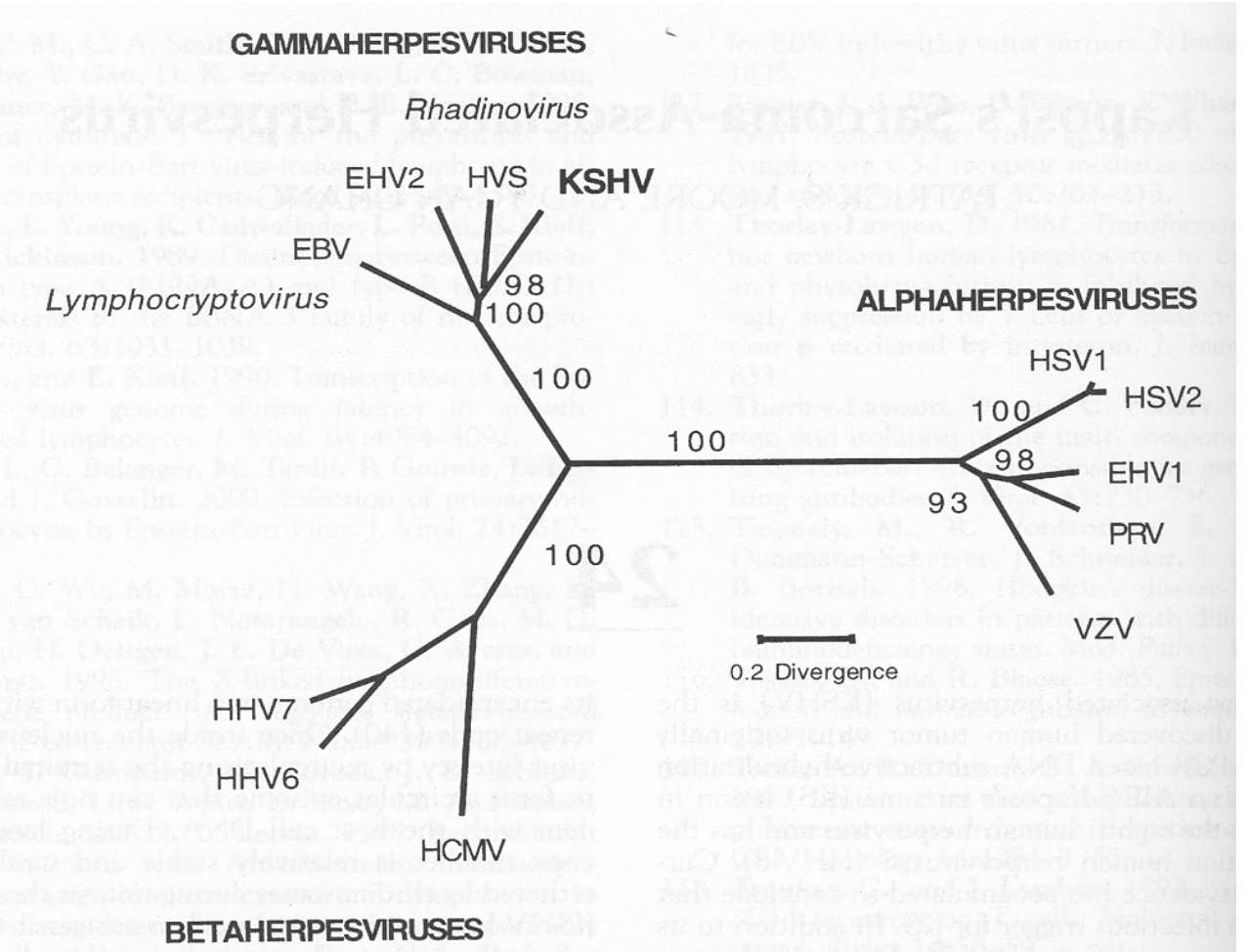
HHV8
Faut-il faire le diagnostic ?

