

L'HERPÈS VIRUS DE TYPE 6

Quelle attention mérite-t'il en médecine générale ?

A.F. NIKKELS (1, 2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : L'herpès virus humain de type 6 (HHV6) fait partie de la famille des β -herpesviridae. La primo-infection est en règle générale asymptomatique et survient souvent pendant l'enfance. La forme cliniquement apparente est l'exanthème subit, encore appelé roséole infantile ou 6ème maladie. Cette affection bénigne évolue de façon biphasique et ne nécessite aucun traitement antiviral. Néanmoins, la réactivation de l'HHV6 peut être responsable d'une série de manifestations systémiques sérieuses, et notamment une encéphalopathie, parfois fatale, chez le patient immunodéprimé ou greffé. Chez la femme enceinte séronégative, une primo-infection HHV6 contractée d'un enfant atteint de roséole infantile peut, dans de rares cas, conduire à un avortement spontané pendant le premier trimestre, ou être responsable de convulsions si le nouveau-né a été contaminé par voie transplacentaire. L'aciclovir, le ganciclovir (GCV), le foscarnet, et le cidofovir possèdent tous une efficacité anti-HHV6 in vitro mais, en pratique, le GCV reste le premier choix thérapeutique lors d'une infection par HHV6 chez le patient immunodéprimé.

MOTS CLÉS : *Herpès virus 6 humain - Immunosuppression - Grossesse - Roséole infantile - Exanthème subit - 6ème maladie*

BIOLOGIE ET PATHOGENIE

L'herpès virus humain de type 6 (HHV6) fait partie du groupe des β -herpèsviridae, comme le CMV et l'EBV (1, 2). Comme les autres herpèsviridae, l'HHV6 comporte trois éléments structuraux, à savoir une nucléocapside d'une taille de 90-110 nm qui contient l'ADN viral à double brin, un tégument protéique, et l'enveloppe dans laquelle se situent les glycoprotéines virales. Il contient 160 paires de kilobase et sa taille avoisine les 200 nm. Il possède deux profils d'ADN distincts, les types A et B. C'est surtout ce dernier type qui est impliqué en pathologie humaine. Suite à la primo-infection, qui est inapparente dans environ 90% des cas, l'HHV6 reste en état latent au sein des lymphocytes CD4+ et, accessoirement dans les lymphocytes B, les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK, les cellules épithéliales, les fibroblastes et les cellules glandulaires salivaires (1). La contamination interhumaine se fait par voie salivaire et/ou aérienne (3). Au sein des tissus comme les glandes salivaires et le cerveau, le virus reste en état latent, sans aucune production de virions (4). En revanche, une infection productive à bas bruit a été identifiée dans les leucocytes périphériques (5).

La séroprévalence varie en fonction de l'âge. Entre 0 et 6 mois, 80 à 100% des enfants possè-

HERPESVIRUS 6. WHAT ATTENTION DOES IT DESERVE IN GENERAL PRACTICE ?

SUMMARY : The human herpesvirus 6 (HHV6) is a member of the β -herpes viridae family. The primary infection is usually asymptomatic and commonly occurs during childhood. The clinical form is called exanthema subitum, or roseola infantum or the 6th disease. This biphasic disorder usually runs a benign course and requires no antiviral treatment. However, the HHV6 reactivation can lead to serious systemic diseases, especially encephalopathy, that may be fatal in the immunocompromised or grafted patient. In seronegative pregnant women, a primary HHV6 infection contracted from a child with roseola infantum can lead, in rare instances, to spontaneous abortion during the first trimester, or produce neurological complications in the newborn after HHV6 transplacental infection. Aciclovir, ganciclovir (GCV), foscarnet and cidofovir show anti-HHV6 in vitro efficacy, but GCV is currently the first line agent when of HHV6 infection is diagnosed in the immunocompromised patient.

