HHV6,HHV7- faut-il diagnostiquer ces infections?

HHV6 - HHV7

	HHV6	HHV7
ADN	160 - 170 Kb	140 - 160 Kb
Homologie	Variants A B 95 - 99%	46 - 85% HHV6 41 - 75% CMV
Tropisme	cell mononucléées du sang périphérique (PBMC) surtout lymphocytes TCD4 +	lymphocytes CD4 mono-macrophages (SK)
Culture	Variant A : lymphocytes de cordon, lignées établies (HSB2), … Variant B : PBMC matures activés, lignées MOLT3, MT4	lymphocytes de cordon ou PBMC activés, SUP T-1
Latence	PBMC, progéniteurs médullaires, mono-macrophages	PBMC
Récepteur	CD46	CD4
Séroprévalence	100% à 24 mois	75% 12-23 mois
Site de réplication	salive	salive
Infection primaire	Variant A : ? Variant B : ES	ES

HHV6

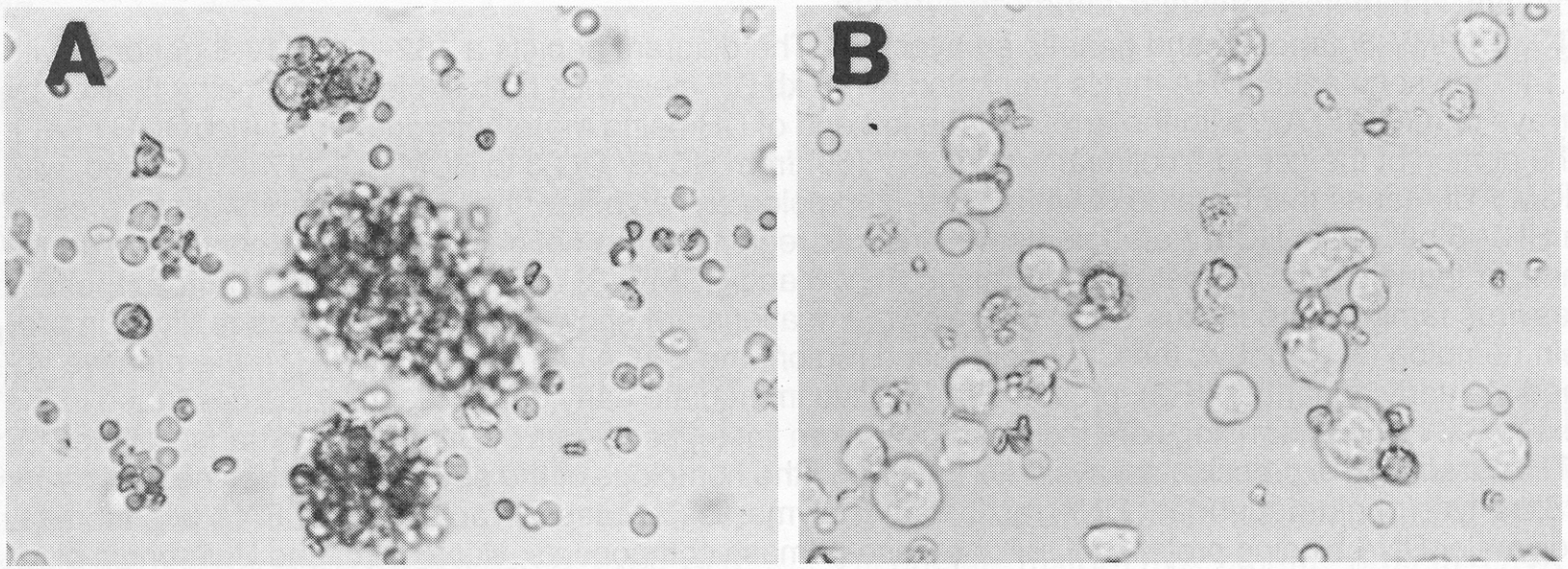


FIG. 2. HHV-6 cytopathic effect. **A:** Uninfected CBL. **B:** HHV-6B(Z29)-infected CBL 5 days postinfection. The infected cell culture shows loss of normal lymphocyte clumping and the presence of large, "ballooning," refractile cells.

HHV7

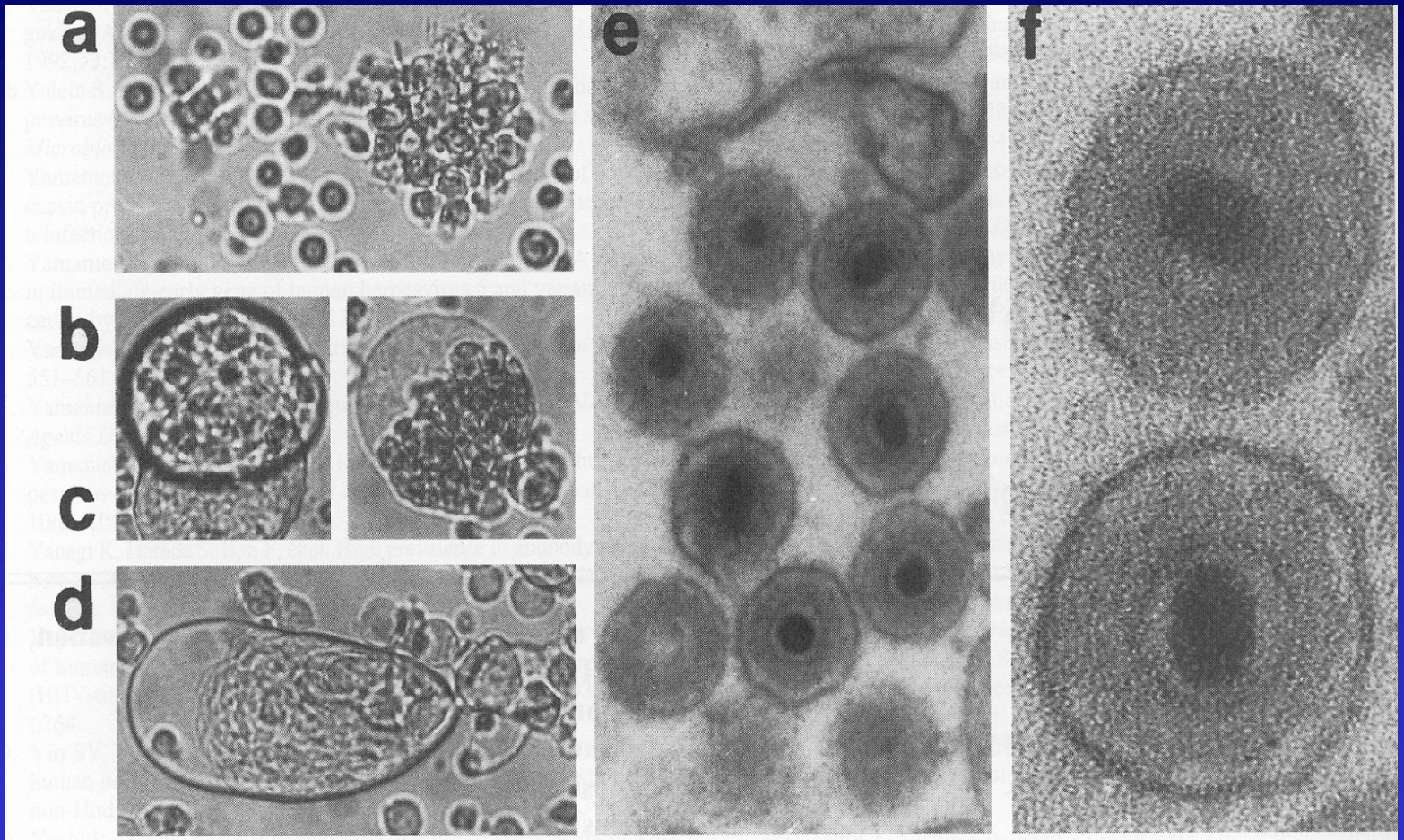


FIG. 1. CPE and virion structure exhibited by HHV-7 (RK). Cells viewed in the light microscope after mock infection **(a)** or 7 days after infection with HHV-7 (RK) **(b–d).** In **b–d,** note refractile ballooning cells with distinct binding membrane and cells that appear to have undergone fusion. **e,f:** Virions viewed in the electron microscope. From Frenkel et al. (37), with permission.