Corinne Liesnard - Hôpital Erasme - ULB

Herpesvirus



HHV8 ou Kaposi ’s Sarcoma associated herpesvirus (KHSV)

- Découvert en 1994 dans une lésion de SK de patient SIDA
- Associé systématiquement aux lésions de SK chez patients HIV+ et HIV -

  (EBV -/HHV8 +, sauf SK africains EBV +)
- Associé - à la maladie de Castleman multicentrique

  chez des patients HIV + et HIV - (EBV -/HHV8 + ou -)

  - aux lymphomes B des cavités (primary effusion lymphoma) (EBV + ou - / HHV8 +)

Sarcome de Kaposi classique

- Maladie cutanée de l ’homme âgé (6ème décade)
- Rapport M/F : 10-15/1
- Chronique, rarement métastatique, hyperkératose, lymphoedème
- Origine méditerranéenne, juive (Europe de l ’Est)

Sarcomes de Kaposi classique et endémique

SK africain endémique

4 formes :

1. Maladie cutanée nodulaire de l ’homme jeune (cf SK classique) 13 M/ 1 F
2. Maladie localisée, agressive → tissus mous, os. Décès en 5-7 ans
3. Maladie cutanéo-viscérale étendue
4. Maladie lymphadénopathique fulminante, viscérale, infantile (âge moyen : 3 ans, 3 M / 1 F)

   Imbrication avec épidémie HIV

SK iatrogène

- Patients immunocompromis (Tx d ’organes, traitement immunosuppresseur…)
- En relation avec l ’origine géographique (cf SK classique)
- Incidence des SK chez transplantés : 0,4 à 0,6 %

  150 à 200 x population générale
- Rein > cœur > foie > poumons
- Favorisé par le type d ’immunosuppression :

  cyclosporine > azathioprine

  anticorps anti-lymphocytaire
- Rémission par ↘ de l ’immunosuppression

SK associé au SIDA

15 % des SIDA (USA) avec SK comme événement inaugural

Risque SK chez patient SIDA =

20.000 x population générale

300 x autres immunodéprimés

21 % SK chez SIDA homosexuel

1 % SK chez SIDA hémophile

SK associé au SIDA

Atteintes muco-cutanées :

peau, cavité buccale, conjonctive

multifocales, symétriques

macules → papules → tumeurs

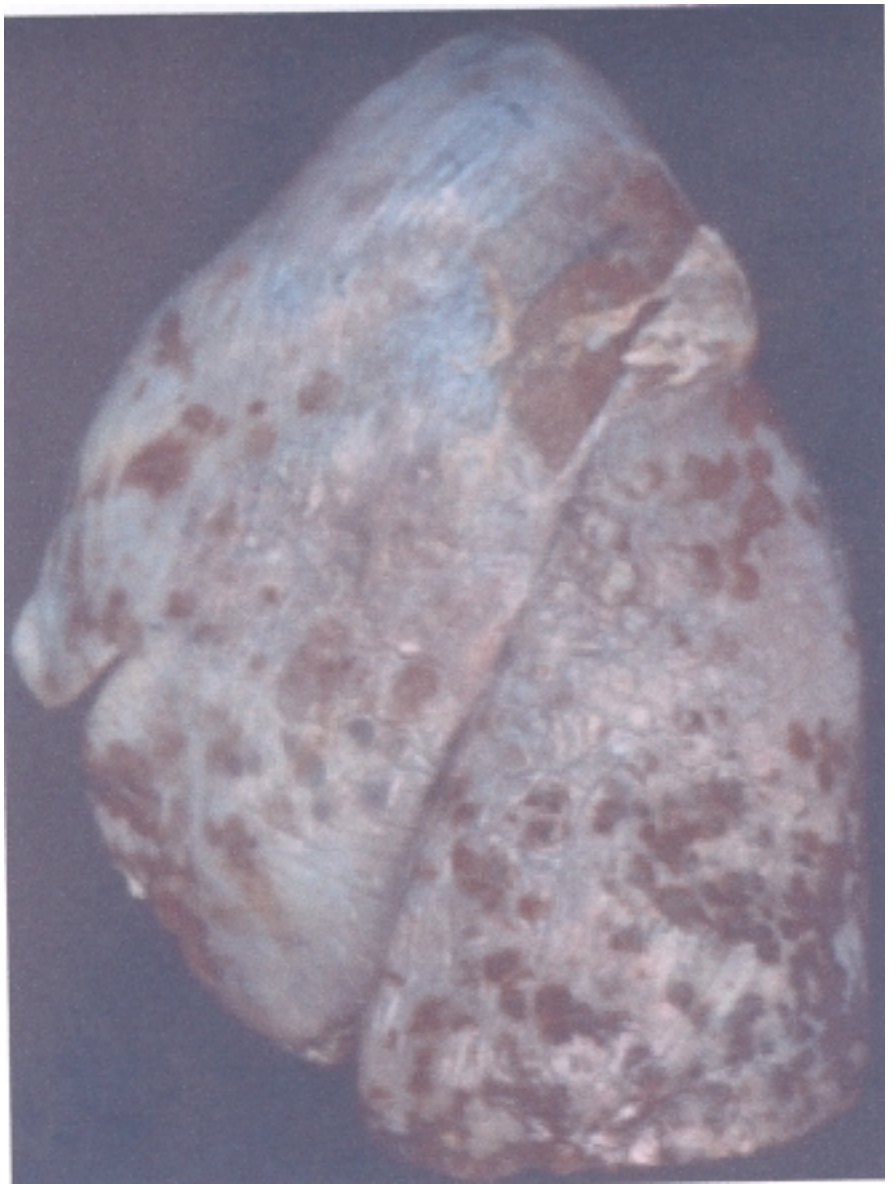
Atteintes viscérales :

