# HHV-8

Pr Anne-Geneviève Marcelin
Virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière
UMR 1136 Inserm - Sorbonne Université

VIROTEAM
Marseille - 1er Février 2019

# 7 virus identifiés responsables de cancers humains

| Virus | Genome | Notable cancers | Year first described | Refs |
|---|---|---|---|---|
| Epstein–Barr virus (EBV; also known as human herpesvirus 4 (HHV4)) | Double-stranded DNA herpesvirus | Most Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma, most lymphoproliferative disorders, some Hodgkin's disease, some non-Hodgkin's lymphoma and some gastrointestinal lymphoma | 1964 | 15 |
| Hepatitis B virus (HBV) | Single-stranded and double-stranded DNA hepadenovirus | Some hepatocellular carcinoma | 1965 | 25 |
| Human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) | Positive-strand, single-stranded RNA retrovirus | Adult T cell leukaemia | 1980 | 20 |
| High-risk human papillomaviruses (HPV) 16 and HPV 18 (some other α-HPV types are also carcinogens) | Double-stranded DNA papillomavirus | Most cervical cancer and penile cancers and some other anogenital and head and neck cancers | 1983–1984 | 29, 30 |
| Hepatitis C virus (HCV) | Positive-strand, single-stranded RNA flavivirus | Some hepatocellular carcinoma and some lymphomas | 1989 | 31 |
| Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV; also known as human herpesvirus 8 (HHV8)) | Double-stranded DNA herpesvirus | Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma and some multicentric Castleman's disease | 1994 | 33 |
| Merkel cell polyomavirus (MCV) | Double-stranded DNA polyomavirus | Most Merkel cell carcinoma | 2008 | 34 |

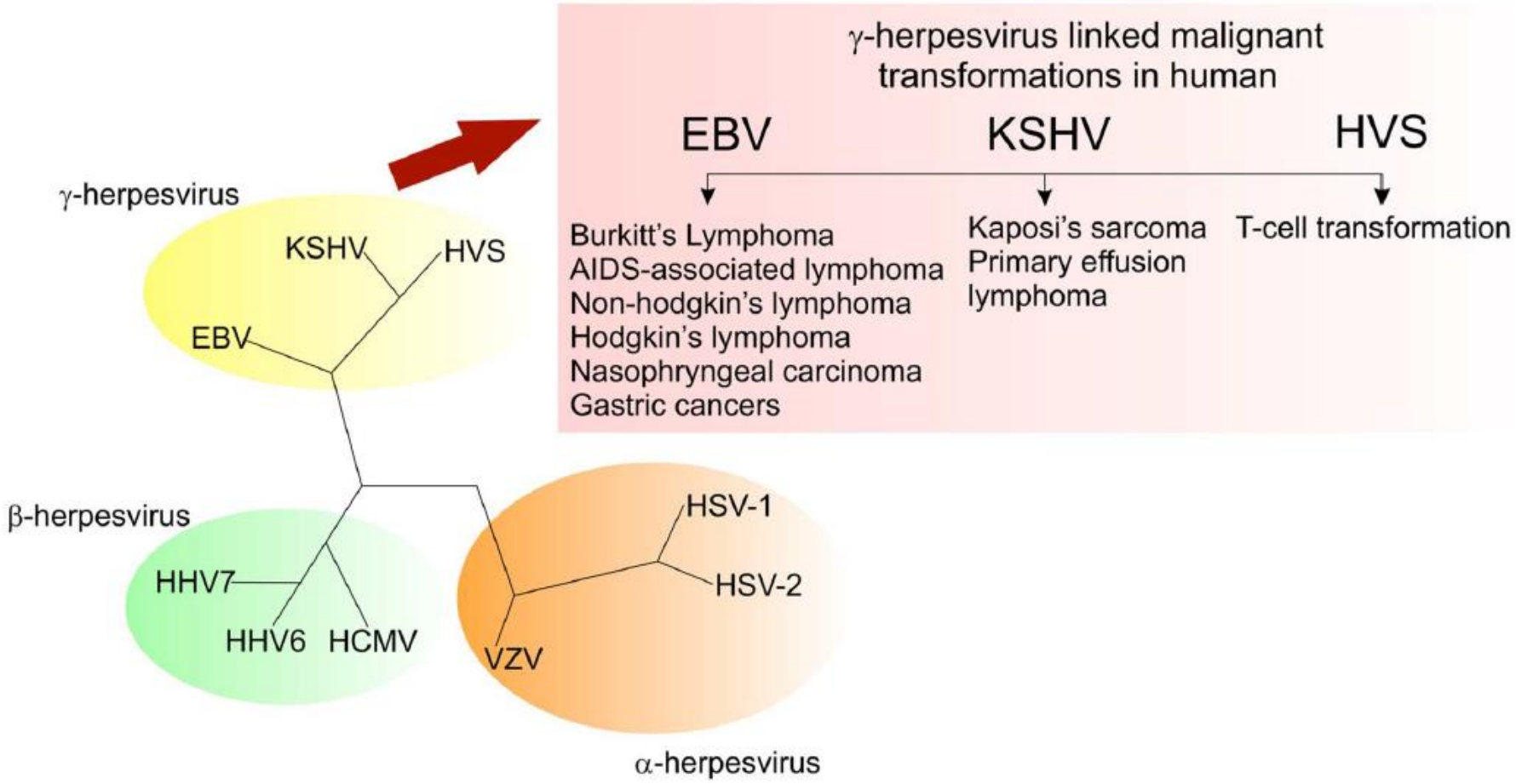



**FIGURE 2 | Members of the gammaherpesvirus family have the ability to drive cell proliferation and tumorigenesis.**

# OMS 2014

- Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde; en 2012: 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie.