Manifestations cliniques de la primo-infection

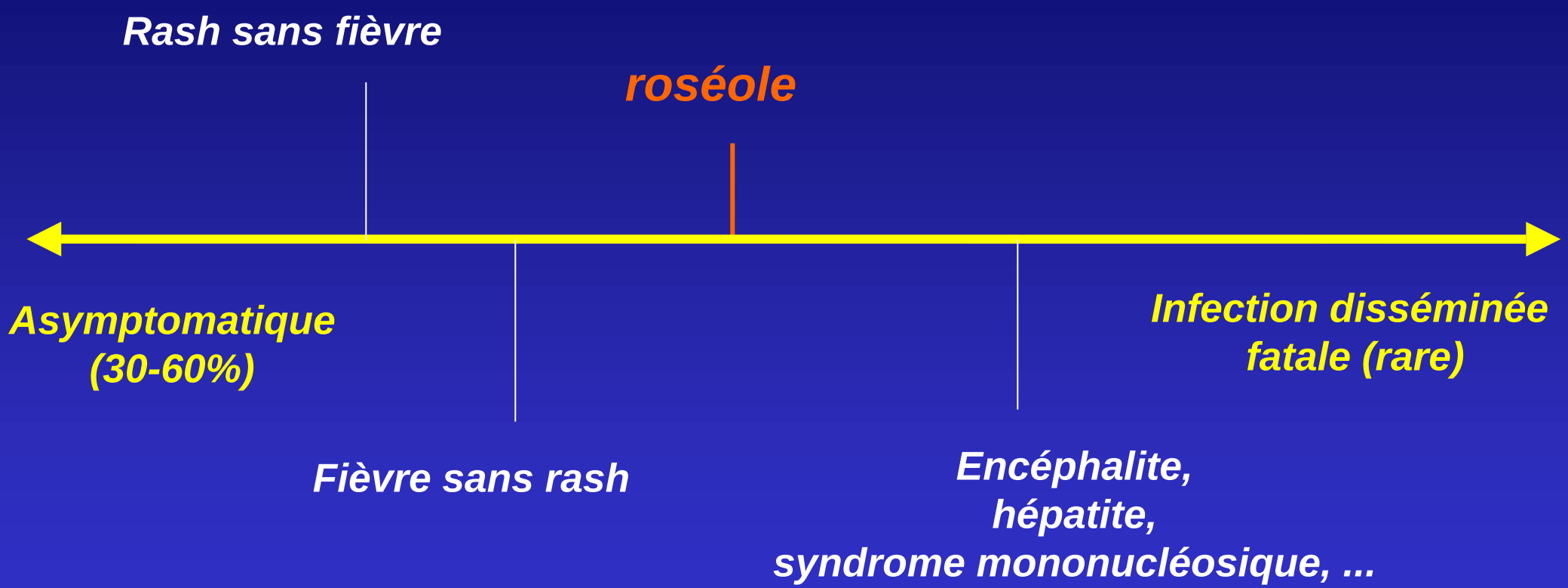
1988 - Yamanishi

HHV6 variant B → **exanthème subit de l'enfant (roséole, 6ème maladie)**

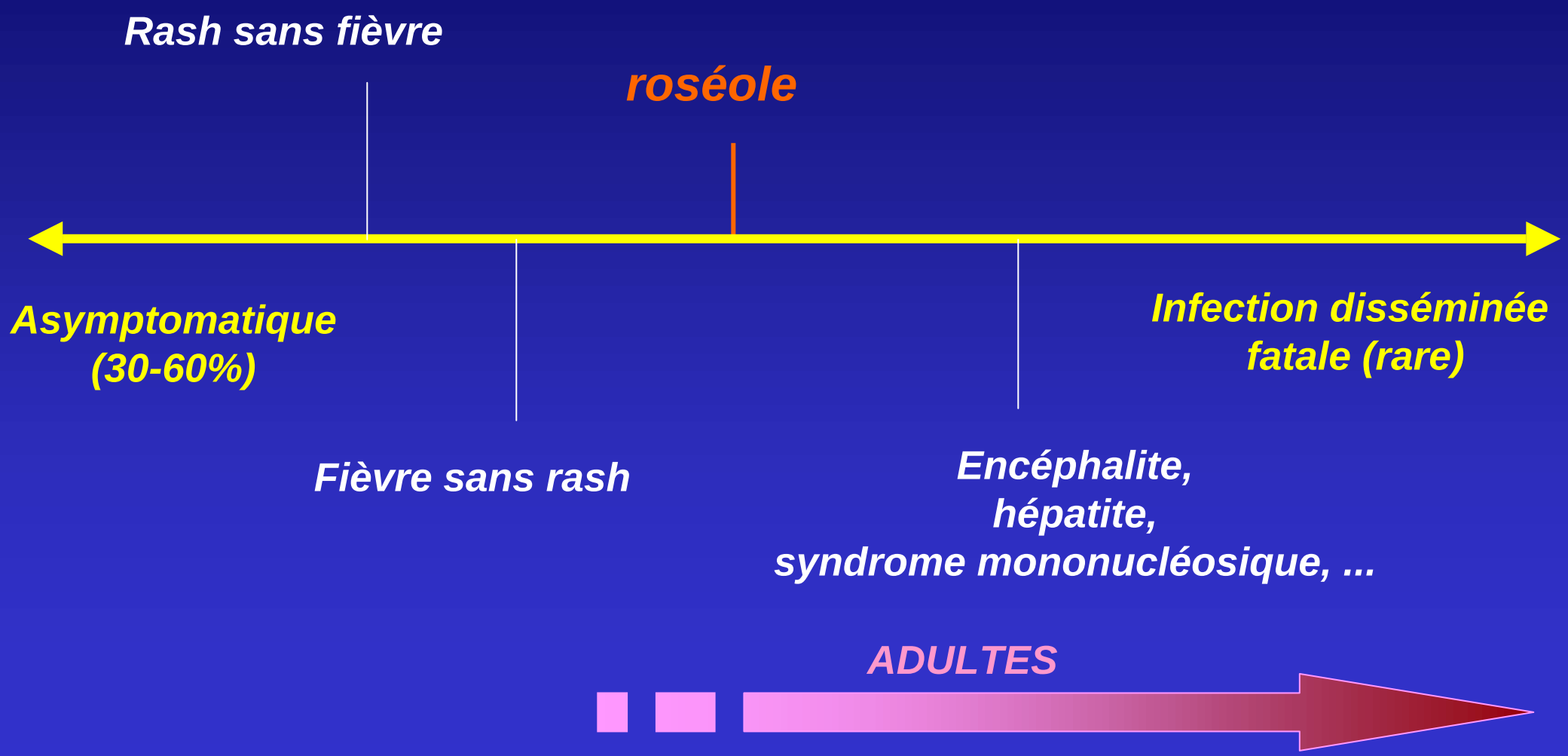
Primo-infection: 3-12 mois → tous infectés à 2 ans