25 % de SK : tractus gastro-intestinal, foie, rate, poumons

Lésions de sarcome de Kaposi dans le SIDA

Lésions de sarcome de Kaposi dans le SIDA

Sarcome de Kaposi



Lésion SK

Néoformation multicentrique de lymphatiques atypiques.

Prolifération de cell. mésenchymateuses, entourées de « spindle cells » et de cellules inflammatoires.

Spindle cells : marqueurs endothéliaux, muscle lisse, macrophages et cell. dendritiques

infection latente HHV8

surexpression de métalloprotéinases de matrices

HHV 8 - Epidémiologie

Incidence du SK	Région	Séroprévalence HHV8
Basse	Amérique du Nord, Europe du Nord Extrême-Orient	0 - 5 %
Intermédiaire	Méditerranée, Moyen-Orient, Caraïbes	5 - 20 %
Haute	Afrique	50 %

HHV8 - Epidémiologie et transmission - Afrique

Uganda : Kampala Cancer Registry 1960 - 71
1991 - 94
1995 - 97

SK : $3.6/10^5$ → $39.3/10^5$

Rapport M/ F : 19/1 → 1.7/1

E < 15 ans : $2.5/10^6$ → $55.8/10^6$

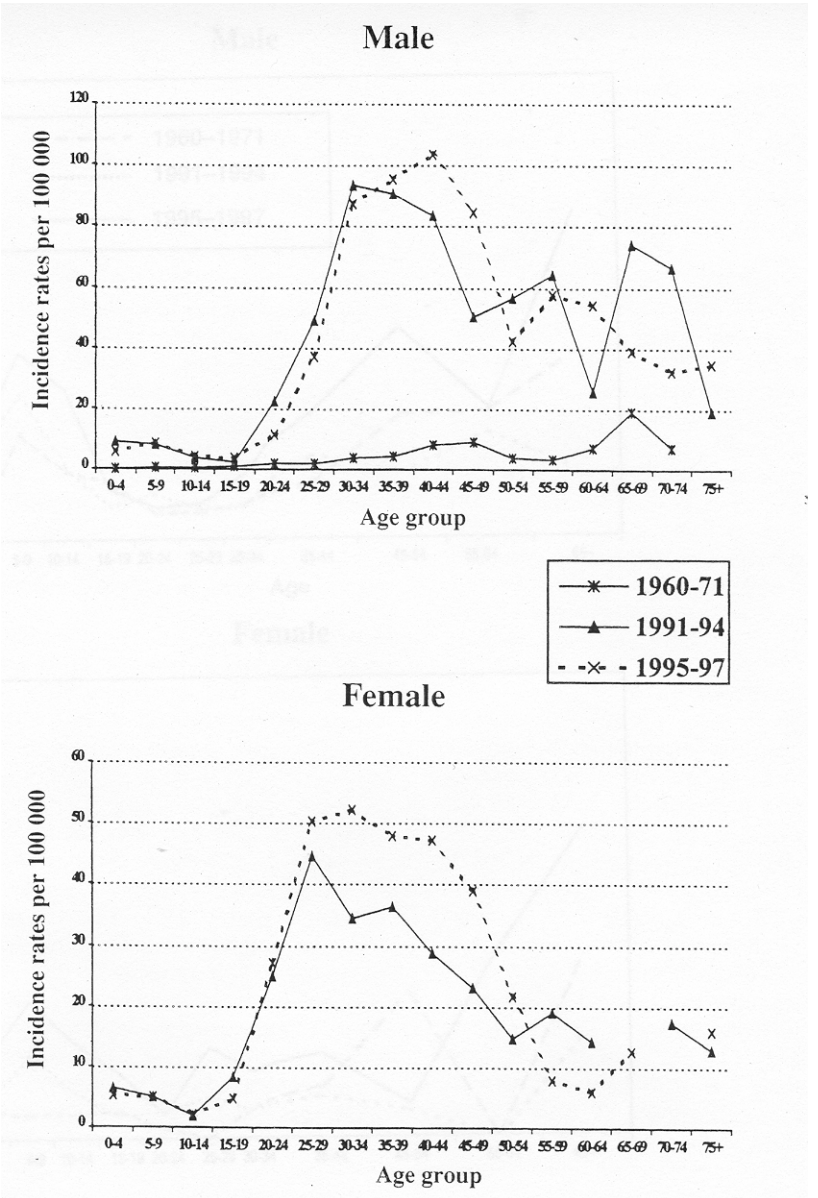
HIV F enceintes : 10 % → 30% (90-92) → 15% (1997)

