



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Nouveau variant génotypique d'herpèsvirus humain 8 isolé chez les HSH

A. Jary, V. Leducq, N. Désiré, R. Palich, V. Joly, A. Canestri, A. Gothland, S. Lambert-Niclot,
P-M Girard, C. Amiel, D. Descamps, J-P. Spano, C. Katlama, V. Calvez, A-G. Marcelin

Introduction

Objectifs

Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion

- Herpesvirus humain de type 8 (HHV-8)¹
 - Maladie de Kaposi (MK)
 - Maladie de Castleman multicentrique (MCM)
 - Lymphome primitif des séreuses (PEL)
- Séroprévalence HHV-8 en Europe de l'ouest <5% ²
 - Sauf chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) 20% à 60% selon le statut sérologique VIH³
 - Transmission sexuelle⁴

¹Gonçalves et al, AIDS Lond Engl, 2017

²Mesri et al, Nat Rev Cancer, 2010

³Liu et al, J Med Virol, 2017

⁴Martin et al, N Engl J Med, 1998

Introduction

Objectifs

Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion

- Typage HHV-8

- ORF-K1: 7 sous-types identifiés

- A^{1,2,3}, B⁴, C^{1,2,3}, D⁵, E^{6,7}, F⁸ et Z⁹, eux même subdivisés en variant génotypique

- Variation inter sous-type

- B versus A et C : 30% à 40%¹⁰

- A versus C : ~ 20%¹⁰

- Variation intra sous-type ~ 10%¹⁰

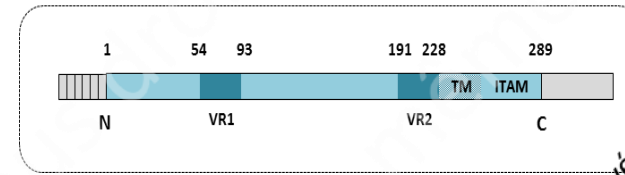
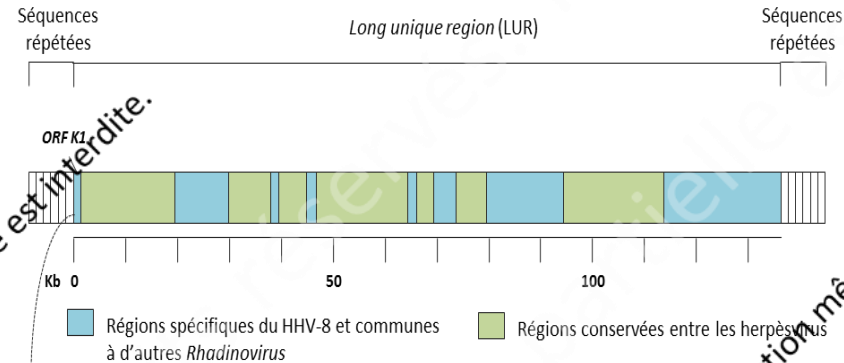


