles taux d'hémoglobine avant l'infection<sup>9,27-31</sup>. La manifestation de symptômes prodromiques non spécifiques transitoires (suivis d'une myélose aplasique) peut se présenter sous forme de pâleur et de fatigue, et n'est pas habituellement associée à un rash.
5. **Patients immunovulnérables** : À la suite d'une infection au parvovirus B19, une suppression chronique de la moelle osseuse menant à une grave anémie chronique a été décrite chez des patients immunodéficients, y compris ceux qui présentent une infection au VIH, une leucémie aiguë lymphoblastique traitée au moyen d'une chimiothérapie et une immunodéfience congénitale<sup>9,31-35</sup>.

6. **Myocardite** : Des exposés de cas ont semblé indiquer une association rare entre l'infection au parvovirus B19 et une myocardite aiguë menant à une insuffisance cardiaque<sup>36,37</sup>.

## **INFECTION AU PARVOVIRUS B19 PENDANT LA GROSSESSE**

Bien que la grossesse ne semble pas affecter l'évolution de l'infection, cette dernière pourrait affecter la grossesse<sup>27</sup>. Le taux de transmission de l'infection au parvovirus B19 de la mère au fœtus se situe entre 17 % et 33 %<sup>12,38,39</sup>. La plupart des fœtus infectés au parvovirus B19 connaissent une résolution spontanée, sans issues indésirables<sup>1,14</sup> (Tableau 3).

### **Effets fœtaux de l'infection au parvovirus B19**

L'infection au parvovirus peut mener à la fausse couche spontanée et à la mortinaissance<sup>40,41</sup>. Pour ce qui est des fœtus affectés par le parvovirus B19, le taux de fausse couche spontanée avant 20 semaines de gestation est de 13,0 %; après 20 semaines de gestation, ce taux est de 0,5 %<sup>12,26,38,42-49</sup> (Tableau 3). Bien que la raison expliquant cette différence demeure trouble, l'étude la plus importante à ce jour semble indiquer que cette dernière pourrait être liée à des lésions affectant des organes propres à de multiples systèmes, lesquelles sont possibles même sans anémie ou anasarque<sup>10</sup>.

À l'heure actuelle, rien ne semble indiquer que l'infection au parvovirus B19 entraîne une hausse du risque d'anomalies congénitales chez l'homme<sup>1,14</sup>; toutefois, des exposés de cas ont fait état d'anomalies craniofaciales, musculosquelettiques, oculaires et affectant le système nerveux central<sup>31,14,50-53</sup>. Chez d'autres espèces animales et en présence d'une infection à d'autres souches du parvovirus, des anomalies congénitales ont été signalées<sup>1,14</sup>.

Le parvovirus B19 a été associé à l'anasarque fœtoplacentaire<sup>12,19,26,38,39,42-44,46,49,54-56</sup>. Chez les fœtus dont la mère a été infectée par le parvovirus pendant la grossesse, l'incidence de cette anasarque est de 2,9 % (Tableau 3). Plus l'infection se manifeste tôt au cours de la grossesse, plus le risque d'anasarque fœtoplacentaire semble être accru. Enders et coll. ont fait remarquer que le taux d'anasarque était de 4,7 % lorsque l'infection maternelle se manifestait avant 25 semaines de gestation, par comparaison avec 2,3 % par la suite<sup>55</sup>. Parmi les mécanismes possibles pour ce qui est de l'anasarque, on trouve l'anémie fœtale attribuable au passage du virus au-delà du placenta, ce qui, compte tenu du fait que les érythrocytes fœtaux connaissent une demi-vie plus courte (particulièrement au cours du stade hépatique de l'hématopoïèse), mène à l'anémie grave, à l'hypoxie et à l'insuffisance cardiaque à débit élevé qui sont associées à l'anasarque fœtoplacentaire. Parmi les autres

**Tableau 3 Risque d'anasarque et de décès fœtal en présence d'une infection maternelle au parvovirus B19**

Auteur	Cas (n)	Décès fœtal	Anasarque
<i>Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease</i> <sup>38</sup>	186	30 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           ≤ 20 semaines                         28/166         </div> <div style="text-align: center;">           &gt; 20 semaines                         1/17         </div> </div>	1
Rodis et al. <sup>43</sup>	39	2 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           &lt; 19 semaines                         2/23         </div> <div style="text-align: center;">           ≥ 19 semaines                         0/16         </div> </div>	0
Gratacós et al. <sup>39</sup>	60	5	0
Harger et al. <sup>12</sup>	52	2	0
Miller et al. <sup>42</sup>	427	58 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           ≤ 20 semaines                         57/373         </div> <div style="text-align: center;">           &gt; 20 semaines                         1/54         </div> </div>	7
Guidozzi et al. <sup>44</sup>	64	1	0
Rodis et al. <sup>47</sup>	113 (115 fœtus)	6 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           &lt; 20 semaines                         5/60         </div> <div style="text-align: center;">           ≥ 20 semaines                         1/45         </div> </div>	2
Koch et al. <sup>46</sup>	43	0	0
Enders et al. <sup>55</sup>	1 018	64 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           ≤ 20 semaines                         64/579         </div> <div style="text-align: center;">           &gt; 20 semaines                         0/439         </div> </div>	40
Schwarz et al. <sup>26</sup>	39	7	10
Simms et al. <sup>48</sup>	47	4 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           ≤ 20 semaines                         2         </div> <div style="text-align: center;">           &gt; 20 semaines                         2         </div> </div>	8
Total*	2 090 fœtus	179 (8,6 %) <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">           &lt; 19–20 semaines                         156/1201 (13,0 %)*         </div> <div style="text-align: center;">           &gt; 20 semaines                         3/571 (0,5 %)*         </div> </div>	68 (2,9 %)

