

HHV6 et greffe de moelle osseuse

Noël Milpied

Hôtel-Dieu, Nantes

La séquence complète du HHV6, découvert en 1986,^[1] a été décrite en 1995. Ce virus a pour cible les lymphocytes T-CD4, les cellules mononucléées du sang et de la salive, le foie, la rate, le poumon, la moelle osseuse et la peau. Sa prévalence chez l'adulte est supérieure à 90 %.

Chez le sujet immunocompétent, ce virus est responsable de l'exanthème subit ainsi que de convulsions fébriles, de la maladie de Rosai Dorfman (histiocytose post sinusienne des enfants et adolescents) et de la maladie de Kikuchi-Fujimoto.

Impact clinique

De nombreuses pathologies ont été associées au HHV6 en cas de greffe de moelle osseuse.

Ce virus est l'une des causes possibles de fièvre chez le greffé de moelle. Le HHV6 est également impliqué dans un certain nombre d'éruptions : une virémie a été mise en évidence chez 9 patients parmi 15 allogreffés ayant eu une éruption cutanée précoce (< 30 jours) ($p = 0,008$) ; le virus a été mis en évidence dans la peau de 4 autres patients. En revanche, il n'a pas été retrouvé en cas d'éruption après 30 jours.^[2] La corrélation entre rash cutané avant 30 jours et virémie précoce a été confirmée par d'autres auteurs.^[3]

Les techniques virologiques ont permis d'affirmer la responsabilité du HHV6 dans la survenue d'un certain nombre de pneumopathies interstitielles.^[4,5]

Le rôle du virus dans les insuffisances médullaires et les retards de prise de greffe a également été prouvé *in vivo* et *in vitro* : la contamination *in vitro* de cultures cellulaires médullaires par le HHV6b est responsable d'un ralentissement de la croissance des éléments précurseurs granulomonocytaire, érythrocytaire, ou plus précoces témoignant d'une action directe du virus sur ces cellules.^[6] Le virus a été retrouvé chez des patients ayant une insuffisance médullaire idiopathique sans autre cause décelable.^[7]

De nombreux auteurs ont signalé le rôle du HHV6 dans la survenue d'encéphalites. En 1999, une équipe suédoise a retrouvé l'ADN viral dans le LCR chez des patients ayant des signes d'atteinte du système nerveux central ($p < 0,001$).^[8] Le virus n'a jamais été retrouvé lorsqu'une autre cause semblait responsable des symptômes. En revanche, il a été identifié chez plusieurs patients n'ayant aucune cause décelable.

Il a été décrit un cas de SHU, complication qui pose un certain nombre de problèmes après la greffe de moelle^[9] et une aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte. Après les autogreffes, on retrouve très fréquemment du virus dans le sang (79 % des cas) et relativement peu souvent dans les biopsies (48 %), tandis qu'après les allogreffes, le virus est retrouvé presque aussi souvent dans le sang du receveur que dans les biopsies de peau ou de tube digestif (respectivement 76 % et 71 %).^[10] En outre, Appleton *et al.* ont montré qu'il existait une corrélation entre la sévérité de la réaction du greffon contre l'hôte et la présence de virus dans la peau et le tube digestif.^[11] Cependant, il n'est pas encore possible de dire si la présence du virus en quantité est un facteur de gravité de la réaction du greffon contre l'hôte ou sa conséquence.

Physiopathologie

L'événement HHV6 est relativement précoce, apparaissant en moyenne trois semaines après la greffe, mais avant l'apparition du CMV (8 semaines) et de l'EBV.^[11]

Imbert a entrepris une étude longitudinale auprès de 92 patients consécutifs (28 allogreffés et 64 autogreffés) ayant bénéficié d'une greffe de moelle dans notre unité.^[12] Une recherche sérologique a été réalisée chez tous les patients avant la greffe et le virus a été recherché par PCR deux fois par

mois pendant au moins 100 jours post greffe. L'incidence de réactivation du HHV6 a été comparable dans les deux groupes (43 % *versus* 42 %) ; l'infection a débuté 9 jours après la greffe chez les patients allogreffés et 21 jours après chez les patients autogreffés ($p = 0,04$) ; la durée de la PCR positive a été comparable dans les deux groupes (57 jours *versus* 41 jours ; $p = \text{NS}$). Aucune corrélation clinico-biologique n'a pu être établie avec les rashes ou les pneumopathies interstitielles, mais un retard à la prise de greffe a été observé chez les patients qui avaient été infectés avant la sortie de l'aplasie.

Le virus a été retrouvé chez 15 patients présentant une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et chez 13 patients n'en présentant pas ($p = \text{NS}$). Cependant, le virus a été retrouvé dans le sang de 5 patients sur 6 ayant eu une GVH de grade III ou IV. Les délais de détection du HHV6 par rapport à la GVH ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre HHV6 et GVH.