Schéma : A. Jary

¹Ouyang et al, Viruses, 2014

²Otvos et al, Anticancer Res, 2014

³Varmazyar et al, J Med Virol, 2017

⁴Isaacs et al, J Med Virol, 2016

⁵Cassar et al, J Clin Virol, 2012

⁶Whitby et al, J Gen Virol, 2004

⁷Biggar et al, J Inf Dis, 2000

⁸Kajumbula et al, Intervirology, 2006

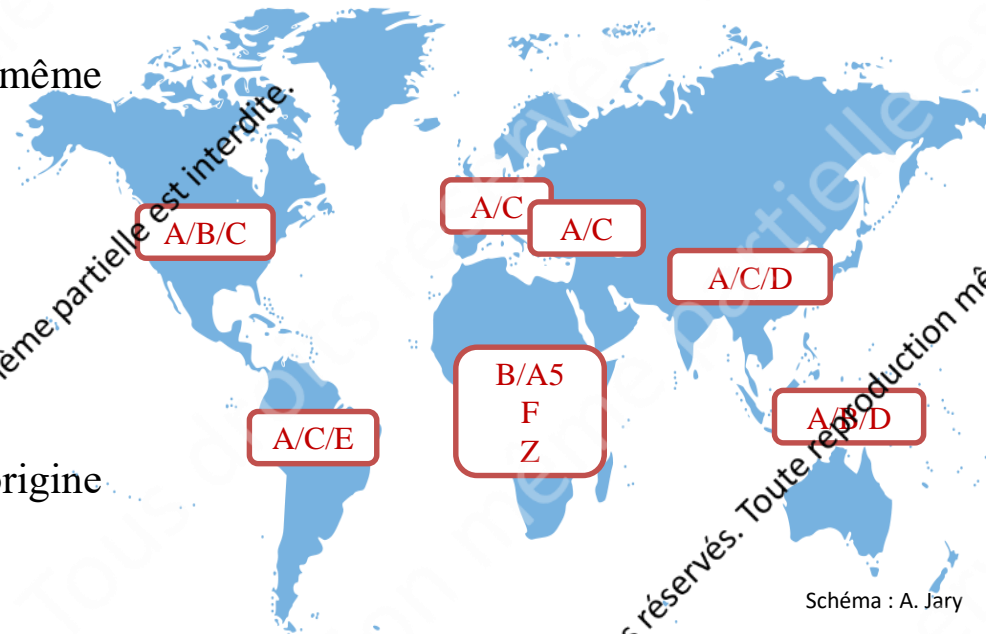
⁹Kasolo et al, J Gen Virol, 1998

¹⁰Zong JC et al, J Virol, 1999

¹¹Mancuso et al, J Med Virol, 2008

- Typage HHV-8

- ORF-K1: 7 sous-types identifiés
 - A^{1,2,3}, B⁴, C^{1,2,3}, D⁵, E^{6,7}, F⁸ et Z⁹, eux même subdivisés en variant génotypique
 - Variation inter sous-type
 - B versus A et C : 30% à 40%¹⁰
 - A versus C : ~ 20%¹⁰
 - Variation intra sous-type ~ 10%¹⁰
 - Sous-type principalement corrélé à l'origine géographique des patients^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}
 - Quelques études ont montré une corrélation avec la sévérité du tableau clinique, mais les résultats sont inconstants^{4,11}



¹Ouyang et al, *Viruses*, 2014

²Otvos et al, *Anticancer Res*, 2014

³Varmazyar et al, *J Med Virol*, 2017

⁴Isaacs et al, *J Med Virol*, 2016

⁵Cassar et al, *J Clin Virol*, 2012

⁶Whitby et al, *J Gen Virol*, 2004

⁷Biggar et al, *J Inf Dis*, 2000

⁸Kajumbula et al, *Intervirology*, 2006

⁹Kasolo et al, *J Gen Virol*, 1998

¹⁰Zong JC et al, *J Virol*, 1999

¹¹Mancuso et al, *J Med Virol*, 2008

Introduction

Objectifs

Matériels et
méthodes

Résultats

Conclusion

- Déterminer la diversité des sous-types HHV-8 dans une population de HSH vivant en France et présentant ou non une maladie liée à HHV-8.
- Déterminer l'existence d'une corrélation entre la sévérité du tableau clinique et le sous-type HHV-8.

Introduction

Objectifs

Matériels et
méthodes

Résultats

Conclusion

- Etude rétrospective

- 4 centres (Bichat, Saint-Antoine, Tenon, Pitié-Salpêtrière)
- 57 HSH inclus (VIH+ avec une maladie liée à HHV-8 diagnostiquée entre 2010 et 2017)
- 8 utilisateurs de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) VIH

- Analyses moléculaires

- 57 sang totaux et 8 prélèvements buccaux (« PrEPeurs »)
- Détection et quantification ADN HHV-8 (technique « maison »)
- Typage HHV-8 : séquençage Sanger
 - ORF-K1 (679 pb), par *nested* PCR
 - ORF-K1 : VR1 (363 pb), par *nested* PCR