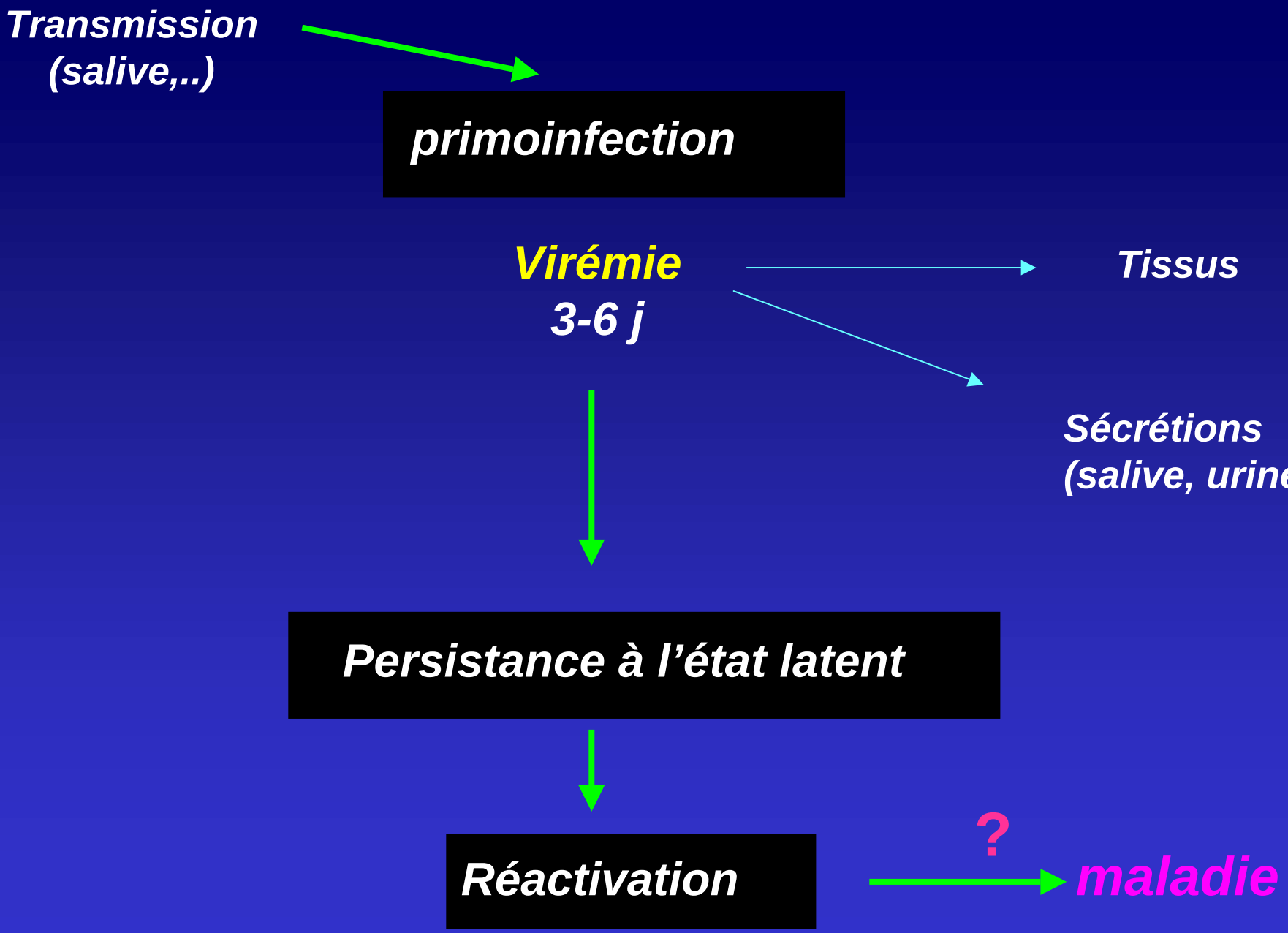
Séroprévalence à l'âge adulte: 95-100%

Primo-infection: 3-12 mois → tous infectés à 2 ans
Séroprévalence à l'âge adulte: 95-100%



Primo-infection: 3-12 mois → tous infectés à 2 ans
Séroprévalence à l'âge adulte: 95-100%



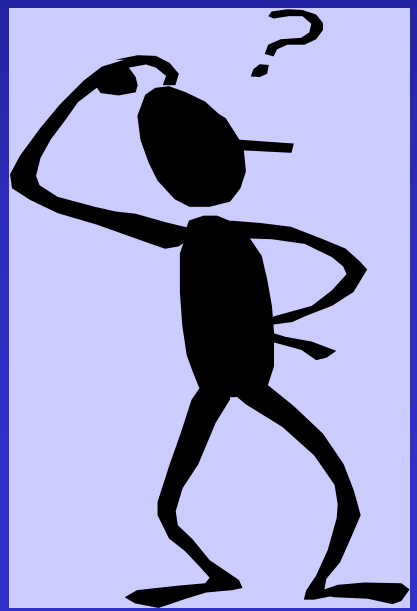

Transmission
(salive,..)
primoinfection
Virémie
3-6 j
Tissus
Sécrétions
(salive, urines)
Persistance à l'état latent
Réactivation
?
maladie

Maladies associées à la réactivation de l' HHV6 chez l' hôte immunocompétent

Syndrome de fatigue chronique, sclérose en plaques, lymphadénite de Kikuchi, certaines lymphomes, syndrome de Sjögren, sarcoïdose, le lupus,...

Rôle étiologique de l' HHV6 dans ces maladies
NON PROUVE

Quelles sont les conséquences de l' infection dues au virus HHV6 après transplantation d'organe solide ou de moelle ?



- ***Population sans anticorps HHV6***

2. Population possédant des anticorps HHV6

avant transplantation

1. Population sans anticorps avant transplantation

très rare: séroprévalence 95-100%

primoinfection: tableaux cliniques sévères

Infection disséminée fatale due à l' HHV6 variant A après transplantation rénale

Primoinfection à HHV6 variant A
J20

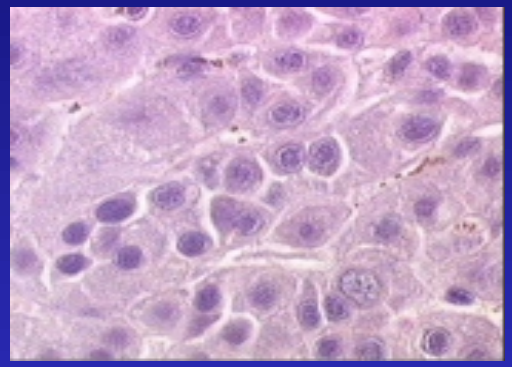
PCR +++
culture +++

décès

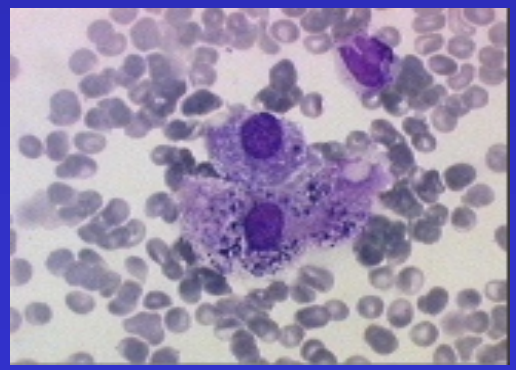
Pneumopathie interstitielle

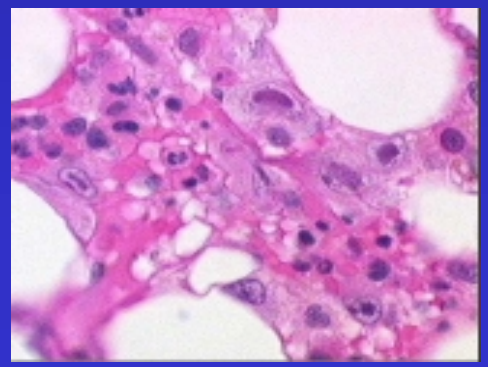
encéphalite

hépatite



Hémophagocytose, aplasie médullaire





2. Population avec anticorps

Réactivation fréquente de l'HHV6 après transplantation

- **détection d' HHV6 par PCR**

moelle	**38-60%**
reins	**38-55%**
foie	**28-31%**
cœur	**??**
cœur-poumons	**??**

