

**L'herpèsvirus humain de
type 6 (HHV-6) :
ce méconnu**

Pr S. Rogez

GERICCO, 26/03/10

℞ **Découvert en 1986**

℞ **Lymphocytes de 6 patients :**

- lymphoproliférations

- 2 HIV+

☑ nommé HBLV

℞ **Microscopie électronique : herpèsvirus**

tropisme T

↑ HHV-6

℞ **Proche du cytomégalovirus**

℞ **Etudes génomiques et antigéniques**

↑ 2 variants : A et B

↳ **Famille Herpesviridae : > 100 espèces**

↳ **8 espèces strictement humaines**

☞ *α-herpesvirinae*

↻ herpes simplex virus type 1 : HSV-1

↻ herpes simplex virus type 2 : HSV-2

↻ virus de la varicelle et du zona : VZV

☞ *β-herpesvirinae*

↻ cytomégalovirus : CMV

Genre **Roseolovirus** { ↻ **herpès virus humain de type 6 : HHV-6**
↻ herpès virus humain de type 7 : HHV-7

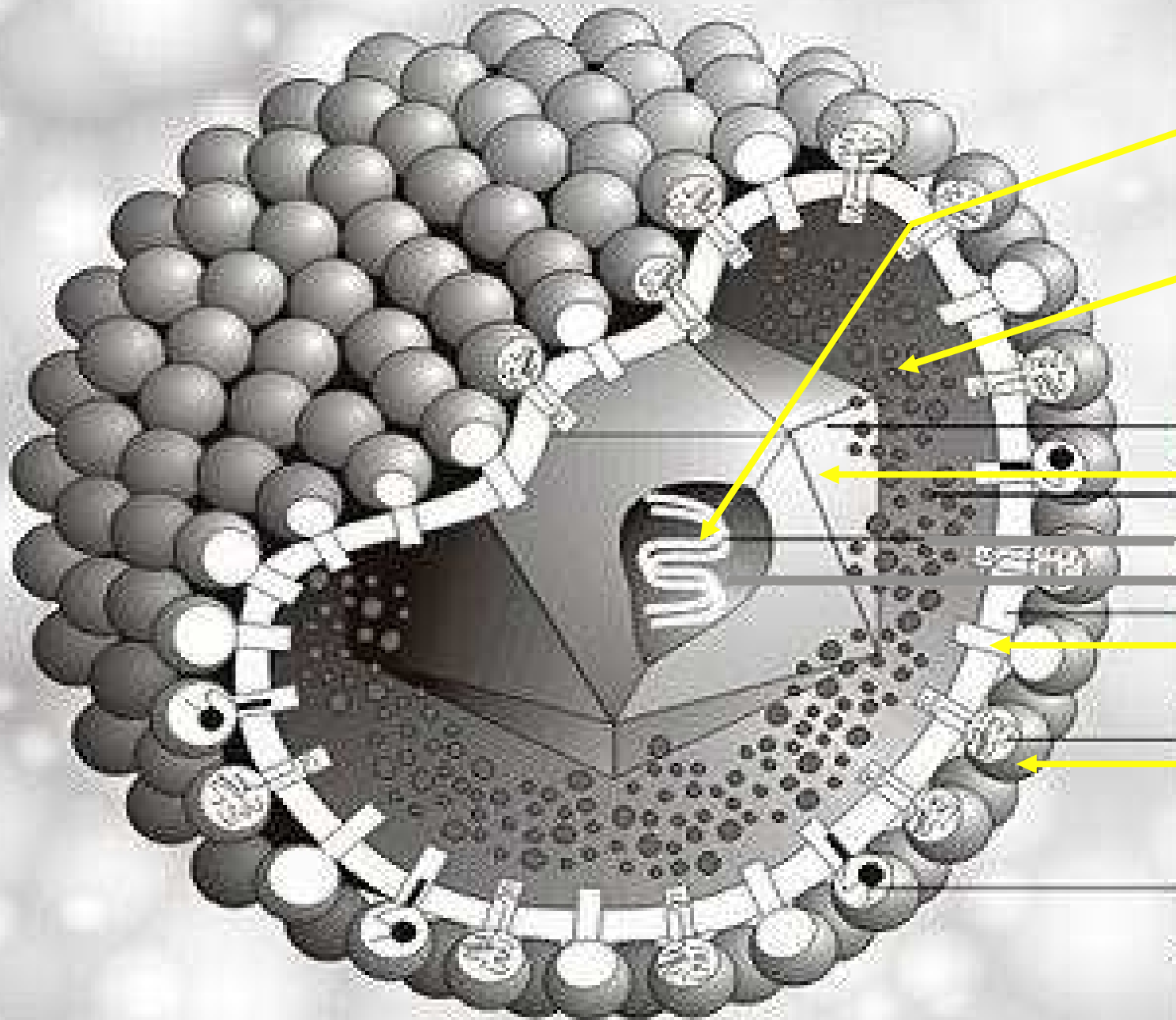
☞ *γ-herpesvirinae*

↻ virus d'Epstein et Barr : EBV

↻ herpès virus humain de type 8 : HHV-8

↳ **1 espèce du singe pathogène pour l'homme**

↻ virus B du singe : herpes virus simiae



**Génome :
ADN double brin**

Tégument

**Capside
icosaédrique**

Enveloppe

Spicules

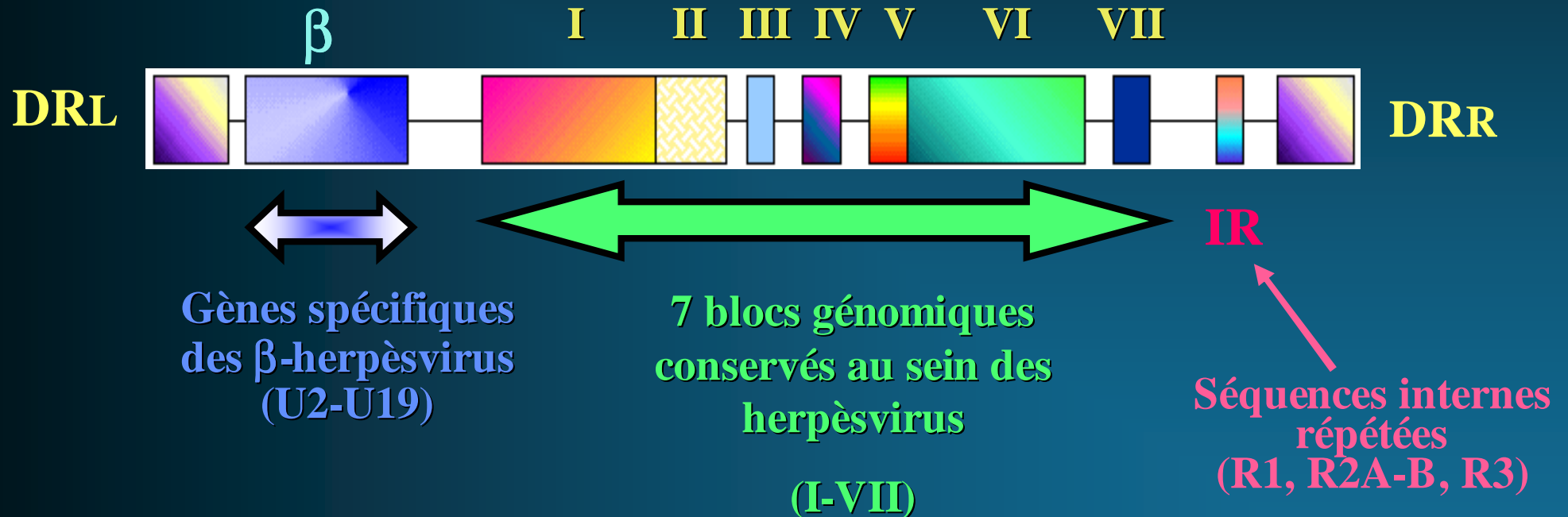
Génome de l'HHV-6B

(Pellet et Dominguez, 2001)

