

Physiopathologie des infections à herpèsvirus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8)

Henri Agut

Service de Virologie, EA 2387

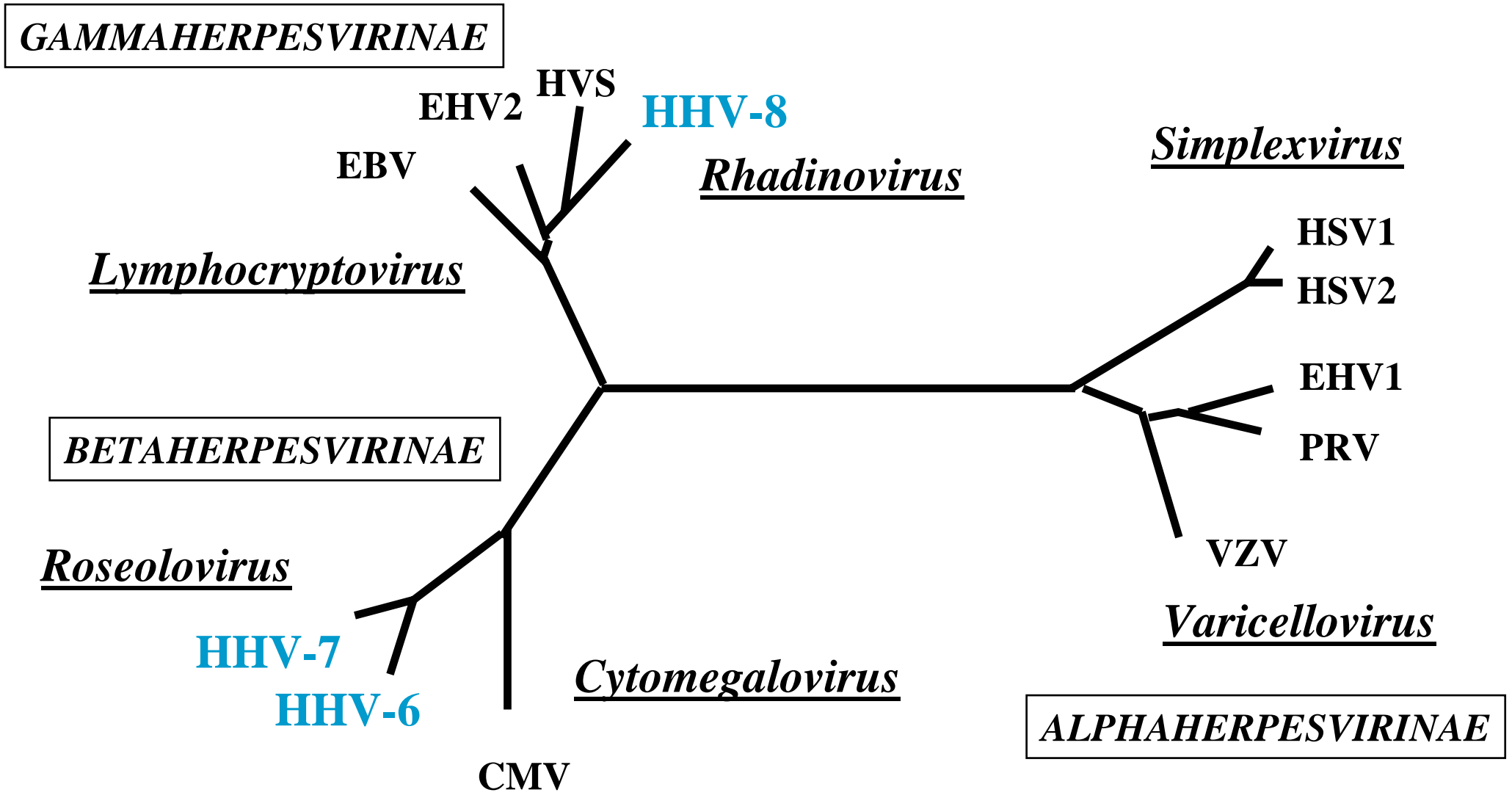
Université Pierre et Marie Curie - Paris 6

CERVI, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

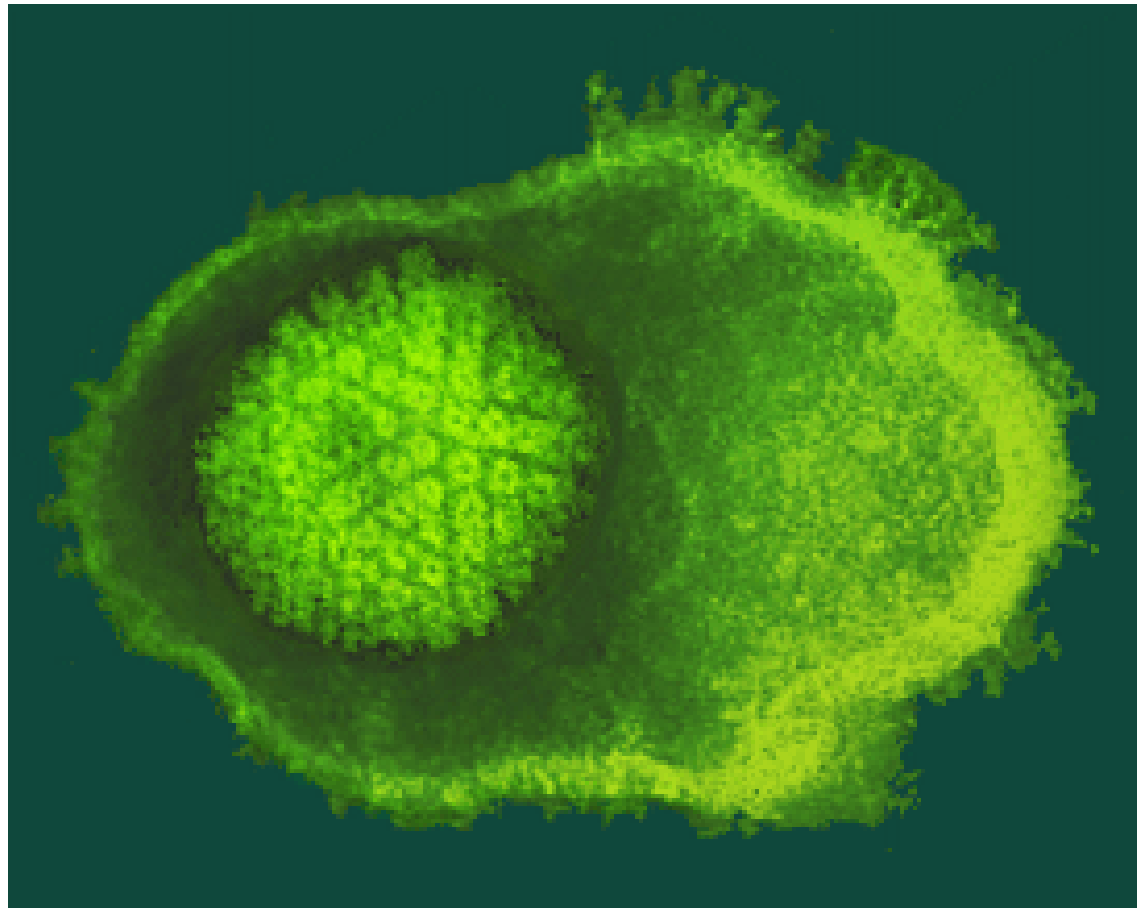
Herpesvirales : un ordre viral

- ***Herpesviridae***
 - *Alphaherpesvirinae*
 - *Simplexvirus*
 - *Varicellovirus*
 - *Mardivirus*
 - *Iltovirus*
 - *Betaherpesvirinae*
 - *Cytomegalovirus*
 - *Roseolovirus*
 - *Muromegalovirus*
 - *Proboscivirus*
 - *Gammaherpesvirinae*
 - *Lymphocryptovirus*
 - *Rhadinovirus*
 - *Macavirus*
 - *Percavirus*
- ***Alloherpesviridae***
 - *Ictalurivirus*
- ***Malacoherpesviridae***
 - *Ostreavirus*