KEYWORDS : *Human Herpesvirus 6 - Immunosuppression - Pregnancy - Roseola infantum - Exanthema subitum - 6 th disease*

dent des anticorps spécifiques anti-HHV6 par transfert transplacentaire des anticorps maternels (2). Aux environs de 6 mois, la séroprévalence chute à moins de 10%. Chez l'adulte, on note une séroprévalence entre 75-95% (6). Chez la femme enceinte, on avoisine des taux de 100% (7).

MANIFESTATIONS CLINIQUES DERMATOLOGIQUES

La primo-infection à HHV6 reste, dans la plupart des cas, asymptomatique. La forme cliniquement apparente est la roséole infantile, également appelée exanthème subit ou encore 6^{ème} maladie (Fig. 1). Elle se caractérise par un décours clinique biphasique. La première phase qui dure 1 à 2 jours, se manifeste par une fièvre



Fig 1 : Exanthème subit

(1) Maître de Conférences, Chargé de Recherche, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Dermatologue, Service de Dermatologie et Centre d'Oncologie Cutanée, St Josef Klinik, St Vith.



Fig 2. Exanthème unilatéral thoracique

élevée, atteignant 39-40°C (8). Lorsque la fièvre s'atténue, la deuxième phase survient, caractérisée par l'éruption classique de l'exanthème subit (Fig. 1). L'éruption persiste pendant 3 à 4 jours sous forme de petites lésions maculeuses non prurigineuses, dispersées surtout sur le tronc, le visage et le cou. L'HHV6 n'est pas retrouvé dans les lésions cutanées, qui ne représenteraient donc qu'un épiphénomène inflammatoire. Parfois, une adénopathie cervicale peut accompagner l'éruption.

L'HHV6 est en outre incriminé dans une série d'autres manifestations dermatologiques, comme l'exanthème unilatéral thoracique (Fig. 2), le syndrome de l'acrodermatite de Gianotti-Crosti (Fig. 3), et le syndrome des «gants et chaussettes» (Fig. 4).

MANIFESTATIONS CLINIQUES SYSTÉMIQUES

Diverses manifestations internes peuvent être observées pendant la primo-infection de l'en-



Fig 3 : L'acrodermatite de Gianotti-Crosti.



Fig 4 : Syndrome des «gants et chaussettes».

fance. Elles sont aussi diverses que des malaises, de la diarrhée (68% des cas), de la toux (65% des cas), un œdème palpébral (30% des cas) ou des convulsions d'origine hyperthermique (environ 10% des enfants). En général, le décours reste bénin et résolutif après 1 semaine. Des complications plus sérieuses comme un syndrome de Guillain-Barré (9), une encéphalopathie ou une méningo-encéphalite sont heureusement exceptionnelles (1).

Chez l'adulte, l'HHV 6 peut être responsable d'accès inexplicables de fièvre avec polyadénopathies et convulsions, ou d'un syndrome mimant une mononucléose infectieuse. Au vu de la haute séroprévalence dans la population adulte, ces manifestations sont vraisemblablement attribuables à une réactivation virale endogène. Des rares cas d'hépatite fulminante, d'insuffisance hépatique, de thrombocytopenie, de paralysie faciale (10), et des atteintes neurologiques à type de méningo-encéphalite sont possibles (1).

Chez le patient immunodéprimé, des réactivations endogènes peuvent se produire et conduire à des pneumopathies ou des encéphalopathies sévères, parfois engageant le pronostic vital (11, 12). L'HHV6 a été incriminé comme cofacteur du virus JC polyoma dans la leuco-encéphalopathie progressive multifocale (13). En induisant

un mimétisme moléculaire ou en activant de façon excessive le système du complément, la réactivation de l'HHV6 pourrait jouer un rôle dans l'induction de phénomènes auto-immunitaires conduisant aux atteintes tissulaires de la sclérose en plaques (14).