Région répétée
gauche 9 kb

Région unique
144 kb

Région répétée
droite 9 kb



90% identité A-B

Rôle des DR

✦ Circularisation

→ infection productive

✦ Séquences de clivage et d'empaquetage

→ *pac1* et *pac2*

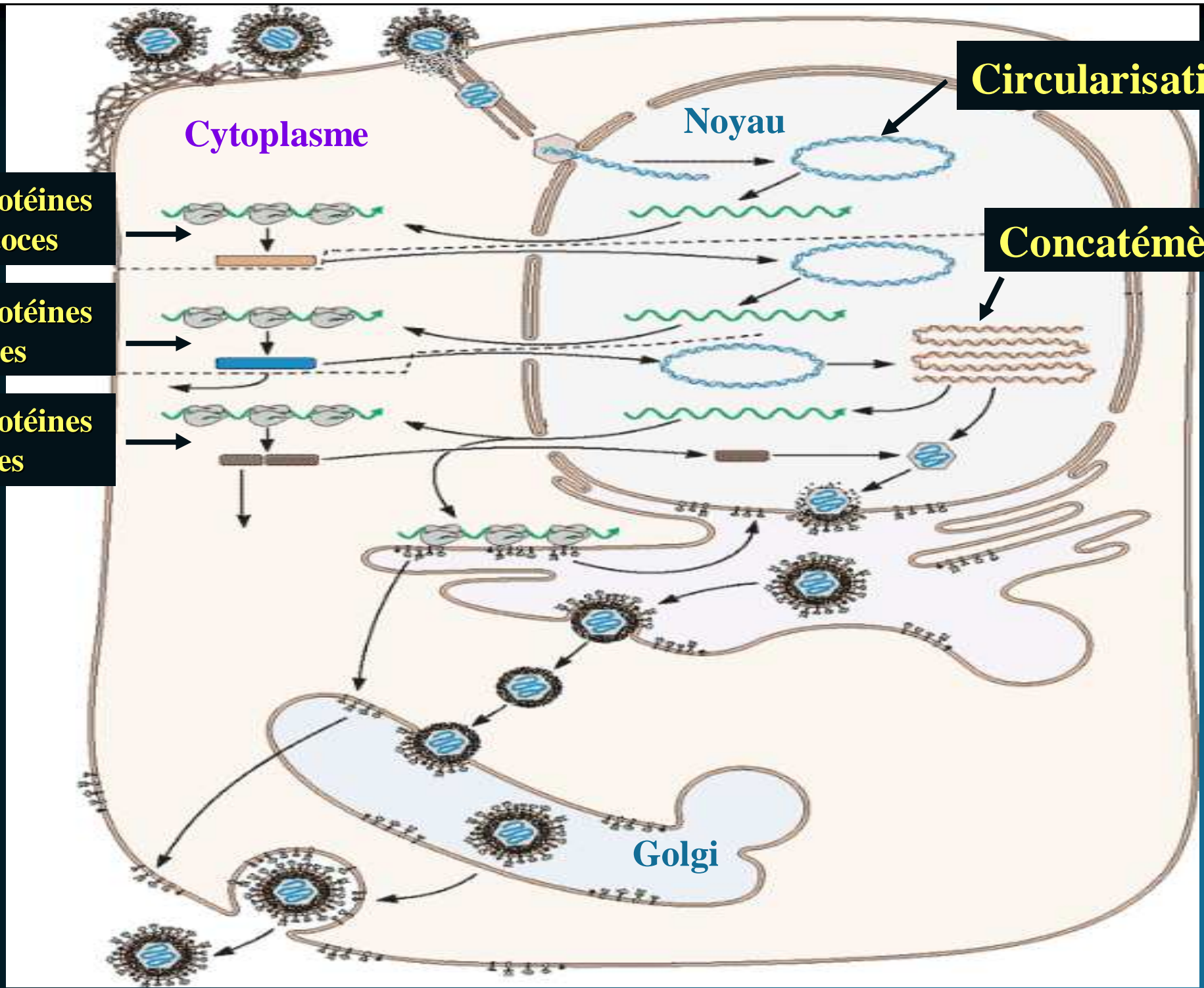
✦ Séquences télomériques humaines (TRS)

→ (GGGTTA)_n

Synthèse protéines très précoces

Synthèse protéines précoces

Synthèse protéines tardives



Circularisation

Concatémères

Golgi

Noyau

Cytoplasme

Effets sur la cellule

In vitro

→ ballonnisation des cellules

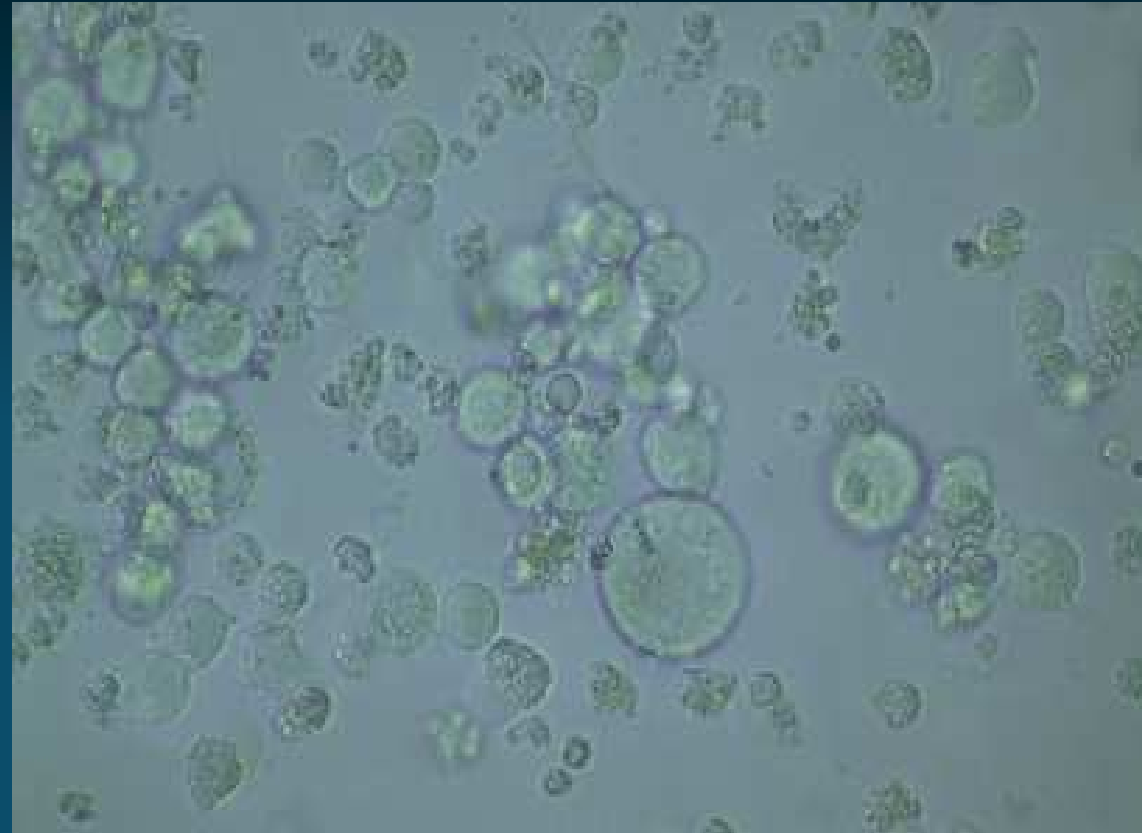
→ apparition de syncytia

☞ HHV-6 stimule

l'expression d'INF- α
de TNF- α
d'IL-1 β
de la molécule CD4

☞ HHV-6

- ← arrête la synthèse d'ADN de la cellule hôte
- ← stimule la synthèse protéique
- ← inhibe la division cellulaire



ECP d'HHV6A-GS sur cellules HSB-2

Tropisme cellulaire

In vitro :