Aucun facteur prédictif d'infection n'a été retrouvé et les seuls facteurs prédictifs de maladie ont été une thrombopénie, une anémie, ainsi qu'une fièvre d'origine indéterminée. Le risque est apparu plus élevé avec un greffon d'origine médullaire, par rapport à un greffon d'origine périphérique mais la majorité des patients allogreffés avaient reçu de la moelle contrairement à la majorité des patients autogreffés qui avaient reçu des cellules souches périphériques. La présence de HHV6 dans le plasma a été associée plus fréquemment à une thrombopénie (avec ou sans fièvre).

Une étude récente avec mesure de la charge virale a confirmé les données connues de fréquence, d'association de l'HHV6 avec différents événements.^[12,13] Toutefois, elle a pu associer une charge virale « seuil » (10^3 EqCopies/ 10^6 cellules [PBMC]) à la survenue de certains symptômes (fièvre, éruption cutanée, pneumopathie, myélosuppression). Les patients ayant une neutropénie prolongée (> 20 jours) avaient une charge virale supérieure à celle des patients ayant une neutropénie courte ($p < 0,002$). Par ailleurs, la charge virale a été plus élevée en cas de réaction du greffon contre l'hôte de grade III ou IV par rapport aux réactions de grade I ou II ($p = 0,009$).

Options thérapeutiques

Il existe encore peu de données concernant le traitement du HHV6. De Clerq et al. ont testé la sensibilité de plusieurs virus à un certain nombre d'antiviraux.^[14] Toutefois, dans une analyse clinique, Wang *et al.* a montré que l'administration d'aciclovir ou de valaciclovir à fortes doses pour la prévention de la maladie à CMV permettait de diminuer la fréquence du HHV6 chez les patients ($p = 0,01$).^[15] Parmi les patients ayant développé des encéphalites, un patient sur 4 a été guéri après administration de ganciclovir et 3 patients sur 3 après administration de foscavir. Il est donc impossible de conclure à partir de ces cas isolés.^[15] Dans une autre étude, le ganciclovir administré à titre prophylactique semble efficace contre la réactivation du HHV6 ($p < 0,001$) ; l'administration de ganciclovir ou de foscavir a été également efficace pour le traitement de plusieurs cas d'encéphalite.^[16]

Conclusion

En conclusion, l'infection par HHV6 s'avère globalement fréquente, avec peut-être une plus grande gravité en cas de greffe de moelle. Elle survient précocement après la greffe de moelle ; elle est davantage associée à la survenue d'encéphalites, de pneumopathie, de myélosuppression et d'éruption cutanée. Elle est associée à une GVH grave et pose le problème de l'intérêt d'un traitement préemptif qui pourrait être fondé sur la détermination de seuils de charge virale.

Références

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986 ; 234(4776) : 596-601.
2. Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, et al. Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 ; 28(1) : 77-81.
3. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis*. 2002 ; 185(7) : 847-53.
4. Cone RW, Hackman RC, Huang ML, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1993 ; 329(3) : 156-61.
5. Carrigan DR, Drobyski WR, Russler SK, et al. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet*. 1991 ; 338(8760) : 147-9.
6. Carrigan DR, Knox KK. Bone marrow suppression by human herpesvirus-6: comparison of the A and B variants of the virus. *Blood*. 1995 ; 86(2) : 835-6.
7. Carrigan DR, Knox KK. Human herpesvirus 6 (HHV-6) isolation from bone marrow: HHV-6-associated bone marrow suppression in bone marrow transplant patients. *Blood*. 1994 ; 84(10) : 3307-10.
8. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, et al. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis*. 1999 ; 28(3) : 562-8.
9. Matsuda Y, Hara J, Miyoshi H, et al. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 919-23
10. Appleton AL, Sviland L, Peiris JS, et al. Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. *Bone Marrow Transplant*. 1995 ; 16(6) : 777-82
11. Maeda Y, Teshima T, Yamada M, et al. Monitoring of human herpesviruses after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1999 ; 105(1) : 295-302.
12. Imbert-Marcille BM, Tang XW, Lepelletier D, et al. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients. *Clin Infect Dis*. 2000 ; 31(4) : 881-6.
13. Boutolleau D, Fernandez C, Andre E, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis*. 2003 ; 187(2) : 179-86.
14. 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(6) : 381-95.
15. Wang FZ, Dahl H, Linde A, et al. Lymphotropic herpesviruses in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996 ; 88(9) : 3615-20.
16. Singh N, Paterson DL. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation* 2000; 69: 2474-9