Des primo-infections sévères à HHV6 peuvent survenir chez des patients immunodéprimés (1), ou chez des patients ayant reçu une transplantation d'un organe HHV6+, comme une greffe de moelle osseuse (15), ou une transplantation rénale (16). La réactivation de l'HHV6 atteint environ 50% des patients après une transplantation de cellules souches allogéniques. Elle est responsable d'une prise retardée de greffe des plaquettes et des monocytes, d'un besoin accru de transfusions plaquettaires et d'une réaction du greffon contre l'hôte de grade 3-4, de divers dysfonctionnements du système nerveux central et d'une mortalité accrue (17). Chez le patient HIV positif, il reste à déterminer si la réactivation de l'HHV6 joue un rôle pathogénique ou seulement opportuniste (1). Il faut cependant noter que, contrairement aux patients transplantés, la majorité des infections par HHV6 chez les sujets HIV+, ne provoque pas de syndrome spécifique ou des complications majeures (1).

Il n'est pas établi si l'HHV6 joue un rôle de co-facteur dans l'origine de certaines néoplasies, ou si sa présence est fortuite dans les tissus néoplasiques suite à une réactivation virale dans le cadre de l'immunosuppression induite par la néoplasie chez le patient (1).

La femme enceinte séronégative pour l'HHV6 peut contracter une primo-infection. Le risque d'une transmission transplacentaire (18) varie entre 0,2 et 1,6% (19). La transmission intrapartum reste exceptionnelle. La femme séropositive peut présenter une réactivation de l'HHV6 (20, 21). En fonction de l'âge du fœtus, cette infection peut conduire à un avortement spontané ou à une infection congénitale symptomatique avec convulsions (22). Néanmoins, en pratique quotidienne, ces infections restent exceptionnelles.

DIAGNOSTIC

La présence de l'HHV6 peut être recherchée par sérologie (Elisa), ou au sein d'échantillons tissulaires à l'aide d'anticorps monoclonaux ou par hybridation *in situ* (1, 2). Au vu de la haute fréquence de séropositivité chez le patient adulte, la sérologie n'a qu'une valeur diagnostique limitée. Une PCR réalisée sur des échantillons tissulaires ou des leucocytes péri-

phériques est une méthode diagnostique fréquemment utilisée, mais elle ne permet pas de distinguer une infection primaire d'une réactivation. Actuellement, une PCR quantitative peut fournir une réponse spécifique et rapide et permet de déterminer la charge virale (23, 24).

TRAITEMENT

Le décours bénin de la primo-infection à HHV6 non compliquée chez l'enfant ne nécessite aucun traitement spécifique. Chez le patient immunodéprimé, la réactivation du HHV6 peut en revanche conduire à des complications très sérieuses et même fatales. Il n'existe actuellement pas de vaccin spécifique. Lors de ces infections à HHV6 chez le patient immunodéprimé, des traitements antiviraux peuvent être proposés. Par analogie avec le CMV, le ganciclovir (GCV, Cymevene®, Roche), l'aciclovir (ACV, Zovirax®, GSK), le cidofovir (Vistide®, Pharmacia), et le foscarnet (Foscavir®, AstraZeneca) représentent les agents antiviraux actuellement disponibles et théoriquement efficaces, mais aucune étude contrôlée, en double-insu, n'a été réalisée. Ces agents n'ont d'ailleurs pas l'indication thérapeutique officielle pour les infections par l'HHV6.

L'ACV et le GCV sont des analogues nucléosidiques qui visent la polymérase de l'ADN viral. Contrairement aux α -herpesviridae, les β -herpesviridae n'expriment pas de thymidine kinase (TK), mais une phosphotransférase qui est capable de convertir les nucléosides en dérivés monophosphates. Les deux phosphorylations subséquentes, conduisant à la forme triphosphate active, sont réalisées par la deoxyguanylate kinase et la nucléoside diphosphate kinase cellulaires. Les dérivés triphosphatés interfèrent avec le fonctionnement enzymatique par inhibition compétitive avec le substrat naturel en s'incorporant dans la chaîne d'ADN. L'efficacité anti-HHV6A et anti-HHV6B *in vitro* du GCV est meilleure que celle de l'ACV (25). Le GCV est néanmoins grevé d'une cytotoxicité nettement plus élevée que celle de l'ACV. Faute d'études contrôlées, l'efficacité du GCV est surtout revendiquée par l'expérience clinique (26-28). Un traitement prophylactique visant à éviter une réactivation clinique de l'HHV6 par GCV s'est avéré efficace contrairement à l'ACV (29). Malheureusement, la faible biodisponibilité orale du GCV fait que la seule voie thérapeutique efficace consiste en l'administration intraveineuse.