↪ HHV-6A et B → cellules T primaires activées

↪ Adaptation sur lignées cellulaires

HHV6A souche GS → cellules HSB-2

HHV6A souche U1102 → cellules JJHAN

HHV6B souche Z29 → cellules Molt-3

HHV6B- souche HST → cellules MT-4

In vivo :

Tropisme exclusif pour les cellules humaines :

Lymphocytes T CD4+ ← +++

Lymphocytes T CD8+, cellules NK,

Monocytes-macrophages

Cellules épithéliales (**glandes salivaires**)

Cellules nerveuses (**astrocytes primaires, oligodendrocytes, microglie**)

Cellules endothéliales des tubules rénaux et des vaisseaux

Tropisme tissulaire

- ↳ Tissu cérébral
- ↳ Tissu hépatique
- ↳ Tissu amygdalien
- ↳ Glandes salivaires
- ↳ Endothéliums
- ↳ Progéniteurs de la moelle osseuse (HHV-6 latent)

Physiopathologie

↳ **Primo-infection :**

- ↳ Précocité dans la vie
- ↳ Symptomatique ou non

↳ **Latence : à vie**

- ↳ Pas de production de particules virales infectieuses
- ↳ Expression des gènes limitée à ceux nécessaires au maintien de la latence
- ↳ ADN viral sous forme d'épisome dans le noyau
- ↳ HHV-6 latent **dans les monocytes/macrophages**
 - les cellules précurseurs de la moelle osseuse**
 - les cellules endothéliales des vaisseaux
 - certaines cellules du SNC
- ↳ Intégration possible

↳ **Persistance :**

Infection chronique (bas niveau de réplication)

☑ **cellules épithéliales (glandes salivaires)**

☑ **cellules nerveuses**

☑ **cellules cutanées**

☑ **cellules pulmonaires**

↳ **Réactivations : contrôlées par l'immunité**

Fréquentes et asymptomatiques ☑ sujets immunocompétents

Graves potentiellement mortelles ☑ patients immunodéprimés

Présence du virus dans la salive, le sang

Epidémiologie

➤ **Virus strictement humains, ubiquitaires**

➤ **Transmission**

Par contact direct

↳ salive +++ (B)

↳ voie transplacentaire (rare)

↳ périnatale (rare)

↳ allaitement (?)

↳ sang, greffes d'organes (?)

Dans la petite enfance (entre 6 mois et 15 mois)

90% des enfants ☑ Ac anti-HHV-6 avant 2 ans (collectivité+++)

Variant B avant variant A

➤ **Incidence**

90 à 100% des adultes

Ac ∟ au cours de l'enfance et de l'adolescence

↗ au cours de la vie adulte

Diagnostic biologique

Privilégier le diagnostic direct

☞ Culture : coculture avec des lymphocytes de sujet sain ECP = ballonnisation des c/

☞ Détection des antigènes viraux

☞ PCR +++

qualitative

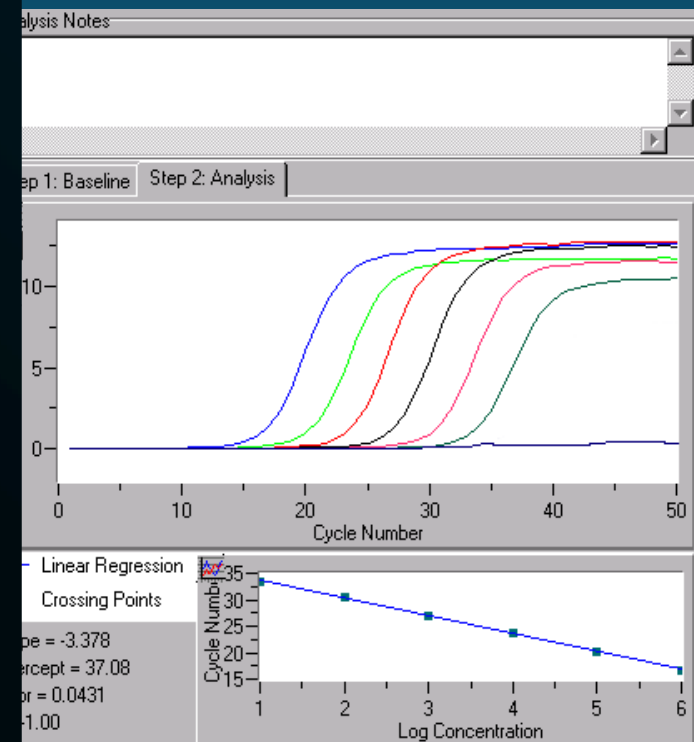
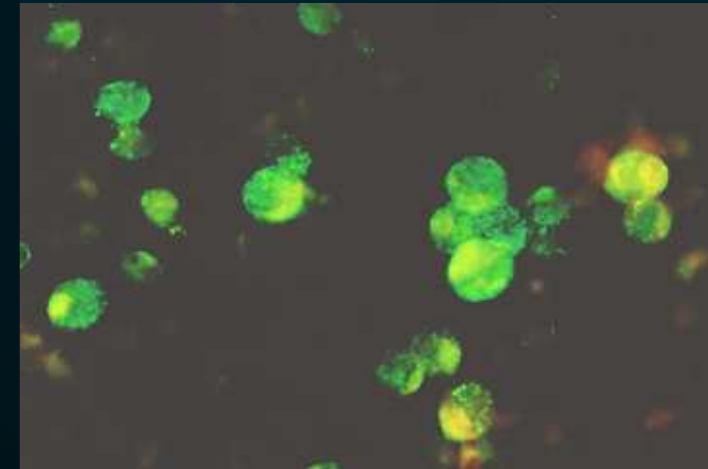
quantitative

Diagnostic indirect (sérodiagnostic)

☞ immunofluorescence

☞ ELISA

Risque de réactions croisées



Pouvoir pathogène : primo-infection

Asymptomatique +++

☞ HHV-6 B

← Maladie aiguë fébrile

← Exanthème subit

6ème maladie - roséole infantile

70 - 80% enfants au Japon - 1/3 aux USA

← Rhinorrhée fébrile, otite

← Lymphadénopathies prolongées

← Syndrome mononucléosique

← Atteintes gastro-intestinales

← Atteintes du tractus respiratoire



← Parfois sévère

Hépatite aiguë ← fulminante (rare)

Insuffisance hépatique

Thrombopénie

Syndrome hémophagocytaire

← Primo-infection de l'adulte : très rare mais grave

Syndrome mononucléosique

Hépatite fulminante

← Primo-infection de l'immunodéprimé

Peut être fatale

👉 **HHV-6 A** ← primo-infections mal caractérisées

Tropisme neuro-méningé : immunocompétent

Virus neuro-invasif

Détecté chez 32 à 85% des sujets

Variant B 3 fois plus fréquent que variant A

A plus neurotrope que B

*** Infection congénitale**

- ☑ Souvent asymptomatique (Ac maternels)
- ☑ Retard psychomoteur

*** Infections néonatales**

- ☑ Convulsions (< 1 mois)

*** Primo-infection et convulsions**

- ☑ Survient entre 9 mois et 5 ans
- ☑ Forte prédisposition génétique (**chromosomes 8 et 19**)
- ☑ 2 - 5% USA et Europe du Nord - 6 - 9% Japon
- ☑ Convulsions atypiques : partielles, prolongées et répétées
- ☑ LCR normal - présence d'ADN HHV-6

★ **Convulsions récurrentes**

★ **Méningites - encéphalites**

☑ Méningite au cours de la primo-infection

☑ Encéphalite aiguë de la primo-infection

hypoperfusion du SNC

ANE : acute necrotizing encephalopathy

☑ Encéphalite chronique : convulsions épileptiformes

★ **Encéphalomyélites**

★ **Réactivation et épilepsie du lobe temporal (TLE)**

★ **Cofacteur du virus JC dans la LEMP**

colocalisation dans les mêmes oligodendrocytes

★ **Rôle dans la SEP?** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 7440-7444.*