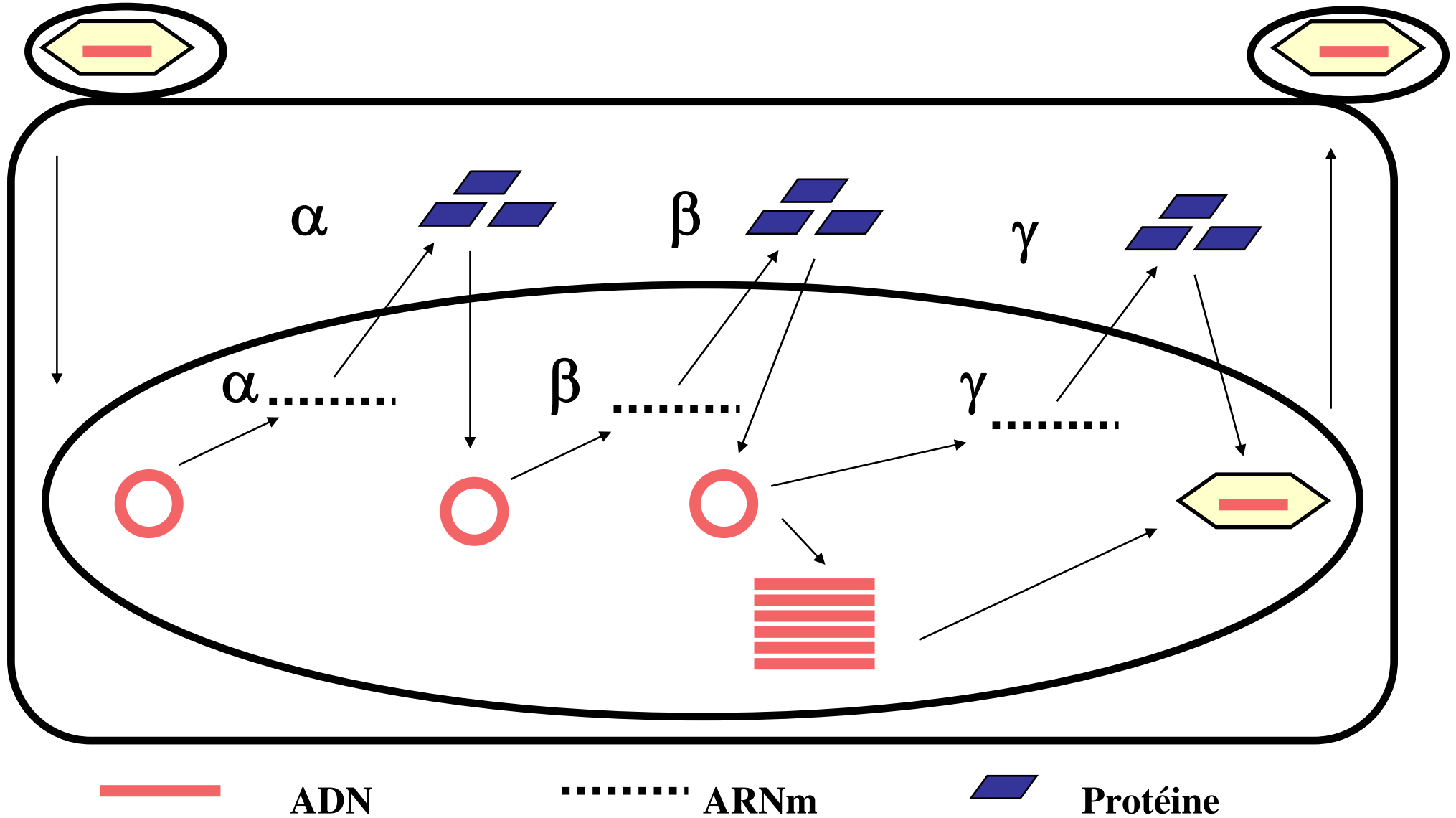
Classification des herpèsvirus



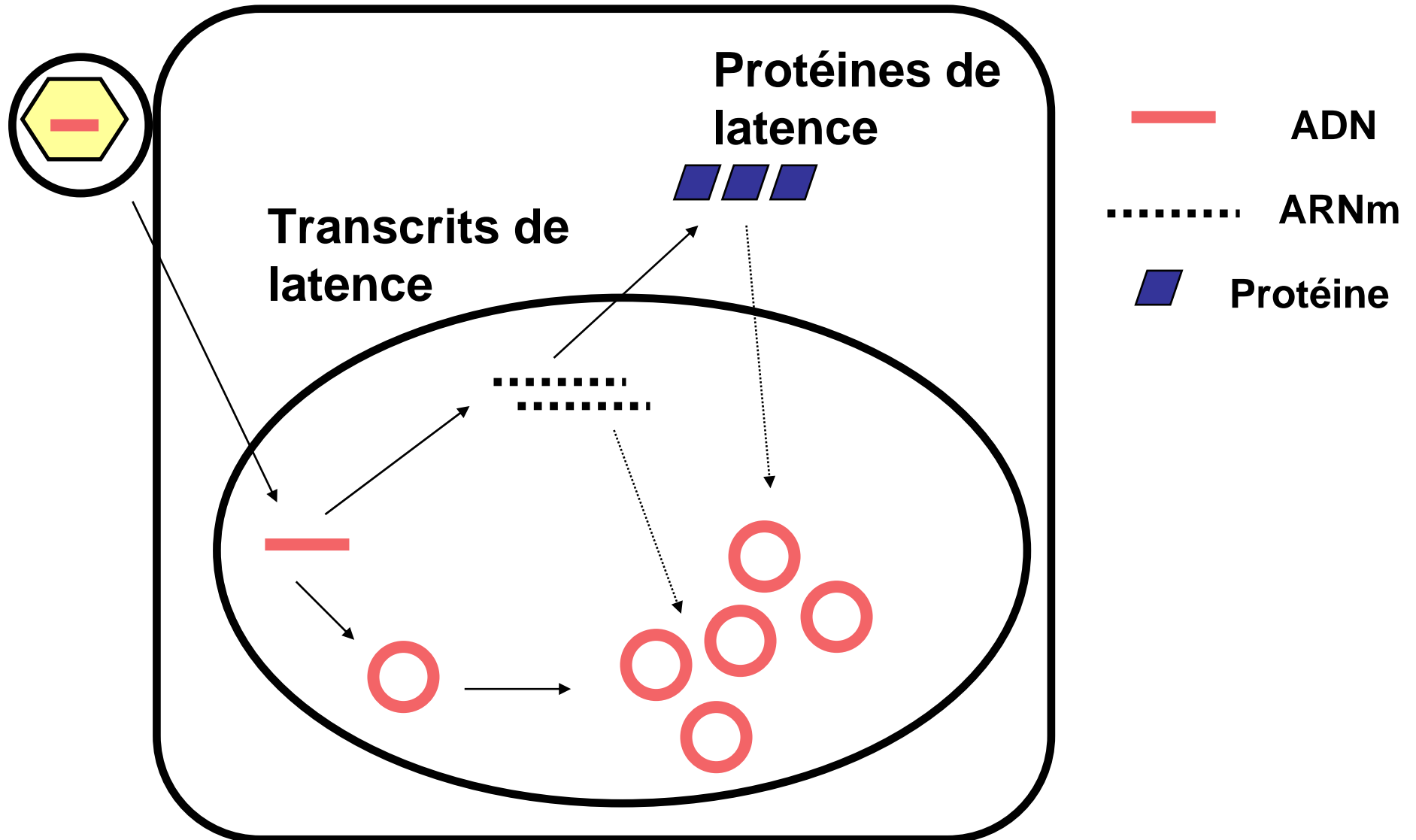
Structure des herpèsvirus



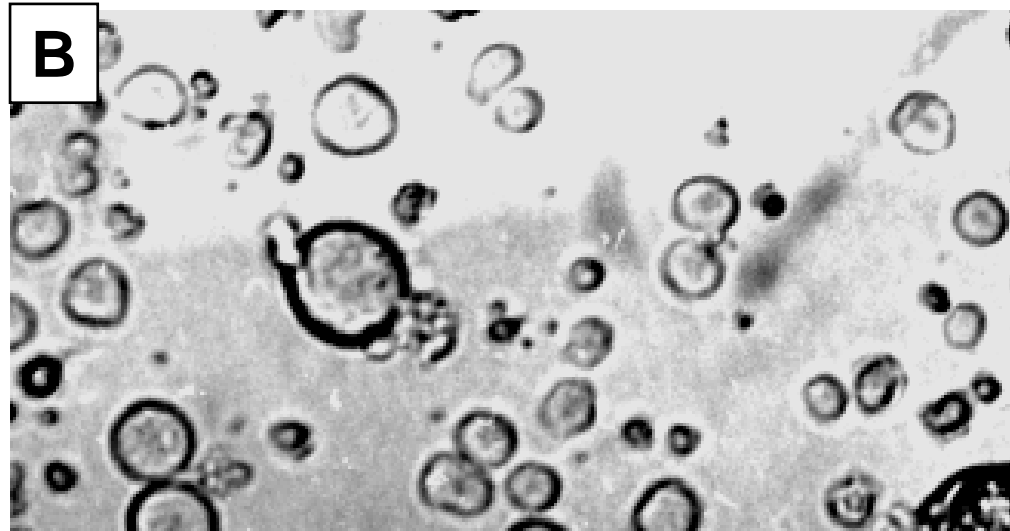
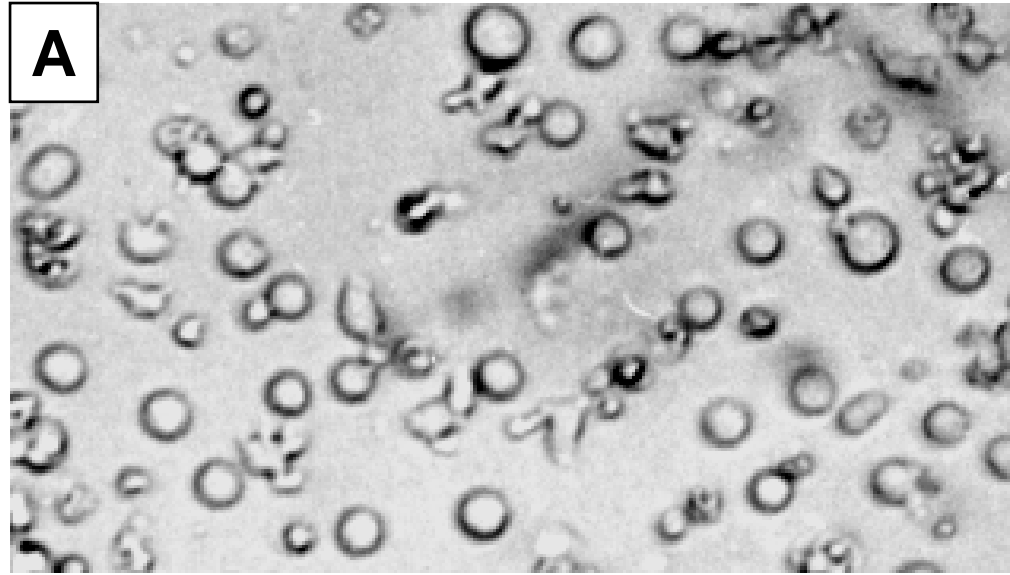
Cycle productif des herpèsvirus



Latence des herpèsvirus



Isolement du HHV-6 dans des cultures de cellules mononucléées sanguines périphériques (CMSP)



Tropisme du HHV-6

- Tropisme pour les cellules humaines :
 - Lymphocytes T (CD4+ et CD8+)
 - Monocytes-macrophages
 - Cellules épithéliales
 - Cellules endothéliales
 - Cellules nerveuses : oligodendrocytes, astrocytes, cellules microgliales
 - Cellules souches hématopoïétiques
- Récepteur cellulaire : CD46

