

L'herpesvirus humain 6 (HHV-6) a été découvert en 1986 par Salahuddin et coll. chez des sujets atteints de désordres lymphoprolifératifs et du Sida. L'herpesvirus humain 7 (HHV-7) a été mis en évidence en 1990 par Frenkel et coll. chez un sujet sain. Ces deux virus appartiennent à la famille des *Herpesviridae* et, comme le cytomégalovirus humain (HCMV), à la sous-famille des *Betaherpesvirine*. Leur spectre de sensibilité *in vitro* aux antiviraux est proche de celui de l'HCMV avec une résistance à l'aciclovir (ACV) et une sensibilité au ganciclovir (GCV), au foscarnet et au cidofovir. Deux variants de HHV-6 (A et B) ont été définis sur la base de données génotypiques et phénotypiques (Aubin et coll., 1993 et 1994). Franti et coll. (1998) ont mis en évidence un polymorphisme génétique du HHV-7 qui a conduit à l'individualisation de six génotypes.

Leur répartition est mondiale et leur séroprévalence dans la population générale est très élevée, même si elle varie selon les études, atteignant plus de 90% pour le HHV-6 (Levy et coll., 1990) et 96% pour le HHV-7 (Wyatt et coll. 1991). Allant de pair avec les données sérologiques, la détection de ces deux virus dans certains fluides biologiques est aussi fréquente. Chez les sujets immunocompétents, la présence des génomes viraux, détectée par amplification génique (PCR), varie dans la salive de 63% à 90% pour le HHV-6 (Cone et coll., 1993a; Gautheret-Dejean et coll., 1997), et s'élève à près de 63% pour le HHV-7 (Aberle et coll., 1996). Dans les cellules mononucléées périphériques sanguines (PBMC), la détection des génomes viraux varie de 3,4% à 90% pour le HHV-6 (Rajcani et coll., 1994; Cone et coll., 1993a) et de 66,1% à 83% pour le HHV-7 (Wilborn et coll., 1995; Gautheret-Dejean et coll. 2000).

Comme les autres Herpesvirus, le HHV-6 et le HHV-7 sont responsables d'infections latentes et de réactivations souvent asymptomatiques. Les monocytes et les glandes salivaires constitueraient ces sites de latence du HHV-6. L'infectiosité de la salive est en faveur d'une transmission interhumaine par celle-ci. Présents dans le sang, le HHV-6 et le HHV-7 peuvent, en théorie, être transmis par transfusion de produits sanguins, mais la très haute prévalence de l'infection est un obstacle pour la démonstration d'une telle transmission, du moins chez l'adulte. La transmission du HHV-6 par greffe d'organe ou de tissu a été décrite (Ward et coll., 1989). De plus, comme pour d'autres herpesvirus se pose la question de la réinfection exogène de sujets déjà séropositifs et de l'éventuel pouvoir pathogène qui en découle.

Si la pathogénicité du HHV-7 est à ce jour méconnue, Yamashita et coll. (1988) ont montré que le HHV-6 est l'agent étiologique de l'exanthème subit ou roséole. Les maladies liées ou attribuées au HHV-6 sont principalement constituées par des hépatites infantiles (Asano et coll., 1990) et des infections opportunistes chez le sujet immunodéprimé. Ainsi, le HHV-6 a été associé chez les sujets greffés de moelle osseuse à des encé-

phalites (Rieux et coll., 1998), des pneumopathies (Cone et coll., 1993b), des troubles de l'hématopoïèse (Drobkyski et coll., 1993) et des éruptions cutanées fébriles (Michel et coll., 1994).

Les relations entre rein et HHV-6 et HHV-7 sont peu étudiées en dehors de la transplantation rénale. Au cours de l'exanthème subit, le HHV-6 peut être détecté par PCR dans les urines au cours de la phase aiguë. Dans une étude portant sur l'analyse de la présence du HHV-6 et du HHV-7 dans la salive et les urines de sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, nous avons montré que les deux virus étaient rarement détectés dans les urines, contrairement à ce qui est observé pour le HCMV (Gautheret-Dejean et coll., 1997). En effet, à un stade avancé de l'infection, lorsque les lymphocytes T CD4-positifs sont inférieurs à 200/mm³, le HCMV a pu être détecté dans la fraction acellulaire des urines chez 43% des sujets et dans la fraction cellulaire chez 57% des sujets. En revanche, HHV-6 et HHV-7 ont été détectés dans la fraction acellulaire chez respectivement 3% et 0% des sujets et dans la fraction cellulaire chez respectivement 3% et 0% des sujets. La présence du HHV-6 et du HHV-7 dans les urines semble correspondre au passage de cellules porteuses de ces virus à l'opposé de ce qui est observé pour le HCMV où clairement des particules virales libres sont retrouvées.

