

Infection par HHV-8 en transplantation rénale

C. Lebbé

Service de dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

■ Introduction

Le virus herpès humain de type 8 (HHV-8) a été découvert en 1994 par Chang et coll. par analyse de la différence de la représentation à partir de tissu kaposien. Le virus a par la suite été vu en microscopie électronique et son génome a été séquencé (Russo et coll., 1996).

HHV-8 est un gamma herpès virus comportant au moins 88 cadres de lecture. Parmi ceux-ci, on distingue des gènes conservés (parmi la famille des herpès virus) codant pour des protéines de structure ou enzymatiques ou des protéines de régulation (Sarid et coll., 1999).

HHV-8 possède également des gènes divergents codant pour des homologues de protéines cellulaires. Citons par exemple, les homologues de la cycline D, de l'interleukine 6, de chémokines ou de récepteurs de chémokines, de protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose (Bc12, Flip) (Sarid et coll., 1999).

HHV-8 partage des propriétés communes aux autres herpès virus: il persiste de façon définitive chez l'hôte infecté après la primo-infection, sous une forme latente durant laquelle un nombre restreint de gènes viraux sont exprimés. Le virus peut également, sous l'influence de différents stimuli pas toujours bien connus, passer d'une phase d'infection latente à une phase de réplication lytique conduisant à la production de virions avec lyse et mort de la cellule. Au cours des pathologies associées à HHV-8 identifiées jusqu'à présent, les cellules en règle sont infectées selon un mode.

■ Outils d'analyse de l'infection HHV-8 en clinique

● Détection de séquences nucléotidiques spécifiques de HHV-8

Ceci peut être fait par PCR, par PCR niché (technique plus sensible, mais comportant un risque de contamination non négligeable). Certains laboratoires très spécialisés ont déjà mis au point des techniques de quantification de la charge virale par PCR quantitative en temps réel ou par PCR compétitive (Pellet et coll., 2001).

● Détection d'antigènes viraux

On dispose d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène nucléaire de latence (LANA) utilisable sur des coupes incluses en paraffine qui devrait être utile pour le diagnostic des tumeurs vasculaires (Dupin et coll., 1999).

● Sérologie

On peut distinguer trois types de tests (Schulz 1998; Sarid et coll., 1999; Engels, 1999):

1. Immunofluorescence sur cellules entières. On utilise pour ces tests des lignées établies à partir de lymphome des séreuses où l'infection par le virus HHV-8 persiste. Ces cellules peuvent être utilisées telles qu'elles, permettant de reconnaître la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène nucléaire de latence. Les cellules peuvent être également traitées par différents agents pharmacologiques, notamment par le n butyrate de sodium qui induit la production de virus lytique. Ceci permet de reconnaître l'existence d'anticorps dirigés contre l'antigène nucléaire de latence mais aussi des antigènes lytiques; néanmoins, si la sensibilité de ces tests augmente par rapport à l'immunofluorescence « latente », la spécificité diminue.
2. ELISA utilisant des peptides recombinants. Trois sont particulièrement étudiés: les peptides dérivés de l'Orf 73, Orf 65, Orf K 8.1.
3. ELISA avec des lysats cellulaires totaux peu spécifiques.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur le ou les meilleurs tests sérologiques. Il est important de conserver à l'esprit que les différentes combinaisons proposées offrent dans les meilleurs cas une sensibilité de 90% et une spécificité entre 95%.

■ HHV-8 séro-épidémiologie

La séroprévalence HHV-8 varie en fonction des techniques sérologiques utilisées, des populations étudiées (donneurs de sang, population tout venant, population de patients infectés par le VIH) et en fonction des pays. On peut remarquer globalement une faible séroprévalence dans les pays occidentaux (1 à 3% au Royaume-Uni, 5% aux Etats-Unis, 2 à 5% dans la région parisienne chez les donneurs de sang). Cette séroprévalence augmente en Europe du sud (30% en Sicile et en Italie du sud), 7 à 28% en Israël ou en Arabie. Elle semble maximale en Afrique sub-Saharienne (40 à 50%) (Schulz, 1998).

Plusieurs études montrent que la séroprévalence HHV-8 augmente en fonction de l'âge (Sarid et coll., 1999).

Différentes études effectuées dans des régions à forte séroprévalence suggèrent une transmission intra-familiale du virus HHV-8 (transmission mère enfant et transmission à l'intérieur de la fratrie) (Plancoulaine et coll., 2000). Peu de données sur ce point sont disponibles dans les pays occidentaux (étude en cours à l'Hôpital Saint-Louis).

A l'inverse, les données disponibles dans les pays occidentaux plaident pour une transmission du virus HHV-8 par voie sexuelle.

Le risque de transmission du virus HHV-8 par les dérivés sanguins est faible (Lefrère et coll., 1997 et Engels, 1999) mais possible (Marcelin, 1998 et Agbalika (communication personnelle).