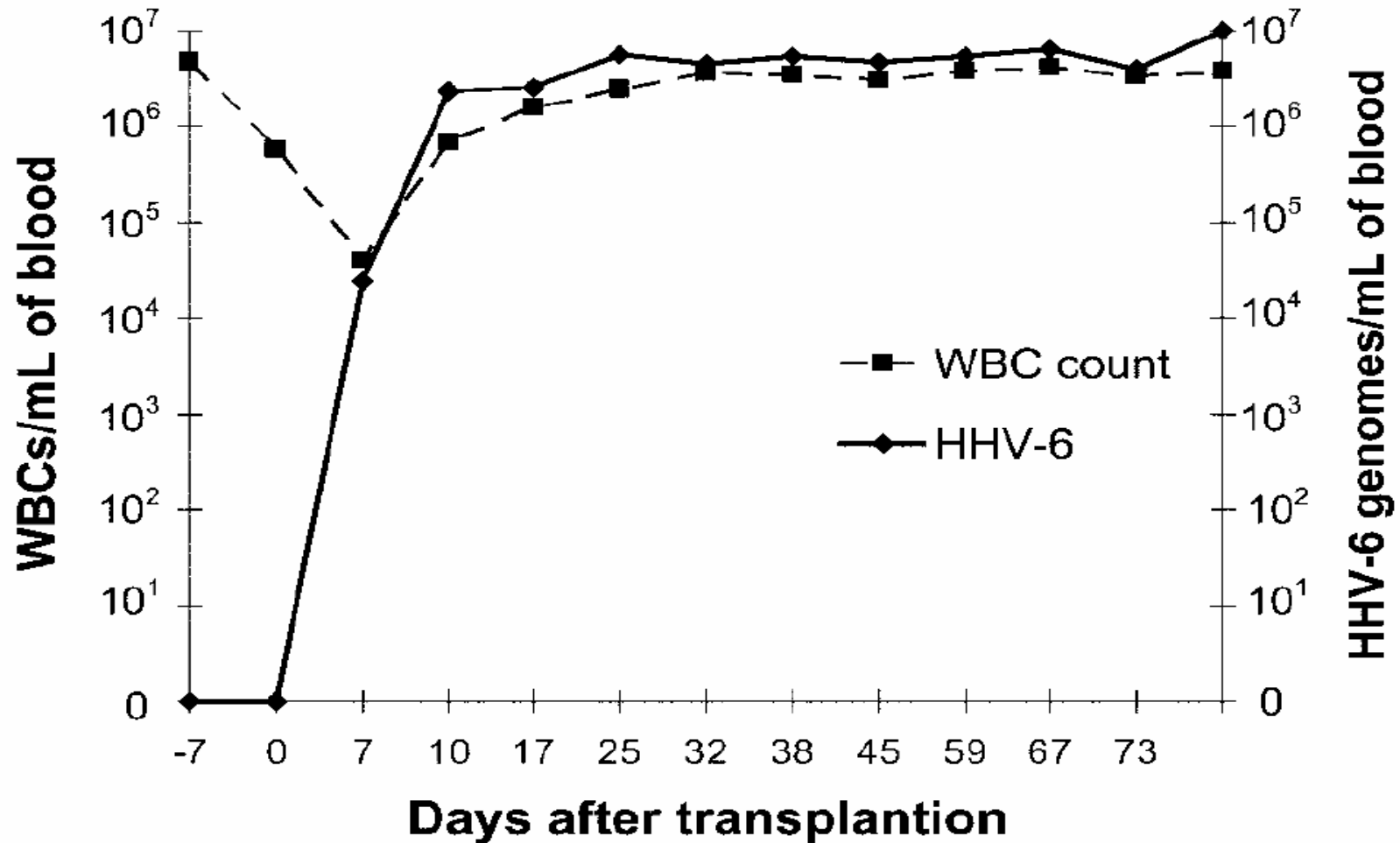
Epidémiologie du HHV-6

- Infection
 - ubiquitaire
 - très prévalente : >90% à l'âge adulte
- Transmission
 - horizontale par contacts rapprochés : salive
 - transplacentaire (1% des naissances)
 - périnatale
 - par transplantation d'organe
 - non démontrée par l'allaitement
 - non démontrée par les transfusions
- Transmission verticale sous forme intégrée (rare)

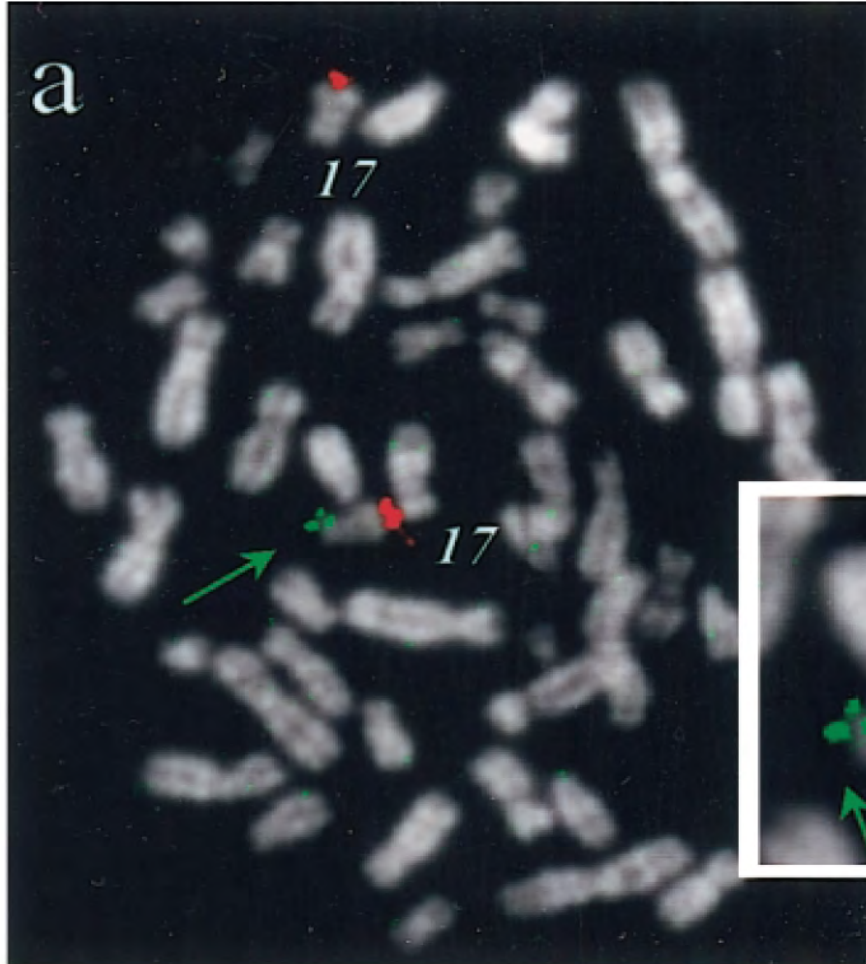
Physiologie de l'infection à HHV-6

- Primo-infection durant la première enfance
- Infection persistante
 - soit latence « vraie », soit réplication à bas niveau
 - dans les monocytes, lymphocytes, cellules médullaires, cellules épithéliales, cellules endothéliales, cellules nerveuses
- Réactivations : détection du virus dans la salive et dans le sang
- Intégration chromosomique (peu fréquente, <1% des infections)

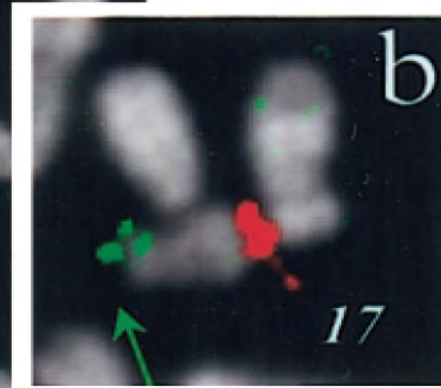
Intégration chromosomique de l'ADN du HHV-6



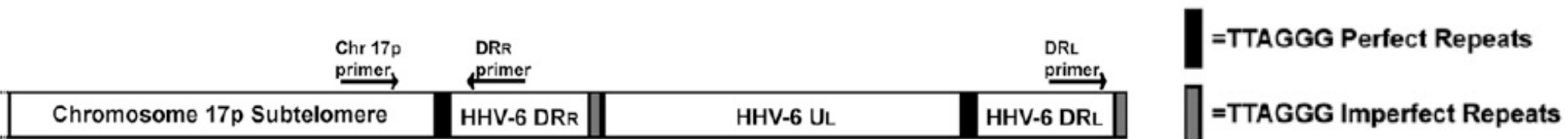
Intégration chromosomique de l'ADN du HHV-6



Vert : HHV-6 ADN
Rouge : ADN chr. 17



Clark et al., JID 2006
Arbuckle et al. PNAS 2009



HHV-6 : deux variants

- Deux variants A et B du HHV-6 distincts par :
 - Propriétés phénotypiques (conditions de culture, tropisme)
 - Réactivité antigénique vis à vis de certains anticorps monoclonaux
 - Séquence nucléotidique

Diagnostic de l'infection à HHV-6

- **Direct**

- **Méthodes**

- Isolement en culture de lymphocytes
 - Détection des antigènes viraux
 - Hybridation in situ
 - PCR qualitative
 - **PCR quantitative en temps réel**

- **Prélèvements**

- Cellules mononucléées sanguines, plasma, sang total
 - Autres fluides biologiques, en particulier LCR
 - Tissus.

- **Indirect (sérodiagnostic)**

- Immunofluorescence indirecte ou anticomplémentaire
 - ELISA.

