

HHV6 : le point de vue du transplanteur hépatique

Faouzi Saliba

Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Les β -herpèsvirus sont certainement les plus préoccupants en matière d'infection après transplantation hépatique et, parmi eux, le CMV et le HHV6 (son variant B dans 95 % des cas).

L'incidence de la maladie à CMV est comprise entre 15 et 40 % chez les greffés hépatiques et une analyse de notre expérience sur près de 800 transplantations a montré que la survie à 5 ans des patients R-D- était significativement supérieure aux patients R+, quelque soit le statut CMV du donneur. La différence de survie entre les groupes étant rapportée à la survenue de décès par infections opportunistes.

L'incidence du HHV6 est comprise entre 30 % et 55 %, en l'absence de prophylaxie antivirale avec un délai de survenue compris entre 2 et 4 semaines.

Diagnostic post transplantation

La réactivation du virus, et plus rarement la primo-infection après transplantation hépatique, est asymptomatique dans la très grande majorité des cas. Les manifestations cliniques comprennent une fièvre inexplicée, des troubles neurologiques (qui sont présents dans 15 % à 25 % des cas après transplantation hépatique et très souvent rapportés au traitement immunosuppresseur), plus rarement une hépatite (dans notre expérience : 2 cas documentés sur 500 transplantés, dans un contexte de fièvre au long cours et en l'absence de prophylaxie antivirale) ou une pneumonie.

Au cours d'une étude prospective chez 40 patients, des IgG anti-HHV6 ont été retrouvés chez 45 % des patients et des IgG anti-HHV7 chez 58 % des patients ; à 4 semaines post greffe, les IgM ont été retrouvés chez, respectivement, 35 % et 0 % des patients.^[1] Les deux sérologies ont été positives chez 43 % des patients (17/40 patients). L'ADN HHV6 a été retrouvé chez 38 % des patients et les ADN HHV6 et HHV7 ont été retrouvés ensemble chez 18 % des patients. Le pic de détection de l'ADN HHV6 est apparu à 2 semaines et il n'y a pas eu de pic d'ADN HHV7 sur les deux mois.

Dans une autre étude prospective (en l'absence de prophylaxie antivirale), l'ADN CMV a été retrouvé chez 70 % des patients, l'ADN HHV6 chez 33 % d'entre eux et l'ADN HHV7 chez 42 % des patients.^[2] Il y a eu une association statistiquement significative entre les taux élevés des 3 virus et le statut CMV R-D+ ($p < 0,001$).

Une étude canadienne portant sur 88 patients a montré que parmi les patients ayant une infection à HHV6, 79 % d'entre eux avaient une infection à CMV associée et 31 % une maladie à CMV associée, tandis que parmi les patients n'ayant pas d'ADN HHV6, ces taux étaient respectivement de 45 % et 10 %.^[3] Le pic de charge virale CMV était très significativement plus élevé en cas d'infection HHV6 associée.

Enfin, une infection à HHV6 et HHV7 a été retrouvée chez, respectivement, 10 et 9 des 12/34 patients présentant une maladie à CMV.^[4] Ainsi, le HHV6 est souvent retrouvé associé aux deux autres virus HHV7 et CMV.

Impact clinique après transplantation

En cas de transplantation avec un donneur familial, l'ADN HHV6 est retrouvé chez 49 % des patients dans un délai de 2 à 4 semaines post greffe ; seule la fièvre inexplicée a été corrélée à HHV6 ($p < 0,01$).^[5] Les complications neurologiques ont été recherchées chez des patients ne recevant pas de prophylaxie antivirale : 26 % des patients ayant eu une virémie ont présenté des troubles neuropsychiatriques ($p = \text{NS}$).^[6] Le HHV6 est apparu comme un facteur prédictif d'infection fongique invasive ($p = 0,009$) et il a eu tendance à entraîner une mortalité plus élevée

(p = NS).