- **précoce après transplantation (1 mois)**
  (CMV 2 mois)

HHV6 chez les transplantés médullaires

Association de l ’infection HHV6 avec :

- **retard ou absence de prise de greffe (granulocytes et plaquettes)**
- **pneumopathies, encéphalites**
- **éruptions rappelant l ’exanthème de l ’infection primaire**
- **fièvre, GVHD**
- **rien**

Variant B

In vitro : HHV6 (variant A) inhibe la croissance et la maturation des cellules progénitrices par inhibition des facteurs de croissance et par effet direct.

HHV6 chez les transplantés d ’organes

Association de l ’infection HHV6 avec :

- ↗ **infections opportunistes et maladie à CMV**
- **rejet (rein, foie)**
- **encéphalopathie - encéphalite**
- **suppression médullaire (foie)**
- **rien**

Etude de l' infection à HHV6 chez les transplantés (cardio)-pulmonaires (Erasme)

Etude prospective (*Jacobs et al, Transplantation, 2003***)**
27 mois
56 patients dont 30 inclus dès la transplantation

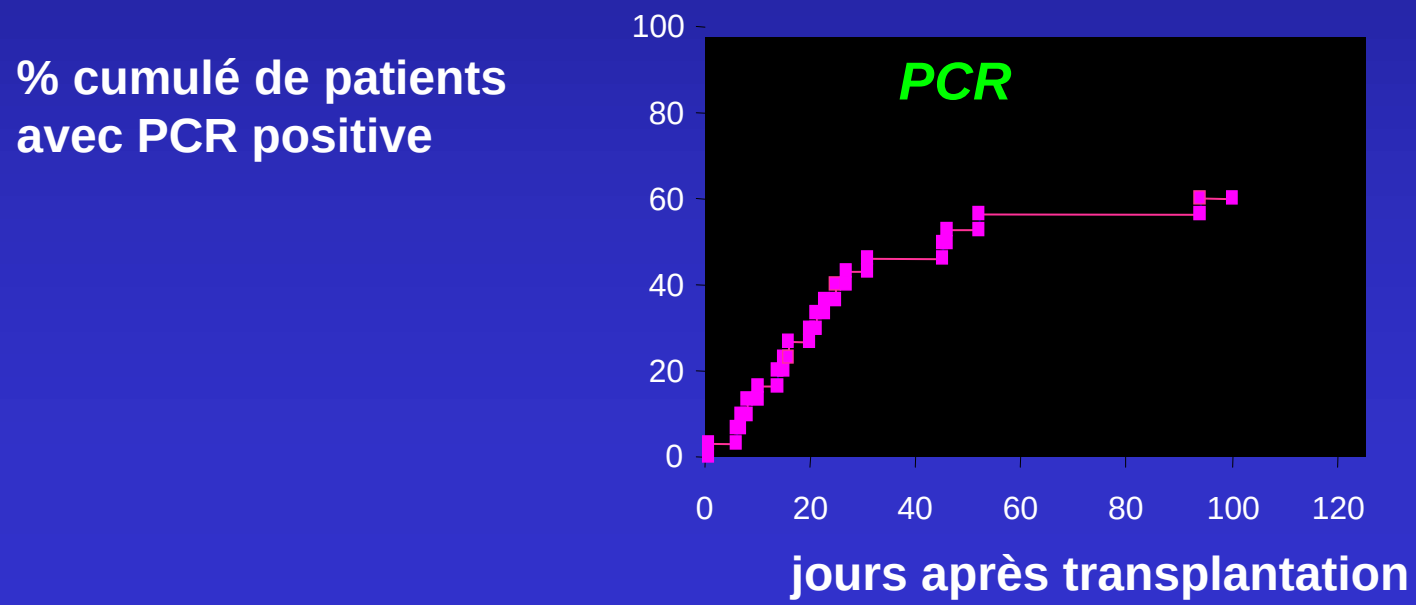
- ***Détection d' HHV6 par PCR et culture***
  PBMC 1x/sem intrahospitalier
  1x/1-2 mois extrahospitalier
  tous les spécimens obtenus dans suivi habituel (LBA, TBB,..)
  autopsies

- ***Recherche virologique et microbiologique extensive des autres agents pathogènes***

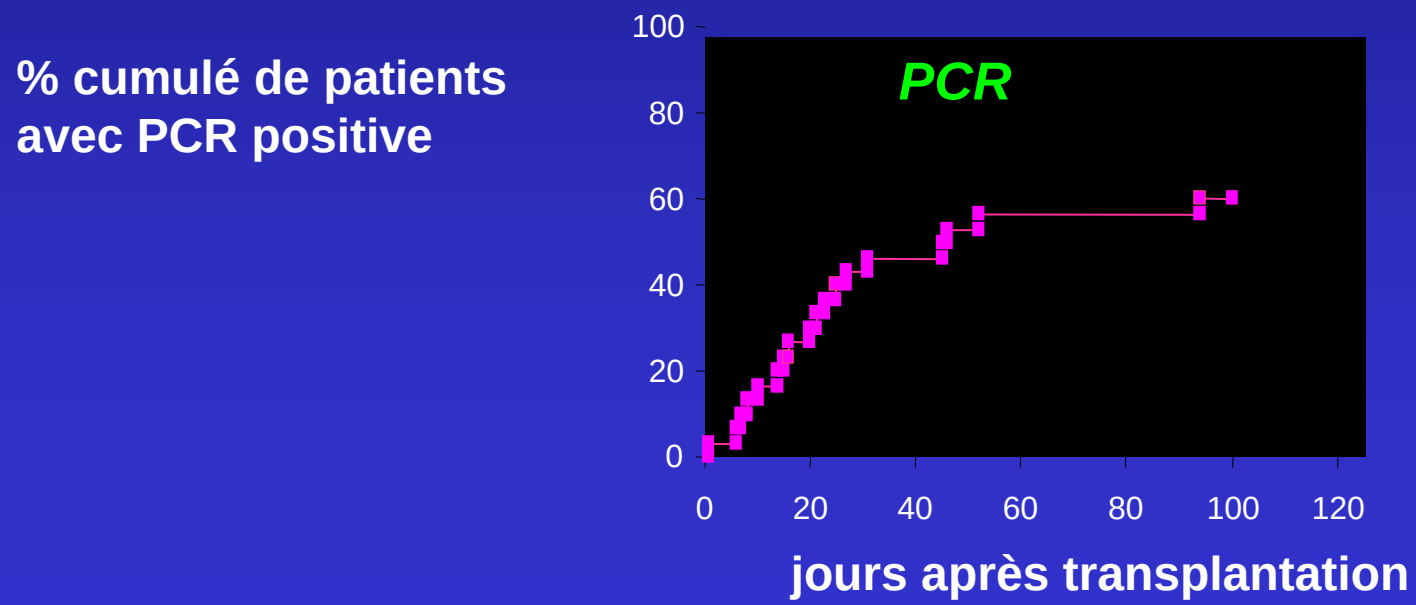
J0-100

30 pts

PCR positive:	**20/30 pts (66%)**
Durée PCR +: (jours-patients)	**869/2551 (34%)**
culture positive:	**8/20 pts (40%)**
délai culture +:	**moyenne: 26j**