\*Ne comprend pas les données issues de Gratacos et coll.<sup>39</sup>, de Harger et coll.<sup>12</sup>, de Giudozzi et coll.<sup>44</sup>, de Koch et coll.<sup>46</sup> ou de Schwarz et coll.<sup>26</sup>, puisque l'âge gestationnel n'y était pas indiqué pour tous les cas d'infection.



causes possibles, on trouve la myocardite virale fœtale menant à une insuffisance cardiaque et l'altération de la fonction hépatique causée par des lésions directes (affectant les hépatocytes) et indirectes (attribuables à des dépôts d'hémossidérine)<sup>12,19,38,39,42-44</sup>.

L'ascite, un œdème cutané, des épanchements pleuraux et péricardiques, et un œdème placentaire font partie des signes échographiques que l'on peut constater lorsqu'un fœtus en vient à connaître une anasarque<sup>1</sup>. On estime que l'infection au parvovirus B19 est à l'origine de 8 % à 10 % des cas d'anasarque non immune<sup>1,14</sup>, et ce, bien que certaines études aient constaté des signes moléculaires de parvovirus B19 dans de 18 % à 27 % des cas d'anasarque non immune<sup>14</sup>.

Une thrombocytopénie a été signalée chez jusqu'à 97 % des fœtus présentant un épanchement hydropique, l'incidence de la thrombocytopénie grave ( $< 50 \times 10^9$  plaquettes/l) pouvant atteindre jusqu'à 46 %<sup>10,48,57</sup>. Cela doit être pris en considération au moment de prendre la décision de mener une cordocentèse ou une transfusion intra-utérine.

### Issue néonatale à long terme

Bien que les études s'étant penchées sur les effets infantiles à long terme de l'infection maternelle au parvovirus B19 laissent entendre que la plupart des enfants n'en présentent pas de séquelles à long terme, la tenue d'autres recherches à ce sujet s'avère requise<sup>8-11,18,36,42,46,47,58-63</sup>. Des exposés de cas de complications néonatales (y compris l'insuffisance hépatique<sup>59-61</sup>, la myocardite<sup>8,36,62</sup>, l'anémie avec dépendance transfusionnelle<sup>1,14</sup> et les anomalies affectant le système nerveux central<sup>8,59,61</sup>) attribuables à l'infection maternelle au parvovirus B19 ont été signalés. Toutefois, une série de cas ayant porté sur 108 enfants issus de femmes ayant connu une infection au parvovirus B19 pendant la grossesse et sur 99 enfants issus de femmes qui présentaient des signes immunologiques indiquant une infection antérieure n'a signalé aucune différence entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des anomalies congénitales, des troubles globaux de l'apprentissage ou des handicaps neurologiques<sup>47</sup>. Par l'intermédiaire d'une enquête par questionnaire, Miller et coll. n'ont constaté aucune hausse du risque d'issue indésirable chez des enfants (issus de femmes ayant connu une infection au parvovirus B19 pendant la grossesse) à un an (182 enfants) et à 7-10 ans (129 enfants)<sup>42</sup>. Cependant, Nagel et coll. ont quant à eux constaté un état anormal en ce qui concerne le développement neurologique chez cinq enfants issus d'un groupe de 16 enfants qui avaient dû recevoir des transfusions sanguines intra-utérines en raison de la présence d'une infection au parvovirus B19.<sup>64</sup>

Le parvovirus B19 en lui-même ne semble pas, en l'absence d'une anasarque ou d'une anémie fœtale considérable, causer une morbidité neurologique à long terme; toutefois, la présence d'une anasarque fœtoplacentaire et d'une anémie graves pourrait constituer un facteur de risque indépendant en ce qui concerne les séquelles neurologiques à long terme<sup>10,11,63,64</sup>. La tenue d'études d'imagerie cérébrale pourrait être envisagée chez les nouveau-nés ayant connu une anémie ou une anasarque grave. De surcroît, la myocardite attribuable au parvovirus B19 peut mener à une grave cardiopathie dilatée<sup>8,59,62</sup> et pourrait même nécessiter une greffe du cœur<sup>65</sup>.