L'étude des infections à HHV-6 et HHV-7 chez les transplantés rénaux fait appel à des techniques de diagnostic direct (recherche du génome viral par PCR, détection d'antigènes viraux à l'aide d'anticorps monoclonaux par immunohistochimie, isolement des virus en culture de cellules) ou de diagnostic indirect avec la mise en évidence et la quantification des anticorps anti-HHV-6 ou HHV-7. Chez des sujets recevant des thérapeutiques immunosuppressives, les résultats des tests sérologiques doivent être interprétés avec prudence et l'on favorisera les techniques de diagnostic direct.

Au décours de transplantation rénale, la source du HHV-6 à l'origine d'une infection est variée. Il peut s'agir d'une souche présente chez le donneur et transmise via le greffon, d'une souche présente chez un sujet en contact avec le receveur et transmise selon un mode de contamination classique (salivaire), soit enfin d'une souche infectant déjà le receveur et à l'origine d'une réactivation. Dans le cas de l'adulte, la séroprévalence dans la population adulte étant importante, les cas de primo-infection sont rares (Merlino et coll., 1992) et les infections à HHV-6 correspondent plutôt à une surinfection ou à une réactivation de souche endogène. Une étude récente de Kempf et coll. (1998) rapporte la détection d'antigène du HHV-7 dans des biopsies de tissu rénal obtenues lors d'autopsies, notamment au niveau du tissu stromal.

Les études portant sur le HHV-6 et le HHV-7 chez les transplantés rénaux peuvent être réparties en deux groupes principaux, les premières analysant la prévalence de l'infection active par ces virus chez les receveurs, les secondes cherchant un lien éventuel entre infection et pathologie.

Dès 1989, Asano et coll., ont pu isoler du HHV-6 à partir d'une biopsie de rein effectuée une heure après la « reperfusion ». Ces auteurs ont également noté une augmentation du titre des anticorps anti-HHV-6 environ trois semaines après la greffe. Dans le même sens, Kikuta et coll. (1991) ont détecté le génome du HHV-6 par amplification génique dans les PBMC de huit patients transplantés rénaux sur neuf étudiés, alors qu'aucune détection n'était positive pour cinq sujets sains analysés en parallèle. Des données confirmant la réactivation du HHV-6 dans une période entre deux et quatre semaines post-transplantation ont été obtenues par Yoshikawa et coll. (1992). L'ensemble de ces résultats plaide en faveur de la réactivation du HHV-6 au cours de l'immunodépression iatrogène post-transplantation. L'étude du HHV-7 est plus rare. Yalcin et coll. (1994) ont détecté par PCR le génome du HHV-7 dans les PBMC de 19% de sujets transplantés. Il est à noter que ces valeurs sont bien inférieures à celles retrouvées pour les sujets sains qui sont proches de 65% (Gautheret-Dejean et coll., 2000).

Les éventuelles conséquences pathologiques de la réactivation du HHV-6 (et du HHV-7) en post-greffe ont été étudiées par de nombreuses équipes avec des résultats discordants pouvant en partie être expliqués par la variété des techniques virologiques mises en œuvre et par le manque d'homogénéité des populations observées.

La première question analysée concerne les relations entre infection à HHV-6/HHV-7 et rejet du greffon. Ce problème a été étudié chez l'enfant et chez l'adulte.

