



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Infections aiguës à herpèsvirus humain 6 (HHV-6) : quand et comment traiter ?

Acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections: When and how to treat?

H. Agut

Service de virologie, ER1 DETIV UPMC, CERVI, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 1 juillet 2010

Accepté le 30 juillet 2010

Disponible sur Internet le 15 septembre 2010

Mots clés :

Variant HHV-6
 PCR quantitative
 Infection opportuniste
 Transplantation
 Encéphalite
 Ganciclovir
 Foscarnet
 Cidofovir

Keywords:

HHV-6 variant
 Quantitative PCR
 Opportunistic infection
 Transplantation
 Encephalitis
 Ganciclovir
 Foscarnet
 Cidofovir

RÉSUMÉ

La pathogénicité de l'herpèsvirus humain 6 (HHV-6) suscite encore bien des questions. Les infections aiguës à HHV-6 correspondent à des primo-infections, des réactivations ou des réinfections exogènes. Elles ont une expression clinique variable mais sont potentiellement graves, en particulier chez les sujets immunodéprimés. Une atteinte sévère emblématique est l'encéphalite limbique observée chez l'adulte au décours d'une greffe de cellules hématopoïétiques. Le diagnostic d'une infection aiguë repose actuellement sur la mesure de la charge virale sanguine par PCR quantitative. La reconnaissance de la responsabilité du virus dans les symptômes cliniques observés impose des investigations complémentaires telles que la recherche de l'ADN viral dans le liquide céphalorachidien devant un tableau d'encéphalite. L'intégration chromosomique de l'ADN viral est un phénomène peu fréquent parmi les personnes infectées mais peut perturber l'interprétation des résultats virologiques. Les indications d'un traitement par le ganciclovir, le foscarnet ou le cidofovir ne sont pas encore clairement définies mais, dans l'état actuel des connaissances, concernent seulement les infections aiguës symptomatiques sévères. Les thérapeutiques préventives ou anticipées n'ont pas encore de justification démontrée. L'efficacité de ce traitement doit faire l'objet d'un suivi clinique et virologique, fondé là aussi sur la PCR quantitative. Des études contrôlées visant à évaluer le rapport coût-efficacité du suivi et du traitement des infections à HHV-6 dans diverses situations cliniques doivent être entreprises sans tarder.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The pathogenicity of human herpesvirus 6 (HHV-6) still raises numerous questions. Acute HHV-6 infections correspond to primary infections, reactivations or exogenous reinfections. The expression of related clinical symptoms is highly variable but may be extremely severe, particularly among immunocompromised patients. The prototypic severe disease associated with these infections is limbic encephalitis occurring in stem cell transplant recipients. The diagnosis of acute HHV-6 infections relies on the quantitation of viral load in whole blood by means of quantitative PCR. The demonstration of HHV-6 causative role in the genesis of clinical symptoms requires additional investigations such as the search for HHV-6 DNA in cerebrospinal fluid in case of encephalitis. The chromosomal integration of HHV-6 DNA is a rare event among HHV-6-infected subjects but may alter the interpretation of virological results. Therapy with ganciclovir, foscarnet or cidofovir has not yet clear indications but, at the current stage of knowledge, only concerns the treatment of highly symptomatic infections. The usefulness of prophylactic or pre-emptive antiviral chemotherapy has not yet been convincingly demonstrated. Treatment efficacy must be checked through a clinical and virological follow up, based in part on quantitative PCR approaches. Controlled studies are urgently needed with the goal of evaluating the cost-effectiveness of HHV-6 follow up and therapy in different clinical situations.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Depuis sa découverte en 1986, l'herpèsvirus humain 6 (HHV-6) est un virus pour lequel persistent de nombreuses incertitudes

concernant son pouvoir pathogène et l'utilité d'entreprendre un traitement antiviral dirigé contre lui [1–4]. Ce virus appartient à la famille des *Herpesviridae* et à la sous-famille des *Betaherpesvirinae* qui incluent également le cytomegalovirus (CMV) et l'herpèsvirus humain 7 (HHV-7). Deux variants A et B du HHV-6 (HHV-6A, HHV-6B) ont été caractérisés *in vitro* grâce à des différences de propriétés de culture, d'antigénicité et de séquence génétique,

Adresse e-mail : henri.agut@psl.aphp.fr.

faisant même discuter l'existence de deux espèces virales distinctes. Cependant, les similitudes génétiques observées entre HHV-6A et HHV-6B dépassent de beaucoup celles observées entre HHV-6 et CMV ou entre HHV-6 et HHV-7 respectivement [5,6].