- Plus de 60% des nouveaux de cancer surviennent en Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique latine. Ces régions représentent 70% des décès par cancer dans le monde.

- On estime que le nombre de cas de cancer par an devrait augmenter de 14 millions en 2012 à 22 millions au cours des deux prochaines décennies.

## Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis

Martyn Plummer*, Catherine de Martel*, Jerome Vignat, Jacques Ferlay, Freddie Bray, Silvia Franceschi

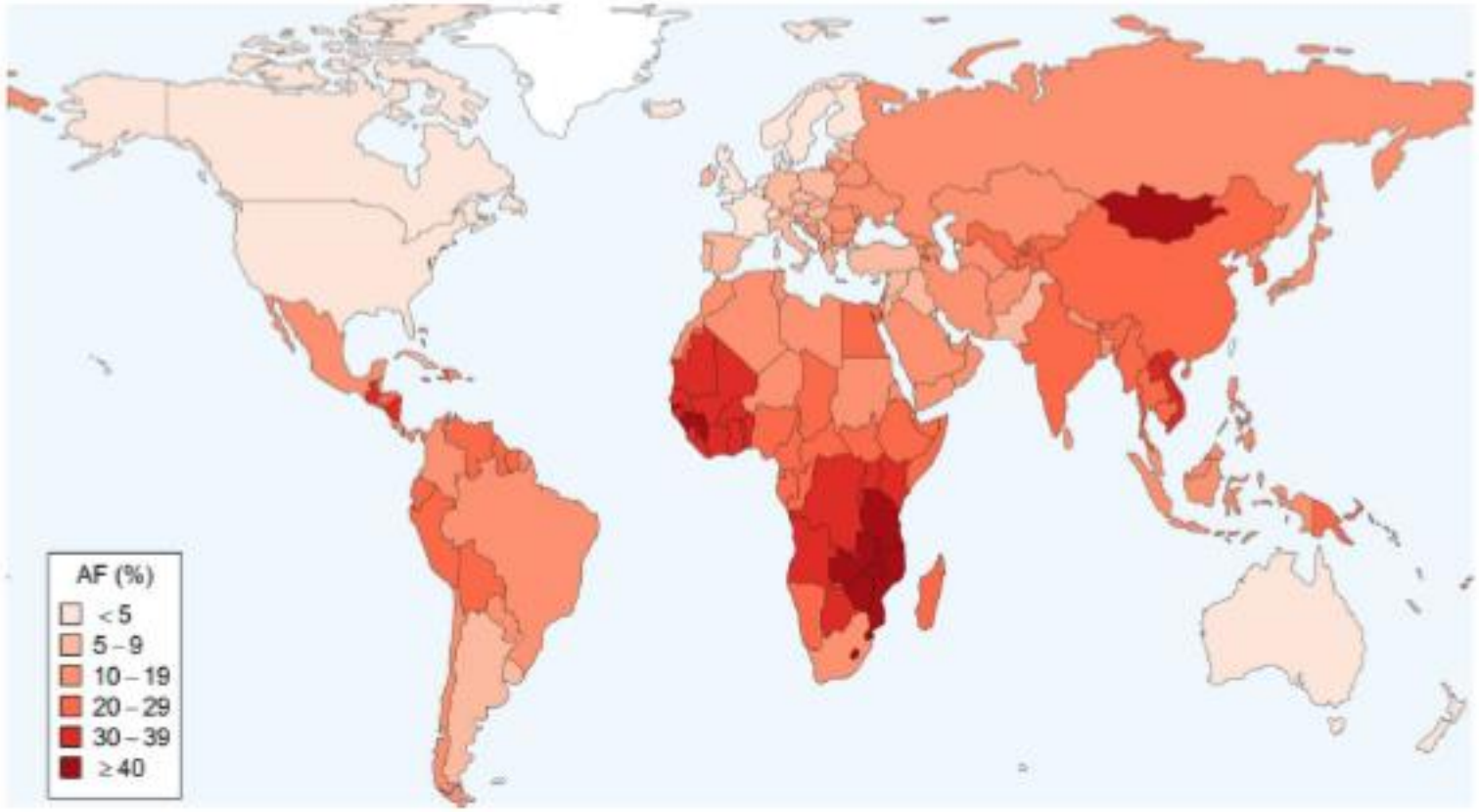
| | Number of new cases | Number attributable to infection | Attributable fraction (%) |
|---|---|---|---|
| Worldwide | 14 000 000 | 2 200 000 | 15·4% |
| Africa | | | |
| Sub-Saharan Africa | 630 000 | 200 000 | 31·3% |
| North Africa and west Asia | 540 000 | 70 000 | 13·1% |
| Asia | | | |
| Central Asia | 1 500 000 | 290 000 | 19·4% |
| East Asia | 4 900 000 | 1 100 000 | 22·8% |
| America | | | |
| Latin America | 1 100 000 | 160 000 | 14·4% |
| North America | 1 800 000 | 72 000 | 4·0% |
| Europe | 3 400 000 | 250 000 | 7·2% |
| Oceania | 160 000 | 7 600 | 4·9% |
| Human Development Index | | | |
| Very high | 5 700 000 | 430 000 | 7·6% |
| High | 2 200 000 | 290 000 | 13·2% |
| Medium | 5 200 000 | 1 200 000 | 23·0% |
| Low | 940 000 | 240 000 | 25·3% |
| Level of development | | | |
| More developed regions | 7 900 000 | 730 000 | 9·2% |
| Less developed regions | 6 200 000 | 1 400 000 | 23·4% |

Numbers of cases rounded to two significant figures.