Le foscarnet est un inhibiteur de l'ADN polymérase virale qui ne nécessite pas de phospho-

rylations pour être actif. Il est ainsi indépendant des TK virales, lui conférant l'avantage d'être efficace lorsque des souches virales sont TK-négatives ou TK-déficientes. L'activité anti-HHV6 est excellente in vitro et n'est grevée que de peu de cytotoxicité (1). L'intérêt clinique reste discuté, allant d'un résultat thérapeutique positif dans certains cas d'encéphalite à HHV6 chez des patients transplantés (30, 31) à un échec (32, 33).

Le cidofovir (Vistide®) ne nécessite aucune transformation par des enzymes virales. Son caractère monophosphonaté fait que les phosphorylations subséquentes peuvent être effectuées par des enzymes cellulaires. Le cidofovir diphosphate agit aussi comme inhibiteur compétitif pour l'ADN polymérase virale. Il s'agit d'une substance qui présente la meilleure activité anti-HHV6 in vitro, mais dont l'utilisation clinique est freinée par sa néphrotoxicité. Peu de données cliniques sont disponibles à ce jour.

En somme, faute de données comparatives et en double-insu, le GCV représente actuellement l'agent thérapeutique de choix dans les manifestations systémiques et neurologiques de l'infection par HHV6 chez le patient immunodéprimé.

CONCLUSION

L'HHV6 est un agent viral ubiquitaire dont la primo-infection est en règle générale asymptomatique. L'exanthème subit, aussi appelé roséole infantile ou 6ème maladie, représente la manifestation clinique de la primo-infection chez l'enfant. Des complications sont très rares. En revanche, la réactivation de l'HHV6 chez le patient immunodéprimé ou transplanté peut conduire à des manifestations systémiques sérieuses et, notamment, une encéphalopathie, parfois fatale. Chez la femme enceinte séronégative, une primo-infection peut parfois conduire à un avortement spontané, ou être responsable de convulsions chez le nouveau-né. L'aciclovir, le ganciclovir (GCV), le foscarnet, et le cidofovir présentent une bonne activité antivirale contre l'HHV6, mais le GCV reste le premier choix thérapeutique lors d'une infection sérieuse à HHV6 chez le patient immunodéprimé.