Pouvoir pathogène : infection des immunodéprimés

∞ Virus opportuniste réactivations d'HHV-6B

∞ Patients séropositifs pour le VIH :

rétinites

encéphalites

pneumonies

dans de nombreux cas, réactivations virales sans signes associés

∞ Transplantation possibilité de transmettre le virus par le greffon (réinfection)

Grefe de moelle osseuse ou de cellules souches

Par ordre de fréquence :

- ✗ Encéphalite - encéphalopathie +++
- ✗ Pneumonie +++
- ✗ Retard ou absence de prise de greffe (granulocytes et plaquettes)
- ✗ Plus rarement : fièvre, rash cutané
- ✗ Dommages endothéliaux microangiopathie thrombotique
- ✗ Suppression médullaire
- ✗ Retard à la prise de greffe
- ✗ Réaction du greffon contre l'hôte

Réactivation précoce : 1 mois (2 mois pour le CMV)

Variant A fréquent

Si primo-infection : symptômes sévères

**Dans notre expérience, chez des patients
suivis 6 mois post-transplantation :**

← Leucopénie

← Thrombocytopénie

← Asthénie

← Diarrhée

J. Virol. Methods, 2006, 134, 41-47

Transplantation d'organe solide

Moins fréquent que greffe de MO

Population souvent plus âgée (adultes +++)

Même manifestations cliniques

- ✗ Fièvre et rash cutané +++
- ✗ Encéphalite - encéphalopathie ++
- ✗ Hépatite (transplantation hépatique)
- ✗ Dysfonction ou rejet du greffon (transplantation rénale)
- ✗ Suppression médullaire
- ✗ Pneumonie (transplantation rénale)

HHV-6 réactive avant CMV

Immunosuppression due à HHV-6 infections fongiques

Dans notre expérience :

← chez 20 transplantés de rein suivis sur 6 mois, 8 ont réactivé

☑ 2 leucopénies

☑ 1 rejet aigu

☑ 5 asymptomatiques

← chez 4 transplantés cardiaques : 100% des réactivation

☑ 1 neutropénie

☑ 1 rash

← Mais traitement par ganciclovir pour CMV

J. Virol. Methods, 2006, 132, 77-84

Lymphome de Hodgkin (LH)

Prolifération maligne ganglionnaire

c/ de Hodgkin et de Reed-Sternberg

☞ LH classique (4 sous-types) :

← riche en lymphocytes (type 1)

← scléro-nodulaire (type 2)

← à cellularité mixte (type 3)

← à déplétion lymphocytaire (type 4)

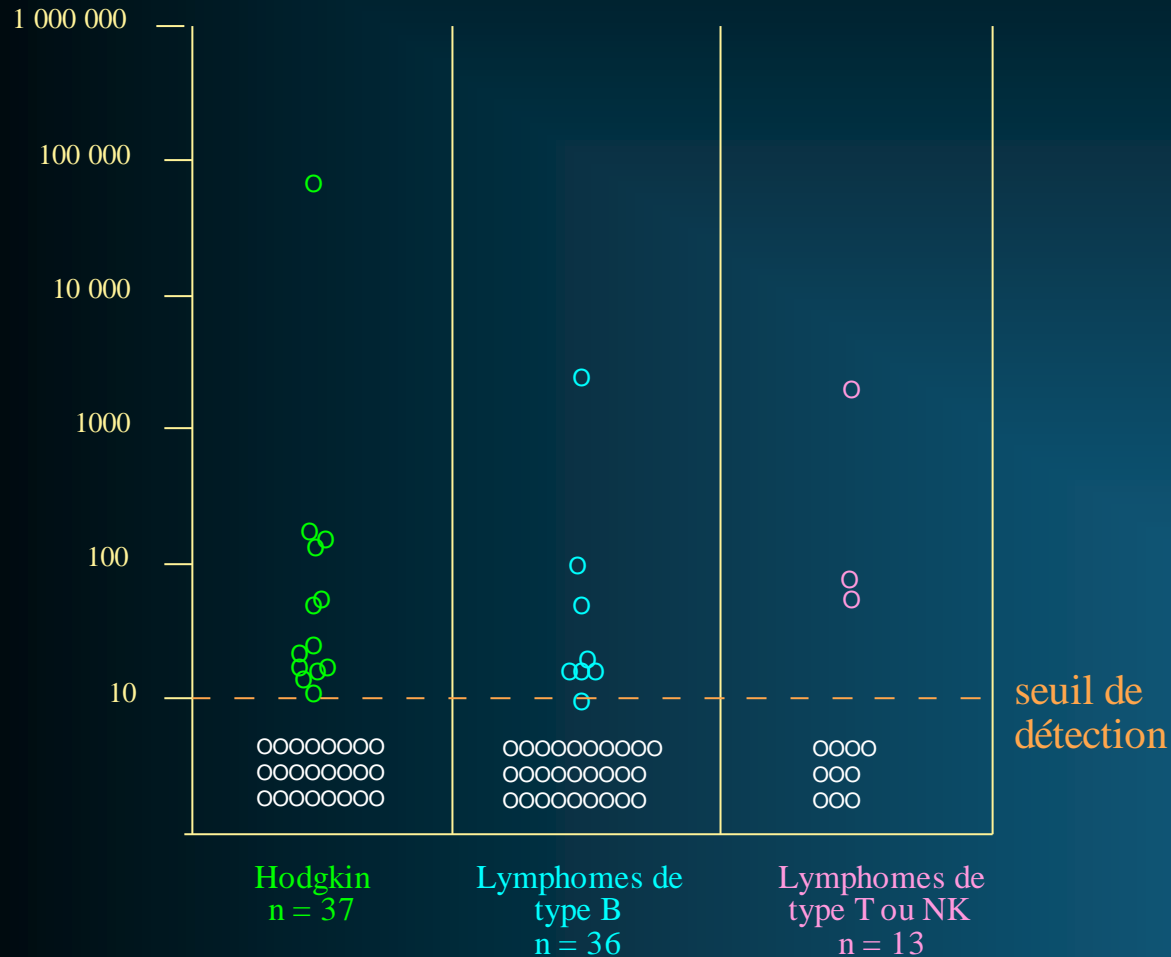
☞ LH à prédominance lymphocytaire

← cellules lymphocytaires et histiocytaires

QuickTime™ et un décompresseur GIF sont requis pour visualiser cette image.

Cellule de Reed-Sternberg

HHV-6 :
Nombre de copies/ μg d'ADN



J. Clin. Microbiology., 2002, 40, 2445-2451

Quantification (qPCR) sur adénopathies : 86 patients

HHV-6 + : 68/86 (79,1%)

← 83,6% scléronodulaire

← variant B : 63/68 (92,6%)

EBV + : 53/86 (61,6%)