*Table 2:* Number of new cancer cases in 2012 attributable to infectious agents, by geographical region and level of development

# Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis

Martyn Plummer*, Catherine de Martel*, Jerome Vignat, Jacques Ferlay, Freddie Bray, Silvia Franceschi




2/3 des cancers viro-induits surviennent dans les pays en voie de développement

www.thelancet.com/lancetgh Vol 4 September 2016

**Total: N = 2 200 000**

**Main infectious agents:**

*Helicobacter pylori:*
*N*= 770,000

Human papillomavirus:
N= 640,000

Hepatitis B virus:
N= 420,000

Hepatitis C virus:
N= 170,000

Epstein-Barr virus:
N= 120,000

Human herpes virus 8:
N = 44,000

**Persistance Virale**
**avec ou sans intégration génomique**
**Infection virale chronique ou latence-réactivation**

Evasion immune +++

↓ ↓ ↓ ↓

| Immuno Modulation | Inhibition Apoptose | Croissance et Prolifération cellulaire | Instabilité Génétique |
|---|---|---|---|

**persistance du génome viral pendant la X cellulaire**
**transmission du virus de cellules à cellules ou inter-individus**

**+**

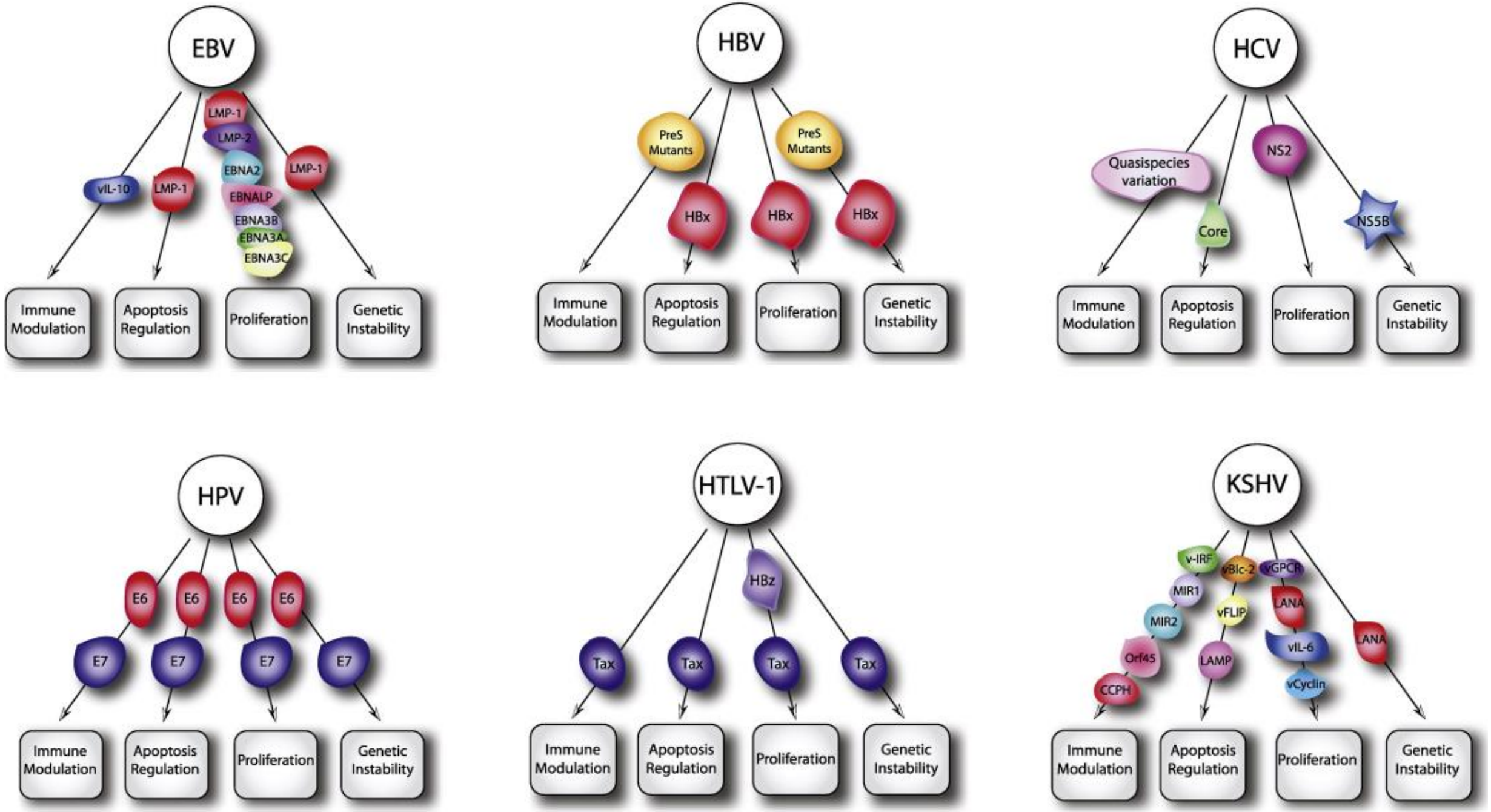
**Cofacteurs Endogènes et Exogènes**

Réponse immune
Inflammation chronique

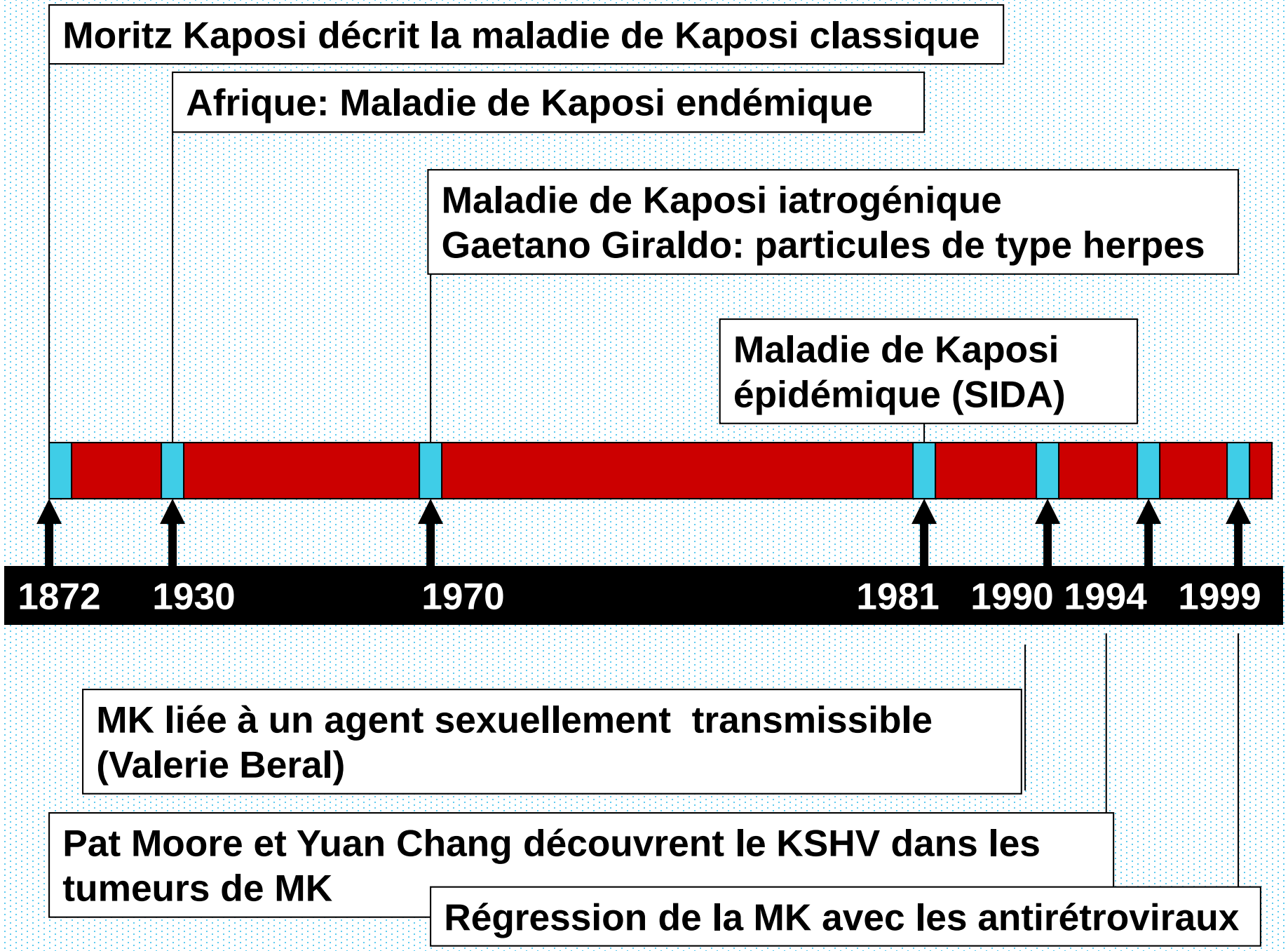
**=**

**Transformation cellulaire**
**Maintien du phénotype transformé**

Initiation → Promotion → Progression → Métastase




*M.E. McLaughlin-Drubin, K. Munger / Biochimica et Biophysica Acta 1782 (2008) 127–150*


Moritz Kaposi décrit la maladie de Kaposi classique
Afrique: Maladie de Kaposi endémique
Maladie de Kaposi iatrogénique
Gaetano Giraldo: particules de type herpes
Maladie de Kaposi épidémique (SIDA)
1872
1930
1970
1981
1990
1994
1999
MK liée à un agent sexuellement transmissible (Valerie Beral)
Pat Moore et Yuan Chang découvrent le KSHV dans les tumeurs de MK
Régression de la MK avec les antirétroviraux

# Identification of Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma

Yuan Chang,* Ethel Cesarman,† Melissa S. Pessin, Frank Lee, Janice Culpepper, Daniel M. Knowles,† Patrick S. Moore