	J0-100	J > 100
	30 pts	48 pts
PCR positive:	20/30 pts (66%)	27/48 (56%)
Durée PCR +: (jours-patients)	869/2551 (34%)	4054/21016 (19%)
culture positive:	8/20 pts (40%)	3/27 pts (11%)
délai culture +:	moyenne: 26j	



Manifestations cliniques associées à l' HHV6

50 épisodes cliniques compatibles avec une infection concomitants à la détection d' HHV6

- **48 épisodes: agents étiologiques clairement identifiés**

et pouvant expliquer l' ensemble des signes cliniques

(bactéries 39, mycoses 2, protozoaires 2, virus 9)

Manifestations cliniques associées à l' HHV6

50 épisodes cliniques compatibles avec une infection concomitants à la détection d' HHV6

- **48 épisodes: agents étiologiques clairement identifiés et pouvant expliquer l' ensemble des signes cliniques**

  (bactéries 39, mycoses 2, protozoaires 2, virus 9)

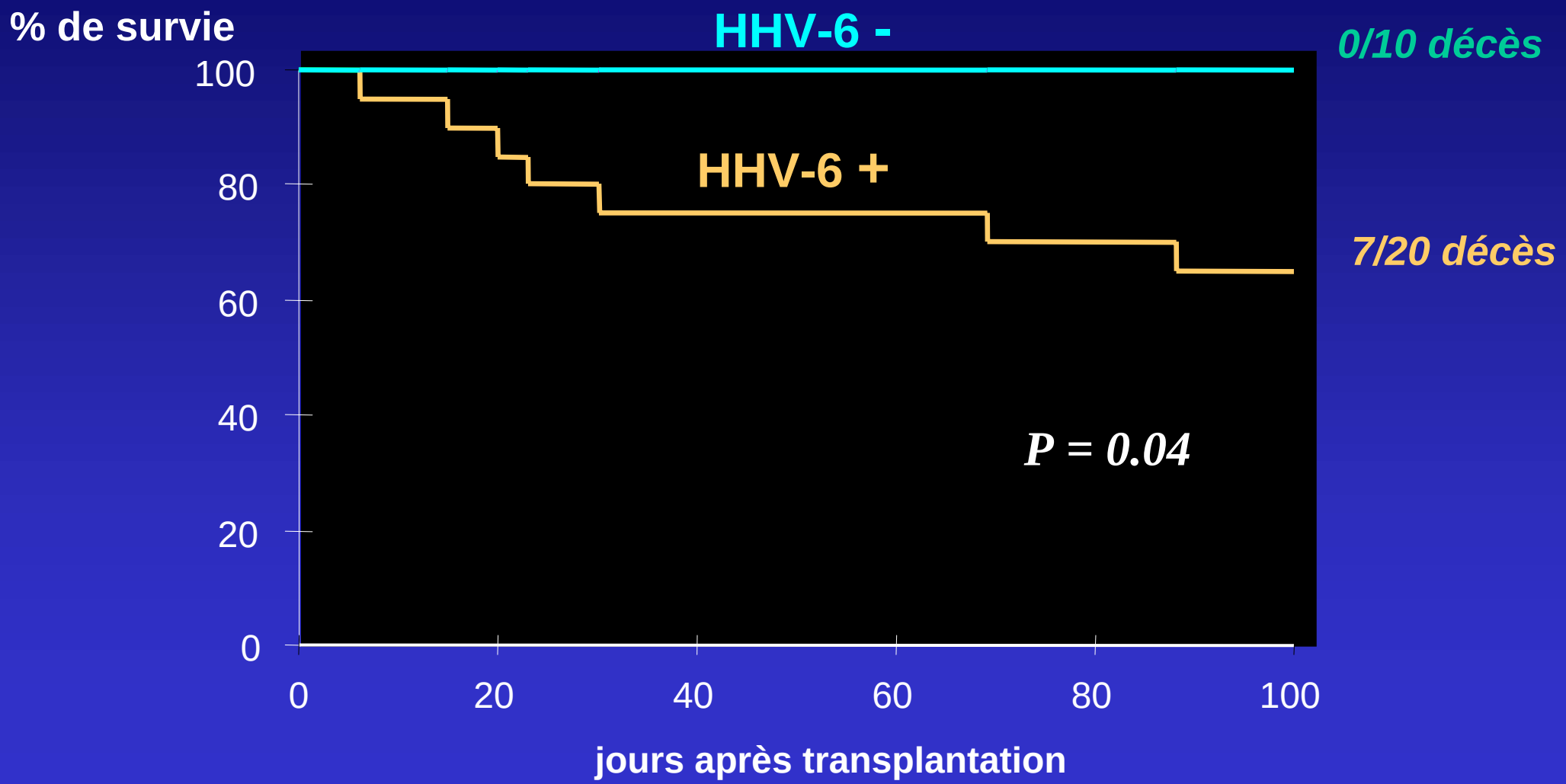
- **2 épisodes non associés à un pathogène autre que l' HHV6**

  pneumonies interstitielles (J52, J120)
  traitement par acyclovir (1) et ganciclovir (1)
  guérison

  ?? Rôle de l' HHV6

- **Manifestations cliniques directement liées à l’ HHV6:**
  peu importantes si immunité préalable

- ***Différence de mortalité entre les patients avec et sans réactivation d ’HHV6***



• La différence de mortalité entre patients avec et sans réactivation d ’HHV6 pourrait-elle être attribuée à des effets indirects de l ’HHV6 ??

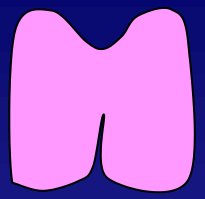
Effet immunosupresseur et/ou proinflammatoire?