● Séroprévalence HHV-8 à J0 de la transplantation rénale

En France, Calvez et coll., 1999 et Martinez et coll., 1999 (communication personnelle) ont montré une séroprévalence respectivement de 8% et de 6%, non différente d'une population contrôle. En Suisse, Regamey et coll. (1998), trouvent une séroprévalence de 6,4% (non significativement différente de la population contrôle, de même que Parravicini et coll. (1999) en Italie du nord (6,5%) et Cattani et coll. (1999) en Italie du sud (13,2%).

● Les risques de séro conversion HHV-8 après greffe sont mal établis

Qunibi et coll. (1998) et Farge et coll. (1999) montrent des taux de séroprévalence HHV8 avant et post-greffe comparables, mais ces deux études comportent des effectifs faibles de patients.

A l'inverse, Regamey et coll. (1998) montrent que 12,1% des patients séro convertissent un an après leur transplantation rénale. De même Cattani et coll. (1999) objectivent une séroconversion chez 16% sur une période de sept mois à huit ans.

■ Morbidité du virus HHV-8 chez le transplanté rénal

Par analogie avec ce qui est observé pour un autre gamma herpes virus, le virus Epstein-Barr, on peut supposer que la diminution de l'immuno-surveillance, l'induction directe d'une infection lytique HHV-8 par certaines drogues (ciclosporine), la synthèse de cytokines Th 2 vont être responsables de réactivation du virus HHV-8 chez des patients immunodéprimés et avoir des conséquences morbides.

● Maladie de Kaposi

Différents arguments plaident en faveur du rôle causal du virus HHV-8 au cours de la maladie de Kaposi : constance de l'association, généralisation à toutes les formes de maladie de Kaposi – maladie de Kaposi classique – endémique, épidémique, chez le transplanté; spécificité de l'association, association temporelle (l'infection par HHV-8 précède la survenue d'une maladie de Kaposi); gradient biologique; cohérence biologique et épidémiologique (Lebbe et coll., 1998, Sarid et coll., 1999).

Les points qui restent à définir sont les co-facteurs qui, associés à l'infection HHV-8, vont permettre le développement de la maladie :

- Certains immuno supresseurs sont-ils plus à risque que d'autres? Il est à noter que des maladies de Kaposi chez les transplantés ont été décrites avec tous les immunosuppresseurs

connus, même si la maladie de Kaposi semble plus précoce sous ciclosporine que lors de l'utilisation d'imurel seul. Une étude récente (Farge et coll., 1999) montre que le risque de maladie de Kaposi est majoré par l'utilisation d'anticorps anti-lymphocytaire.

- Rôles d'éventuelles co-infections bactériennes (tuberculose ++), virale (CMV), (EBV) parasitaires?
- Rôle du terrain génétique?
- Prophylaxie éventuelle par certains anti-viraux, notamment par le ganciclovir?

Le pronostic des maladies de Kaposi survenant après transplantation d'organe dépend essentiellement de l'évolutivité et de l'existence d'une atteinte viscérale symptomatique. Certaines données (Farge et coll., 1999) suggèrent que l'existence d'une virémie cellulaire HHV-8 est corrélée à l'évolutivité de la maladie de Kaposi.

● Lymphome primitif des séreuses

Cette affection prédomine chez l'homme, tout comme la maladie de Kaposi à laquelle elle est volontiers associée. Ce lymphome est caractérisé par l'existence d'un épanchement d'une ou plusieurs séreuses en l'absence le plus souvent de tumeur solide. Il s'agit d'une affection de mauvais pronostic caractérisée par la prolifération de cellules lymphoïdes de grande taille CD45⁺, CD138⁺ (différenciation B pré-terminale) souvent porteuses de marqueurs d'activations (CD30, CD38, CD71) mais n'exprimant que peu ou pas les molécules d'adhésion. Ces cellules, de génotype B, prolifèrent sous l'influence de l'interleukine 6. Une co-infection EBV HHV-8 est fréquente (Sarid et coll., 1999).

● Maladie de Castleman multicentrique (Sarid et coll., 1999)

Cette affection se caractérise par l'existence de symptômes généraux, d'adénopathies périphériques, volontiers associées à une organomégalie; on note également une association fréquente à la maladie de Kaposi ou un lymphome non hodgkinien.

On constate histologiquement la prolifération de follicules lymphoïdes à centre clair déplétés en cellules centro-folliculaires avec riche vascularisation. Il s'agit d'une prolifération polyclonale sous la dépendance de l'interleukine 6. Les cellules infectées par HHV-8 sont des immunoblastes ou plasmablastes du manteau folliculaire. Des foyers de microlymphomes voire de lymphomes authentiques peuvent être observés au cours de l'évolution (Du, 2001).

● HHV-8 en transplantation rénale, autres conséquences morbides?