Enfin, parmi 200 patients ne recevant pas de prophylaxie, 28 % d'entre eux ont eu une charge virale HHV6 supérieure à 2 log (n = 56) mais seulement 1% (n = 2) des patients a eu une infection symptomatique.^[7] Une analyse multifactorielle a fait apparaître une association entre l'infection par HHV6 et la maladie à CMV (RR = 3,59) et les infections opportunistes (RR = 3,68).

Rejet aigu et récurrence de l'hépatite C

Les résultats des différentes études sont discordants : certains auteurs ont noté une corrélation entre HHV6 et rejet aigu,^[4,7,8] tandis que d'autres ne la retrouvent pas.^[6,9]

Chez 66 patients transplantés pour cirrhose post hépatite C, une corrélation a été retrouvée entre l'infection HCV, la charge virale C et la récurrence histologique, mais il n'y a pas eu de corrélation avec le CMV ou le HHV6. En revanche, le score de fibrose a été significativement plus élevé chez les patients ayant une infection à CMV ou HHV6.^[10] L'élévation du score de fibrose en cas d'infection par HHV6 a été confirmée par d'autres auteurs.^[11,12]

Options thérapeutiques

Sur le plan thérapeutique, quatre antiviraux ont été testés.^[13,14] Le ganciclovir entraîne une réduction importante de la charge virale du HHV6, du HHV7 et du CMV en deux semaines.^[2] Chez des patients R-D+ ayant reçu une prophylaxie par ganciclovir IV ou orale, il n'y a eu que 12,9 % d'infection à HHV6 *versus* 30,8 % chez les patients R+ n'ayant pas reçu de prophylaxie.^[7]

Conclusion

L'infection à HHV6 survient dans 30 à 55 % des cas en l'absence de prophylaxie antivirale ; ses formes isolées symptomatiques sont très rares. Son délai de survenue est précoce. La fièvre, la présence de troubles neurologiques et rarement une hépatite, en l'absence d'autres causes doivent inciter à rechercher HHV6.

Il existe une corrélation étroite entre les 3 virus HHV6, HHV7 et CMV ; le HHV6 apparaît comme un facteur de risque de maladie sévère à CMV, d'infections opportunistes et de sévérité de la récurrence virale C. Enfin, le ganciclovir semble efficace en traitement et en prophylaxie contre le HHV6.

Références

1. Ihira M, Yoshikawa T, Suzuki K, et al. Correlation between human herpesvirus 6 and 7 infections after living related liver transplantation. *Microbiol Immunol* 2001; 45: 225-32
2. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183: 179-84
3. Humar A, Malkan G, Moussa G, et al. Human herpesvirus-6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2000; 181: 1450-3
4. Lautenschlager I, Lappalainen M, Linnavuori K, et al. CMV infection is usually associated with concurrent HHV-6 and HHV-7 antigenemia in liver transplant patients. *J Clin Virol* 2002; 25 (Suppl 2): S57-61
5. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al. Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation. *J Med Virol* 2000; 62: 52-9
6. Rogers J, Rohal S, Carrigan DR, et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 2566-73
7. Humar A, Kumar D, Caliendo AM, et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 599-604
8. Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP, et al. Human herpesviruses 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol* 1999; 59: 496-501

9. Herbein G, Strasswimmer J, Altieri M, et al. Longitudinal study of human herpesvirus 6 infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 171-3
10. Humar A, Kumar D, Raboud J, et al. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 461-6
11. Singh N, Husain S, Carrigan DR, et al. Impact of human herpesvirus-6 on the frequency and severity of recurrent hepatitis C virus hepatitis in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16: 92-6
12. Razonable RR, Burak KW, Van Crujisen H, et al. The pathogenesis of hepatitis C virus is influenced by cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 92-6
13. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 2001; 11: 381-95
14. Manichanh C, Grenot P, Gautheret-Dejean A, et al. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antiviral compounds by flow cytometry analysis. *Cytometry* 2000; 40: 135-40