Vue dans son ensemble, l'infection par le HHV-6, dont l'homme est le seul hôte naturel, est ubiquiste et très fréquente, touchant plus de 90 % de la population adulte [7]. La physiologie de cette infection est caractéristique des herpèsvirus avec une primo-infection suivie d'une persistance définitive sous une forme latente et la possibilité de réactivations. La transmission du virus se fait essentiellement par le biais d'échanges salivaires très précocement dans la vie, classiquement entre six mois et trois ans. L'infection concomitante ou successive par les deux variants du HHV-6 paraît être un événement fréquent, encore que mal évalué. La transmission du HHV-6 in utero a été aussi démontrée et serait en partie intriquée avec la transmission verticale de l'ADN viral intégré aux chromosomes parentaux (voir ci-après) [8].

Le tropisme du virus in vivo concerne une large gamme de cellules différentes : lymphocytes T CD4+ et CD8+, monocytes-macrophages, cellules hématopoïétiques, cellules épithéliales (rein, glandes salivaires), cellules endothéliales, cellules microgliales, oligodendrocytes, astrocytes. De fait, la molécule CD46, qui est un des récepteurs cellulaires du HHV-6, est exprimée par de nombreuses cellules de l'organisme. Au sein des cellules cibles, l'ADN génomique du HHV-6, issu des particules virales, s'engage dans un cycle lytique (ou productif) comportant en particulier les trois phases classiques de transcription et expression des gènes très précoces, précoces et tardifs [7]. Ce cycle conduit à la mort des cellules hôtes et à la dissémination du virus dans l'organisme, ce que l'on observe au moment de la primo-infection ou lors de réactivations. Après la primo-infection, le HHV-6 persiste à l'état latent dans différents sites ou cellules de l'organisme, en particulier les monocytes-macrophages. La nature de cette latence reste à préciser et pourrait varier selon les sites : présence du seul génome viral avec l'expression minimale de quelques gènes, cycle répliatif bloqué à une étape intermédiaire ou cycle répliatif complet mais maîtrisé et compatible avec la survie prolongée de la cellule hôte. À partir de l'état latent, le HHV-6 peut se réactiver, ce qui se manifeste par la réapparition du virus dans le sang et dans d'autres compartiments biologiques tels que la salive. À part, l'intégration chromosomique de l'ADN du HHV-6 est un phénomène original au sein des herpèsvirus et peu fréquent, concernant seulement 0,5 à 1 % des personnes infectées. Il se traduit par la présence intranucléaire du génome viral dans un très grand nombre de cellules de l'organisme, voire dans toutes les cellules, et la possibilité d'une transmission verticale de l'infection par les gamètes porteurs [8,9].

C'est à partir de ce mode de fonctionnement viral, classique pour un herpèsvirus humain si l'on excepte le phénomène d'intégration, que se pose la question plus controversée de l'étendue du pouvoir pathogène du HHV-6.

2. Pouvoir pathogène de l'herpèsvirus humain 6

L'expression clinique caractéristique de la primo-infection est l'exanthème subit (encore appelé roséole infantile ou sixième maladie), affection aiguë bénigne du très jeune enfant [10]. Certaines primo-infections à HHV-6 sont asymptomatiques [11]. À l'opposé, des formes cliniques plus graves de primo-infection ont été décrites mais beaucoup moins fréquemment et avec des symptomatologies diverses : encéphalite ou méningo-encéphalite, séquelles neurologiques à type d'épilepsie persistante, hépatite, gastroentérite ou colite, syndrome mononucléotique, syndrome d'activation macrophagique, insuffisance médullaire [4].