SCIENCE • VOL. 266 • 16 DECEMBER 1994

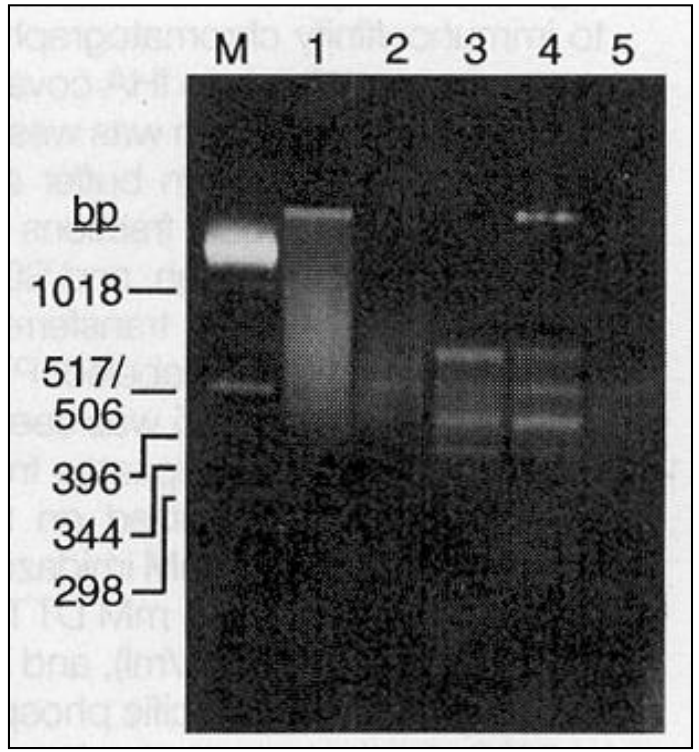



**Table 2.** Differential detection of KS330Bam, KS631Bam, and $KS330_{233}$ sequences in KS-affected (KS) and unaffected autopsy tissues from four patients with AIDS-KS. Patients A, B, and C were gay males with AIDS and patient D was a female intravenous drug user with AIDS.

| Tissue type | KS330Bam | KS631Bam | $KS330_{233}$ |
|---|---|---|---|
| *Patient A* | | | |
| KS, skin | + | + | + |
| Skin | + | + | + |
| Muscle | + | + | + |
| *Patient B* | | | |
| KS, skin | + | + | + |
| Muscle | – | – | – |
| Brain | – | – | – |
| *Patient C* | | | |
| KS, stomach | + | + | + |
| Stomach, adjacent to KS | – | – | + |
| Muscle | – | – | – |
| Brain | – | – | – |
| Colon | – | – | – |
| Heart | – | – | – |
| Hilar lymph nodes | – | – | – |
| *Patient D* | | | |
| KS, skin | + | + | + |
| Skin, adjacent to KS | – | – | + |
| Hilar lymph node | – | – | + |
| Mesenteric lymph node | – | – | – |
| Brain | – | – | – |
| Lung | – | – | – |
| Stomach | – | – | – |
| Spleen | – | – | – |
| Liver | – | – | – |
| Muscle | – | – | – |

**Fig. 4.** Hybridization of $^{32}P$-labeled KS330Bam (**A**) and KS631Bam (**B**) sequences obtained by RDA to a representative panel of 19 DNA samples extracted from KS lesions and digested with Bam HI. KS330Bam hybridized to 11 of the 19 and KS631Bam hybridized to 12 of 19 DNA samples from the AIDS-KS lesions shown. Two cases (lanes 12 and 13) showed faint bands with both KS330Bam and KS631Bam probes after longer exposure. One negative specimen (lane 3) did not have microscopically detectable KS in the tissue specimen. Seven of 8 additional KS DNA samples not shown also hybridized to both sequences.

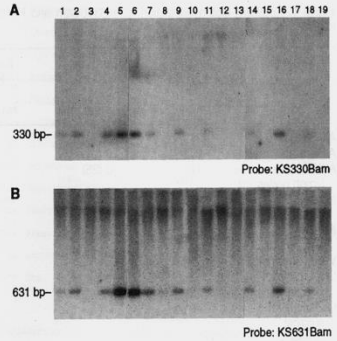
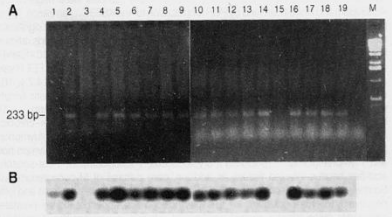