### Recommandation

1. La tenue d'une exploration visant l'infection au parvovirus B19 est recommandée dans le cadre du bilan standard mis en œuvre dans les cas d'anasarque fœtoplacentaire ou de décès fœtal intra-utérin. (II-2A)

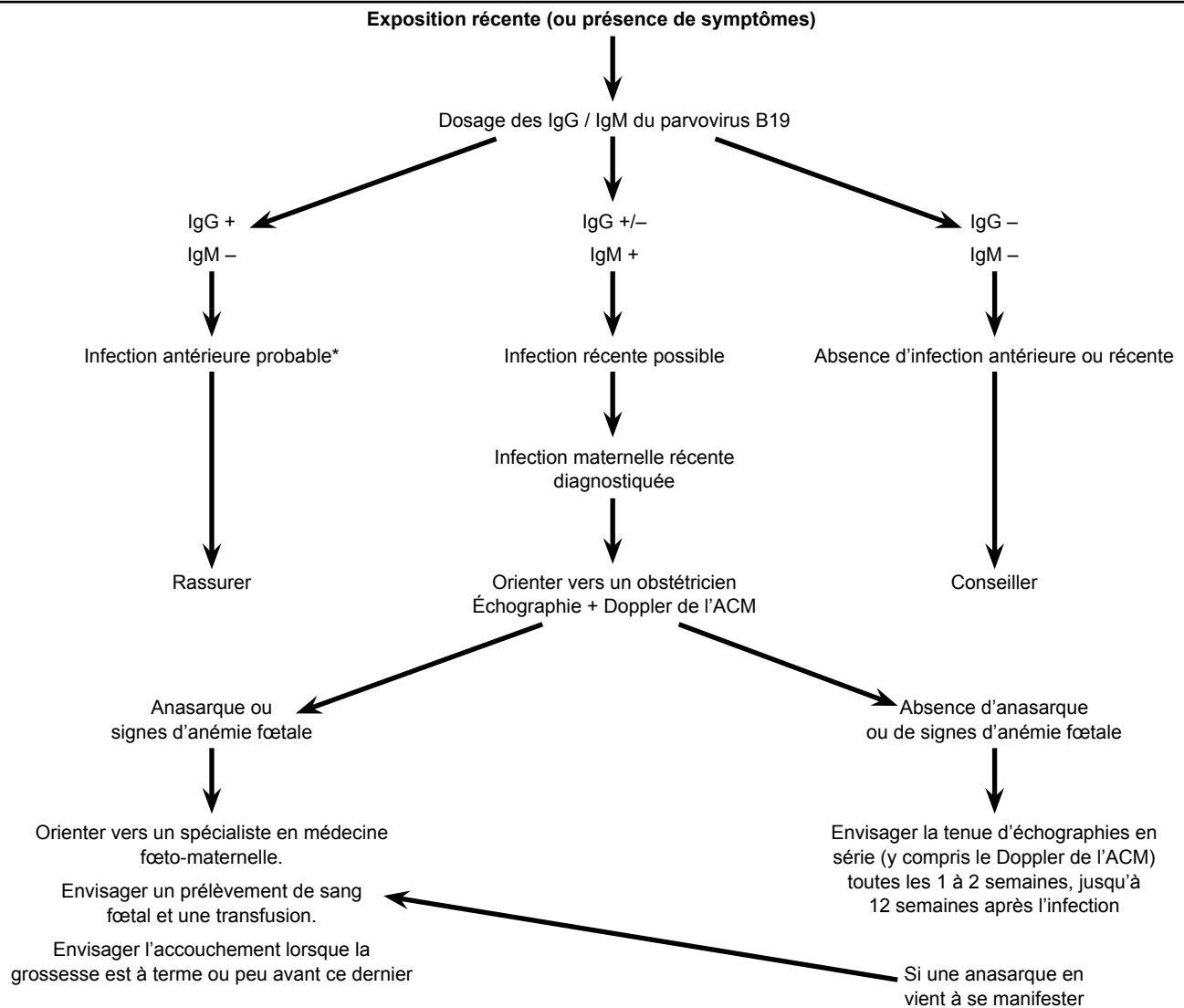
### PRISE EN CHARGE DU PARVOVIRUS B19

#### Exposition / infection pendant la grossesse

Le dépistage systématique de l'immunité au parvovirus n'est actuellement pas recommandé dans le cas des grossesses exposées à de faibles risques<sup>66</sup>. Lorsqu'une femme enceinte est exposée au parvovirus B19 ou lorsqu'elle en vient à présenter des symptômes associés à l'infection à ce dernier, la présence ou non d'une immunité chez cette femme devrait être établie au moyen d'un dépistage visant l'IgG et l'IgM spécifiques au parvovirus B19<sup>9,67-69</sup> (Figure). Il est recommandé d'utiliser des dosages immunoenzymatiques (utilisant un antigène adsorbé) de l'IgM et de l'IgG, en fonction d'épitopes conformationnels recombinants des protéines 1 et 2 (ou de la protéine 2 seulement) de la capsid du virus du polyome<sup>49</sup>. L'IgM B19 apparaît habituellement dans les deux à trois jours de la manifestation d'une infection aiguë (de 10 à 12 jours après l'inoculation) et peut persister pendant jusqu'à six mois. L'IgG du parvovirus B19 apparaît quelques jours après l'apparition de l'IgM et demeure habituellement présente à vie<sup>9</sup>.

À la suite d'une exposition récente, l'immunité semble être indiquée par la présence d'IgG et l'absence d'IgM<sup>9-11,15</sup>. Lorsque la patiente est immunisée, son fournisseur de soins peut la rassurer en lui indiquant qu'elle n'en viendra pas à connaître cette infection pendant la grossesse et que l'exposition ne donnera pas lieu à des conséquences indésirables pendant la grossesse. Toutefois, l'absence d'IgM de 8 à 12 semaines à la suite d'une infection maternelle aiguë devrait être interprétée avec prudence, en raison de la possibilité de voir la clairance rapide de l'IgM mener à des résultats faux négatifs<sup>10</sup>.