SK inaugural du SIDA : 12% cas

SK grave associé à HIV : 78% cas

Parkin et al, AIDS 1999

Incidence de SK en Uganda 1960-97



HHV8 - Epidémiologie et transmission - Afrique

Séroprévalence HHV8 :

± 50% Afrique sub-saharienne

40% Egypte

Cameroun :

F enceintes : 54%

Nouveau-nés : 46% ↘

A partir de 4 ans : ↗ → 39% 12-14 ans

48% > 15 ans

HHV8 - Epidémiologie et transmission - Afrique

Guyane Française : (*Plancoulaine et al, Lancet 2000*)

Séroprévalence générale 13,2%

Association significative des prévalences mère - E

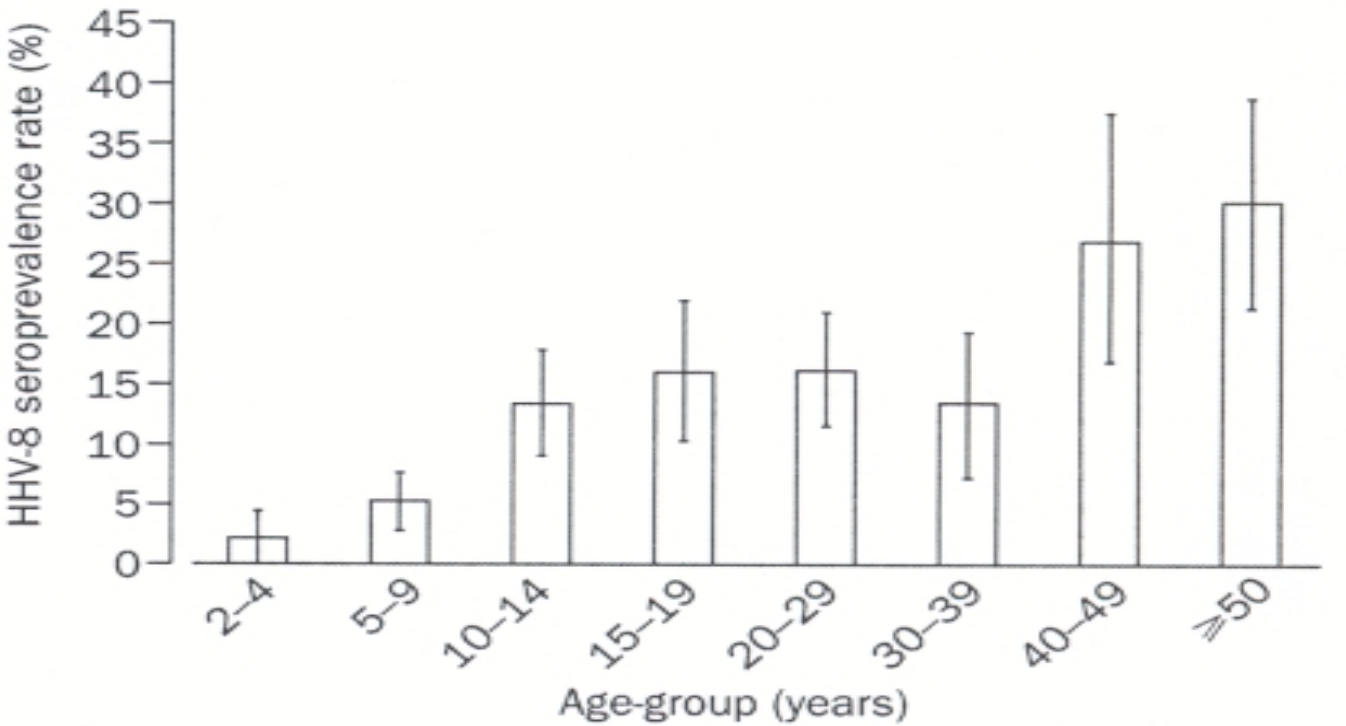
fratries

pas entre époux

➔ Transmission mère-E, E-E avant 15 ans

par la salive, contacts étroits ?