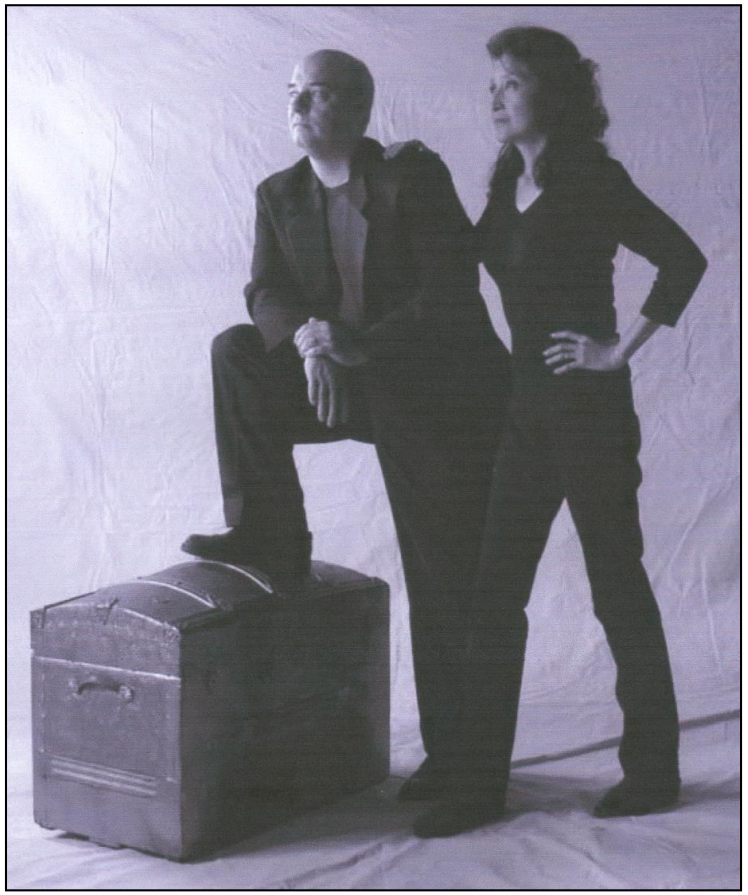

**Fig. 5.** PCR amplification of the 19 KS-derived DNA samples shown in Fig. 4, using the $KS330_{233}$ primers shown in Fig. 2. (**A**) shows the agarose gel of the amplification products from 19 KS DNA samples (lanes 1 to 19), and (**B**) shows specific hybridization of the PCR products to a $^{32}P$ end-labeled 25-bp internal oligonucleotide (Fig. 2) after transfer of the gel to a nitrocellulose filter. Negative samples in lanes 3 and 15, respectively, lacked microscopically detectable KS in the sample or did not amplify the human p53 exon 6, suggesting that these samples were negative for technical reasons. An additional eight AIDS-KS samples were amplified and all were positive for $KS330_{233}$. Lane 20 is a negative control and lane M molecular size marker.

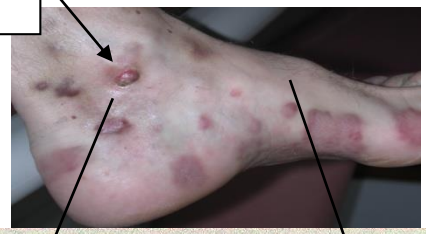


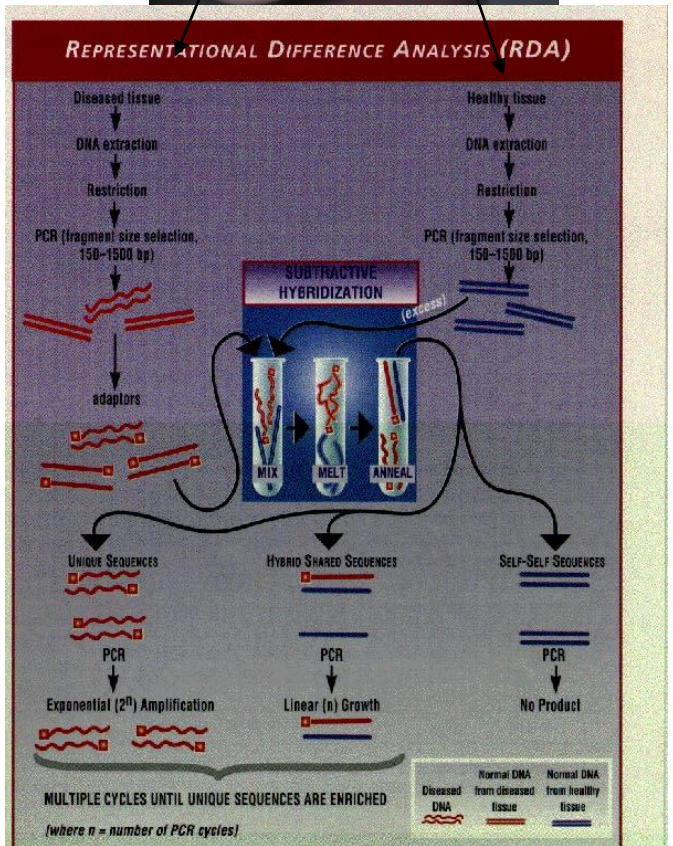
# Identification of Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma

Yuan Chang,* Ethel Cesarman,† Melissa S. Pessin, Frank Lee, Janice Culpepper, Daniel M. Knowles,† Patrick S. Moore