### Prise en charge des femmes enceintes exposées à une infection au parvovirus B19



La présence d'anticorps IgM du parvovirus B19, en l'absence de signes indiquant celle d'anticorps IgG du parvovirus B19, semble indiquer une infection très récente ou l'obtention d'un résultat faux positif<sup>9,69</sup>. Dans une telle situation, la répétition des dosages de l'IgG et de l'IgM du parvovirus B19, d'une à deux semaines plus tard, est recommandée. Si une infection s'est récemment manifestée, les résultats devraient également être positifs en ce qui concerne la présence de l'IgG à ce moment<sup>9-11,18</sup> (reportez-vous au Figure).

Lorsque les résultats sont négatifs tant en ce qui concerne l'IgG que l'IgM du parvovirus B19, la patiente n'est alors pas immunisée et est donc exposée à un risque d'infection<sup>9,69</sup>. Lorsque la patiente a récemment été exposée au virus (et qu'elle pourrait donc être en phase d'incubation), la

répétition des dosages de l'IgG et de l'IgM, de deux à quatre semaines plus tard, est recommandée. Lorsque l'exposition est continue, la sérologie pourrait devoir être répétée toutes les deux à quatre semaines. À l'occasion, en présence d'une infection aiguë, les taux maternels d'IgM pourraient se situer en deçà du seuil de détection. Dans de tels cas, une PCR peut être menée au moyen de sérum maternel, aux fins du diagnostic de l'infection aiguë<sup>10,11</sup>. Toutefois, l'interprétation d'un tel résultat est compliquée par la persistance possible de faibles taux d'ADN du parvovirus B19 dans le sang pendant plusieurs mois à la suite d'une infection aiguë.

Lorsque les dosages révèlent la présence tant de l'IgG que de l'IgM du parvovirus B19, ce résultat pourrait laisser entendre qu'une infection s'est récemment manifestée<sup>9,69</sup>. Lorsque l'on dispose de sang mis en banque pour ce qui

est de la patiente en question, le dosage de ce sang pourrait confirmer la séroconversion. Lorsque l'on ne dispose pas de tel sang, la répétition de l'analyse sanguine devrait mettre au jour une augmentation du titre d'IgG du parvovirus B19 lorsqu'une infection s'est récemment manifestée (Figure). L'absence d'une telle augmentation de ce titre pourrait indiquer la présence d'une infection antérieure (jusqu'à six mois au préalable). Il pourrait s'avérer difficile de procéder au diagnostic sérologique d'une infection récente en ne se fondant que sur l'IgM du parvovirus B19, car la sensibilité des tests de laboratoire pour ce qui est de l'IgM demeure positive pendant jusqu'à six mois à la suite d'une infection aiguë.

Les femmes qui ne comptent pas une immunité doivent faire l'objet d'une évaluation de leur risque d'exposition. Bien que le lavage des mains ait été suggéré à titre de mesure permettant d'atténuer le risque d'infection<sup>19</sup>, son efficacité n'a pas encore été évaluée. Au cours d'une éclosion, les parents d'enfants d'âge préscolaire ou scolaire (tout comme les employés des établissements préscolaires et scolaires) devraient être avisés du risque d'infection et renseignés au sujet de sa prise en charge; on devrait également leur conseiller de minimiser le risque d'exposition au travail et à la maison<sup>70,71</sup>. Chaque femme devrait bénéficier de services de counseling quant à son risque personnel, lequel est fondé sur son risque d'infection, l'âge gestationnel et d'autres facteurs obstétricaux. La décision quant au retrait du milieu de travail (pour tenter de minimiser le risque d'infection au cours d'une éclosion d'infection au parvovirus B19) devrait être prise par la femme en question, à la suite de la tenue de discussions avec son médecin, les membres de sa famille, les responsables de la santé publique concernés et son employeur, tout en tenant compte de son risque personnel<sup>55,71</sup>. Rien n'indique que les femmes vulnérables abaissent leur risque d'infection en quittant le travail. Certains chercheurs ont souligné que le risque de contracter une infection en milieu de travail (comme, par exemple, un établissement scolaire) est moins élevé que celui qui est associé aux contacts familiaux<sup>19-21,55,71</sup>; de plus, certaines études ont constaté que le fait de travailler en garderie n'était pas associé à un risque professionnel d'infection au parvovirus<sup>72,73</sup>. Ainsi, le fait de retirer de leur milieu de travail les femmes vulnérables à l'infection qui occupent des emplois à risque élevé n'est pas systématiquement recommandé<sup>55,71</sup>.