Rejet de greffe

Interaction avec d’ autres infections

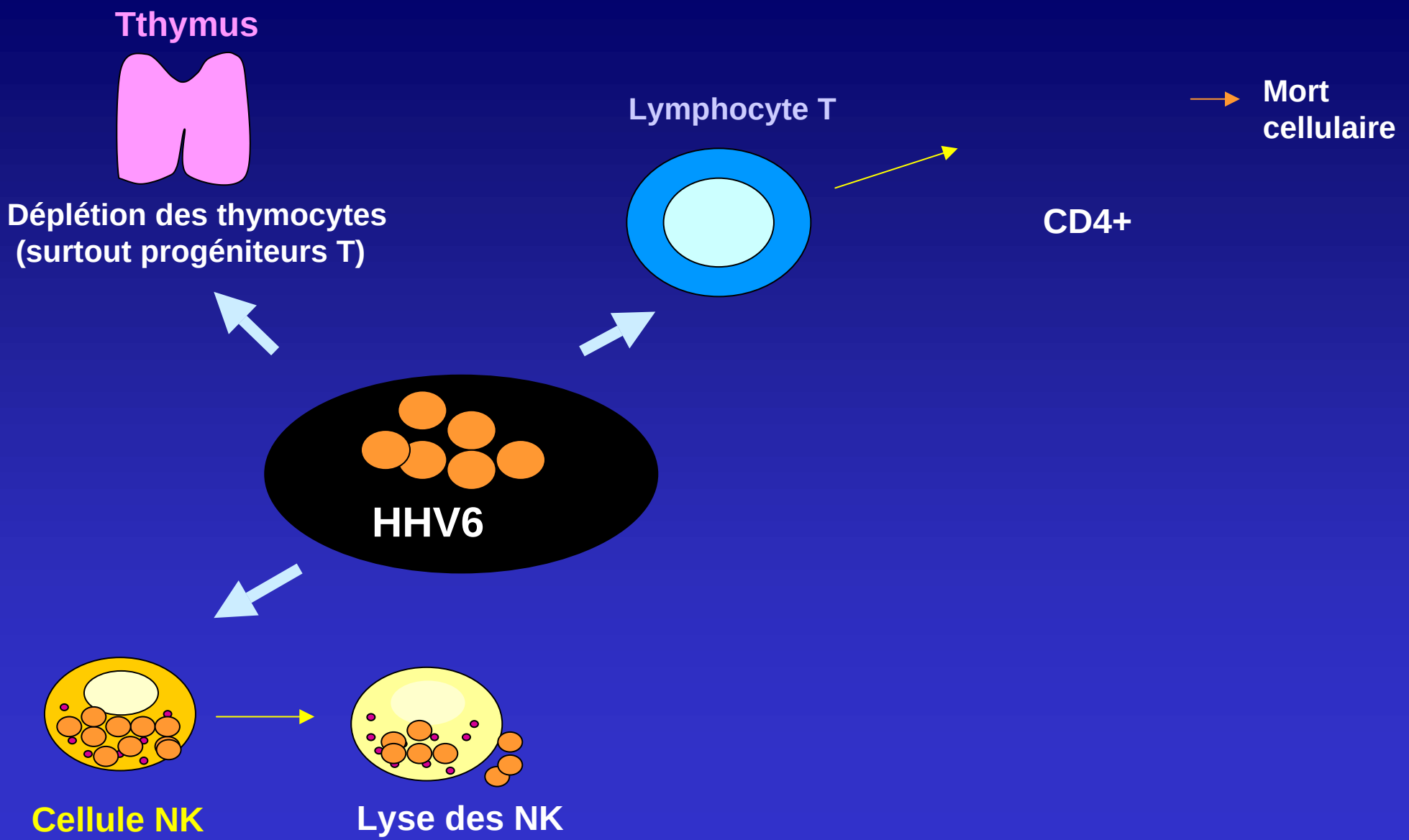
HHV6 = un virus immunosuppresseur *in vitro*

Thymus

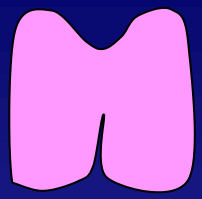


Déplétion des thymocytes
(surtout progéniteurs T)

HHV6 = un virus immunosuppresseur *in vitro*



HHV6 = un virus immunosuppresseur *in vitro*



Thymus

Déplétion des thymocytes
(surtout progéniteurs T)

Lymphocyte T

Mort cellulaire

CD4+

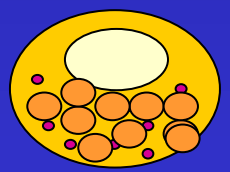
Apoptose des lymphocytes T

↘expression CD3

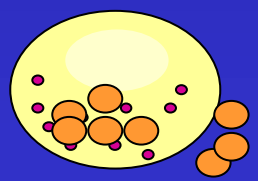
↘réponse proliférative aux mitogènes, ↘IL-2

↗IL-10 --> ↘IL-12 spontanée et après LPS ± IFN-γ (shift Th2)

HHV6

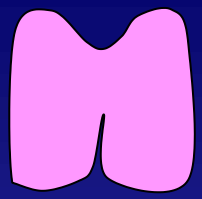


Cellule NK



Lyse des NK

HHV6 = un virus immunosuppresseur *in vitro*



Thymus

Déplétion des thymocytes
(surtout progéniteurs T)

Lymphocyte T

Mort cellulaire

CD4+

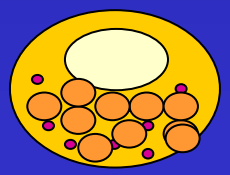
Apoptose des lymphocytes T

↘expression CD3

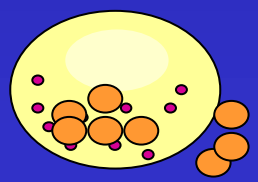
↘réponse proliférative aux mitogènes, ↘IL-2

↗IL-10 --> ↘IL-12 spontanée et après LPS ± IFN-γ (shift Th2)

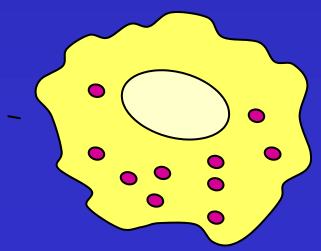
HHV6



Cellule NK



Lyse des NK



Macrophage

↘ Maturation

↗ TNF-α, IFN-α, IL-1β

- ***Le nombre de rejets traités est identique chez les patients avec ou sans réactivation d' HHV6***

	HHV6 -	HHV6 +	
Densité d 'incidence de rejets traités par 1000 jours-patients	**15**	**14**	**NS**

Complications infectieuses

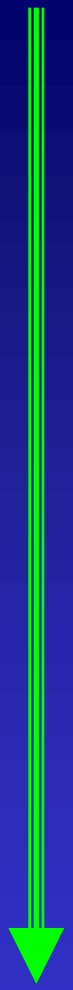
	Périodes HHV6+	Périodes HHV6-
Pathogènes		
Bactéries		
Pneumonies	9	8
Septicémies	2	1
Autres	2 (diverticulites)	1 (sternite)
Virus	5 (3 CMV,1EBV,1HSV)	1 (CMV)
Mycoses	4	0