Des observations encore anecdotiques de cytopénies ou d'hépatite inexpliquées ont été rapportées chez le transplanté d'organe (Luppi et coll., 2000).

Enfin, l'infection par le virus HHV-8 pourrait diminuer la survie globale et la survie du greffon (Frances et coll., 2000).

■ En conclusion

Les risques de transmettre une infection HHV-8 par le greffon et les conséquences morbides d'une infection HHV-8 en transplantation rénale restent à déterminer, ainsi que le rôle précis de co-facteurs infectieux génétiques ou immunologiques.

Adresse de correspondance :

Dr C. Lebbé
Service de dermatologie
Hôpital Saint-Louis
1, Av. Claude Vellefaux
F-75475 Paris Cedex 10
E-mail: celeste.lebbe@sls.ap-hop-paris.fr



Références

- Cattani P, Capuano M, Cerimele F, La Parola IL, Santangelo R, Masini C, Cerimele D, Fadda G. Human herpesvirus 8 seroprevalence and evaluation of nonsexual transmission routes by detection of DNA in clinical specimens from human immunodeficiency virus-seronegative patients from central and southern Italy, with and without Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1150-3.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
- Du MQ, Liu H, Diss TC, Ye H, Hamoudi RA, Dupin N, Meignin V, Oksenhendler E, Boshoff C, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001; 97: 2130-6.
- Du MQ, Liu H, Diss TC, Ye H, Hamoudi RA, Dupin N, Meignin V, Oksenhendler E, Boshoff C, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001; 97: 2130-6.
- Dupin N, Fisher C, Kellam P, Ariad S, Tulliez M, Franck N, van Marck E, Salmon D, Gorin I, Escande JP, Weiss RA, Alitalo K, Boshoff C. Distribution of human herpesvirus 8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4546-51.
- Engels EA, Eastman H, Ablashi DV, Wilks RJ, Braham J, Manns A. Risk of transfusion-associated transmission of human herpesvirus 8. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1773-5.
- Farge D, Lebbé C, Marjanovic Z, Tuppin P, Mouquet C, Peraldi MN, Lang P, Hiesse C, Antoine C, Legendre C, Bedrossian J, Gagnadoux MF, Loirat C, Pellet C, Sheldon J, Golmard JL, Agbalika F, Schulz TF. Human herpes virus 8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile-de-France (GCIF). *Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
- Frances C, Mouquet C, Marcelin AG, Barete S, Agher R, Charron D, Benalia H, Dupin N, Piette JC, Bitker MO, Calvez V. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus 8 infection. *Transplantation* 2000; 69: 1776-9.
- Lebbé C. Human herpesvirus 8 as the infectious cause of Kaposi sarcoma: Evidence and involvement of cofactors. *Arch Dermatol* 1998; 134: 736-8.
- Lefrère JJ, Mariotti M, Girot R, Loiseau P, Herve P. Transfusional risk of HHV-8 infection. *Lancet* 1997; 350: 217.
- Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, Setti G, Staskus K, Trovato R, Narni F, Donelli A, Maiorana A, Marasca R, Sandrini S, Torelli G. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1378-85.
- Luppi M, Barozzi P, Santagostino G, Trovato R, Schulz TF, Marasca R, Bottalico D, Bignardi L, Torelli G. Molecular evidence of organ-related transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus 8 in transplant patients. *Blood* 2000; 96: 3279-81.
- Marcelin AG, Apetrei C, Dupin N, Bossi P, Descamps D, Simon F, Calvez V. Parenteral transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Aids* 1998; 12: 2351.
- Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 948-54.
- Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, Poli F, Sirchia G, Gao SJ, Berti E, Nocera A, Rossi E, Bestetti G, Pizzuto M, Galli M, Moroni M, Moore PS, Corbellino M. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 1997; 90: 2826-9.
- Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, Celum C, Selke S, Corey L. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1369-77.
- Pellet C, Chevret S, Blum L, Gauvillé C, Hurault M, Blanchard G, Agbalika F, Lascoux C, Ponscarne D, Morel P, Calvo F, Lebbé C. Virologic and immunologic parameters that predict clinical response of AIDS-associated Kaposi's sarcoma to highly active antiretroviral therapy. *J Invest Dermatol* 2001 (In press).
- Plancoulaire S, Abel L, van Bevern M, Tregonet DA, Joubert M, Torteroye P, de The G, Gessain A. HHV8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet* 2000; 356: 1062-5.
- Regamey N, Tamm M, Wernli M, Witschi A, Thiel G, Cathomas G, Erb P. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358-63.
- Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, Parry JP, Peruzzi D, Edelman IS, Chang Y, Moore PS. Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14862-7.
- Sarid R, Olsen SJ, Moore PS. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: Epidemiology, virology, and molecular biology. *Adv Virus Res* 1999; 52: 139-232.
- Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol* 1998; 79: 1573-91.