Séroprévalence HHV8 en Guyane Française dans une population africaine



Age-dependent HHV-8 seroprevalence rates

Error bars: 95% CI of seroprevalence rate.

HHV8 - Epidémiologie et transmission - Afrique

Egypte :

86 enfants de 1 - 4 ans

Séroprévalence : 42%

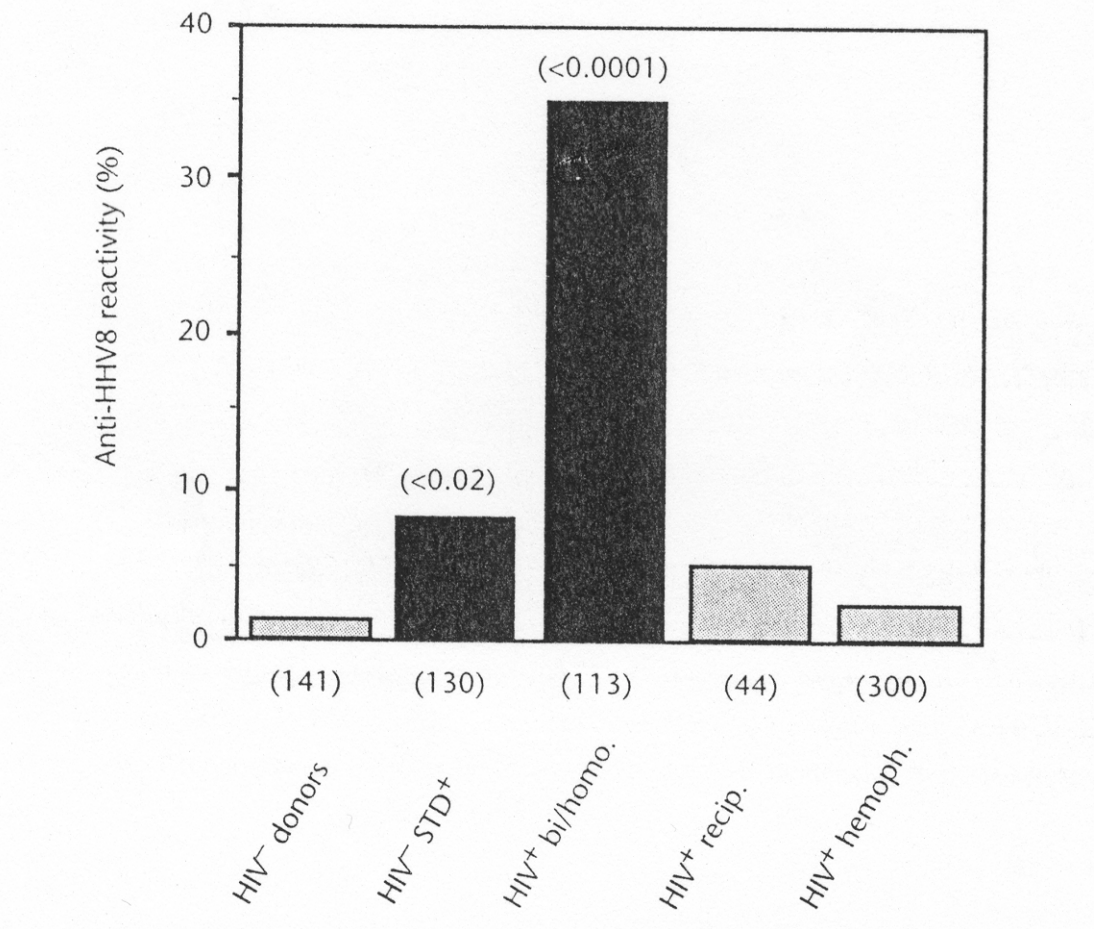
Détection HHV8 par PCR : 8,3% plasma

30,6% salive (80% des séro+)