1 aspergillose pulm.
1 médiastinite Candida
1 péritonite Candida

p = 0.15

Conclusions

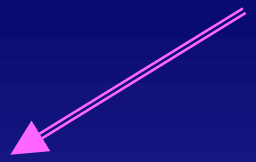
infection à HHV6



Morbidité
mortalité

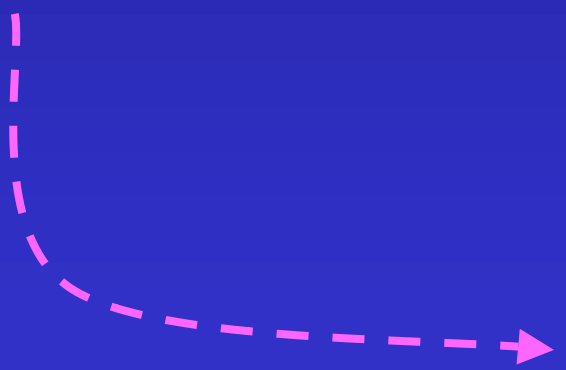
infection à HHV6

Effets directs

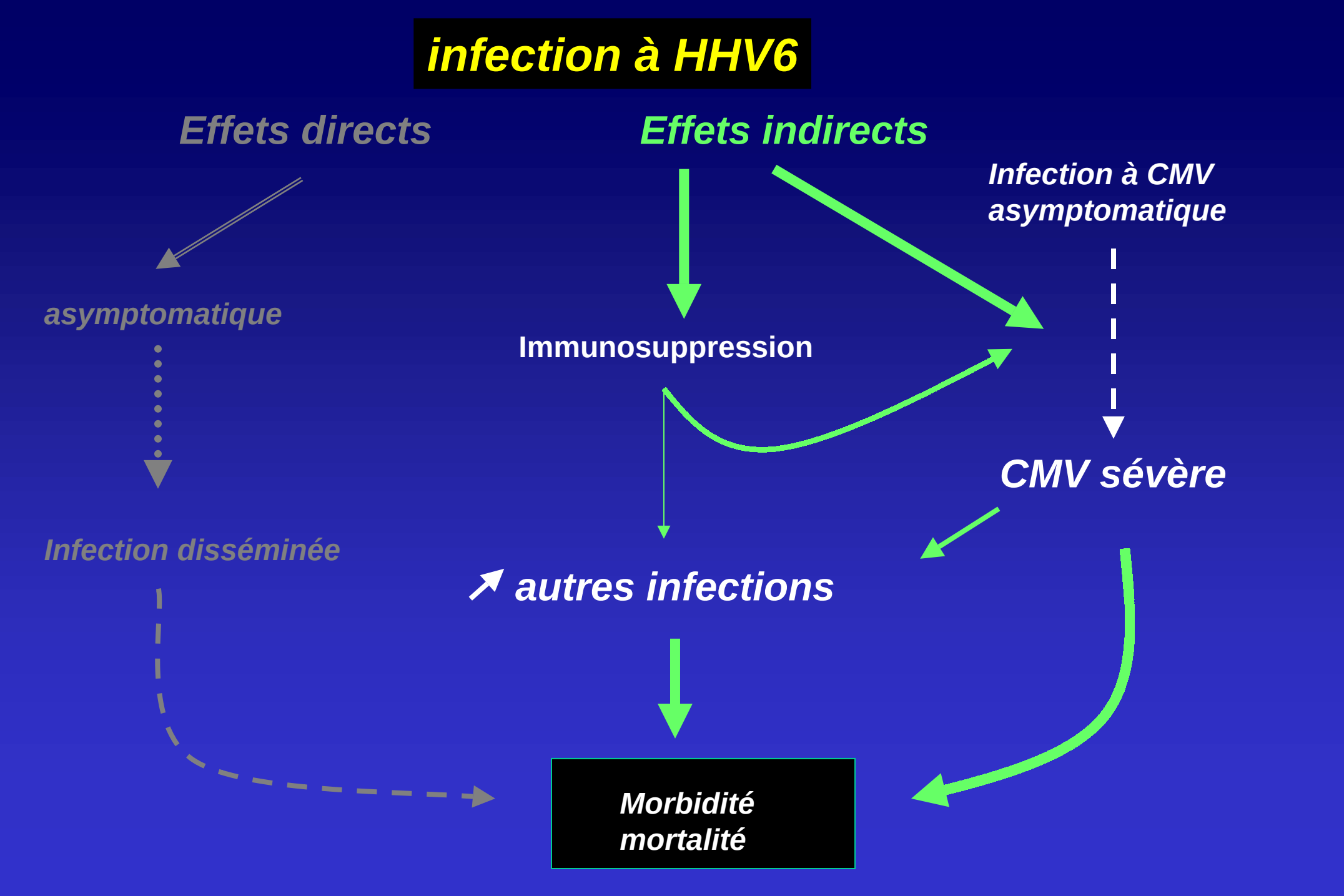


asymptomatique

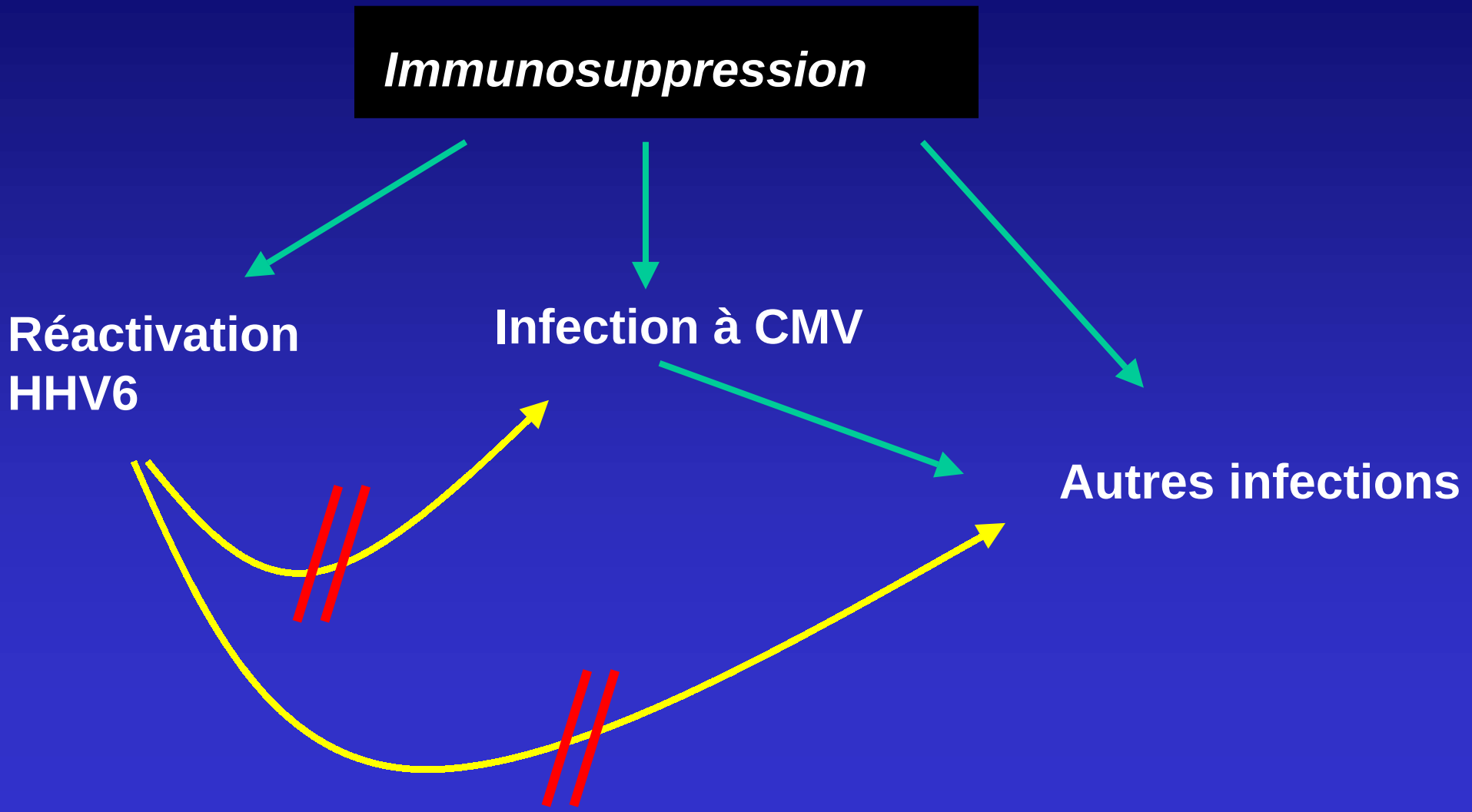
Infection disséminée



Morbidité
mortalité

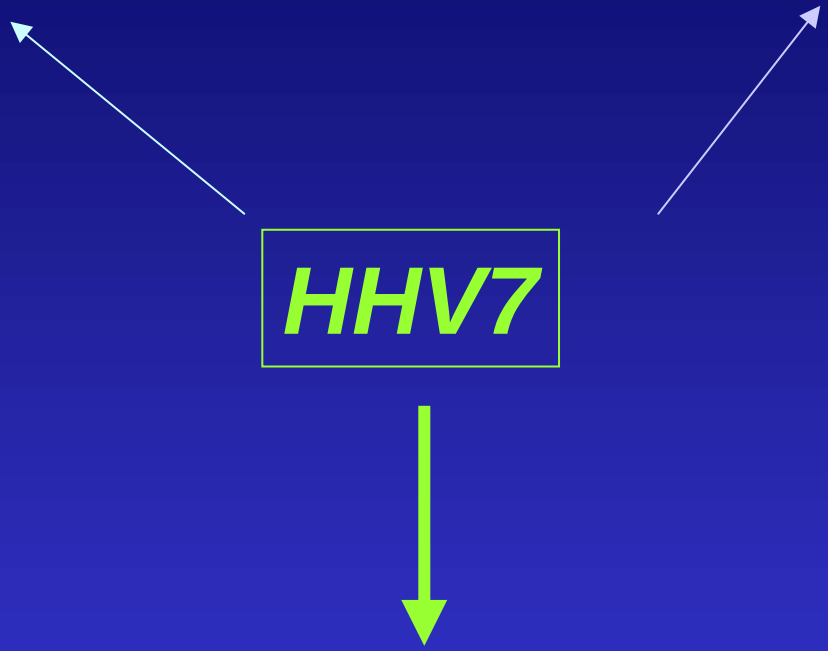

infection à HHV6
Effets directs
Effets indirects
Infection à CMV asymptomatique
asymptomatique
Immunosuppression
CMV sévère
Infection disséminée
autres infections
Morbidité mortalité