SCIENCE • VOL. 266 • 16 DECEMBER 1994







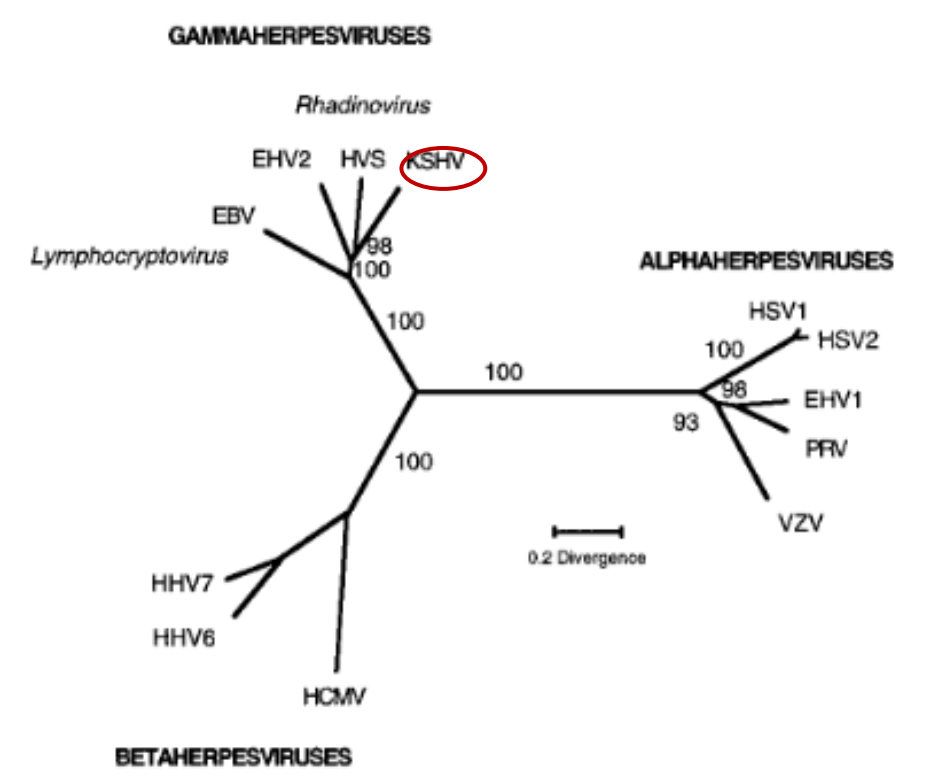
# Généralités sur HHV-8

- **Classification**
  - Famille des *Herpesviridae*
  - Sous-famille des *Gammaherpesvirinae*
  - Genre *Rhadinovirus*

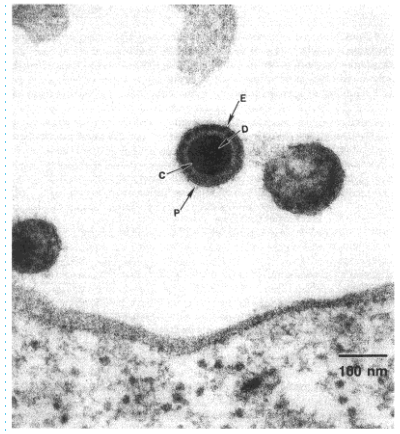
- **Structure**
  - Virus enveloppé
  - Diamètre : 110 à 150 nm
  - ADN double brin de 164 000 à 170 000 pb

- **Cycle cellulaire**
  - Réplication du génome dans le noyau
  - Phase lytique minoritaire : ADN linéaire
  - Phase de latence majoritaire : ADN circulaire sous forme épisomale

- **Virus oncogène**




KAPOSI'S SARCOMA-ASSOCIATED HERPESVIRUS

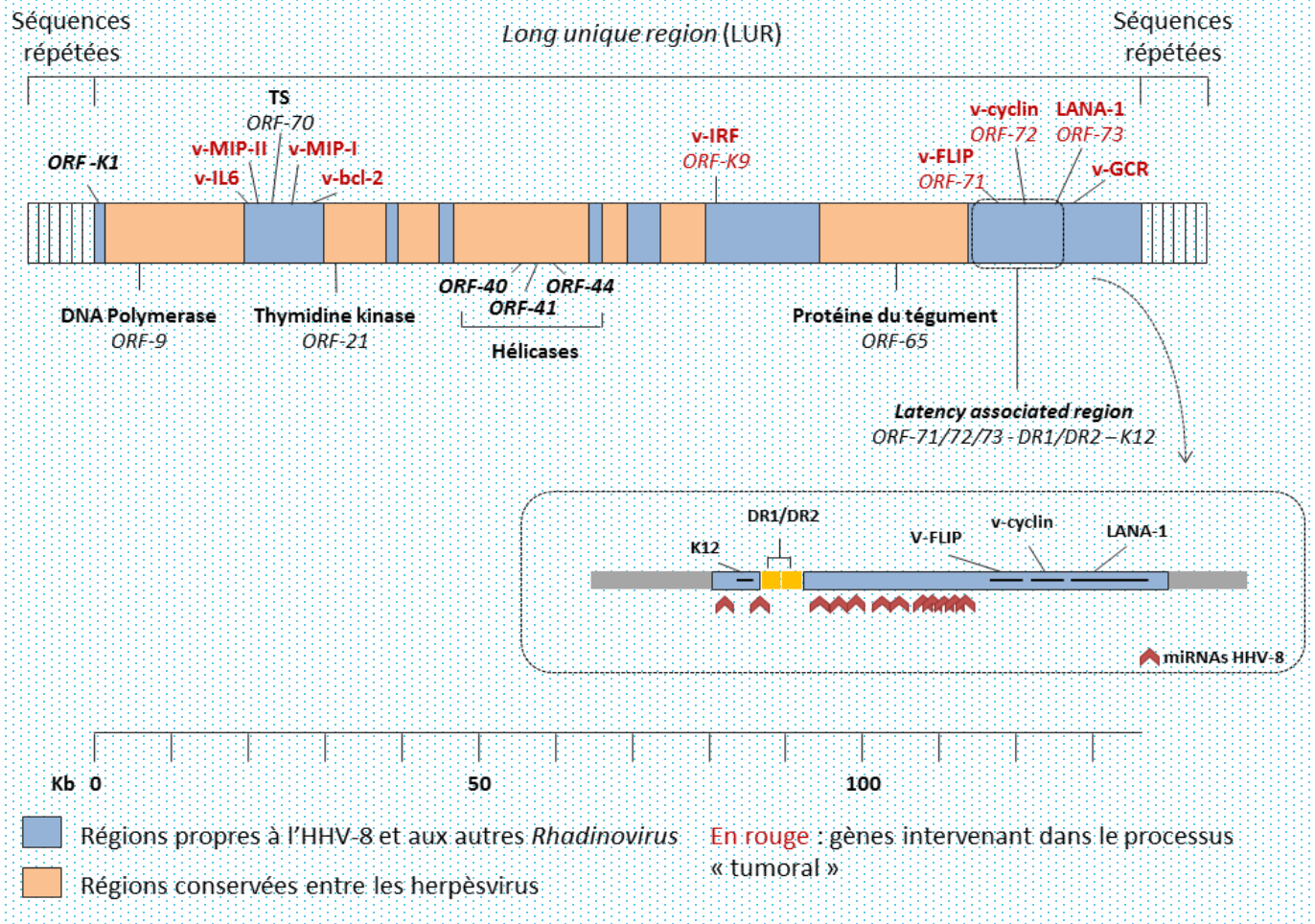



Extracellular mature KSHV particle from a body cavity-based lymphoma cell line (KS-1) showing typical features of enveloped herpesviruses. C, Capsid structure, D, DNA core; E, exterior viral envelope; P, fringe proteins on viral envelope. Photo courtesy of D. Ablashi.