Sensibilité du HHV-6 aux molécules antivirales *in vitro*

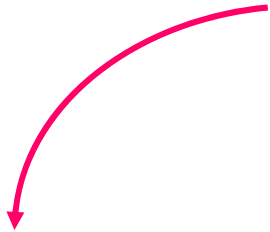
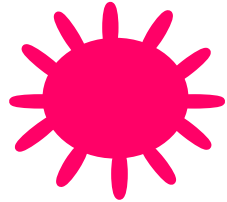
- Foscarnet : **sensibilité**
- Ganciclovir : **sensibilité**
- Cidofovir : **sensibilité**
- Adéfovir : **sensibilité**
- Aciclovir : **résistance**
- Brivudine : **résistance**
- Ténofovir : **résistance**

Pouvoir pathogène du HHV-6

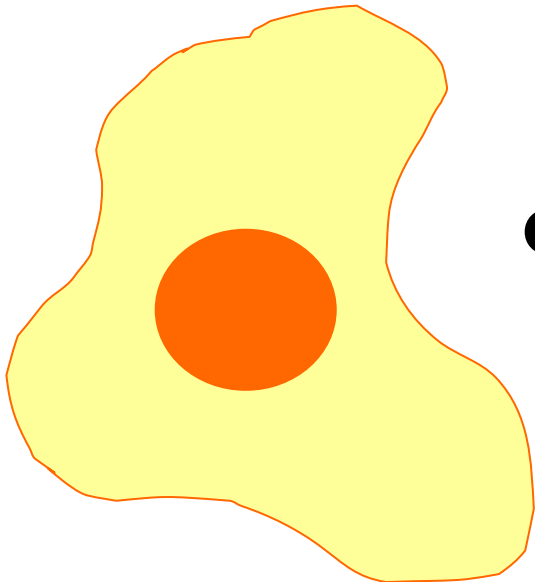


Modulation immunitaire induite par le HHV-6 *in vitro*

HHV-6



CMSP



Diminution de l'expression des molécules de surface cellulaire

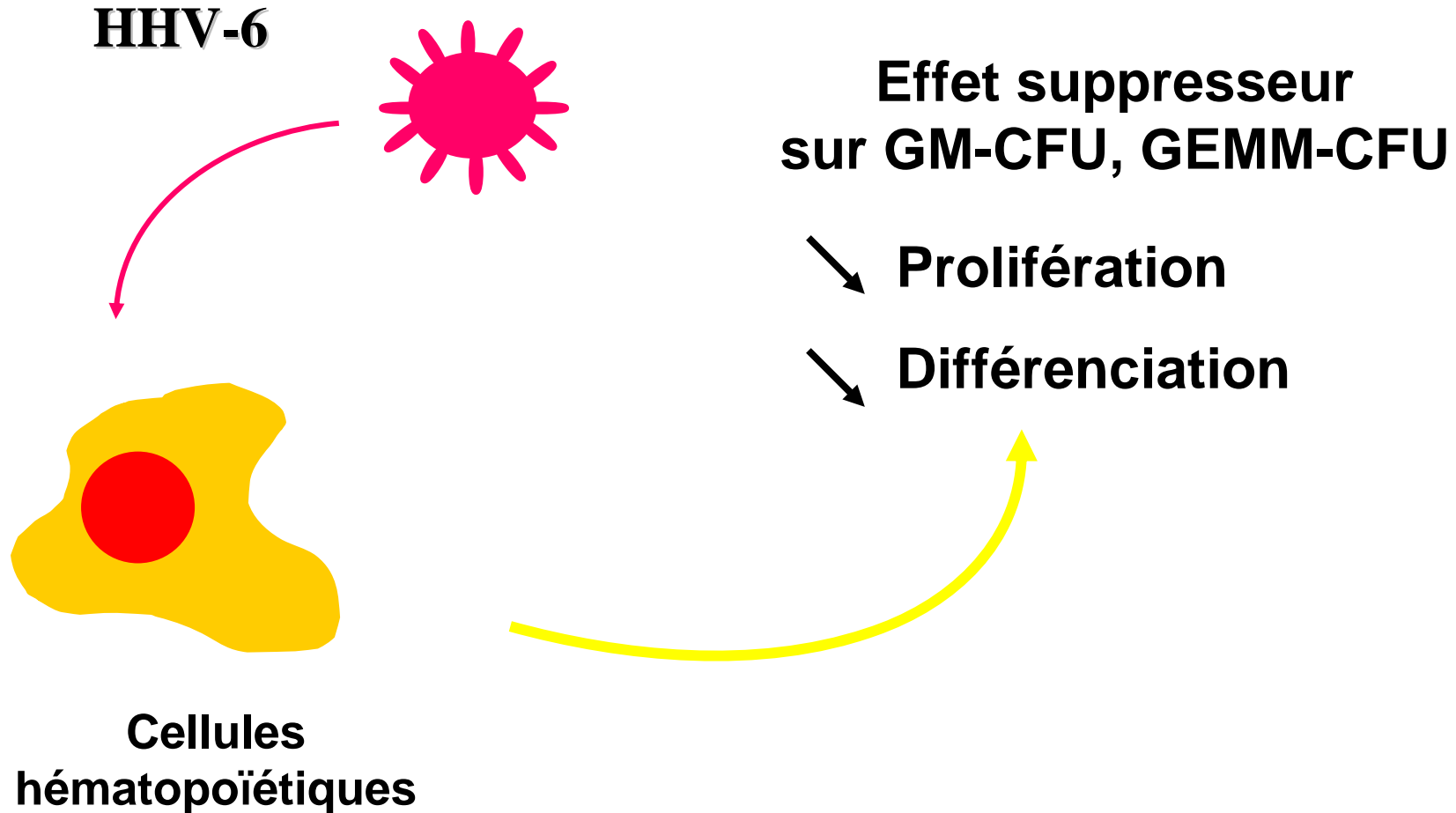
Induction de l'apoptose des cellules T

Diminution de la synthèse d'IL2 et de la prolifération cellulaire

Inhibition de l'activation monocytaire



Effets suppresseurs sur la moelle osseuse du HHV-6 *in vitro*



Recherche d'un pouvoir pathogène du HHV-6

- Arguments positifs

- Virus ayant à la fois une affinité pour les cellules du système immunitaire, les cellules épithéliales et nerveuses
- Rôle théorique possible du HHV-6 comme agent immunodépresseur et pro-inflammatoire
- Similitudes entre CMV et HHV-6
- Intérêt thérapeutique : possibilité d'un traitement par foscarnet, ganciclovir et/ou cidofovir.

- Difficultés

- Agent ubiquitaire, donnant une infection chronique persistante
- Existence de deux variants.
- Méthodes diagnostiques imparfaites
- Difficultés à distinguer l'infection latente d'une infection active

Pathogénicité du HHV-6 : primo-infection

- Formes asymptomatiques
- Exanthème subit (roseole infantile, sixième maladie)
- Fièvre sans éruption
- Convulsions fébriles (et non fébriles ?)
- Epilepsie résiduelle

- Méningo-encéphalite
- Syndrome mononucléosique
- Syndrome d'activation macrophagique
- Hépatite aiguë (parfois fulminante)
- Gastro-entérite, colite
- Insuffisance médullaire

HHV-6 et exanthème subit

- Coïncidence épidémiologique entre la maladie et la primo-infection
- Corrélation entre les marqueurs virologiques et les signes cliniques
 - Virémie à la phase d'état (culture et PCR positives)
 - Séroconversion : apparition des IgM, puis des IgG à la phase de convalescence
 - Détection de l'ADN du HHV-6 dans le LCR quand convulsions

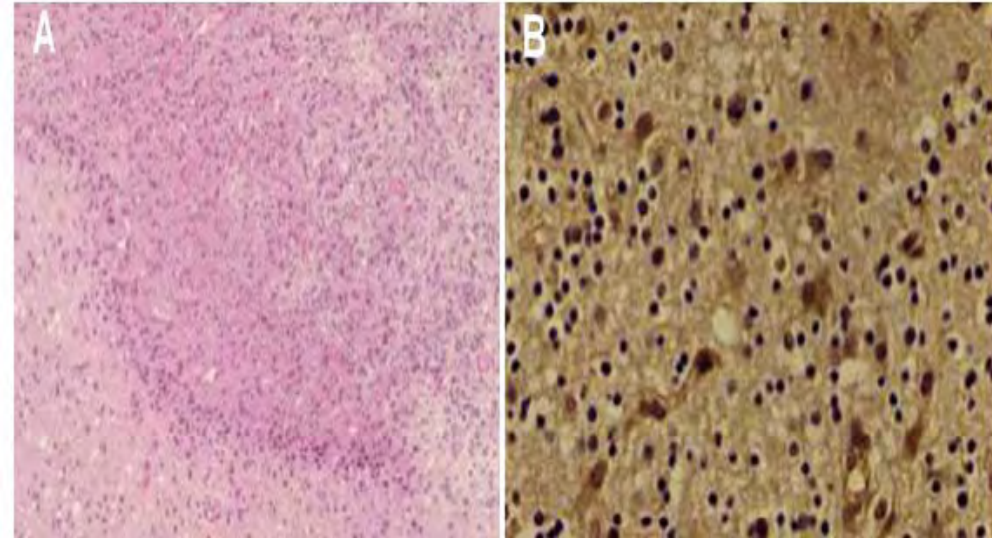
HHV-6 et rhombencéphalite

Original Articles

Human Herpesvirus 6 Rhombencephalitis in Immunocompetent Children

John R. Crawford, MD, MS, Nadja Kadom, MD, Maria Rita Santi, MD, Brian Mariani, PhD, and Bennett L. Lavenstein, MD

Journal of Child Neurology
Volume 22 Number 11
November 2007 1260-1268
© 2007 Sage Publications
10.1177/0883073807307086
<http://jcn.sagepub.com>
hosted at
<http://online.sagepub.com>



- 3 cas de rhombencéphalite rapportés à HHV-6 chez des enfants immunocompétents :
 - Lésions : cervelet, thalamus, noyaux de la base
 - 2 HHV-6A, 1 HHV-6B
 - Evolution vers atrophie cérébelleuse dans 2 cas, normalisation pour le 3e
 - Traitement par ganciclovir IV : diminution de la charge HHV-6 dans le LCR, pas de corrélation nette avec évolution