• ***La réactivation de l' HHV6 pourrait n' être qu' un marqueur d' un état d' immunosuppression plus important***



Réactivation fréquente et précoce

Interaction avec l' HHV6 in vitro



Rôle pathogène encore inconnu

Diagnostic HHV6 - HHV7

Sérologie Ig - IgM HHV6 - HHV7

IFA : problème de seuil

de sensibilité (type de cellules infectées, fixation, …)

de réaction croisée HHV6 - HHV7

EIA : problème de spécificité

Immunoblot : protéines spécifiques de HHV6 - HHV7

➔ **A l 'avenir, développement de techniques plus spécifiques de chacun des virus (peptides recombinants)**

Diagnostic HHV6 - HHV7

Isolement des virus

- **Coculture des lymphocytes du sang périphérique avec :**
  - **lymphocytes de sang de cordon**
  - **lymphocytes de donneurs adultes**
  - **lignées T sensible**
- **Apparition d ’ECP : ballonisation des cellules**
  syncytiums
  identification par anticorps
  monoclonaux spécifiques

➔ **A l ’avenir, système de culture rapide et d ’antigénémie (cf CMV)**

Diagnostic HHV6 - HHV7

Détection d ’antigènes ou d ’Ac nucléiques spécifiques

- **Mise en évidence d ’Ag viraux dans des tissus, cellules à l ’aide d ’ac monoclonaux (immunohistochimie)**
- **Mise en évidence d ’Ac nucléiques**

  hybridation sur tissu, cellules avec sondes spécifiques

  amplification génique de séquence spécifiques, tout prélèvement

➔ **Importance de quantifier la charge virale**

Faut-il diagnostiquer les infections HHV6 - HHV7 ?

Hôte normal, non immunodéficient

- ***Enfant :*** *en cas de problème de convulsions fébriles, méningite, encéphalites*
- ***Adultes :*** *rares cas d 'infections graves à HHV6 par sérologie, par amplification génique*

Hôte immunocompromis

- *Réactivation fréquente*
- *Détection (PCR) fréquente*

} *sans signification clinique évidente*

CMV >> HHV6 > HHV7

Peu de méthodes commerciales. Méthodes in-house
Pathologies associées à HHV6-HHV7 peu claires
Pas d 'évaluation clinique correcte de l 'action d 'antiviraux.
Méthodes quantitatives (antigène, PCR) à évaluer

Efficacité des antiviraux sur HHV6 et HHV7

- **Non établie in vivo - pas d ’études**
- **In vitro : HHV6**

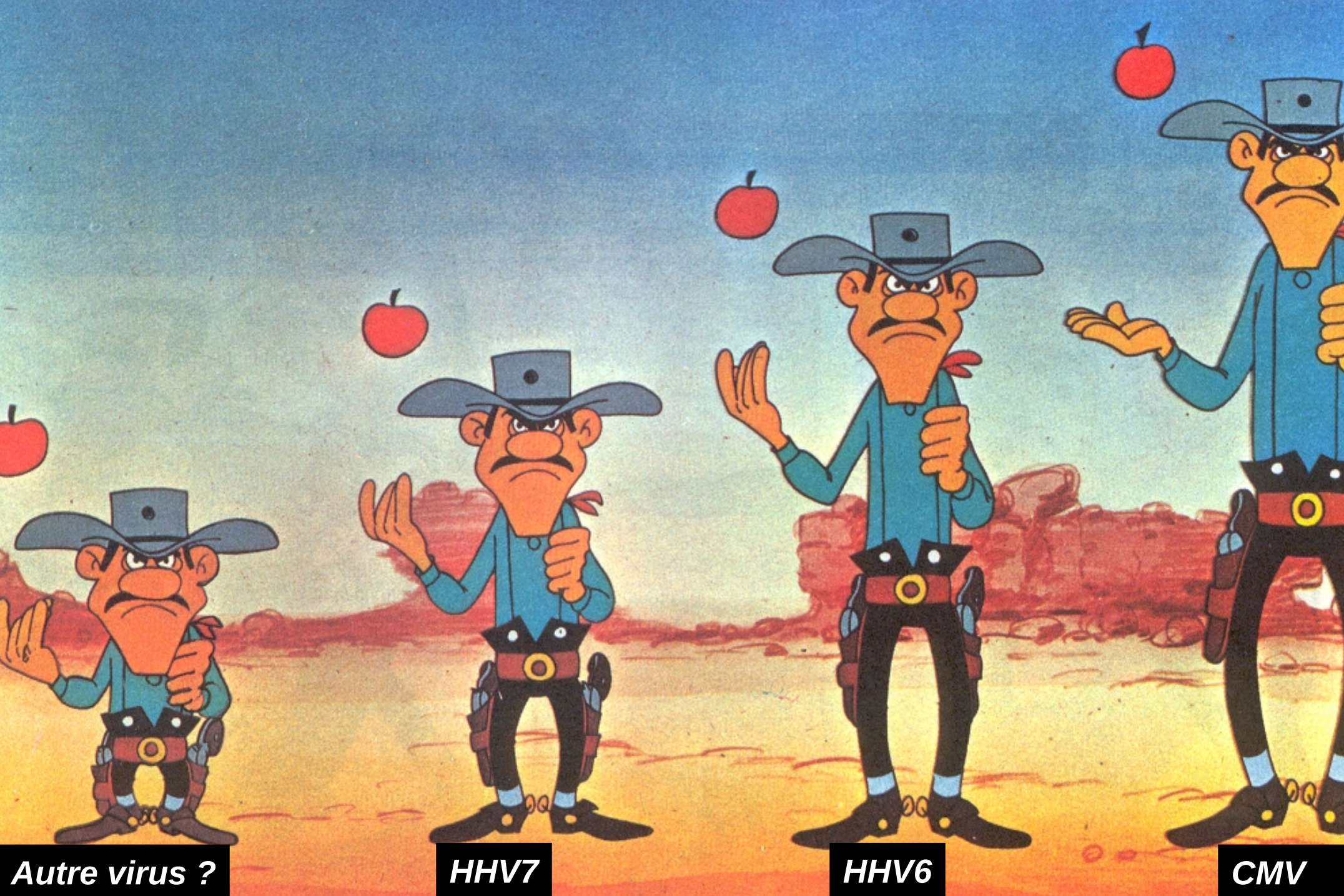
  foscarnet, cidofovir > ganciclovir > aciclovir

  HHV7 : cf HHV6 ??
- **Effet prophylaxie CMV sur réactivation HHV6**

  ganciclovir > aciclovir

  notre expérience : aciclovir = 0

  ganciclovir retarde la réactivation HHV6


Autre virus ?
HHV7
HHV6
CMV