Introduction

Objectifs

Matériels et
méthodes

Résultats

Conclusion

- Analyses phylogénétiques
 - Alignement : ORF-K1 (aa) avec MAFFT
 - Arbre phylogénétique (PhyML 3.0)
 - Modèle de maximum de vraisemblance
 - 1000 *bootstraps*
 - Distance génétique : Mega 7.0.14
- Analyses statistiques
 - GraphPad®
 - Mann-Whitney U et Fisher t test

Introduction

Objectifs

Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion

	HIV-infected			PrEP users
	KS	MCD	PEL	Positive KSHV-antibodies
No of participants (%)	41/57 (63)	12/57 (19)	4/57 (6)	8/8 (100)
No of MSM (%)	41/41 (100)	12/12 (100)	4/4 (100)	8/8 (100)
Median age [Min-Max], years	42 [23-78]	41 [25-71]	52 [31-59]	39 [31-50]
Native country, No of participants (%)				
France	31/41 (76)	11/12 (92)	4/4 (100)	4/8 (50)
East Europa	0/41 (0)	12 (0)	0/4 (0)	1/8 (12.5)
Mediterranean basin	5/41 (12)	1/12 (8)	0/4 (0)	0/8 (0)
South America	4/41 (10)	0/12 (0)	0/4 (0)	1/8 (12.5)
Asian	1/41 (2)	0/12 (0)	0/4 (0)	0/8 (0)
Unknown	0/41 (0)	0/12 (0)	0/4 (0)	2/8 (25)
HIV infection				
No (%)	41/41 (100)	12/12 (100)	4/4 (100)	0/8 (0)
Median count CD4 [Min-Max], cells/mm ³	82.5 [17-823]	382.5 [45-656]	219 [18-450]	NA
Median HIV viral load [Min-Max], log ₁₀ copies/ml	5.36 [1.30-7.17]	3.23 [1.30-5.94]	4.93 [1.30-5.75]	NA
KSHV infection				
Median KSHV viral load [Min-Max], log ₁₀ copies/10 ⁶ cells in whole blood sample	1.94 [1.0-5.07]	4.29 [3.58-5.75]	3.73 [3.6-4.83]	-
Median KSHV viral load [Min-Max], log ₁₀ copies/10 ⁶ cells in saliva sample	-	-	-	3.71 [2.79-5.37]

Introduction

Objectifs

Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion

97 patients
Tous MK, MCM et PEL confondus

57 HSH
Avec une maladie liée à HHV-8

MK
19/41 (46%)

MCM
11/12 (92%)

PEL
4/4 (100%)

Sous-type A:

- 1 A1
- 1 A3
- **3 A4**

Sous-type C:

- 1 C1
- 1 C1-C2
- **10 C3**

« Sous-type F »: **2**

Sous-type A:

- 1 A
- 2 A1
- **1 A4**

Sous-type C:

- 1 C1
- **5 C3**

« Sous-type F »: **1**

Sous-type A:

- 1 A1
- **1 A4**

Sous-type B:

- 1 B1

« Sous-type F »: **1**



97 patients
Tous MK, MCM et PEL confondus

57 HSH
Avec une maladie liée à HHV-8

8 utilisateurs de la PrEP

MK
19/41 (46%)

MCM
11/12 (92%)

PEL
4/4 (100%)

5/8 typés
(63%)

Sous-type A:
- 1 A1
- 1 A3
- **3 A4**
Sous-type C:
- 1 C1
- 1 C1-C2
- **10 C3**
« Sous-type F »: **2**

Sous-type A:
- 1 A
- 2 A1
- **1 A4**
Sous-type C:
- 1 C1
- **5 C3**
« Sous-type F »: **1**

Sous-type A:
- 1 A1
- **1 A4**
Sous-type B:
- 1 B1
« Sous-type F »: **1**

Sous-type A:
- **2 A4**
Sous-type C:
- **2 C3**
« Sous-type F »: **1**

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Introduction

Objectifs

Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion

97 patients
Tous MK, MCM et PEL confondus

57 HSH

8 utilisateurs de la PrEP

- Sous-type C : 20/39 (51%), dont variant C3 : 17/39 (44%)
- Sous-type A : 13/39 (33%), dont variant A4 : 7/39 (18%)
 - « Sous-type F » : 5/39 (13%)