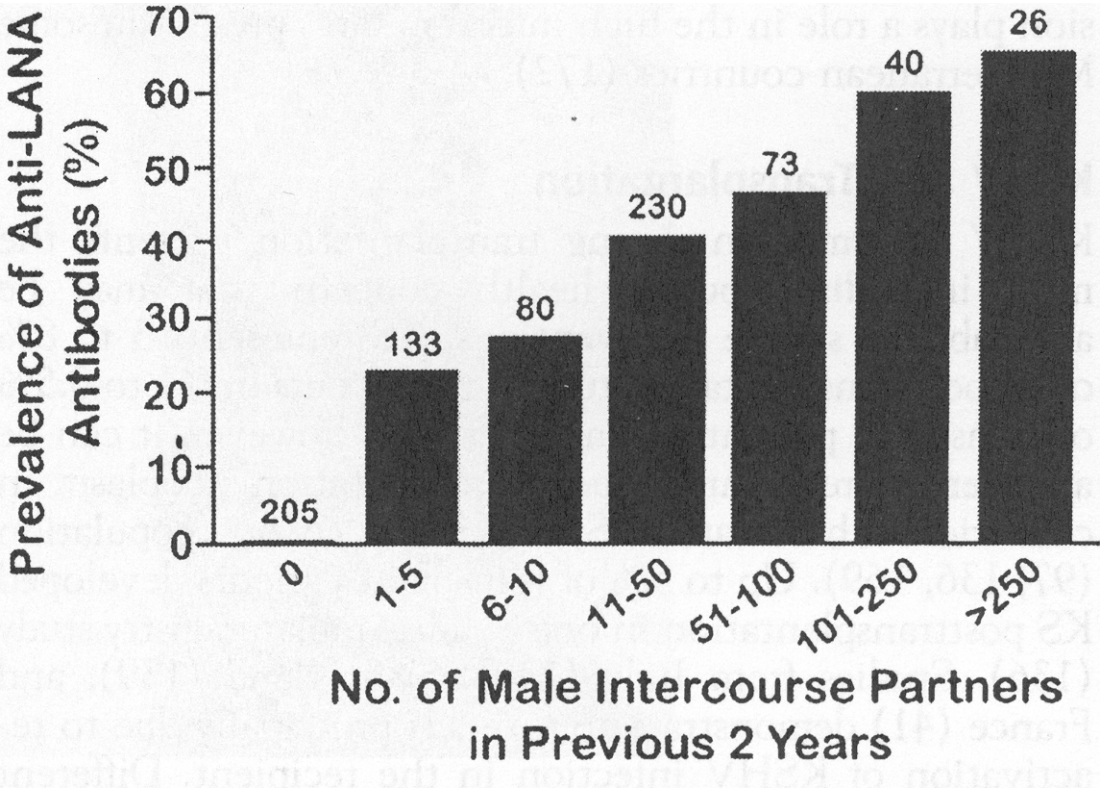
Observation d ’une infection primaire dans 6 cas : rash maculopapulaire fébrile

Andreoni et al, JAMA 2002

Séroprévalence HHV8(USA,Europe)