Dans le cas de l'enfant, Wade et coll. (1998) ont étudié trente-sept enfants transplantés dont quatorze ont présenté un ou plusieurs épisodes de rejet du greffon. Parmi les vingt-quatre épisodes de rejet, onze étaient associés à une détection d'IgM anti-HHV-6 ou anti-virus Epstein-Barr. Cette association était significativement plus fréquente chez les enfants ayant reçu un greffon de donneur décédé par rapport à ceux qui avaient reçu un greffon de donneur vivant. L'analyse anatomopathologique des greffons rejetés a permis la mise en évidence d'antigènes de HHV-6 marquant une infection active au niveau de l'épithélium tubulaire. Les résultats obtenus par Acott et coll. (1996) corroborent ces données. Ces auteurs ont étudié trente-sept enfants transplantés rénaux. Parmi les huit épisodes de rejet observés, cinq ont été associés à une infection active à HHV-6. La mise en route d'un traitement antiviral chez deux patients a permis la sortie de cet épisode de rejet alors que celui-ci s'est transformé en rejet chronique chez les sujets non traités. Ainsi, la primo-infection à HHV-6 semble néfaste pour le greffon.

Dans le cas de l'adulte, Okono et coll. (1990) ont étudié huit transplantés rénaux présentant un rejet sévère du greffon. La recherche d'antigènes de HHV-6 dans une biopsie du greffon était positive pour cinq sujets au niveau de l'épithélium tubulaire et de l'infiltrat histiocytaire et lymphocytaire. Ces données suggéraient, d'une part, l'infection possible du tissu rénal par le HHV-6, et, d'autre part, la corrélation entre infection à HHV-6 et rejet. De même, Yalcin et coll. (1994) ont détecté le génome du HHV-6 dans les PBMC de quatre sujets présentant un rejet aigu ou chronique du greffon sur cinq étudiés.

A l'opposé, Desjardin et coll. (1998) ont observé une infection active à HHV-6 à l'aide de données sérologiques chez 66% des sujets sans association avec rejet du greffon. Yoshikawa et coll. (1992) n'ont pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre réactivation du HHV-6 et rejet aigu du greffon ou prophylaxie anti-rejet. Des résultats similaires ont été obtenus

par Herbein et coll. (1996) qui ont isolé du HHV-6 chez trois transplantés parmi six étudiés sans mettre en évidence de lien avec un rejet du greffon. En revanche, des pathologies observées regroupant colite hémorragique, pneumopathie ou hépatite étaient associées à une infection active à HCMV.

Les relations entre HCMV et les autres *Betaherpesvirinae* au cours de la transplantation rénale ont fait l'objet de plusieurs travaux.

Ainsi, Osman et coll. (1996) ont étudié cinquante-six transplantés rénaux. Chez les sujets ayant une détection du génome du HCMV positive dans les leucocytes sanguins, le risque de survenue d'une maladie à HCMV était plus important si le HHV-6 et le HHV-7 ou le HHV-7 étaient également détectés. De même, une maladie à HCMV était associée à une augmentation des anticorps anti-HHV-7. En revanche, aucun lien n'a été retrouvé avec une infection à HHV-6. A l'inverse, Desjardin et coll. (1998) ont observé une association entre réactivation du HHV-6 et maladie à HCMV.

L'impact de la thérapie immunosuppressive a également été étudié. Ratnamohan et coll. (1998) ont suivi trente patients transplantés de rein (16) ou rein-pancréas (14) pour analyser les infections à HCMV et HHV-6 au décours de la greffe en fonction du traitement anti-rejet. La recherche par PCR des génomes du HCMV et du HHV-6 était fréquente dans les urines (respectivement 57% et 50%) et dans le sérum (26% chaque). L'administration d'OKT3 ou d'anticorps antithymocytes augmentait le pourcentage de détection des virus. Chez cinq patients dont le tableau clinique associait fièvre, neutropénie et invasions tissulaires (œsophagite), le tableau biologique associait détection des IgM anti-HCMV positive, détection de l'ADN du HCMV dans les urines positive, détection de l'ADN du HHV-6 dans les urines et le sérum positive. Pour trois autres patients, le tableau associait fièvre, dysfonctionnement hépatique mais pas de neutropénie, sans qu'aucun marqueur d'infection à HCMV ne soit mis en évidence. En revanche, la recherche du HHV-6 dans les urines et le sérum était positive. L'analyse statistique a mis en évidence une corrélation entre détection du HCMV et du HHV-6 positive dans les urines et le sérum et survenue d'une symptomatologie. Les résultats étaient identiques pour la détection du HHV-6 seul. Ces auteurs ont également analysé les effets d'un traitement antiviral par ACV ou GCV sur la détection des virus. Ils ont ainsi montré que l'ACV n'avait pas d'effet (comme attendu lorsque l'on analyse son spectre d'activité *in vitro*) alors que le GCV entraînait la négativation de la recherche des deux virus avec une disparition des symptômes.