HHV-6 et épilepsie

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Association of Human Herpesvirus-6B with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Julie Fotheringham¹, Donatella Donati^{1,2}, Nahid Akhyani¹, Anna Fogdell-Hahn^{1,3}, Alexander Vortmeyer⁴, John D. Heiss⁴, Elizabeth Williams¹, Steven Weinstein⁵, Derek A. Bruce⁵, William D. Gaillard^{5,6}, Susumu Sato⁶, William H. Theodore⁶, Steven Jacobson^{1*}

Table 2. HHV-6 DNA Detection in Temporal Lobe Resections from NIH/CNMC epilepsy cohort (n=38)

Patients	Pathology	HHV-6 Positive	HHV-6 Negative
MTLE (n = 24)	MTS, gliosis	15 ^a	9
Non-MTLE (n = 14)	Hemimegalencephaly, dysplasia, cavernous hemangioma	0	14

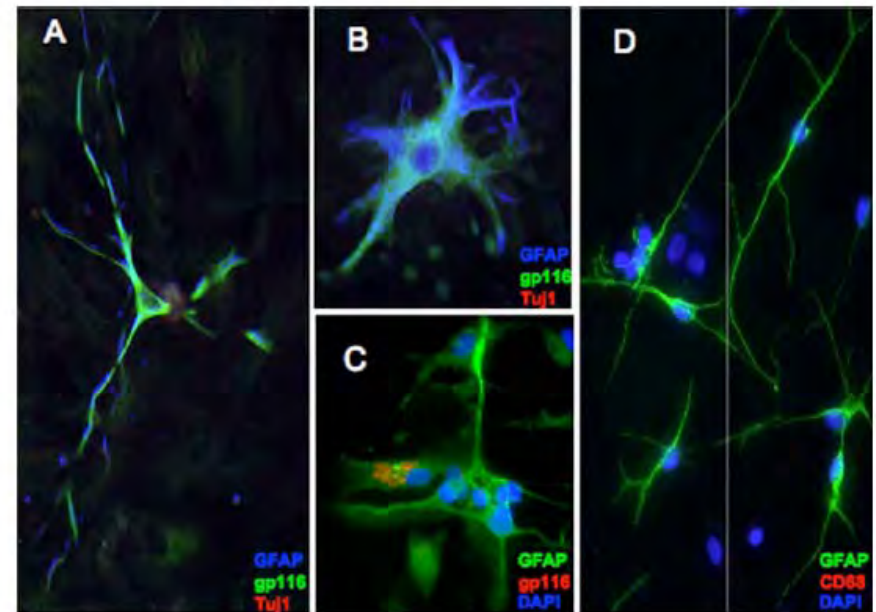
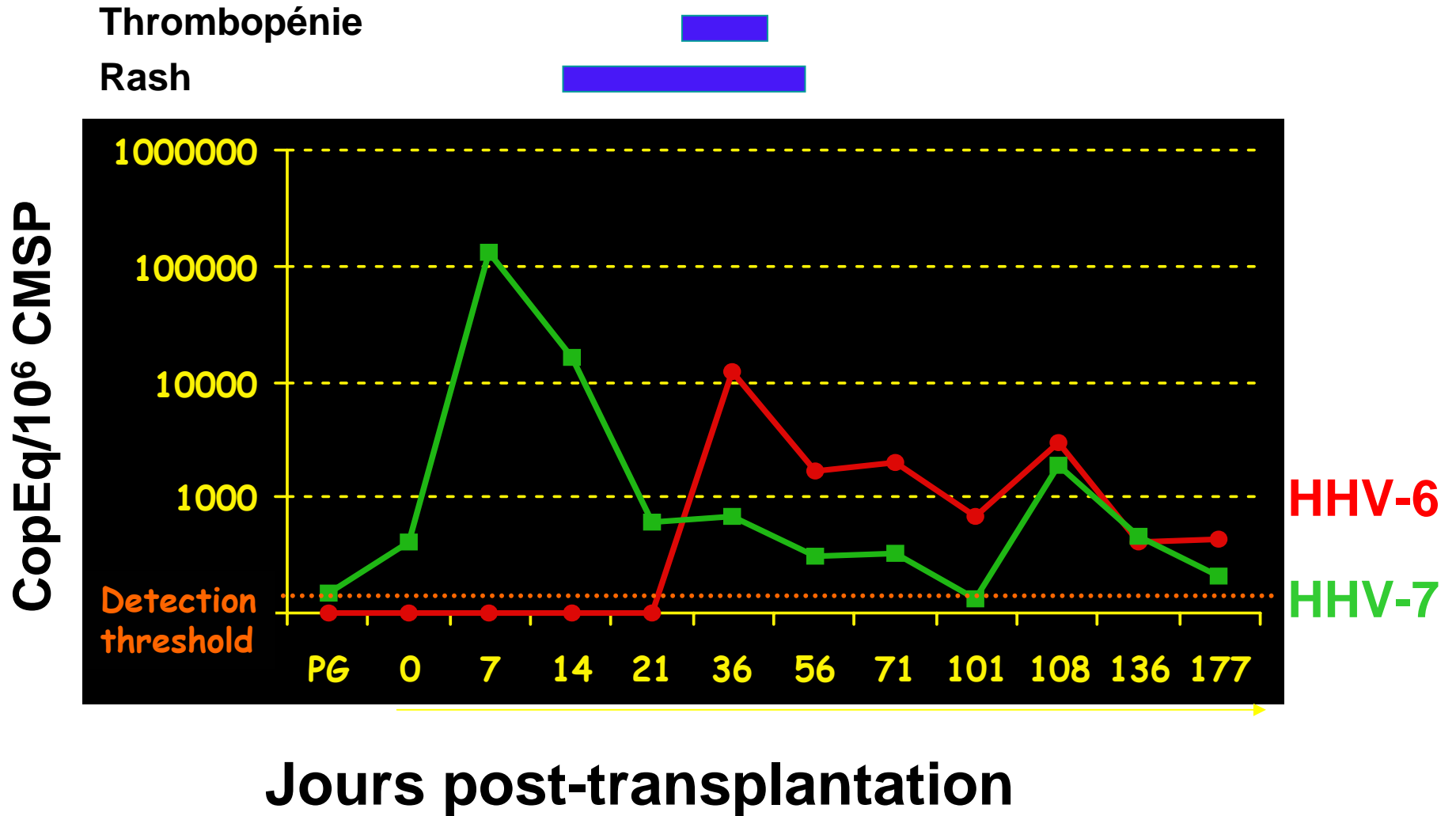


Figure 2. Primary Astrocytes Isolated and Cultured from HHV-6B-Positive MTLE Brain Resections Express Viral Antigen

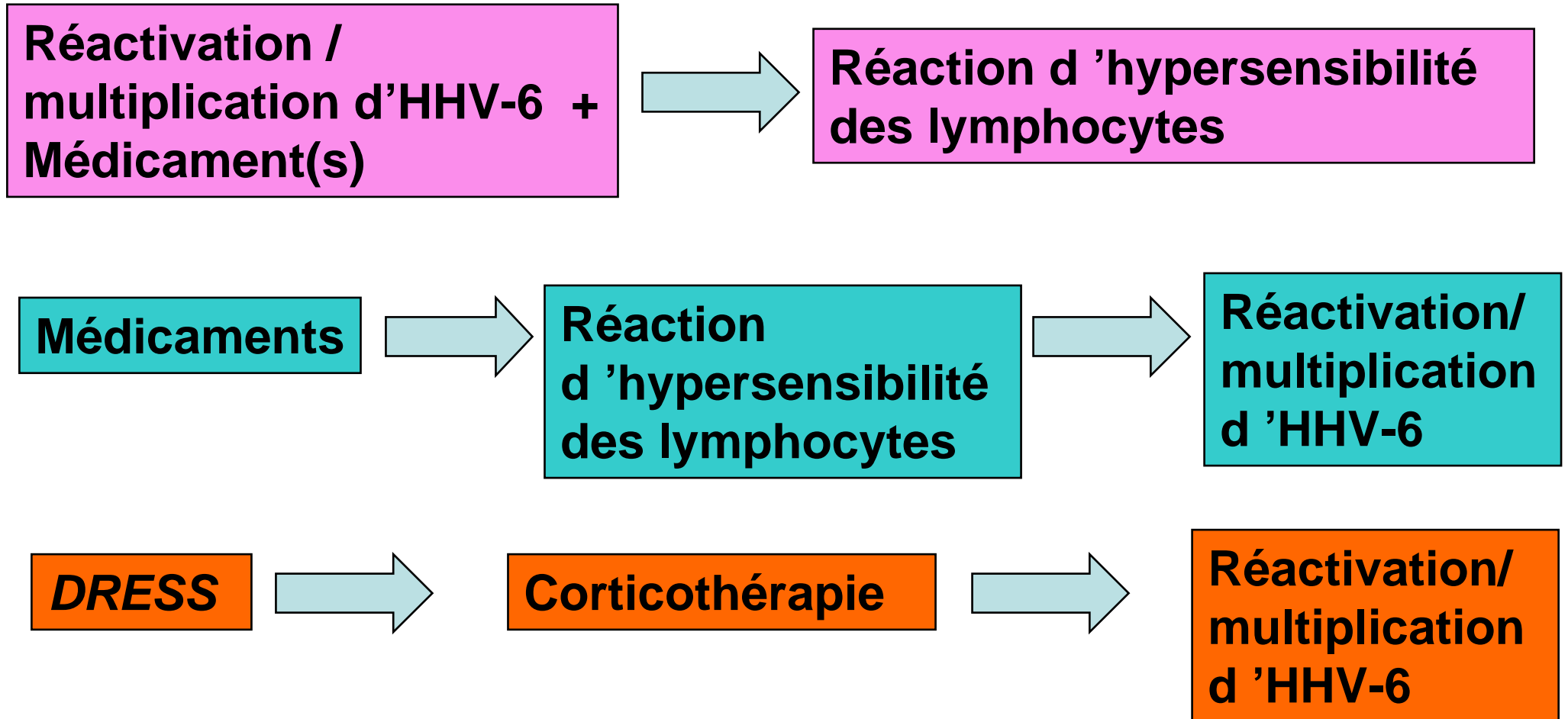
Pathogénicité du HHV-6 : maladies associées à une réactivation chez les sujets immunodéprimés

- Fièvre avec rash et cytopénie
- Pneumopathie (greffés de moelle, transplantés de foie,)
- Encéphalite (greffés de moelle)
- Insuffisance médullaire, retard à la prise de greffe (greffés de moelle)
- Colite (patients sidéens)
- Hépatite aiguë (transplantés de foie)
- Rétinite (patients sidéens)
- Cofacteur du CMV (transplantés d'organes solides) ?
- GVH aiguë (greffés de moelle)
- Rejet de greffe (transplantés de rein et de foie)

Exemple d'un rash avec thrombopénie chez un greffé de moelle



Un rôle possible du HHV-6 dans le *DRESS** syndrome ?