Lorsque la patiente en est récemment venue à présenter une infection, le virus pourrait être transmis au fœtus et causer une anasarque non immune. Ainsi, il est recommandé d'orienter de telles patientes vers un obstétricien ou un spécialiste en médecine fœto-maternelle et de les soumettre (pendant de 8 à 12 semaines à la suite de l'infection) à la tenue en série d'échographies visant à détecter des signes d'anasarque, et ce, car l'apparition de cette dernière

pourrait être différée<sup>9,14,42,54,69,74</sup>. Aucun essai randomisé ne s'est penché sur la fréquence requise pour ce qui est de la tenue de ces échographies; quoi qu'il en soit, la plupart des spécialistes en médecine fœto-maternelle procèdent à ces évaluations échographiques de façon hebdomadaire ou toutes les deux semaines<sup>54</sup>. L'évaluation échographique du fœtus devrait inclure la mesure du pic de vitesse systolique de l'ACM par étude Doppler, en vue de pouvoir évaluer le risque d'anémie fœtale<sup>10,11,75-78</sup>. Selon les données limitées qui ont été publiées, cette mesure compte une sensibilité se situant entre 83 % et 100 %, et une spécificité se situant entre 93 % et 100 %, pour ce qui est du diagnostic de l'anémie chez les fœtus infectés par le parvovirus B19<sup>76,77,79</sup>. Parmi les autres signes échographiques de l'infection au parvovirus B19, on trouve l'augmentation de l'épaisseur du placenta, la péritonite intestinale / méconiale échogène, une clarté nucale accrue au cours du premier trimestre et des anomalies associées au liquide amniotique<sup>10,80</sup>. Puisque les fœtus qui présentent une anasarque ont tendance à moins bouger, les femmes concernées devraient également être avisées de procéder quotidiennement à la surveillance des mouvements fœtaux<sup>9</sup>. En présence d'un délai quant à la détermination du statut immunitaire de la patiente, il pourrait s'avérer souhaitable de procéder à des échographies en série visant la détection de l'anasarque et de l'anémie, jusqu'à l'obtention des renseignements requis en ce qui concerne l'immunité<sup>81</sup>.

### Recommandations

2. Le dépistage de l'immunité au parvovirus n'est pas systématiquement recommandé dans le cadre des grossesses n'étant exposées qu'à de faibles risques. (II-2E)
3. Les femmes enceintes qui sont exposées au parvovirus B19 ou qui en viennent à présenter des symptômes associés à l'infection à ce dernier devraient faire l'objet d'un examen visant à établir (par la détermination de leur statut quant à l'immunoglobuline G et à l'immunoglobuline M du parvovirus B19) si elles sont vulnérables à l'infection (non immunisées) ou si elles présentent bel et bien une infection en cours. (II-2A)
4. Lorsque les résultats sont positifs en ce qui concerne la présence de l'immunoglobuline G du parvovirus B19 et qu'ils sont négatifs en ce qui concerne celle de l'immunoglobuline M, la patiente en question est alors immunisée; son fournisseur de soins peut donc la rassurer en lui indiquant qu'elle n'en viendra pas à connaître cette infection pendant la grossesse et que le virus ne donnera pas lieu à des conséquences indésirables pendant celle-ci. (II-2A)
5. Lorsque les résultats sont négatifs tant en ce qui concerne l'immunoglobuline G que



l'immunoglobuline M du parvovirus B19 (et que la période d'incubation est terminée), la patiente n'est alors pas immunisée et n'a pas contracté l'infection. Bien que l'on doive lui conseiller de minimiser le risque d'exposition au travail et à la maison, rien n'indique que le retrait du milieu de travail atténue le risque de transmission. (II-2C) La tenue d'autres études visant à explorer les façons d'atténuer le risque d'exposition (y compris le risque d'exposition professionnelle) est recommandée. (III-A)

## **DIAGNOSTIC DE L'INFECTION FŒTALE**

Il n'est habituellement pas possible de mettre le parvovirus B19 en culture dans un milieu de culture régulier<sup>1</sup>. Au plan histologique, le parvovirus B19 peut être identifié par la présence de corps d'inclusion caractéristiques ou celle de particules virales au moment de l'examen par microscopie électronique<sup>1</sup>. L'infection fœtale peut être détectée au sein du liquide amniotique ou du sérum fœtal par la mise en œuvre des méthodes moléculaires les plus sensibles disponibles (PCR emboîtée ou RT-PCR)<sup>49</sup>. Bien qu'il soit possible de diagnostiquer l'infection fœtale au parvovirus B19 au moyen de liquide amniotique obtenu par amniocentèse, l'établissement d'un tel diagnostic au moyen de méthodes effractives ne s'avère pas requis dans tous les cas soupçonnés ou confirmés d'infection maternelle. Lorsqu'une amniocentèse est menée en raison d'une indication fœtale, la tenue d'une PCR visant le parvovirus B19 devrait être demandée dans le cadre du bilan biologique. La présence de particules virales ne peut toutefois être constatée que pendant le stade virémique. On ne peut se fier à la présence d'IgM du parvovirus B19 dans le sang fœtal pour établir un diagnostic d'infection fœtale<sup>7</sup>, car le fœtus ne commence à produire sa propre IgM qu'à partir de 22 semaines de gestation. Des résultats faux négatifs ont été obtenus même lorsque l'âge gestationnel se situait au-delà de 22 semaines<sup>82</sup>.

La présence de taux élevés de MSAFP a été associée à l'infection fœtale au parvovirus B19 dans le cadre de plusieurs exposés de cas<sup>83,84</sup>; toutefois, les auteurs d'une des études ayant constaté une telle association<sup>85</sup> en sont venus à la conclusion que celle-ci était faible et qu'elle ne pouvait donc pas être utilisée à titre de marqueur fiable de l'infection fœtale au parvovirus B19<sup>14</sup>.