← 80% cellularité mixte

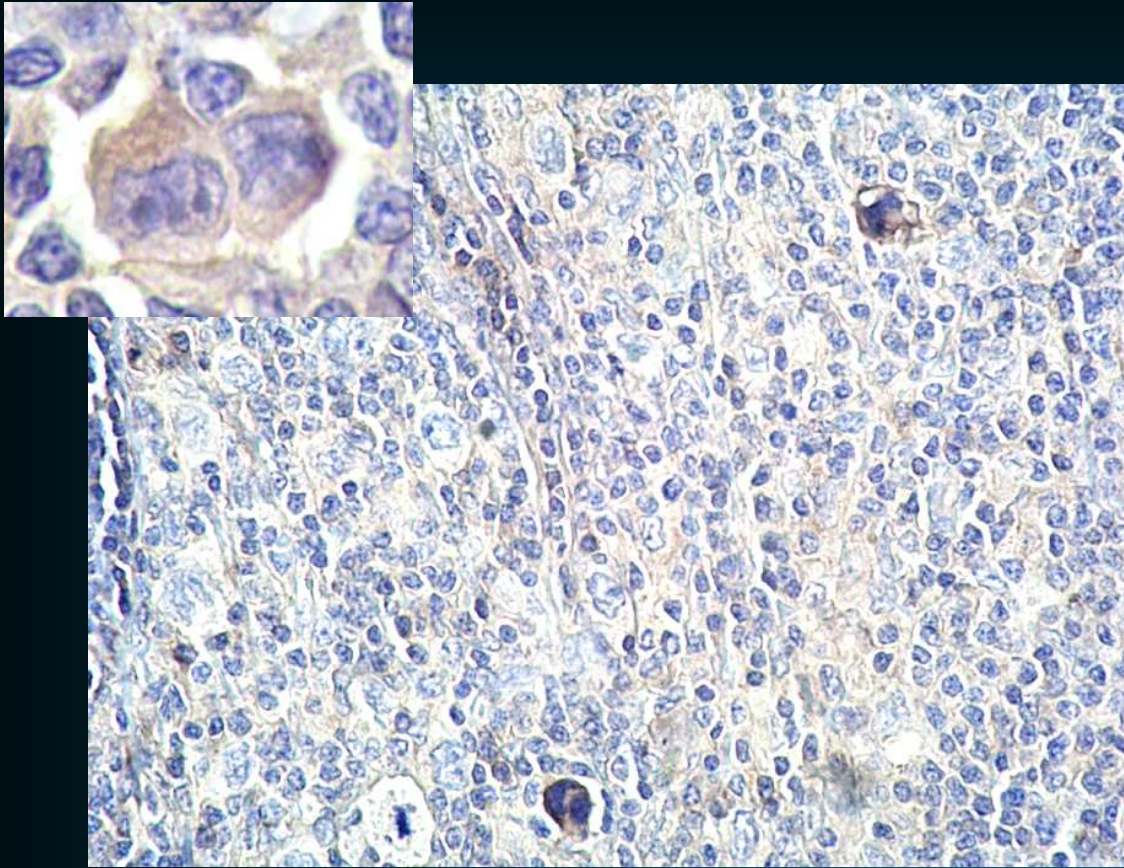
47,7% biopsies positives pour les 2 virus

HHV-6 +

patients + jeunes

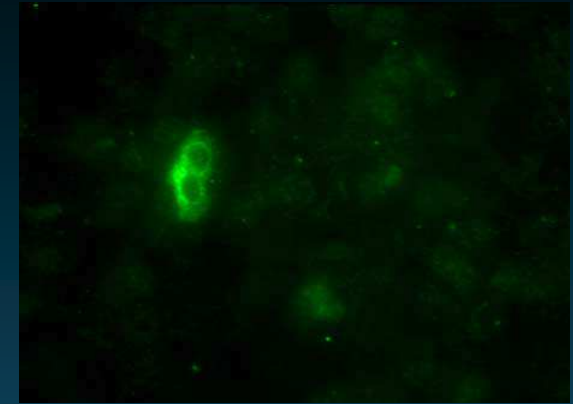
LH + chimiosensible

J. Med. Virol., 2007, 79, 1349-1356

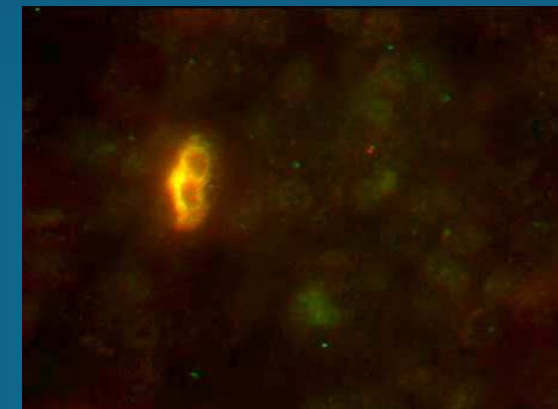
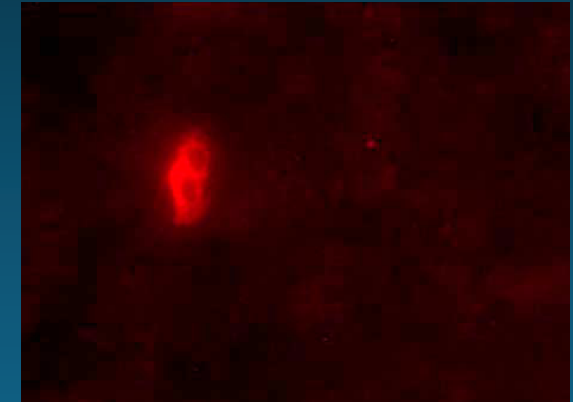


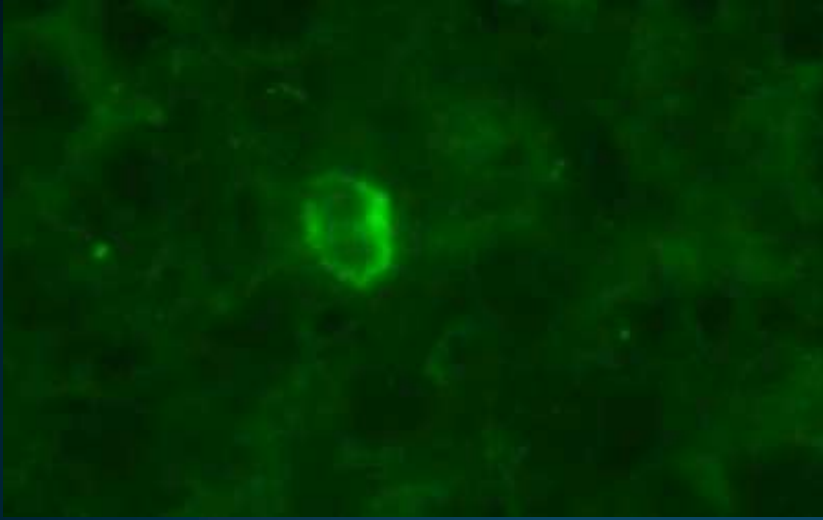
Marquage par l'Ac anti-DR7B

Marquage par
l'Ac anti-
DR7B

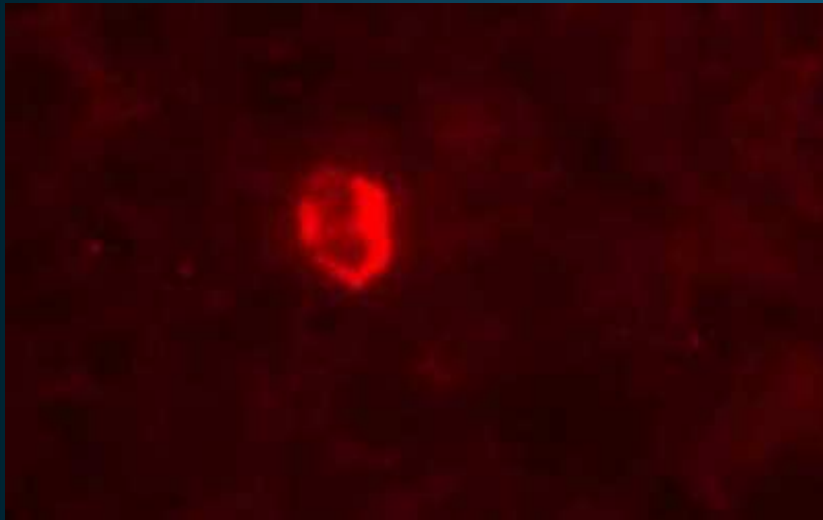


Marquage par
l'Ac anti-CD30
(c/ RS)