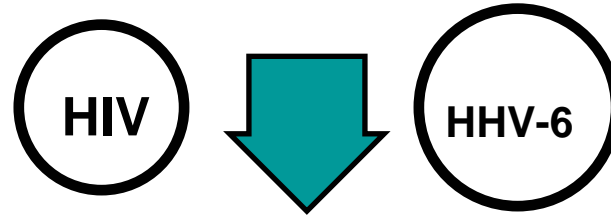


* *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*

Pathogénicité du HHV-6 : maladies possiblement associées à une infection chronique

- Cofacteur du VIH dans la progression vers le SIDA
- Sclérose en plaques
- Syndrome de fatigue chronique ?
- Lymphomes et maladie de Hodgkin ?
- Autres cancers ?

Interactions moléculaires entre VIH et HHV-6 *in vitro*



- Transactivation de VIH par HHV-6 lors d'une infection mixte
- Ré-induction de l'expression de CD4 dans les lymphocytes CD8+ et les cellules NK par le HHV-6, permettant l'infection ultérieure par le VIH
- Destruction combinée des lymphocytes CD4+ par le VIH et le HHV-6
- Induction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires par le HHV-6 : IFN- α , TNF- α , IL-1 β



Fréquence de détection du HHV-6 à différents stades de l'infection à VIH

Groupes de sujets	N.	Pourcentage (%) détection HHV-6		
		Salive	CMSP	Salive + CMSP
HIV +	125	38	12	5
• CD4 ≤ 200	33	36	6	3
• 200 < CD4 < 450 - T	31	45	6	6
• 200 < CD4 < 450 - NT	33	36	6	0
• CD4 ≥ 450	28	36	21	11
HIV -	29	62	10	7

Pathogénicité différente des deux variants

- Variant B
 - Infection précoce dans la vie
 - Pathogénicité faible
 - Principale (unique ?) cause de l'exanthème subit
- Variant A
 - Infection plus tardive
 - Pouvoir pathogène plus important, en particulier chez les sidéens
 - Infection préférentielle du système nerveux central
- Cependant, nombreux biais dans la plupart des études, en particulier :
 - Détection beaucoup plus fréquente du variant B dans le sang et la salive
 - Alors que la détection concomitante des deux variants est fréquente dans le poumon ou les ganglions lymphatiques

Herpesvirus humain 7 (HHV-7)

- Herpesvirus découvert en 1990.
- Proche génétiquement de l'herpesvirus humain 6 (HHV-6) ; classé dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae* et le genre des *Roseolovirus*.
- Tropisme électif pour les lymphocytes CD4+ (le CD4 fait partie du récepteur du HHV-7).
- Infection ubiquiste (> 90% de la population adulte).
- Détection fréquente dans la salive et les cellules mononucléées sanguines.

HHV-7 : POUVOIR PATHOGENE

- Formes asymptomatiques
- Exanthème subit (6e maladie) ?
- Pityriasis rosé de Gibert ?
- Syndrome de fatigue chronique ?

Maladie de Kaposi

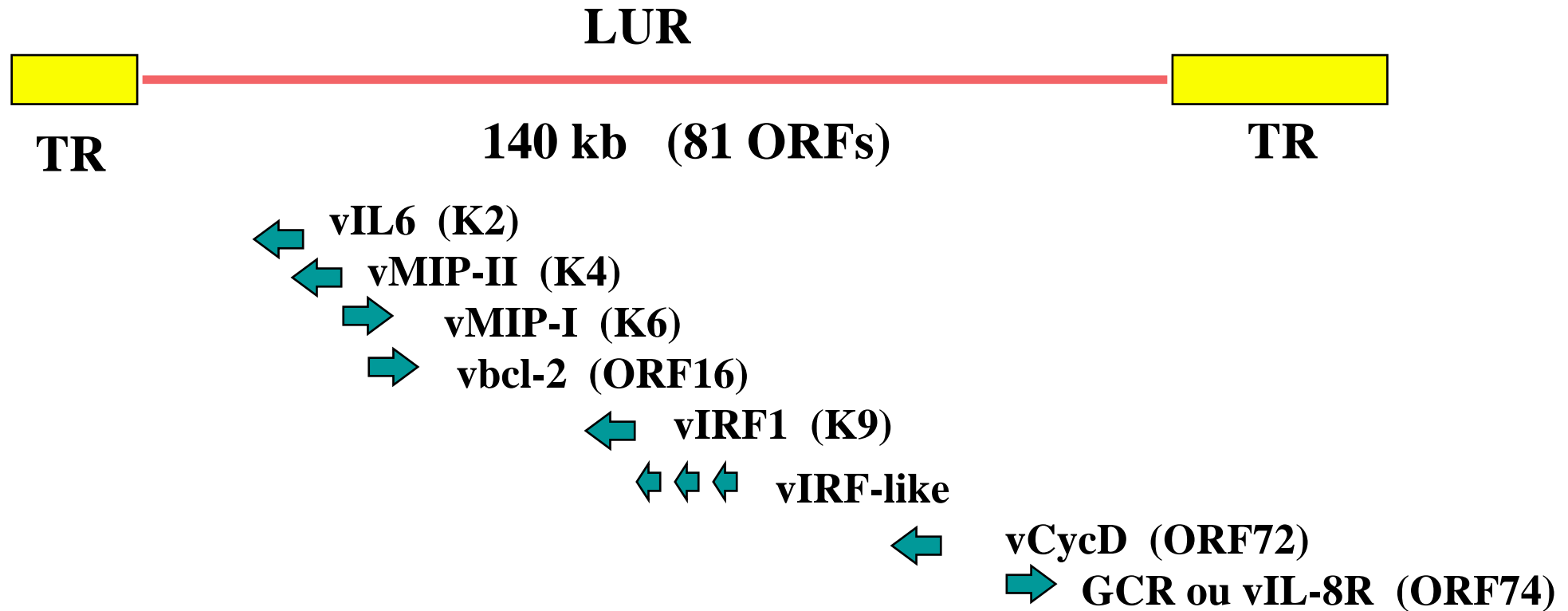


- Classique méditerranéenne
- Endémique africaine
- « Opportuniste » des sujets immunodéprimés
- Epidémique des sujets homosexuels HIV-positifs

HHV-8 (KSHV): caractérisation du virus

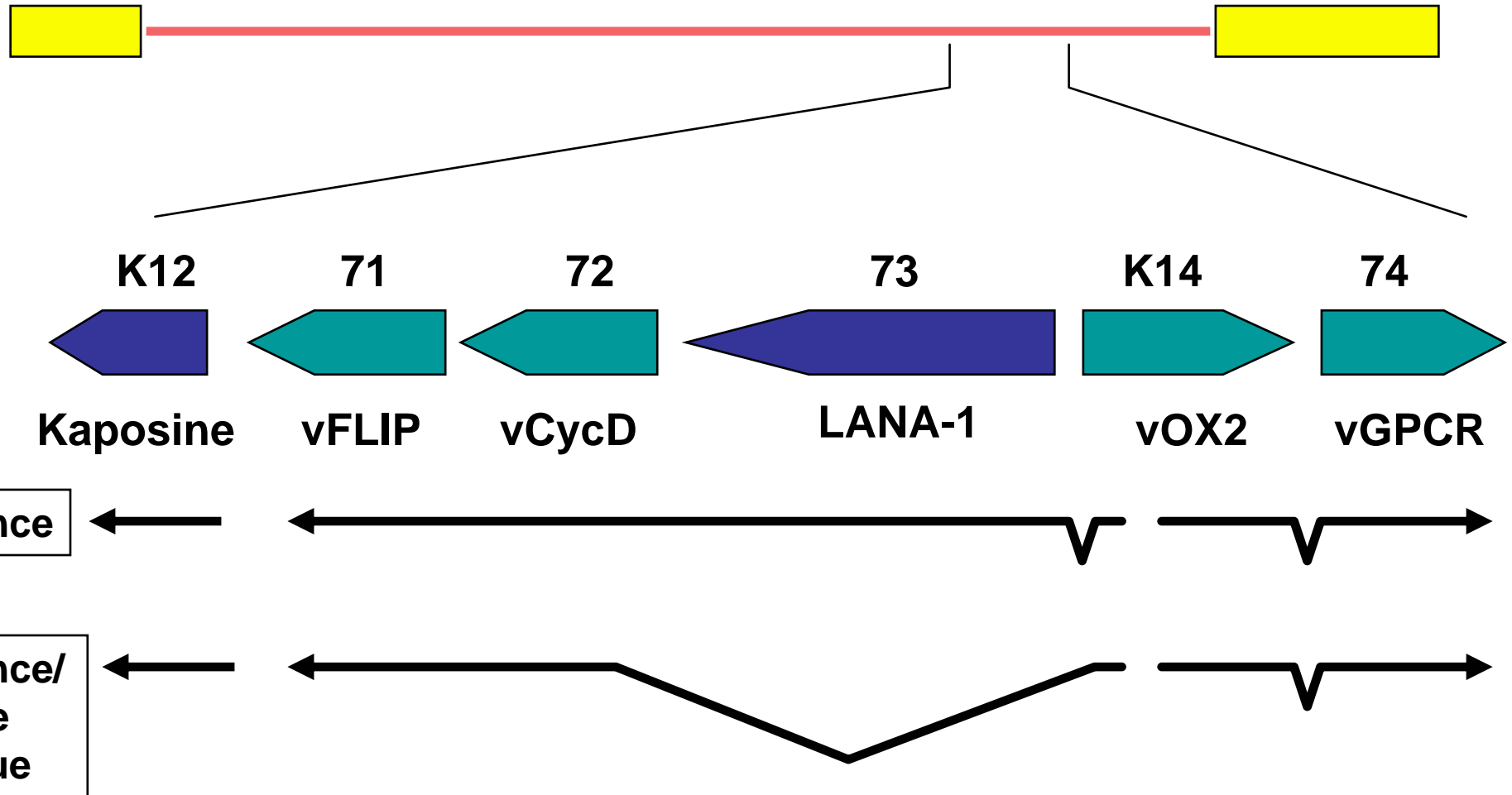
- Identification de 2 fragments génomiques courts (330 pb et 631 pb) par amplification différentielle (Chang et al., 1994).
- Identification de fragment génomiques longs (21 kb et 12 kb) à partir de banques d'ADN (Moore et al., 1996).
- Détermination de la séquence nucléotidique du génome (Russo et al., 1996)
- Isolement du virus à partir d'une lignée cellulaire chroniquement infectée (Renne et al., 1996).