## **PRISE EN CHARGE DE L'ANASARQUE FŒTOPLACENTAIRE ET DE L'ANÉMIE FŒTALE**

Toutes les grossesses dans le cadre desquelles une anémie fœtale ou une anasarque fœtoplacentaire est identifiée devraient être orientées vers un centre de soins tertiaires

comptant un spécialiste en médecine fœto-maternelle. À l'heure actuelle, la prise en charge des fœtus qui présentent une anasarque ou une anémie attribuable à une infection au parvovirus B19 consiste à envisager la tenue d'une cordocentèse (dans le but de déterminer le taux fœtal d'hémoglobine et la numération des réticulocytes) et d'une transfusion intra-utérine, au besoin<sup>14</sup>. Si le fœtus se trouve à terme ou peu avant ce dernier, l'accouchement devrait être envisagé<sup>14</sup>. Lorsque l'accouchement d'un enfant présentant une anasarque ou une anémie est prévu, cet accouchement devrait se dérouler au sein d'un centre tertiaire qui compte le personnel et les ressources nécessaires pour la prise en charge de telles situations. L'utilisation de corticostéroïdes en vue d'accélérer la maturation pulmonaire n'est pas contre-indiquée. Dans le cas des fœtus se situant à des âges gestationnels moindres, le recours à la prise en charge non interventionniste ou à la transfusion intravasculaire a été proposé<sup>9,14</sup>. À ce jour, aucun essai randomisé ne s'est penché sur la meilleure façon d'assurer la prise en charge de l'anémie fœtale ou de l'anasarque fœtoplacentaire attribuable à une infection au parvovirus B19. Un résumé de 14 études ayant porté sur un total de 1 436 cas d'infection fœtale au parvovirus a constaté un taux de survie de 82 % chez les fœtus ayant bénéficié d'une transfusion, par comparaison avec un taux de 55 % en l'absence d'une transfusion<sup>80</sup>. Le seuil supérieur d'âge gestationnel pour ce qui est de la transfusion doit être déterminé au cas par cas et en fonction du centre au sein duquel l'intervention doit se dérouler. De deux à trois transfusions pourraient s'avérer nécessaires avant la résolution de l'anémie fœtale ou de l'anasarque fœtoplacentaire (cette résolution se manifeste habituellement de 3 à 6 semaines à la suite de la première transfusion)<sup>8</sup>. Le degré d'anasarque pourrait ne pas être en corrélation avec le taux fœtal d'hémoglobine en raison de la présence d'une myocardite. Le rôle de l'échocardiographie fœtale devrait être exploré.

Bien que le rôle de la mesure du pic de vitesse systolique de l'ACM par étude Doppler dans la prise en charge des fœtus présentant une anasarque nécessite la tenue d'un plus grand nombre de recherches, des études de cohorte laissent entendre que cette mesure contribue à la détermination de la probabilité de constater qu'une anémie est à l'origine de l'anasarque; ces mêmes études indiquent également que cette mesure contribue à la détermination de la gravité d'une telle anémie<sup>75-77,79</sup>.

L'option de faire appel à une prise en charge non interventionniste pourrait être choisie lorsque l'anasarque ou l'anémie semble être bénigne ou semble s'atténuer (situation déterminée en fonction des résultats de l'échographie, de l'étude Doppler visant l'ACM et/ou de

la cordocentèse)<sup>1</sup>. Fairley et coll. ont comparé les issues de la prise en charge non interventionniste à celles de la transfusion intravasculaire, en s'assurant de neutraliser les effets de l'âge gestationnel et de la gravité de l'anasarque, et ont constaté plus de sept fois moins de décès fœtaux dans le cas de la transfusion intravasculaire<sup>86</sup>. Dans le cadre d'une enquête menée auprès de spécialistes de la médecine fœto-maternelle mettant en cause 539 cas d'anasarque attribuable au parvovirus B19, un décès a été constaté à la suite d'une transfusion intravasculaire dans 6 % des cas, tandis qu'un décès a été constaté dans 30 % des cas n'ayant pas bénéficié d'une transfusion intravasculaire<sup>54</sup>.

### Recommandation

6. Lorsqu'une infection récente au parvovirus B19 a été diagnostiquée, l'orientation de la patiente en question vers un obstétricien ou un spécialiste de la médecine fœto-maternelle devrait être envisagée. (III-B)  
Des services de counseling à l'égard des risques de transmission fœtale, de mort fœtale et d'anasarque devraient lui être offerts. Des échographies en série devraient être menées toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à 12 semaines à la suite de l'infection, pour détecter l'apparition d'une anémie (en ayant recours à la mesure du pic de vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne par étude Doppler) et d'une anasarque. (III-B)  
Lorsqu'une anasarque ou des signes d'anémie fœtale en viennent à se manifester, la patiente devrait être orientée vers un spécialiste étant en mesure de procéder à un prélèvement de sang fœtal et une transfusion intravasculaire devrait être mise en œuvre. (II-2B)