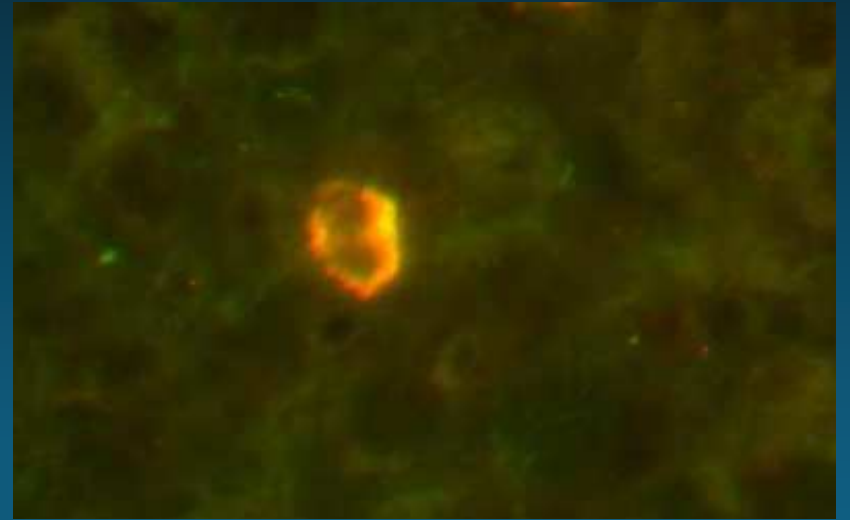




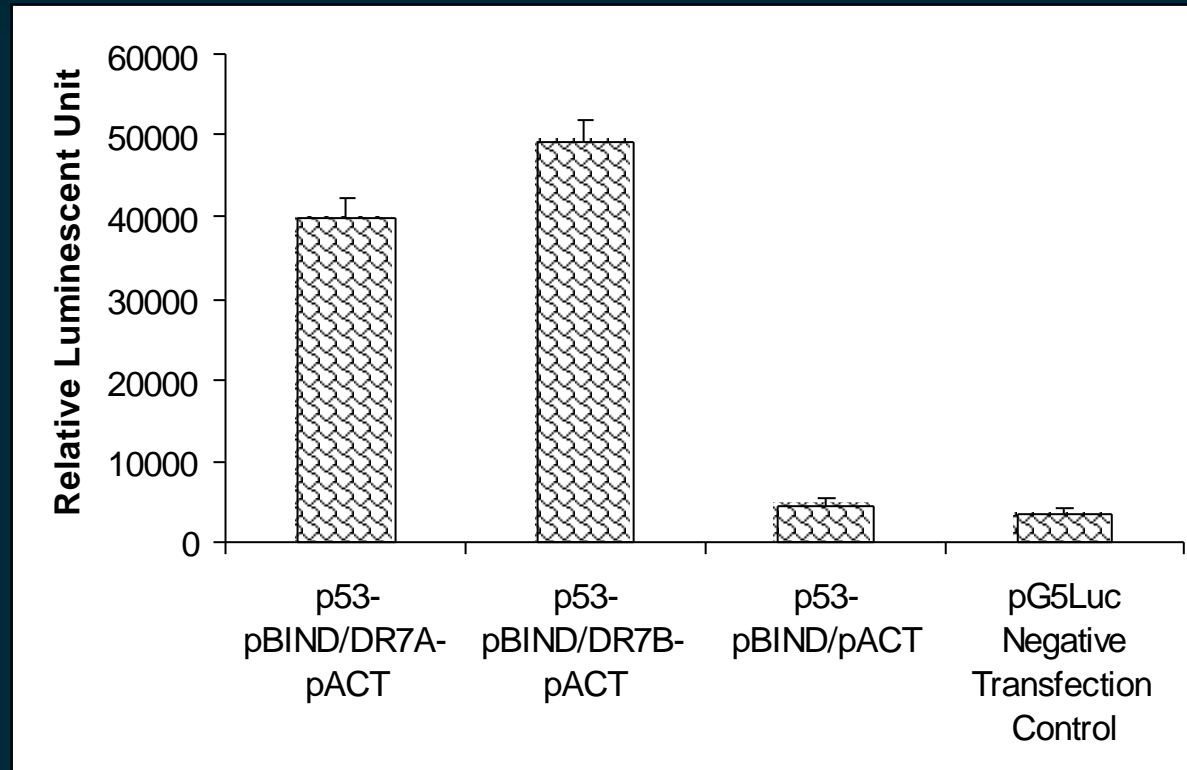
Marquage par l'Ac anti-DR7B (HHV-6)



Marquage par l'Ac anti-LMP1 (EBV)

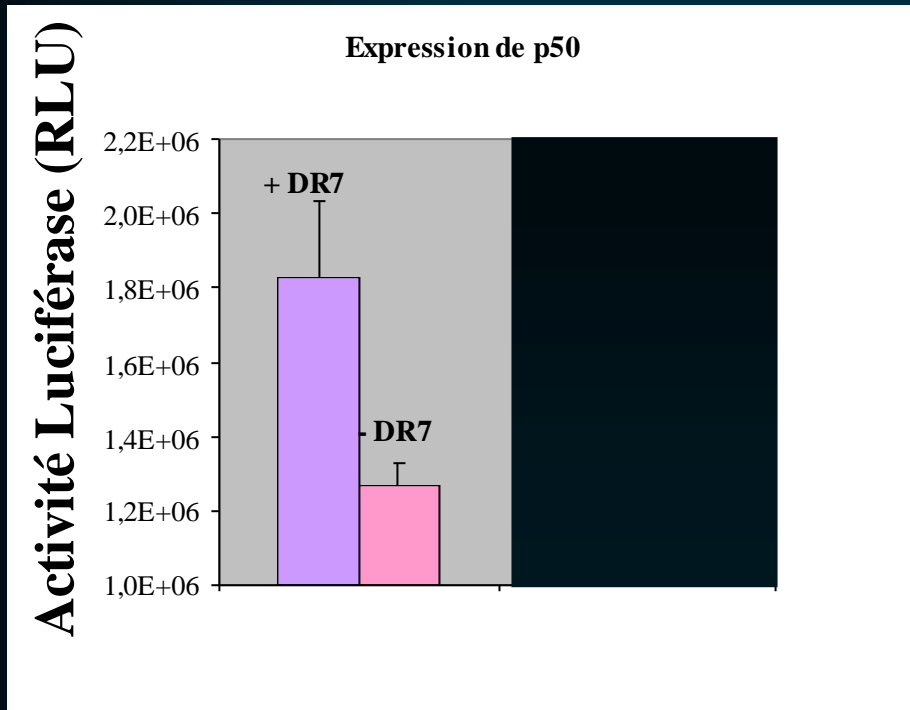


DR7B et p53

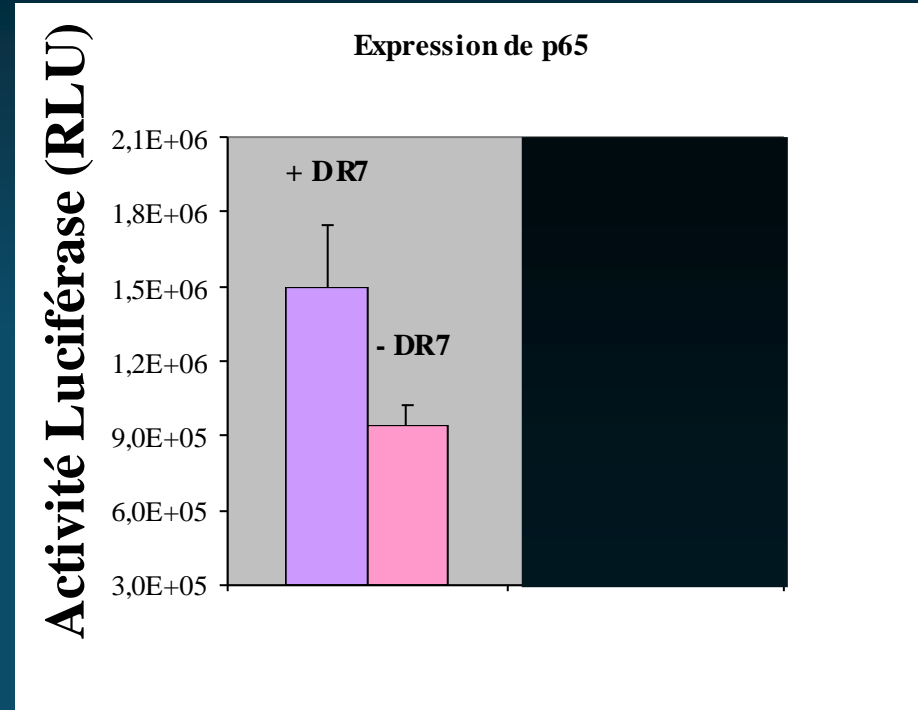


⇒ DRA et DR7B se lient à la p53 : mise en évidence par technique de double hybride