HHV-8 : structure du génome



Gènes homologues des gènes cellulaires

HHV-8 : structure du génome



HHV-8 : hypothèses sur le rôle oncogène des gènes homologues

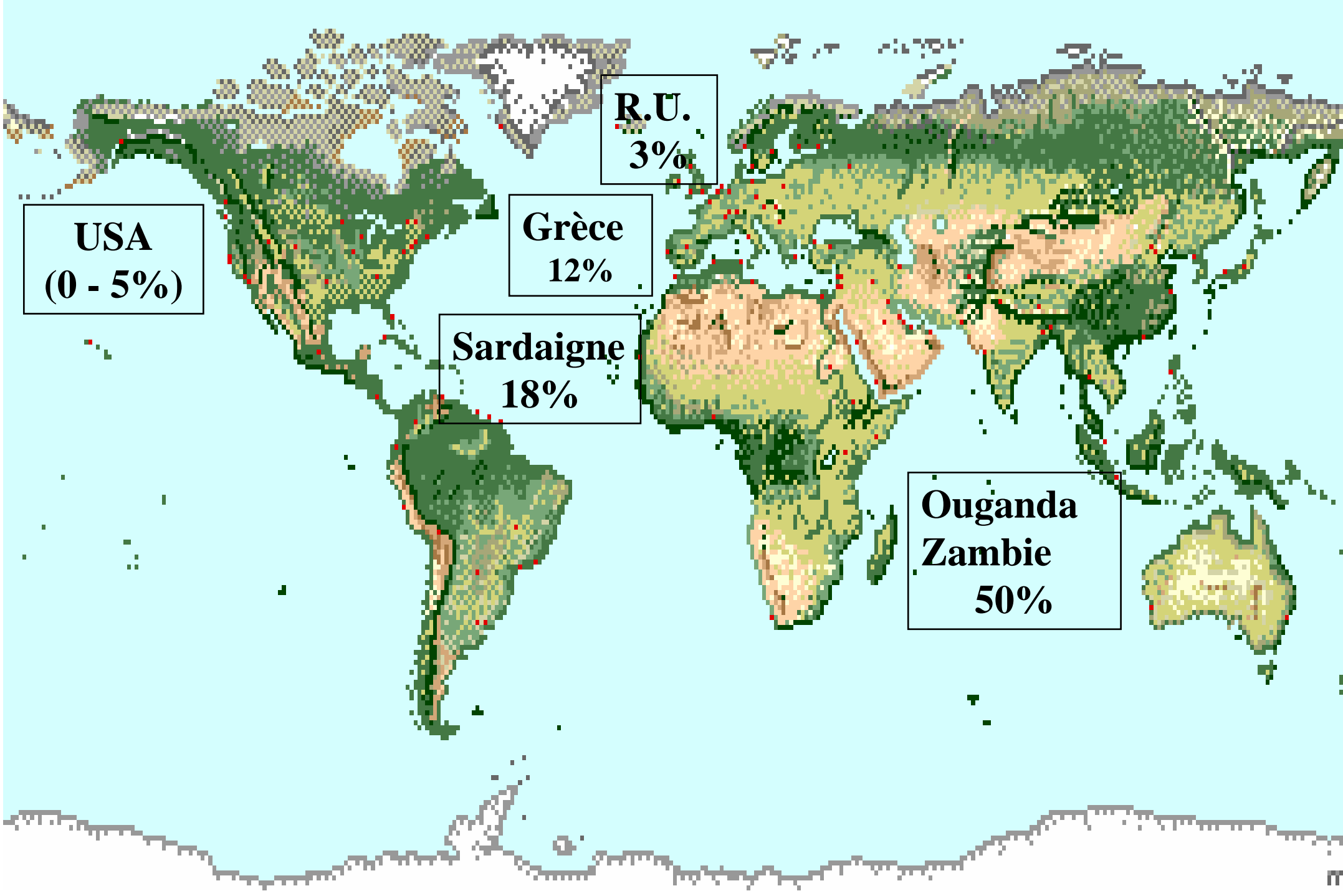
- vIL6 : prolifération cellulaire
- MIP-I et MIP-II : cofacteurs pour la réplication virale
- vbcl2 : inhibition de l'apoptose des cellules infectées
- vIRF1 : interaction avec le système de régulation des interférons
- vCycD : prolifération cellulaire
- vIL-8R : récepteur pour l'IL8 (facteur angiogénique)

HHV-8 : caractérisation du virus

- Tropisme in vivo
 - Lymphocytes B CD19+ (Ambroziak et al., 1995).
 - Cellules endothéliales et cellules en fuseau de MK (Boshoff et al., 1995 ; Parravicini et al., 1996)
 - Monocytes-macrophages
 - Lymphocytes T ?
- Isolement en cultures cellulaires
 - Multiplication temporaire et de faible niveau sur cellules primaires et sur lignées lymphoïdes
 - Multiplication et propagation sur cellules épithélioïdes 293 (Foreman et al, 1997)

Infection à HHV-8 : conclusions des études séro-épidémiologiques

- Prévalence très élevée chez les sujets atteints de MK (quasiment 100%)
- Prévalence élevée chez les sujets exposés au risque d'infections sexuellement transmissibles
- Prévalence faible chez les sujets exposés au risque d'infections transmises par voie parentérale
- Prévalence faible dans la population générale avec cependant la notion d'un gradient géographique :
 - Amérique du Nord
 - Europe du Sud
 - Afrique centrale



USA
(0 - 5%)

R.U.
3%

Grèce
12%

Sardaigne
18%

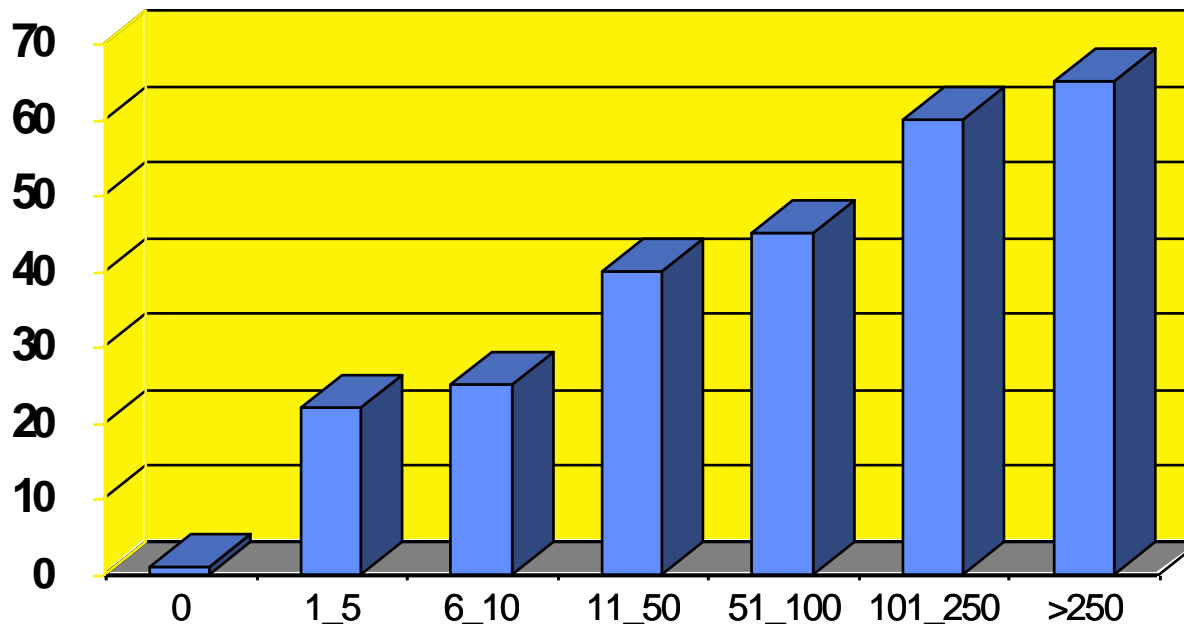
Ouganda
Zambie
50%

Séroprévalence de l'infection à HHV-8

(Martin et al, NEJM 1998)