Sous-type A:

- 1 A1
- 1 A3
- 3 A4

Sous-type C:

- 1 C1
- 1 C1-C2
- 10 C3

« Sous-type F » : 2

Sous-type A:

- 1 A
- 2 A1
- 1 A4

Sous-type C:

- 1 C1
- 5 C3

« Sous-type F » : 1

Sous-type A:

- 1 A1
- 1 A4

Sous-type B:

- 1 B1

« Sous-type F » : 1

Sous-type A:

- 2 A4

Sous-type C:

- 2 C3

« Sous-type F » : 1

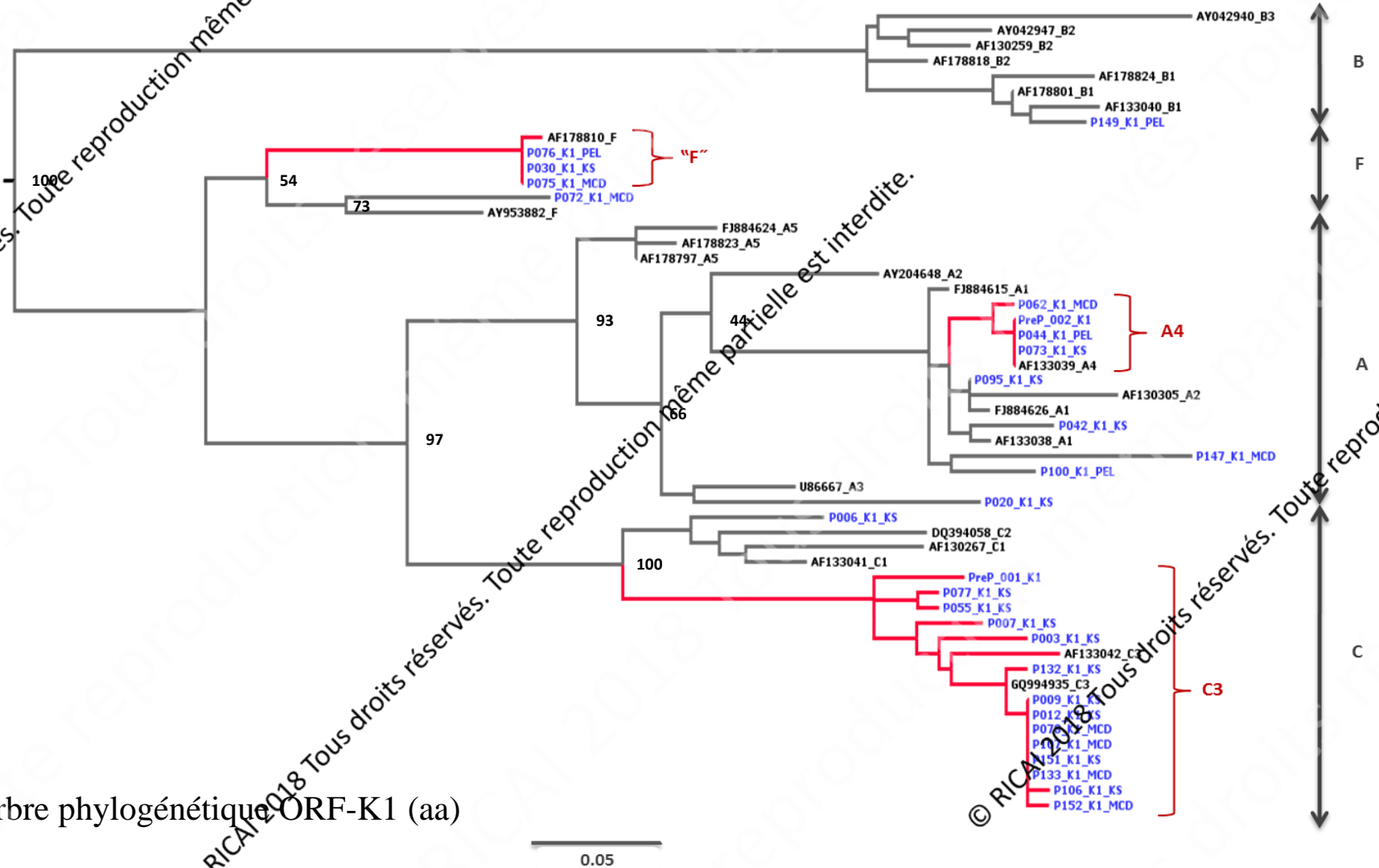
Introduction

Objectifs

Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion



Arbre phylogénétique ORF-K1 (aa)

Introduction

Objectifs

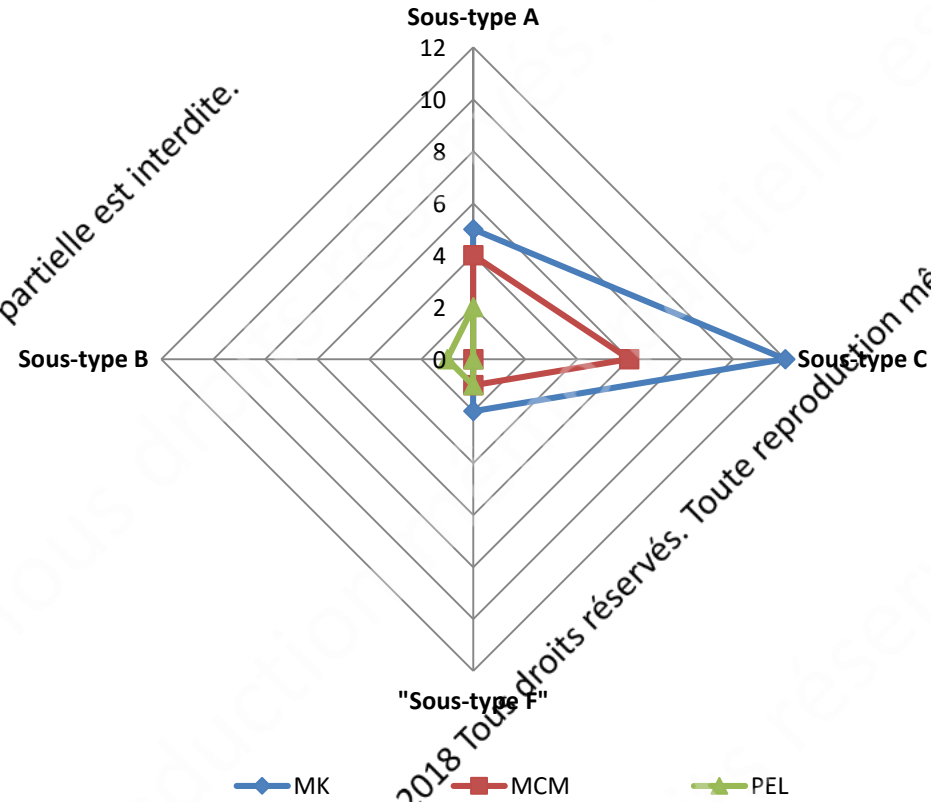
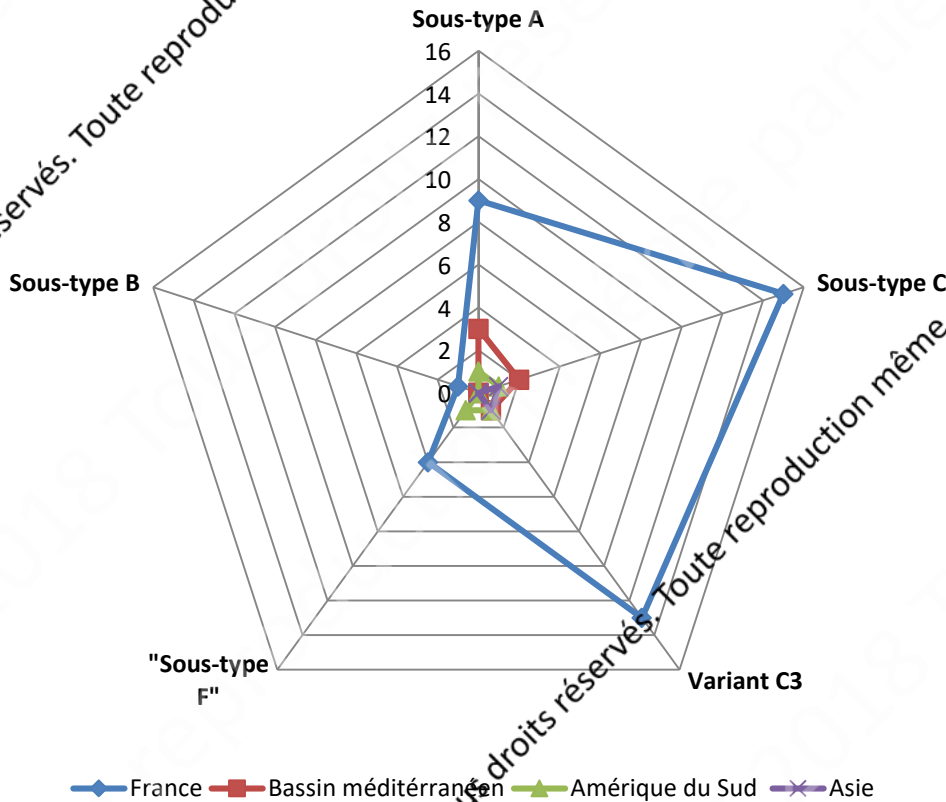
Matériels et méthodes