Par ailleurs, Herbein et coll. (1996) n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la prévalence de l'infection à HHV-6 chez des patients ayant reçu des anticorps OKT3.

Une observation originale a été publiée par Jacobs et coll. (1994). Ces auteurs ont en effet décrit le cas d'un patient recevant des anticorps OKT3 et qui a présenté un tableau associant détérioration de la fonction du greffon, fièvre, fatigue, somnolence et diminution du rapport des lymphocytes CD4/CD8, associé à une augmentation des IgM anti-HHV-6. Le traitement par GCV a permis un retour à un état normal.

En parcourant les données bibliographiques, nous avons pu constater que les études sont nombreuses et conduisent à des conclusions très différentes. Cependant, les techniques mises en œuvre sont variables et le nombre des sujets étudiés est en majorité faible. Il serait intéressant de poursuivre ces études et d'analyser en détail la présence et sa signification de ces deux virus si proches génétiquement dans le tissu rénal.

Adresse de correspondance :

Dr Agnès Gautheret-Dejean
Laboratoire de virologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
83, Bd de l'Hôpital
F-75013 Paris
E-mail: agnes.gautheret@pol-ap-hop-paris.fr



Références

- Aberle SW, Mandl CW, Kunz C, Popow-Kraupp TS. Presence of human Herpes virus 6 variants A and B in saliva and peripheral blood mononuclear cells of healthy adults. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3223-5.
- Acott PD, Lee SHS, Bittersuermann H, Lawen JG, Crocker JFS. Infection concomitant with pediatric renal allograft rejection. *Transplantation* 1996; 62: 689-91.
- Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Hirabayashi S, Ono Y, Tsuzuki K, Oshima S. Human Herpes virus 6 harbouring in kidney [letter]. *Lancet* 1989; 2: 1391.
- Asano Y, YoshiLawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human Herpes virus 6 infection. *Lancet* 1990; 335: 862-3.
- Aubin JT, Agut H, Collandre H, Yamanishi K, Chandran B, Montagnier L, Huraux JM. Antigenic and genetic differentiation of the two putative types of human Herpes virus 6. *Journal of Virological Methods* 1993; 41: 223-34.
- Aubin JT, Poirel L, Robert C, Huraux JM, Agut H. Identification of human Herpes virus 6 variants A and B by amplicon hybridization with variant-specific oligonucleotides and amplification with variant-specific primers. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2434-40.
- Cone RW, Hackman RC, Huang MLW, Bowden RA, Meyers JD, Metcalf M, Zeh J, Asley R, Corcy L. Human Herpes virus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993; 329: 156-61.
- Cone RW, Huang MLW, Ashley R, Corey L. Human Herpes virus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1262-7.
- Desjardin JA, Gibbons L, Cho E, Supran SE, Falagas ME, Werner BG, Snyderman DR. Human Herpes virus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1998; 178: 1783-6.
- Drobyski WR, Dunne WM, Burd EM, Knox KK, Ash RC, Horowitz MM, Flomenberg N, Carrigan DR. Human Herpes virus 6 (HHV-6) infection in allogeneic bone marrow transplant recipients: Evidence of a marrow-suppressive role for HHV-6 in vivo. *J Infect Dis* 1993; 167: 735-9.
- Franti M, Aubin JT, Poirel L, Gautheret-Dejean A, Candotti D, Huraux JM, Agut H. Definition and distribution analysis of glycoprotein B gene alleles of human Herpes virus 7. *J Virol* 1998; 72: 8725-30.
- Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, June CH. Isolation of a new Herpes virus from human CD4+ T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1990; 87: 748-52.
- Gautheret-Dejean A, Aubin JT, Poirel L, Huraux JM, Nicolas JC, Rozenbaum W, Agut H. Detection of human Betaherpesvirinae in saliva and urine from immunocompromised and immunocompetent subjects. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1600-3.