NFκB et DR7 : Expression de p50 et p65

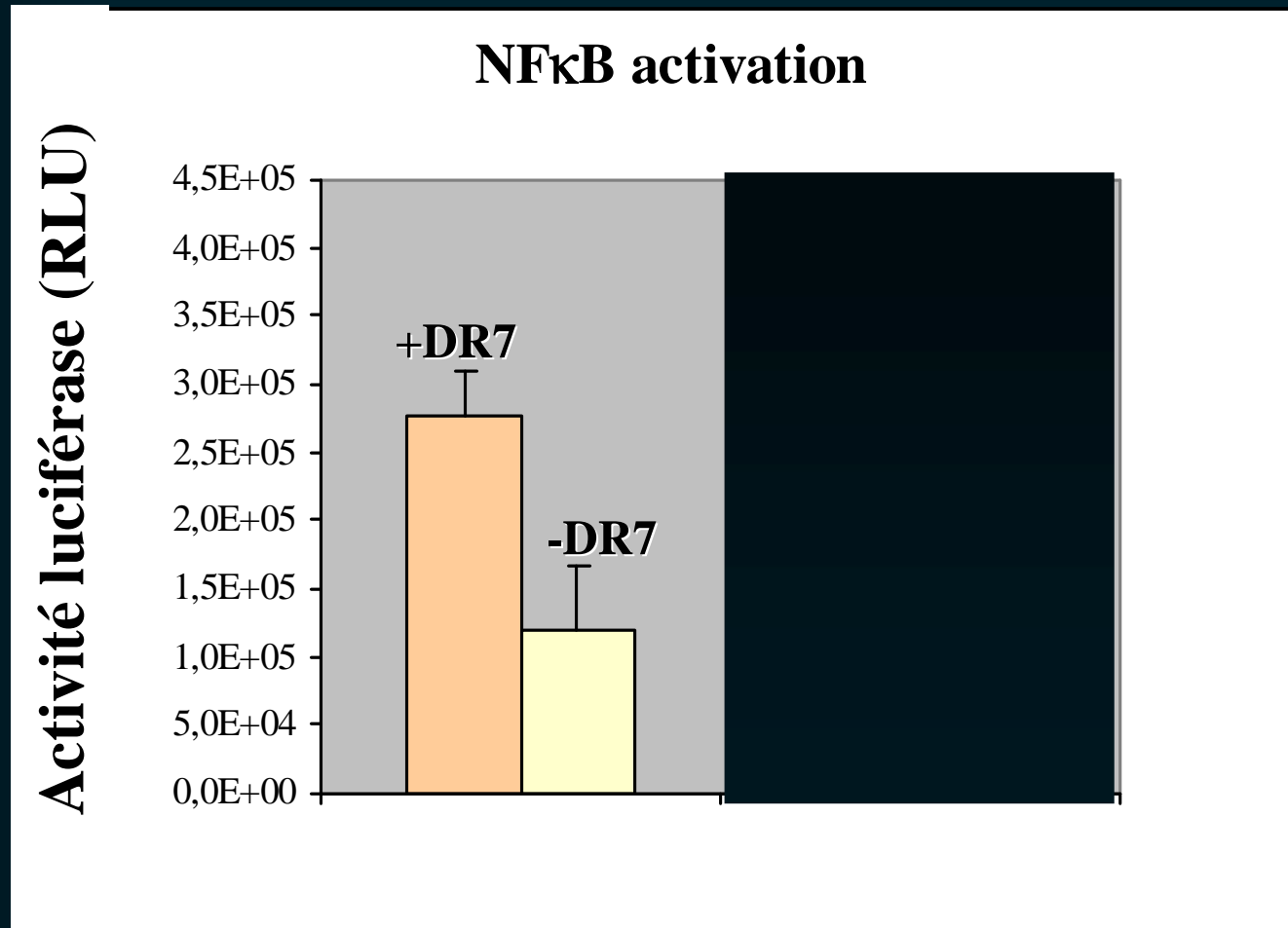


➔ Augmentation ARNm p50
44% avec DR7



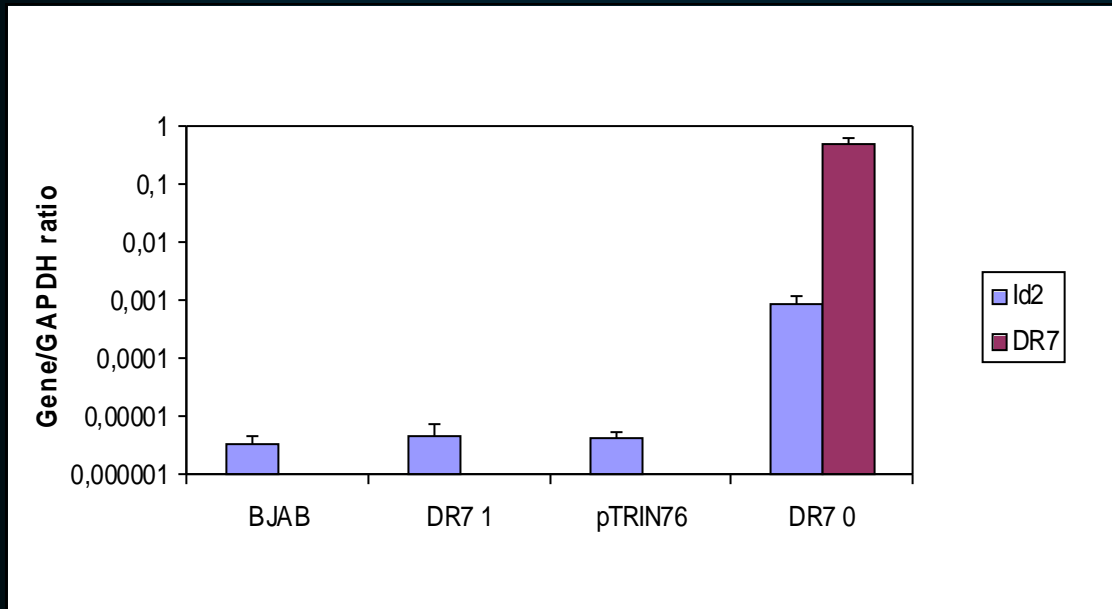
➔ Augmentation ARNm p65
58,2% avec DR7

NFkB et DR7 : activation de NFkB



Augmentation de plus de **130%** de l'activité NFkB avec expression DR7

Etude de l'expression de Id2



Id2 surexprimé au niveau transcriptionnel en présence de DR7

Id2



GAPDH



Id2 surexprimé au niveau traductionnel en présence de DR7

Intégration

Initialement démontré chez 3 patients :

2 lymphomes

1 SEP

Chromosome 17

Luppi, J. Med. Virol., 1993

**Par la suite, divers cas au cours de lymphoproliférations
chromosomes 1, 13, 22 mais toujours dans les télomères**

Génome entier

Seul herpèsvirus capable de s'intégrer

↳ Toujours à l'extrémité
des chromosomes :

1q44

17p13.3

18q23

22q13.3

↳ Dans les répétitions
TTAGGG des télomères

↳ Pas d'épisomes

↳ Peut réactiver

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Conséquences de l'intégration

↳ Transmission congénitale

- ☑ mise en évidence dans plusieurs familles

↳ Toutes les cellules sont alors concernées

- ☑ mise en évidence dans les follicules pileux

- ☑ problèmes d'interprétation des résultats d'analyse !

 - > 6 log dans le sang total

 - trouvé dans le sérum (c/ lysées)

 - le LCR ...