Résultats

Conclusion

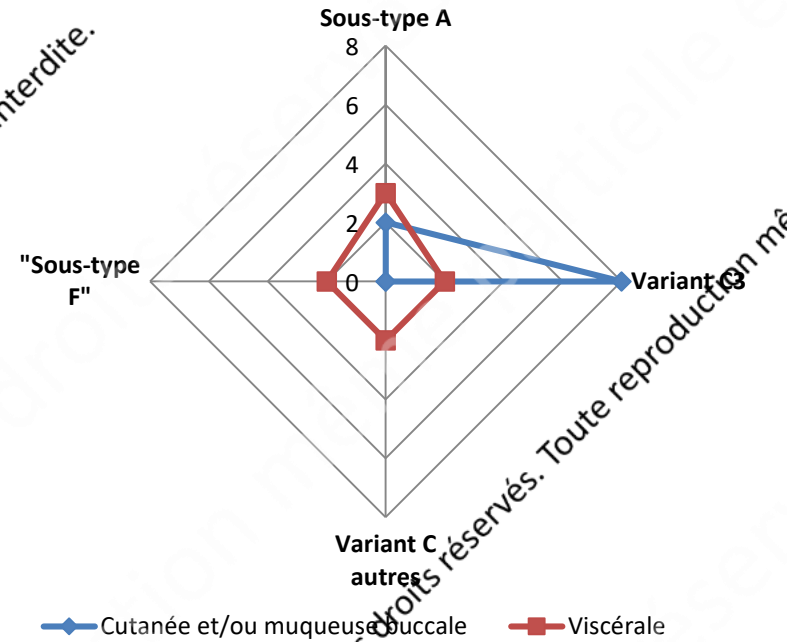
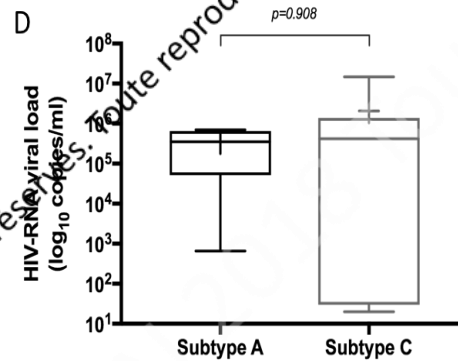
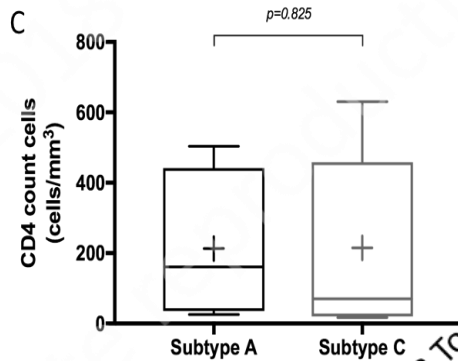
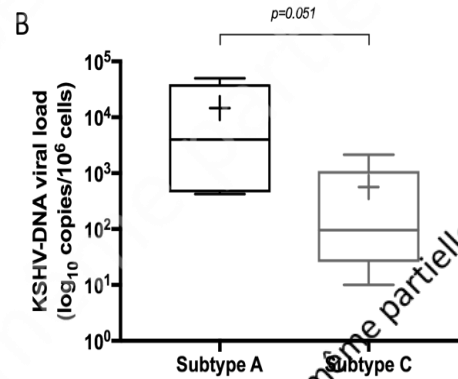
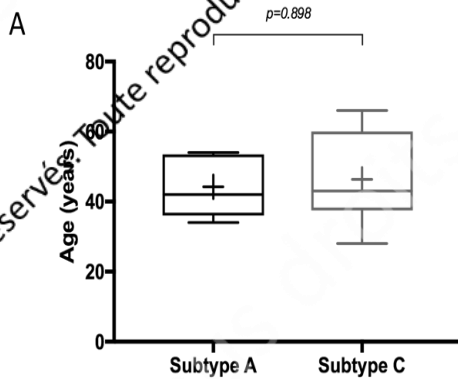
Sous-type HHV-8 selon l'origine du patient