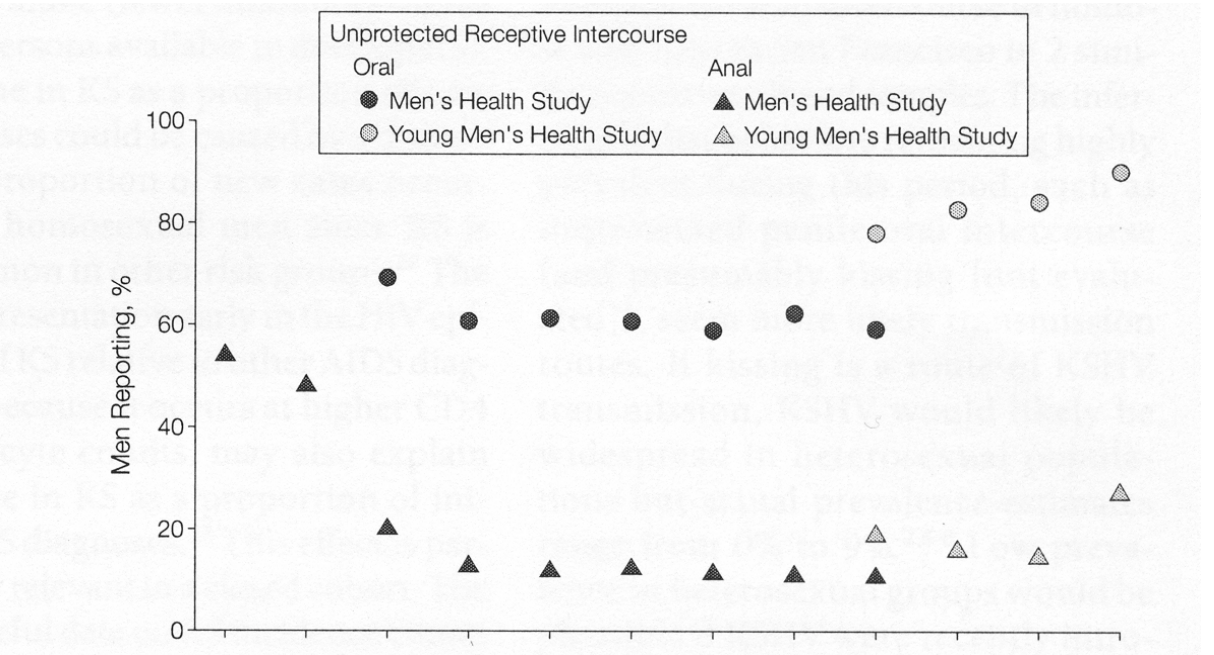
Transmission sexuelle de l ’HHV8 dans un groupe à risque



HHV8 - Epidémiologie et transmission - Europe / USA

USA - homosexuels : séroprévalence HIV et HHV8 (*Osmond et al JAMA 2002*)

	6 mois 78	78 - 80	84 - 85	95 - 96
HHV8	25%	26,5% → 28,4%	29,6%	26,4%
HIV	1,8%	6,9% → 24%	49,5%	17,6%



HHV8 - Transmission

Excrétion virale ? Mode de contamination ?

Recherche du virus par PCR

Sperme ? 25% HHV8 + homosexuels (HIV+ et/ou HHV8+)

0% donneurs de sperme

Prostate ? 5 HHV8 + / 9 (séro HHV8 +)

cell épithéliales glandulaires - infection latente -

5.10^3 copies/50 ng de tissu

Frottis col utérin ? 3 HHV8 + / 11 (séro HHV8 +)

0 / 78 (séro HHV8 -)

Salive ? 4 HHV8 + / 9 (séro HHV8 +)

10^6copies/ml

Howard et al, AIDS 1999

Diamond et al, J Virol 1998

Whiby et al, JID 1999

HHV8 - Transmission

Salive 10^6 copies HHV8/ml

infection d ’une lignée cellulaire sensible

(*Vieira et al, J Virol 1997*)

Homosexuels HHV8 +, SK - (*Huang et al, NEJM 2000*)

↓

60% HHV8 + salive

30% des échantillons salivaires / 1 % des échantillons anaux et génitaux

➔ Exposition à la salive contaminée = facteur de risque d ’acquisition de l ’HHV8

➔Séroconversion HHV8 associée à des pratiques sexuelles oro-génitales (*Dukers et al, Am J Epidemiol, 2000*)

HHV8 - Transmission

1295 F HIV + ou à risque

- IVDU ou partenaire IVDU ou HIV +
- ≥ 5 partenaires
- prostitution

16% HHV8 +

Analyse multivariée - facteurs de risque associés à HHV8 :

- IVDU (HCV+)
  même chez les F à risque d 'infections STD ↘
  36% HHV8 si IVDU / 0% si non IVDU
- si non IVDU : prostitution et syphilis

➔ Transmission parentérale, mais beaucoup moins efficace que HBV, HCV (→ 75-85%)

Receveurs de sang provenant de donneurs HHV8 +

→ pas d 'infection

➔ Virémie HHV8 chez séro+ HHV8 ?

