

## **Le HHV8**

*Céleste Lebbe*

*Hôpital Saint-Louis, Paris*

Le HHV8, découvert en 1994, comporte 2 grands variants (P et M) qui semblent avoir divergé il y a 5 à 20 millions d'années et 5 sous-types qui ont divergé il y a environ cent mille ans. Le sous-type B est retrouvé essentiellement en Afrique et les sous-types A et C en Europe et aux Etats-Unis, ainsi qu'en Afrique.

### ***Physiopathologie***

Le mécanisme d'entrée du virus dans la cellule commence à être mieux connu et fait appel, notamment à deux intégrines ( $\alpha 3\beta 1$  et  $\alpha v\beta 3$ ). Le virus est ensuite décapsidé et reste sous forme épisomale au niveau du noyau. A la faveur d'événements mal connus, le virus peut se réactiver et entrer en phase de réplication lytique.

Le HHV8 a été presque totalement séquencé et des gènes de latence ainsi que des gènes lytiques précoces ou tardifs ont été identifiés. On a également identifié des gènes impliqués dans l'angiogenèse (homologues de MIP ou de l'IL-6), dans l'inhibition de la réponse à l'interféron, ou dans l'inhibition de l'apoptose (vbc1-2 et vFLIP). Pour sa part, l'antigène nucléaire de latence (LANA) est extrêmement important car il est responsable du maintien de l'épisome viral. Il s'agit également d'un modulateur de la transcription cellulaire, capable d'inhiber l'apoptose médiée par p53 ou d'entraîner l'expression d'un certain nombre de protéines (c-myc...).

La cycline virale est un homologue de la cycline D1 mais possède un nombre de substrats plus importants et empêche sa propre dégradation, autorisant l'entrée dans le cycle cellulaire. Le *viral G protein-coupled receptor* (GPCR) est un gène transformant qui induit la synthèse par la cellule de VEGF, lui conférant un pouvoir angiogénique très important. Enfin, l'homologue de l'IL-6 est capable d'induire la prolifération de la lignée B et les protège de l'apoptose ; il entraîne également la synthèse de VEGF par les cellules B et les cellules endothéliales.

### ***Diagnostic***

Le diagnostic d'infection par le HHV8 est possible grâce à la mise en évidence des protéines virales directement dans les tissus cibles. Il est également possible de mettre en évidence des séquences génomiques par PCR classique ou par PCR en temps réel.

Les techniques sérologiques sont encore loin d'être parfaites. Le test de référence est la technique d'immunofluorescence latente en utilisant des lignées cellulaires dérivées de lymphomes des cavités infectées par un virus latent. Les tests « d'immunofluorescence lytique » sont critiqués car assez peu spécifiques. Différents tests ELISA sont à l'étude

### ***Epidémiologie***

Les différentes études épidémiologiques font apparaître une relativement faible prévalence de HHV8 dans les pays occidentaux (2 à 5 % chez les donneurs de sang dans la région parisienne).

Les résultats préliminaires d'une étude nationale montrent que la séroprévalence chez les donneurs d'organes en France est faible (1,11 %) et plus importante (2,69 %) chez les receveurs de greffe de reins avec de fortes disparités régionales (environ 7% en Ile de France). Dans les pays à forte prévalence, comme l'Ouganda, la séroprévalence augmente avec l'âge et atteint 57 % à 13 ans, avant les premiers rapports sexuels.<sup>[1]</sup>

Dans les pays à forte prévalence, la contamination par la salive est prédominante tandis que les rapports sexuels sont le premier mode de transmission en Occident dans les populations à haut risque ; le risque chez les patients homosexuels de transmission augmente de façon quasiment

linéaire avec le nombre de partenaires.<sup>[2]</sup> La transmission par les dérivés sanguins est exceptionnelle dans nos conditions de transfusions (sang de leucocyté).

Dans l'ensemble des études précédentes sur la séroconversion chez les receveurs d'organes, la sérologie n'avait pas été réalisée chez les donneurs. Dans l'étude nationale, nous sommes certains qu'un seul patient parmi 47 greffés de rein a développé une primo-infection (2,1 %).

### **Impact clinique**

La pathologie la plus fréquemment associée au virus est la maladie de Kaposi (MK). Au niveau cutané, le nombre de copies est identique, quelle que soit la population étudiée (européenne et africaine, post greffe ou patients VIH+). Le rôle du HHV8 chez les malades HIV+ est maintenant bien connu : l'infection par HHV8 précède la maladie de Kaposi dont le délai de développement est d'environ 5,6 ans chez les patients HIV.<sup>[3]</sup> Le risque cumulé de développer une MK chez un patient porteur du HHV8 et infecté par le VIH est compris entre 30 % et 50 %, à 8 et 10 ans.<sup>[4]</sup> En France, le risque relatif chez des patients infectés avant la greffe a été estimé à 28,4 % sur de faibles séries.<sup>[5]</sup> Dans l'étude nationale en cours, 113 patients ont été inclus et déjà 9,8 % ont développé une MK, 7 des 11 patients ayant eu une virémie positive.

A ce jour, dans l'étude nationale, 50 patients séronégatifs ont reçu un rein de donneur positif. Avec un suivi moyen de 400 jours, aucun patient n'a développé de MK. Dans une cohorte regroupant 14 patients transplantés hépatiques et 6 « cœur-poumon », 5 patients ont eu une primo-infection HHV8 fébrile et 4 ont développé une MK.

Les autres maladies associées au HHV8 sont la maladie de Castleman multicentrique (prolifération polyclonale sous la dépendance de l'IL-6), le lymphome plasmablastique, un cas publié de leucémie plasmocytaire, une lymphoprolifération germinotrope, et le rare lymphome des cavités ou lymphomes des séreuses.

Le lymphome primitif des séreuses, est caractérisé par la prolifération de grandes cellules, différenciées, n'exprimant pas ou peu de molécules d'adhésion. Elles sont en règle de génotype B. Contrairement au lymphome du VIH, on n'observe pas de réarrangement de *c-myc*. Ces cellules prolifèrent sous la dépendance de l'IL-6, de l'IL-10 et du VEGF.

La plupart des antiviraux disponibles sont efficaces *in vitro* sur le HHV8<sup>[6]</sup> mais n'ont aucun effet sur une maladie de Kaposi déclarée. Néanmoins, ces médicaments pourraient avoir un effet préventif sur son développement.<sup>[7-10]</sup>

### **Références**

1. De Thé, et al. Prevalence of human herpesvirus 8 infection before the acquired immunodeficiency disease syndrome-related epidemic of Kaposi's sarcoma in East Africa. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 1888-9
2. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 948-54
3. Rezza G, Dorrucchi M, Andreoni M, et al. Does HHV-8 have a protective role on the development of HIV encephalopathy? Italian HIV-Seroconversion Study. *Neurology* 1999; 53: 2032-6
4. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998;339:1358-63
5. Barette Stephane, et al. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1452-8
6. Kedes DH, Ganem D, Ameli N, et al. The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) among HIV-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. *JAMA* 1997; 277: 478-81
7. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996; 173: 1477-80
8. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, et al. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS* 1996; 10: 1101-5
9. Costagliola D, Mary-Krause M. Can antiviral agents decrease the occurrence of Kaposi's sarcoma? Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodeficiency Humaine. *Lancet* 1995; 346: 578
10. Martin JN, Osmond DH. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and sexual transmission of cancer risk. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 508-15