Sous-type HHV-8 selon la pathologie associée



- 26% MK et 36% MCM sous-type A ($p=0,69$)
- 63% MK et 55% MCM sous-type C ($p=0,71$)
→ sous-type associé à chacune des pathologies probablement lié à la prévalence de ce sous-type dans la population

- Patients atteints de MK



OR: 1,7 [1,1 – 214,5], $p=0,023$

- « Sous-type F »

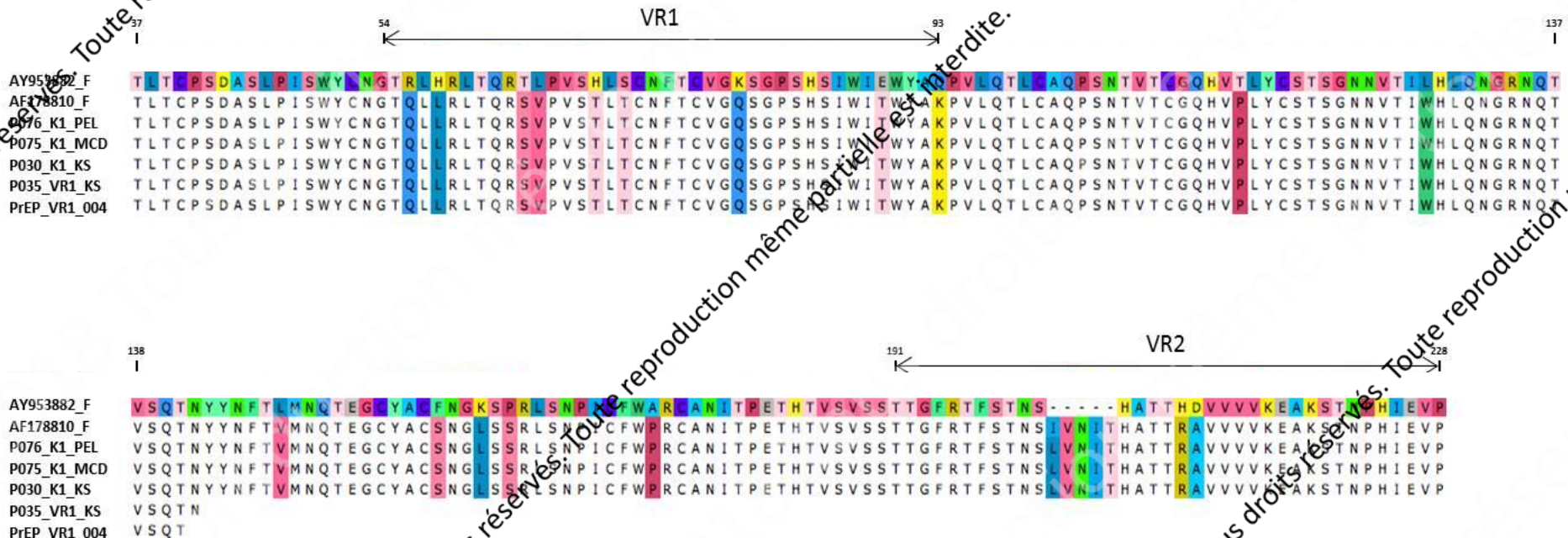
- Sous-type F décrit pour la première fois en 2004 chez un patient africain (Uganda) puis ponctuellement dans d'autres études en Afrique¹
- Initialement 97 patients présentant une maladie liée à HHV-8 typés (toutes origines et tableaux cliniques liés à HHV-8 confondus)
- « sous-type F » isolé uniquement chez 5 HSH
 - 2 MK viscérales, 1 MCM, 1 PEL et 1 « PrEPeur »
 - 4 d'origine française et 1 d'origine d'Amérique du sud
- Séquences identiques avec celle d'un HSH français VIH+ avec un PEL décrit en 2000² et également à celle d'un afro-américain avec une MK épidémique évolutive (étude faite au Brésil)³