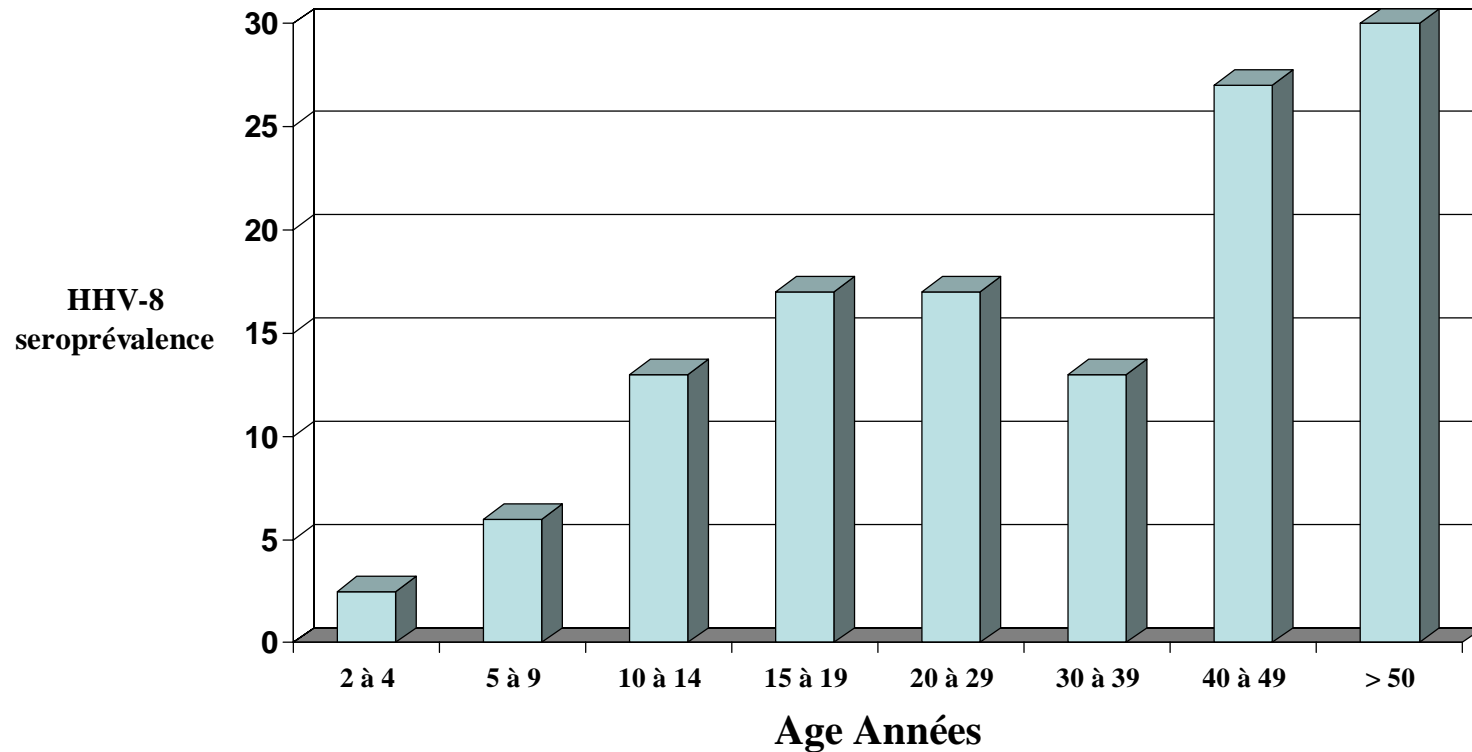
Homo. VIH + MK-	30 %
MST+ VIH +	28 %
MST+ VIH -	10 %
Sujets sains	0-3%

Prévalence
(%)



Nombre de
partenaires

Transmission non sexuelle de type horizontale intrafamiliale



(Plancoulaine et al. Lancet 2000)

Transmission du HHV-8 par le sang ?

- Hémophiles VIH + : 0-3% = séroprevalence des sujets sains (*Kedes et al. Nature Medicine 1996*)
- Enfants infectés par le VIH lors d'injections de produits sanguins dans un orphelinat roumain
 - HIV 100 %
 - HBV > 90 %
 - HCV > 50 %
 - HHV- 8 1,4 %

Maladie de Kaposi et transplantation d'organe

revue

Virologie

Virologie 2007, 11 (4) : 279-88

HHV8, maladie de Kaposi et transplantation d'organe : devrions-nous procéder à un dépistage ?

A.-G. Marcelin

Service de Virologie,
Université Pierre et Marie Curie EA 2387,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
83, boulevard de l'Hôpital,
75013 Paris
<anne-genevieve.marcelin@psl.aphp.fr>

Maladie de Kaposi et transplantation rénale

Tableau 1. Incidence de la maladie de Kaposi (MK) dans les séries de transplantés de rein de différents pays

Origine géographique des séries	Incidence de la MK (%)
Allemagne [78]	0,26
Espagne [32, 79]	0,2-0,5
États-Unis [80]	0,5
Canada [73]	0,6
Italie [57]	0,7-3,3
France [22, 81]	0,4-2,4
Israël [82]	2,4
Turquie [52]	3
Afrique du Sud [83]	4-5
Arabie Saoudite [55]	4-5,3

Maladie de Kaposi et transplantation d'organe (transmission du HHV-8)

Tableau 3. Receveurs d'organes solides avec transmission de l'herpèsvirus humain 8 (HHV8) par le donneur

Etude	Type de transplantation	Pays	Cas de transmission ou taux de séroconversion (%)	Nombre de patients avec maladie de Kaposi après séroconversion (%)
Luppi <i>et al.</i>	Rein	Italie	2 patients	2/2
Regamey <i>et al.</i>	Rein	Suisse	25/220 (17)	2/25 (8)
Milliancourt <i>et al.</i>	Rein	France	6/287 (2)	0/6 (0)
Munoz <i>et al.</i>	Rein, foie et cœur	Espagne	3/59 (5)	4/70 (5,7)
Emond <i>et al.</i>	Cœur	France	1/146 (0,7)	0/1 (0)
Marcelin <i>et col.</i>	Foie	France	4/122 (0,3)	2/4 (50)

MK : maladie de Kaposi.

Maladie de Kaposi et transplantation d'organe (réactivation du HHV-8)

Tableau 2. Receveurs d'organes solides avec réactivation de l'herpèsvirus humain 8 (HHV8)

Etude	Type de transplantation	Pays	Nombre de transplantés HHV8 positifs avant transplantation (%)	Nombre de patients avec maladie de Kaposi (%)
Cattani <i>et al.</i>	Rein	Italie	26/175 (15)	6/26 (23)
Frances <i>et al.</i>	Rein	France	32/400 (8)	9/32 (30)
Andreoni <i>et al.</i>	Rein et foie	Italie	21/130 (16)	3/21 (14)
Marcelin <i>et al.</i>	Foie	France	3/122 (2,5)	0/3 (0)
Aseni <i>et al.</i>	Foie	Italie	4/459 (0,9)	4/4 (100)
Emond <i>et al.</i>	Cœur	France	4/150 (2,7)	1/4 (25)
Sachsenberg <i>et al.</i>	Poumon	Suisse	1 (NA)	1 (NA)

NA : non applicable.

HHV-8 : association aux lymphomes

- Lymphomes diffus des séreuses (BCBL ou PEL) au cours du SIDA et chez les sujets HIV-séronégatifs (Cesarman et al., 1995 ; Karcher et al., 1995 ; Nador et al., 1995) :
 - Séquences de HHV-8 présentes pour 100% des tumeurs testées, avec une association très fréquente avec l'EBV
 - Charge virale très importante : 40 à 80 copies de génome par cellule.
- Autres lymphomes non-hodgkiniens
 - Séquences de HHV-8 présentes avec une fréquence et une charge virale moindres que pour les PEL (Corbellino et al., 1996 ; Robert et al. 1996 ; Aubin et al., 1997).

HHV-8 : association à la maladie de Castleman

- Maladie du tissu lymphoïde caractérisée par :
 - un syndrome clinique systémique (fièvre, adénopathies) ou pseudotumoral (médiastin, rétropéritoine)
 - une hyperplasie angiofolliculaire pouvant revêtir deux formes histologiques (plasmocytaire et hyalinovasculaire).
 - une association fréquente à la maladie de Kaposi, particulièrement chez les sujets HIV-séropositifs.
- Détection du HHV-8 au cours de la maladie de Castleman multicentrique dans :
 - Biopsies de ganglions lymphatiques par PCR et méthode de Southern (Soulier et al., 1995; Corbellino et al., 1995 ; Gessain et al., 1996).
 - Cellules mononucléées sanguines avec augmentation de la charge virale lors des exacerbations de la maladie (Dupin et al., 1995).

HHV-8 et myélome (I)

- HHV-8 dans les cellules dendritiques de moelle osseuse de malades atteints de myélome (Rettig et al., 1997) :
 - Présence du virus pour 15/15 des myélomes étudiés vs absence pour 10/10 sujets normaux et 16/16 sujets atteints d'autres tumeurs
 - Hybridation in situ et immunohistochimie positives
- MAIS**
- Virus détecté seulement sur les cultures de cellules dendritiques et non dans les prélèvements initiaux
 - Pas de données sérologiques ni épidémiologiques sur les sujets étudiés.

HHV-8 et myélome (II)

- Absence de preuve sérologique de l'association entre l'infection à HHV-8 et le myélome :
 - Pas de séropositifs dans 23 cas de myélome en France alors que la prévalence par les mêmes tests sérologiques est de 70 à 100 % dans la maladie de Kaposi et que la réponse humorale antivirale des sujets atteints de myélome n'est pas altérée (Marcelin et al., 1997).
 - 2 / 78 cas de myélome et 2 / 37 sujets sains sont séropositifs (pas de différence significative) en Grande Bretagne (MacKenzie et al., 1997).

HHV-8 : autres associations évoquées mais non démontrées

- Cancers cutanés non KS
 - Détection par PCR dans des lésions ou tumeurs de sujets transplantés (Rady et al., 1995)
 - Non retrouvé par de nombreux autres auteurs
- Sarcoïdose
- Hypertension artérielle pulmonaire

Physiopathologie de l'infection à HHV-8

Lymphocyte B infecté