↳ Toute charge virale élevée doit faire pressentir une intégration

surtout si elle persiste

↳ Actuellement pas de lien avec une pathologie

trop récent

DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms **Ou** **syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse**

Rash

Œdème facial

Fièvre

Lymphadénopathies

Leucocytose avec éosinophilie



Développement de manifestations viscérales

↓ **hépatite**

↓ **encéphalite**

↓ **pneumonie**

↓ **syndrome hémophagocytaire**

↓ **syndrome de défaillance multiviscérale**

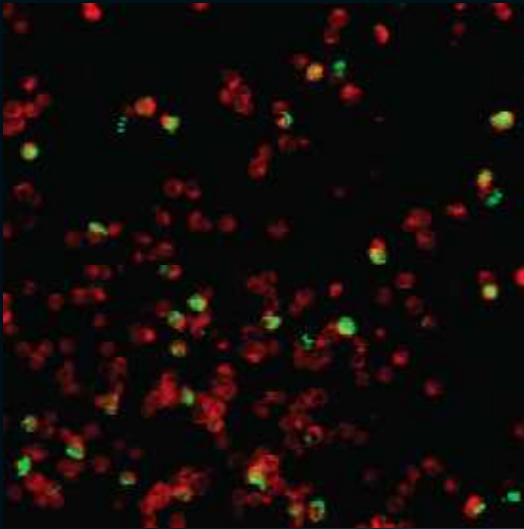
QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Association aux Herpèsvirus et surtout à HHV-6

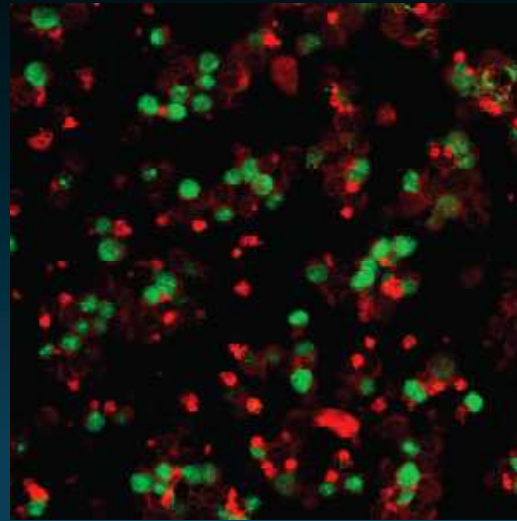
- ← **Similitude tableau clinico-biologique du DRESS et infection à HHV-6**
- ← **Virémie à HHV-6**
- ← **Virus au niveau des atteintes viscérales**
- ← **Réponse lymphocytaire T contre les Ag viraux** (profil du répertoire T proche de celui observé dans les infections à EBV)
- ← **Possible action immunomodulatrice des médicaments associés au DRESS favorisant la réactivation virale**
- ← **Action directe de médicaments inducteurs du DRESS sur la réplication virale *in vitro***
- ← **Rôle aggravant de l'amoxicilline à la phase initiale du DRESS comme au cours de la MNI**



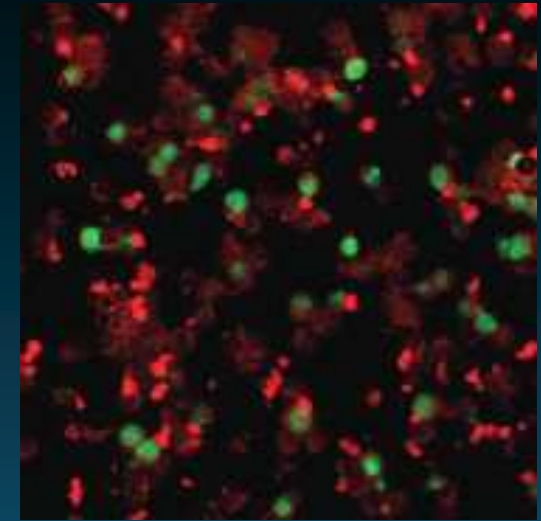
Traitements à adapter à cette pathologie



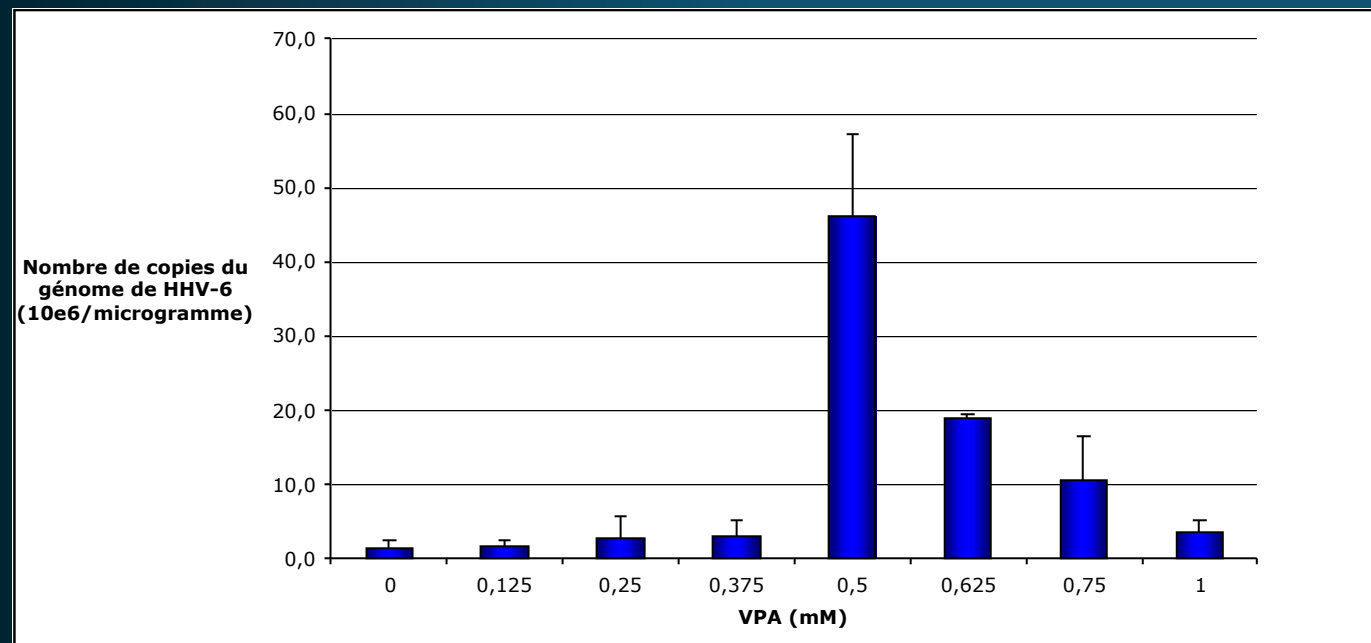
Cellules infectées



Cellules infectées
+ VPA 0,5 mM



Cellules infectées
+ VPA 1 mM



Traitement des infections à HHV-6

Ganciclovir et Aciclovir

Activité in vitro

Ganciclovir > Aciclovir

Les variants A et B ont la même sensibilité à ces produits

Activité in vivo

Pas d'essai conduit *in vivo*

Cymévan actif sur des encéphalites

 inactif sur des formes fulminantes

 efficace en prophylaxie (pas aciclovir)

 administration préemptive

Problèmes du ganciclovir

Administration IV valganciclovir

Effets secondaires dose-dépendants surtout neutropénie et thrombopénie

Foscarnet

Activité in vitro

Excellente

Cytotoxicité basse

Activité in vivo

Administration IV

Néphrotoxicité dose-dépendante réversible fréquente

(Val)Ganciclovir préféré surtout en prophylaxie

Efficacité variable dans le traitement d'encéphalites

Cidofovir

Forte activité *in vitro* ☑ le + efficace

***In vivo* :**

Risque +++ néphrotoxicité ☑ seconde ligne

Dans notre expérience (encéphalomyélite chez patiente immunocompétente)

☑ moins bonne efficacité sur la réplication virale et les symptômes neurologiques

Emerg. Infect. Dis., 2004, 10, 729-731

En conclusion...

Difficulté au diagnostic des infections à HHV-6

Difficulté d'imputer un rôle pathogène à ce
virus très répandu et pourtant...