¹ Kajumbula et al, Intervirology, 2006

² Lacoste et al, Virology, 2000

³ Tozetto-Mendoza et al, Medicine, 2016

- « Sous-type F »



Analyse phylogénétique: *bootstraps* de 54% avec séquence de référence F
Distance génétique: 11% avec séquence de référence F

Introduction

Objectifs

Matériels et
méthodes

Résultats

Conclusion

- Analyse phylogénétique

- Sous-type C le plus prévalent (51%) suivi du sous-type A (33%)
- 3 *clusters* : variant C3, variant A4 et « sous-type F »
- Sous-type B peu représenté mais pas de patient originaire d’Afrique

- Corrélation clinique

- CV HHV-8 chez le sous-type A tend à être plus élevée que celle retrouvée chez le sous-type C
 - *Mancuso et al* ont décrit chez 38 patients avec une MK classique un tableau clinique plus rapidement progressif chez les patients avec un sous-type A qu’un sous-type C¹
- Variant C3 associé à une présentation clinique moins sévère que les autres sous-types

Introduction

Objectifs

Matériels et
méthodes

Résultats

Conclusion

- **Sous-type F « caucasien »**

- 1^{ère} étude qui décrit 5 patients avec un « sous-type F »
- Même si patients systématiquement diagnostiqués au stade SIDA, toujours associés à un tableau clinique sévère
- Présent depuis au moins 2000 mais diffusion reste faible dans la population HSH (13%)
- D'après les analyses épidémiologiques, phylogénétiques et de distances génétiques
 - Nouveau variant F « caucasien » *versus* variant F « africain »



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé publique, INSERM U1136

Virology

Pitié-Salpêtrière

Pr Vincent Calvez
Pr Anne-Geneviève
Marcelin
Nathalie Desire
Valentin Leducq
Adélie Gothland

Bichat

Pr Diane Descamps

Saint Antoine

Pr L Morand Joubert
Dr Sidonie Lambert-Niclot

Tenon

Dr Corinne Aniel

Infectious Diseases

Pitié-Salpêtrière

Pr Christine Katlama
Dr Romain Palich

Bichat

Dr Véronique Joly

Saint-Antoine

Dr Pierre-Marie Girard

Tenon

Dr Ana Canestri

Oncology

Pr Jean-Philippe Spano
Marianne Veyri

Biostatistics

Dr Philippe Flandre
Dr Dominique Costagliola
Lambert Assoumou
Maxime Grude

Immunology, INSERM U1135, CIMI

Pr B Autran
F Cenci
S Even
A Samri