RÉFÉRENCES

- De Bolle L, Naesens L, De Clercq E.— Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*, 2005, **18**, 217-245.
- Ward KN.— Human herpesviruses-6 and -7 infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, **18**, 247-252.
- Di Luca D, Mirandola P, Ravaioli T, et al.— Human herpesvirus 6 and 7 in salivary glands and shedding of saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol*, 1995, **45**, 462-468.
- Chan PK, Ng HK, Hui M, Cheng AF.— Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J Med Virol*, 2001, **64**, 42-46.
- Kondo K, Sgimada K, Sashihara J, et al.— Identification of human herpesvirus 6 latency associated transcripts. *J Virol*, 2002, **76**, 4145-4151.
- Parker CA, Weber JM.— An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of IgG and IgM antibodies to human herpesvirus type 6. *J Virol Methods*, 1993, **41**, 265-275.
- Anonyme.— Proceedings of the 3rd International Conference on Human Herpesviruses 6, 7 and 8. Clearwater Beach, Florida, USA. May 13-15, 1999. *J Clin Virol*, 2000, **16**, 149-169.
- Byington CL, Zerr DM, Taggart EW, et al.— Human herpesvirus 6 infection in febrile infants ninety days of age and younger. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, **21**, 996-999.
- Miyake F, Yoshikawa T, Suzuki K, et al.— Guillain-Barre syndrome after exanthem subitum. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, **21**, 569-570.
- Pitkaranta A, Lahdenne P, Piiparinen H.— Facial nerve palsy after human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, **23**, 688-689.
- Drobyski WR, Knox KK, Majewski D, Carrigan DR.— Fatal encephalitis due to variant B human herpes virus 6 infection in a bone marrow transplant recipient. *N Eng J Med*, 1994, **330**, 1356-1360.
- Portolani MN, Pecorari M, Tamassia MG, et al.— Case of fatal encephalitis by HHV-6 variant A. *J Med Virol*, 1999, **65**, 133-137.
- Daibata M, Hatakeyama N, Kamioka M, et al.— Detection of human herpesvirus 6 and JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy complicating follicular lymphoma. *Am J Hematol*, 2001, **67**, 200-205.
- Fotheringham J, Jacobson S.— Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis : potential mechanisms for virus-induced disease. *Herpes*, 2005, **12**, 3.
- Lau Y, Peiris M, Chan GC, et al.— Primary human herpes virus 6 infection transmitted from donor to recipient through bone marrow infusion. *Bone Marrow Transplant*, 1998, **21**, 1063-1066.
- Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, et al.— Fatal primary infection due to human herpes virus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation*, 2001, **71**, 288-292.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al.— Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 2005, **40**, 932-940.
- Ohashi M, Ihira M, Suzuki K, et al.— Transfer of human herpesvirus 6 and 7 antibodies from mothers to their offspring. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, **20**, 449-450.
- Boutolleau D, Cointe D, Gautheret-Dejean A, et al.— No evidence for a major risk of roseolovirus vertical transmission during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2003, **36**, 1634-1635.

20. Dahl H, Fjaertoft G, Norsted T, et al.— Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. *J Infect Dis*, 1999, **180**, 2035-2038.
21. Ohashi M, Yoshikawa T, Ihira M, et al.— Reactivation of human herpesvirus 6 and 7 in pregnant women. *J Med Virol*, 2002, **67**, 354-358.
22. Lanari M, Papa I, Venturi V, et al.— Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. *J Med Virol*, 2003, **70**, 628-630.
23. Aritaki K, Ohyashiki JH, Suzuki A, et al.— A rapid monitoring system of human herpesviruses reactivation by LightCycler in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001, **28**, 975-980.
24. Ihari M, Yoshikawa T, Suzuki K, et al.— Monitoring of active HHV6 infection in bone marrow transplant recipients by real time PCR; comparison to detection of viral DNA in plasma by qualitative PCR. *Micorbiol Immunol*, 2002, **46**, 701-705.
25. Agut H, Aubin JT, Huraux JM.— Homogeneous susceptibility of distinct human herpesvirus6 strains to antivirals in vitro. *J Infect Dis*, 1991, **163**, 1382-1383.
26. Rieux C, Gautheret-Dejean A, Challine-Lehmann D, et al.— Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1998, **65**, 1408-1411.
27. Johnston RE, Geretti AM, Prentice HG, et al.— HHV-6 related secondary graft failure following allogeneic bone marrow transplantation. *Dr J Haematol*, 1999, **105**, 1041-1043.
28. Paterson D, Singh LN, Gayowski T, et al.— Encephalopathy associated with human herpesvirus 6 in a liver transplant recipient. *Liver Transplant Surg*, 1999, **5**, 454-455.
29. Rapaport D, Engelhard D, Tagger G, et al.— Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus 6 reactivation in bone marrow transplantation recipients. *Transplant Infect Dis*, 2002, **4**, 10-16.
30. Betghe W, Beck R, Jahn G, et al.— Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalitis after bone marrow transplantation. *In Vivo*, 1999, **24**, 1245-1248.
31. Zerr DM, Gupta D, Huang D, et al.— Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2002, **34**, 309-317.
32. Tiacci E, Luppi M, Barozzi P, et al.— Fatal herpes virus 6 encephalitis in a recipient of a T-cell depleted peripheral blood stem cell transplant from a 3-loci mismatched related donor. *Haematologica*, 2000, **85**, 94-97.
33. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, et al.— Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation*, 2001, **71**, 288-292.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique
email : Gerald.Pierard@ulg.ac.be