- Gautheret-Dejean A, Dejean O, Vastel L, Kerboull M, Aubin JT, Franti M, Agut H. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in the bone marrow from healthy subjects. *Transplantation* 2000; 69: 1722-3.
- Herbein G, Strasswimmer J, Altieri M, Woehrljaegle ML, Wolf P, Obert G. Longitudinal study of human Herpes virus 6 infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 171-3.
- Jacobs U, Ferber J, KlePr HU. Severe allograft dysfunction after OKT3-induced human herpes virus-6 reactivation. *Transplant Proceedings* 1994; 26: 3121.
- Kempf W, Adams V, Mirandola P, Menotti L, Di Luca D, Wey N, Muller B, Campadelli-Fiume G. Persistence of human Herpes virus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. *J Infect Dis* 1998; 178: 841-5.
- Kikuta H, Itami N, Matsumoto S, Chikaraishi T, Togashi M. Frequent detection of human Herpes virus 6 DNA in peripheral blood mononuclear cells from kidney transplant patients [letter]. *J Infect Dis* 1991; 163: 925.
- Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 1990; 335: 1047-50.
- Merlino C, Giacchino F, Segoloni GP, Negro Ponzi A. Human Herpes virus 6 infection and renal transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 1382-3.
- Michel D, Muller S, Worz S, Michel M, Hampf W, Metzger C, Friedrich W, Mertens T. Human Herpes virus 6 DNA in exanthematous skin in BMT patient. *Lancet* 1994; 344: 686.
- Okuno T, Higashi K, Shiraki K, Yamanishi K., Takahashi M, Kokado Y, Ishibashi M, Takahara S, Sonoda T, Tanaka K, Baba K, Yabuuchi H, Kurata T. Human Herpes viruses 6 infection in renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 519-22.
- Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Warwicker P, Jarrett RF, Madeley CR. « Cytomegalovirus disease » in renal allograft recipients: Is human Herpes virus 7 a cofactor for disease progression? *J Med Virol* 1996; 48: 295-301.
- Rajcani J, Yanagihara R, Godec MS, Nagle JW, Kudelova M, Asher DM. Low-incidence latent infection with variant B or roseola type human Herpes virus 6 in leukocytes of healthy adults. *Arch Virol* 1994; 134: 357-68.
- Ratnamohan VM, Chapman J, Howse H, Bovington K, Robertson P, Byth K, Allen R, Cunningham AL. Cytomegalovirus and human Herpes virus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 877-82.
- Rieux C, Gautheret-Dejean A, Challine-Lehmann D, Kirch C, Agut H, Vernant JP. Human Herpes virus 6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 1408-11.
- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, Halligan G, Biberfeld P, Wong-Staal F, Kramarsky B, Gallo RC. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596-601.
- Wade AW, McDonald AT, Acott PD, Lee S, Crocker JF. Human herpes virus 6 or Epstein-Barr virus infection and acute allograft rejection in pediatric kidney transplant recipients: Greater risk for immunologically naive recipients. *Transplant Proceedings* 1998; 30: 2091-3.
- Ward KN, Gray JJ, Efstathiou S. Brief report: Primary human Herpes virus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *J Med Virol* 1989; 28: 69-72.
- Wilborn F, Schmidt CA, Lorenz F, Peng R, Gelderblom H, Huhn D, Siegert W. Human Herpes virus type 7 in blood donors: Detection by the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1995; 47: 65-9.
- Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human Herpes virus 7: Antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol* 1991; 65: 6260-5.
- Yalcin S, Karpuzoglu T, Suleymanlar G, Mutlu G, Mukai T, Yamamoto T, Isegawa Y, Yamanishi K. Human Herpes virus 6 and human Herpes virus 7 infections in renal transplant recipients and healthy adults in Turkey. *Arch Virol* 1994; 136: 183-90.
- Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human Herpes virus 6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 2: 1065-7.
- Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Ono Y, Fujita T, Tsuzuki K, Sugiyama S, Oshima S. A prospective study of human Herpes virus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 879-83.