Les réinfections apparaissent surtout préoccupantes chez les sujets immunodéprimés, en particulier les greffés de cellules souches hématopoïétiques et les sidéens, conduisant en effet à des atteintes systémiques ou viscérales qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital : encéphalite, fièvre avec rash et cytopénie, retard de la prise de greffe, rétinite, hépatite aiguë, gastro-entérite et colite, pneumopathie, voire réaction du greffon contre l'hôte ou hypothétique induction du rejet d'un organe greffé [3]. Ces atteintes sévères concernent aussi bien des adultes que des enfants et semblent liées, en première approche, à une infection active à HHV-6 associée à une réactivation de l'infection latente. La possibilité d'une réinfection d'origine exogène, conséquence de l'infection par une nouvelle souche de HHV-6 transmise de façon iatrogène ou communautaire, existe cependant mais la fréquence et le retentissement clinique d'un tel événement n'ont pas été précisément explorés. D'une façon générale, la réinfection peut être asymptomatique chez les sujets immunodéprimés, comme on l'observe souvent lors d'une réactivation virale dans le contexte d'une transplantation d'organes solides [12–14]. Parfois aussi, la réactivation du CMV est associée à celle du HHV-6 et est observée, non seulement sur le plan systémique mais aussi localement, au niveau des tissus et organes périphériques [15]. Cette association étroite entre HHV-6 et CMV introduit alors une ambiguïté supplémentaire sur la nature du virus responsable du syndrome clinique observé.

Une autre difficulté d'interprétation concerne le variant de HHV-6 en cause. Pour de nombreux auteurs, en particulier anglosaxons, les infections à HHV-6A, moins fréquentes que celles à HHV-6B, se manifesteraient plus tardivement dans la vie, seraient plus sévères sur le plan clinique et toucheraient plus volontiers le système nerveux central (SNC) [16]. Cependant, il est reconnu que, dans l'absolu, les infections à HHV-6B du SNC restent les plus fréquentes, tout comme la détection du HHV-6B dans le sang périphérique qui a une fréquence beaucoup plus élevée que celle du HHV-6A. Cette observation est à confronter à la détection concomitante et très fréquente des deux variants dans le poumon ou les ganglions lymphatiques [17,18]. Cette donnée permet de formuler une autre hypothèse : les deux variants auraient la même pathogénicité ainsi que la même capacité d'infection du tissu lymphoïde et du SNC mais la recirculation périphérique du HHV-6A serait restreinte par rapport à celle du HHV-6B. La chronologie des infections par les deux variants aussi bien que leurs possibles interactions, en particulier lors des co-infections, restent donc à préciser.

La pathogénicité associée à l'infection chronique à HHV-6, latente ou éventuellement à bas niveau de répliation, est encore plus incertaine. Le rôle du HHV-6 comme cofacteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été discuté à partir d'expériences effectuées en cultures cellulaires, mais son rôle aggravant dans l'évolution vers le sida n'a jamais été formellement démontré chez les malades même si sa fréquence de détection est particulièrement élevée sur ce terrain [19]. Une relation de causalité entre le HHV-6 et les tumeurs du tissu lymphoïde a été évoquée à partir du pouvoir oncogène expérimental du virus sur des cellules murines et, plus récemment, de sa capacité d'intégration aux chromosomes cellulaires humains. Chez les malades, le génome viral a été retrouvé dans le tissu tumoral des lymphomes et de la maladie de Hodgkin, exceptionnellement sous une forme intégrée au génome cellulaire [20]. Cependant, l'étude de sujets témoins indemnes de ces maladies montre que le HHV-6 est aussi fréquemment détectable dans le tissu lymphoïde, indépendamment de l'existence d'une tumeur. Dans le cadre des maladies dysimmunitaires, un rôle causal du HHV-6 n'est plus guère envisagé pour le syndrome de Sjögren, la sarcoïdose ou le syndrome de fatigue chronique alors que son implication dans les poussées de sclérose en plaques reste débattue. Le virus est

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136402>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136402>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)