### RÉFÉRENCES

- Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:254-9.
- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72-3.
- Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, Lewis E, Hall SM, Bartlett CL, et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet* 1983;1:1378.
- Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984;2:1033-4.
- Knott PD, Welpley GA, Anderson MJ. Serologically proved intrauterine infection with parvovirus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1660.
- Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, Strikas RA, Kumar ML, Kliegman RM, et al. Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1988;157:663-7.
- Rodis JF, Hovick TJ Jr, Quinn DL, Rosengren SS, Tattersall P. Human parvovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:733-8.
- Adler S, Koch WC. Human parvovirus B19. Dans : Remington JS, Klein JO, éditeurs. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7<sup>e</sup> éd. Philadelphia: Saunders; 2010:845-5.
- Rodis JF. Parvovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:107-20; quiz 174-5.
- de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011;31:419-25. doi: 10.1002/pd.2714; 10.1002/pd.2714.
- Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BA, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:95-101. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505a9d; 10.1097/GCO.0b013e3283505a9d.
- Harger JH, Adler SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. *Obstet Gynecol* 1998;91:413-20.
- Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:711-8.
- Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:309-17.
- Cohen BJ, Courouce AM, Schwarz TF, Okochi K, Kurtzman GJ. Laboratory infection with parvovirus B19. *J Clin Pathol* 1988;41:1027-8.
- Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, Jensen IP, Lebech M, Andersen PK, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 1999;281:1099-105.
- Röhler C1, Gärtner B, Sauerbrei A, Böhm S, Hottenträger B, Raab U, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect* 2008;136:1564-75. doi: 10.1017/S0950268807009958.
- Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011;118:175-186. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02749.x.
- Centers for Disease Control (CDC). Risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:81-8, 93-7.
- Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, Rokos JB, Gary GW, Tsou CJ, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990;263:2061-5.
- Chorba T, Coccia P, Holman RC, Tattersall P, Anderson LJ, Sudman J, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis* 1986;154:383-3.
- Plummer FA, Hammond GW, Forward K, Sekla L, Thompson LM, Jones SE, et al. An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. *N Engl J Med* 1985;313:74-9. doi: 10.1056/NEJM198507113130203.
- Chisaka H, Ito K, Niikura H, Sugawara J, Takano T, Murakami T, et al. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:277-83.
- White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985;1:419-21.
- Reid DM, Reid TM, Brown T, Rennie JA, Eastmond CJ. Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet* 1985;1:422-5.
- Schwarz TF, Roggendorf M, Hottenträger B, Deinhardt F, Enders G, Glöning KP, et al. Human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Lancet* 1988;2:566-7.
- Alger LS. Toxoplasmosis and parvovirus B19. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:55-75.
- Kelleher JF Jr, Luban NL, Cohen BJ, Mortimer PP. Human serum parvovirus as the cause of aplastic crisis in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1984;138:401-3.

29. Blacklock HA, Mortimer PP. Aplastic crisis and other effects of the human parvovirus infection. *Clin Haematol* 1984;13:679–91.
30. Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981;2:595–7.
31. Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988;25:159–72.
32. Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B, Hanson G, Oseas R, Young NS. Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 1987;317:287–94. doi: 10.1056/NEJM198707303170506.
33. Kurtzman GJ, Cohen B, Meyers P, Amunullah A, Young NS. Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1988;2:1159–62.
34. Coulombel L, Morinet F, Mielot F, Tchernia G. Parvovirus infection, leukemia, and immunodeficiency. *Lancet* 1989;101. [letter]
35. Koch WC, Massey G, Russell CE, Adler SP. Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr* 1990;116:355–9.
36. Saint-Martin J, Choulot JJ, Bonnaud E, Morinet F. Myocarditis caused by parvovirus. *J Pediatr* 1990;116:1007–8.
37. Malm C, Fridell E, Jansson K. Heart failure after parvovirus B19 infection. *Lancet*. 1993;341:1408–9.
38. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *BMJ* 1990;300:1166–70.
39. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolín E, Costa J, Jiménez de Anta MT, et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995;171:1360–3.
40. Leduc L; comité de médecine fœto-maternelle de la SOGC. Mortinaiance et deuil : Lignes directrices pour l'enquête faisant suite à une mortinaiance. Directive clinique de la SOGC n° 178, juin 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:540–52.
41. Watt AP, Brown M, Pathiraja M, Anbazhagan A, Coyle PV. The lack of routine surveillance of parvovirus B19 infection in pregnancy prevents an accurate understanding of this regular cause of fetal loss and the risks posed by occupational exposure. *J Med Microbiol* 2013;62(Pt 1):86–92. doi: 10.1099/jmm.0.046714-0; 10.1099/jmm.0.046714-0.
42. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:174–8.
43. Rodis JF, Quinn DL, Gary GW Jr, Anderson LJ, Rosengren S, Cartter ML, et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(4 Pt 1):1168–71.
44. Guidozi F, Ballot D, Rothberg AD. Human B19 parvovirus infection in an obstetric population. A prospective study determining fetal outcome. *J Reprod Med* 1994;39:36–8.
45. Koch WC, Adler SP, Harger J. Intrauterine parvovirus B19 infection may cause an asymptomatic or recurrent postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:747–50.
46. Koch WC, Harger JH, Barnstein B, Adler SP. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:489–94.
47. Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, Borgida AF, Deoliveira I, Shulman Rosengren S. Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1998;91:125–8.
48. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, Abdel-Fattah SA, Soothill PW, et al. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:373–8. doi: 10.1159/000236149.
49. Enders M, Schalasta G, Baisch C, Weidner A, Pukkila L, Kaikkonen L, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy—value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol* 2006;35:400–6. doi: 10.1016/j.jcv.2005.11.002.
50. Weiland HT, Vermey-Keers C, Salimans MM, Fleuren GJ, Verwey RA, Anderson MJ. Parvovirus B19 associated with fetal abnormality. *Lancet* 1987;1:682–3.
51. Katz VL, McCoy MC, Kuller JA, Hansen WF. An association between fetal parvovirus B19 infection and fetal anomalies: a report of two cases. *Am J Perinatol*. 1996;13:43–5. doi: 10.1055/s-2007-994201.
52. Barton LL, Lax D, Shehab ZM, Keith JC. Congenital cardiomyopathy associated with human parvovirus B19 infection. *Am Heart J* 1997;133:131–3.
53. Tiessen RG, van Elsacker-Niele AM, Vermeij-Keers C, Oepkes D, van Roosmalen J, Gorsira MC. A fetus with a parvovirus B19 infection and congenital anomalies. *Prenat Diagn*. 1994;14:173–6.
54. Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:985–88.
55. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:513–8. doi: 10.1002/pd.940.
56. Desilets V, Audibert F; SOGC Genetics Committee. Exploration et prise en charge de l'anasarque fœtoplacentaire non immune. Directive clinique de la SOGC n° 297, octobre 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:923–38.
57. de Haan TR, van den Akker ES, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008;115:76–81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01555.x.
58. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hubinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG* 2002;109:1232–4.
59. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *BMJ* 1995;311:1549–52.
60. Metzman R, Anand A, DeGiulio PA, Knisely AS. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:112–4.
61. Yoto Y, Kudoh T, Asanuma H, Numazaki K, Tsutsumi Y, Nakata S, et al. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1994;344:624–5.
62. Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet* 1988;1:535–6.
63. Ryan G, Kelly EN, Inwood S, Altman D, Seaward PGR, McParland P, et al. Long-term pediatric follow-up in non-immune hydrops secondary to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Part 2):S86.
64. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007;109:42–7. doi: 10.1097/01.AOG.0000249611.67873.94.
65. von Kaisenberg CS, Bender G, Scheewe J, Hirt SW, Lange M, Stieh J, et al. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:427–32.

66. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Tilse M. Human parvovirus B19 infection in pregnancy: should screening be offered to the low-risk population? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002;42:347–51.
67. Crane JM. Prenatal exposure to viral infections. *Canadian J CME* 1998;10:61–74.
68. American College of Obstetrics and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Perinatal viral and parasitic infections. No 20, Sept 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:95–107.
69. Health Protection Agency Rash Guidance Working Group. Guidance on viral rash in pregnancy – investigation, diagnosis and management of viral rash illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy. London: Health Protection Agency; 2011.
70. Cartter ML, Farley TA, Rosengren S, Quinn DL, Gillespie SM, Gary GW, et al. Occupational risk factors for infection with parvovirus B19 among pregnant women. *J Infect Dis* 1991;163:282–5.
71. Crowcroft NS, Roth CE, Cohen BJ, Miller E. Guidance for control of parvovirus B19 infection in healthcare settings and the community. *J Public Health Med.* 1999;21:439–46.
72. de Villemeur AB, Gratacap-Cavallier B, Casey R, Baccard-Longère M, Goirand L, Seigneurin JM, et al. Occupational risk for cytomegalovirus, but not for parvovirus B19 in child-care personnel in France. *J Infect* 2011;63:457–67. doi: 10.1016/j.jinf.2011.06.012.
73. Stelma FF, Smismans A, Goossens VJ, Bruggeman CA, Hoebe CJ. Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:393–7. doi: 10.1007/s10096-008-0635-y.
74. Katz VL, Chescheir NC, Bethea M. Hydrops fetalis from B19 parvovirus infection. *J Perinatol* 1990;10:366–8.
75. Borna S, Mirzaie F, Hanthoush-Zadeh S, Khazardoost S, Rahimi-Sharbat F. Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation of nonimmune hydrops. *J Clin Ultrasound* 2009;37:385–8. doi: 10.1002/jcu.20613.
76. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1290–3.
77. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:232–6. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00540.x.
78. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9–14. doi: 10.1056/NEJM200001063420102.
79. Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, Joriot S, Vaast P, Houfflin-Debarge V, et al. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:41–7. doi: 10.1159/000323821; 10.1159/000323821.
80. von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:280–8. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00471.x.
81. Barrett J, Ryan G, Morrow R, Farine D, Kelly E, Mahony J. Human parvovirus B19 during pregnancy. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1994;16:1253–8.
82. Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G, Barr M Jr, Faix RG. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol.* 1992;79(5 Pt 2):859–61.
83. Carrington D, Gilmore DH, Whittle MJ, Aitken D, Gibson AA, Patrick WJ, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein—a marker of fetal aplastic crisis during intrauterine human parvovirus infection. *Lancet.* 1987;1:433–5.
84. Bernstein IM, Capeless EL. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein and hydrops fetalis in association with fetal parvovirus B-19 infection. *Obstet Gynecol* 1989;74(3 Pt 2):456–7.
85. Johnson DR, Fisher RA, Helwick JJ, Murray DL, Patterson MJ, Downes FP. Screening maternal serum alpha-fetoprotein levels and human parvovirus antibodies. *Prenat Diagn* 1994;14:455–8.
86. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995;346:1335–7.
87. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W, Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.