Inactivation par conservation du sang ?(virus dans lymphocytes B)

HHV8 - Diagnostic

Sérologie : Antigènes latents (ORF 73)
lytiques (ORF 65 - K 8.1)

IFA : lignées cellulaires dérivées de PEL, infectées chroniquement par HHV8 → antigènes latents
BCP-1 (contient aussi EBV)
BCBL-1 (sans EBV)
Stimulées par des produits induisant la réplication virale → antigène latents nucléaires et
antigènes lytiques cytoplasmiques

ELISA : lysat de virus
antigènes recombinants

Immunoblot : antigènes recombinants

Table 1: Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies, determined using different assays, in patients with Kaposi's sarcoma

Antigen	Assay	Seropositivity in patients with KS (%)	Reference
ORF K8.1 lytic phase-associated antigen	ELISA	48–80	Katano *et al.*;[20] Schatz *et al.*[49]
ORF 65 lytic phase-associated antigen	ELISA	85–91	Katano *et al.*[20]
ORF 65 lytic phase-associated antigen	ELISA	81–91	Katano *et al.*;[20] Simpson *et al.*[18]
BCP-1 latent phase-associated antigen	IFA	62–95.2	Gao *et al.*;[3] Schatz *et al.*[49]
BCBL-1 lytic phase-associated antigen	IFA	>90	Schatz *et al.*;[49] Rezza *et al.*[50]

KS, Kaposi's sarcoma; ORF, open reading frame; ELISA, enzyme-linked immunosorbant assay; IFA, immunofluorescence assay; BCBL, body cavity-based lymphomas.

HHV8 - Diagnostic

Culture virale : difficile et peu sensible

Amplification génique : PCR (KS 330-233)

Performances :

- lésions KS : 100%
- sang périphérique de patients avec KS (HIV + ou Tx)
  50 - 60%
  élément pronostique et de monitoring

Détection de HHV8 prédictive du SK

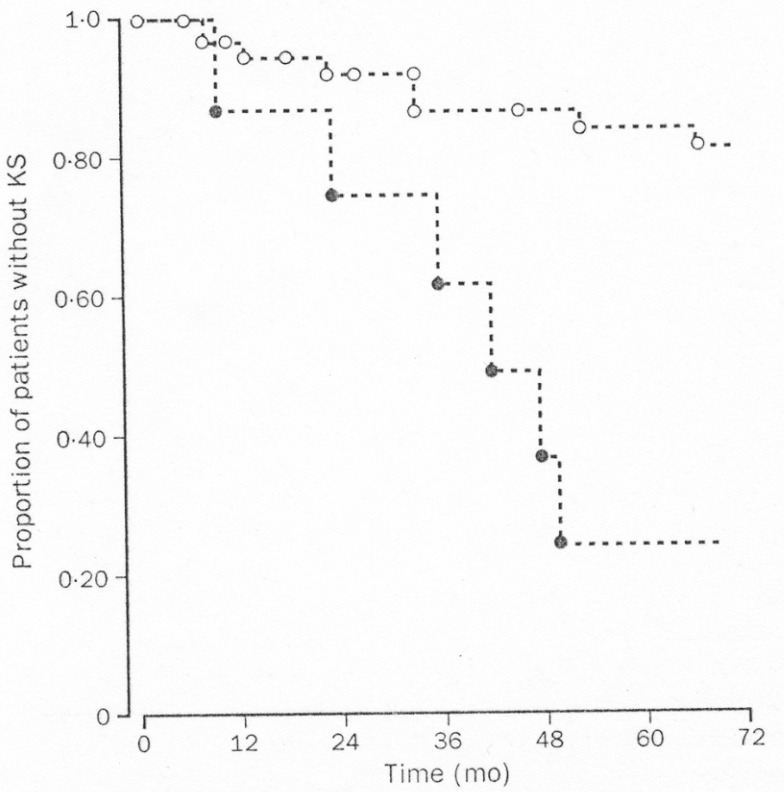


Figure: **Detection of KSHV predicting progression to KS**
Proportion of individuals, in whose peripheral blood KSHV was (•) or was not (○) detected, and who remained free of KS after indicated time of follow-up. Number of patients remaining "at risk" for KS at each year of follow-up.

KSHV	Months of follow-up					
	0	12	24	36	48	60
Detected	11	7	6	5	3	2
Not detected	132	80	65	58	49	35

Faut-il diagnostiquer l ’infection HHV8 ?

- Aide au diagnostic de lésions suspectes (PCR sur biopsie)
- Monitoring éventuel d ’un traitement (SK chez SIDA ou transplanté) - PCR sur sang
- Identification des patients à haut risque de SK, HIV + ou Tx

  - par PCR HHV8 sur sang → pronostique → ?

  - par recherche d ’anticorps → ?

- Surveillance des greffes d ’organes :

  tester les anticorps chez D et R

  surveiller les mismatches R^- D^+ ou les R^+

  ou éliminer les D^+

  Imprécision de la sérologie