*Chang Y, et al. Science, 1994*
*Wen KW et al. Cancer Lett, 2010*

# Génome viral de HHV-8 (1)

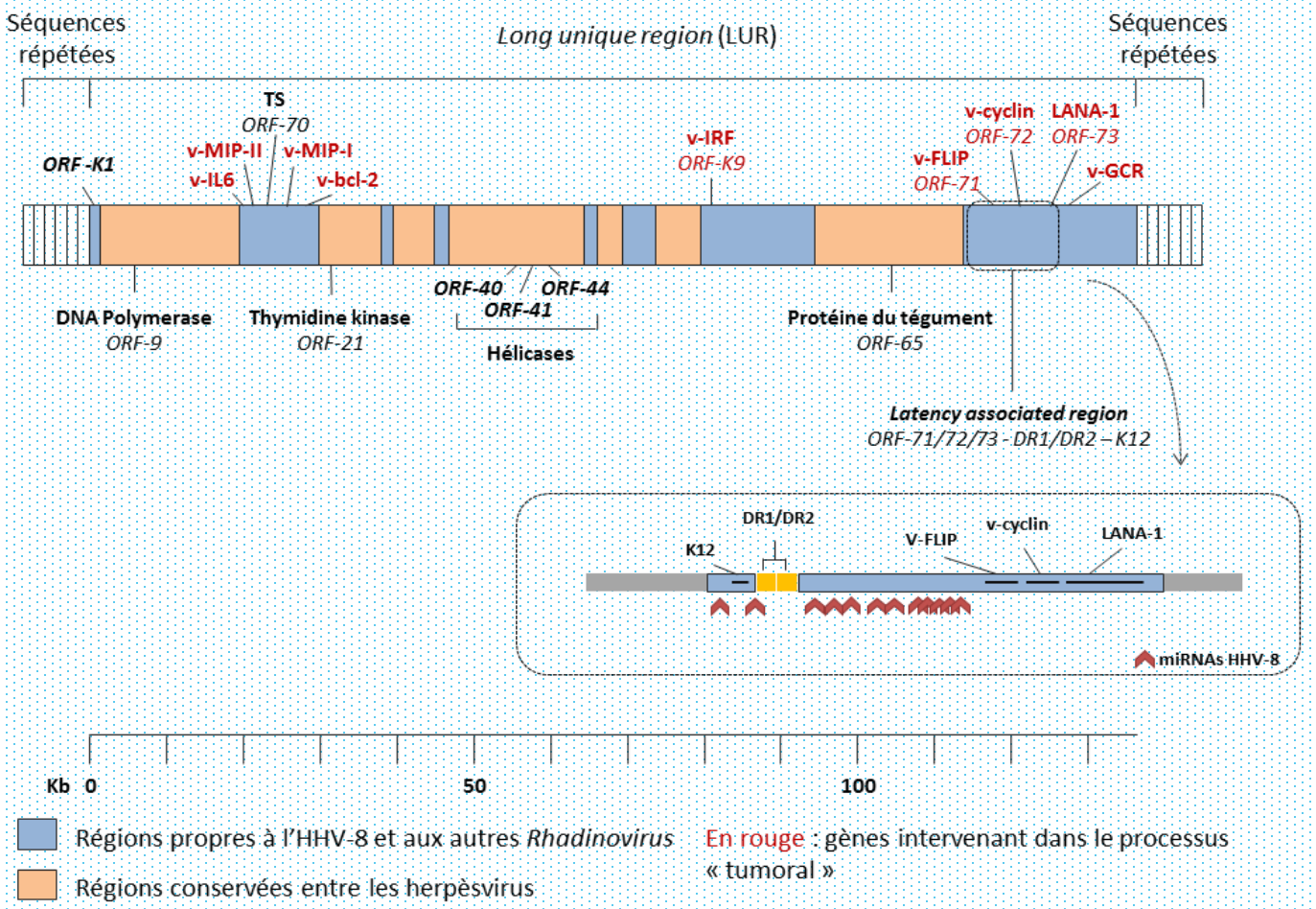
- **PHASE DE LATENCE**
  - **LANA-1 codée par ORF-73**
    - Protéine de latence
    - Réplication 1x par cycle cellulaire
    - Attachement épisome à l'ADN cellulaire
    - Répression du cycle lytique
  - **v-Cyclin codée par ORF-72**
    - Stimulation prolifération cellulaire
    - Transformation cellulaire
  - **v-FLIP codée par ORF-71**
    - Inhibition apoptose
    - Activation voie NF kappa B
    - Inhibition RBP-Jk (co-activateur RTA)
  - **miRNAs**
    - Immuno-modulation
    - Inhibition apoptose
    - Inhibition RTA au niveau post-transcriptionnel




*Purushothaman P et al, Front Microbiol 2016*
*Juillard F et al. Front Microbiol 2016.*
*Cai et al. J Gen Virol, 2000*

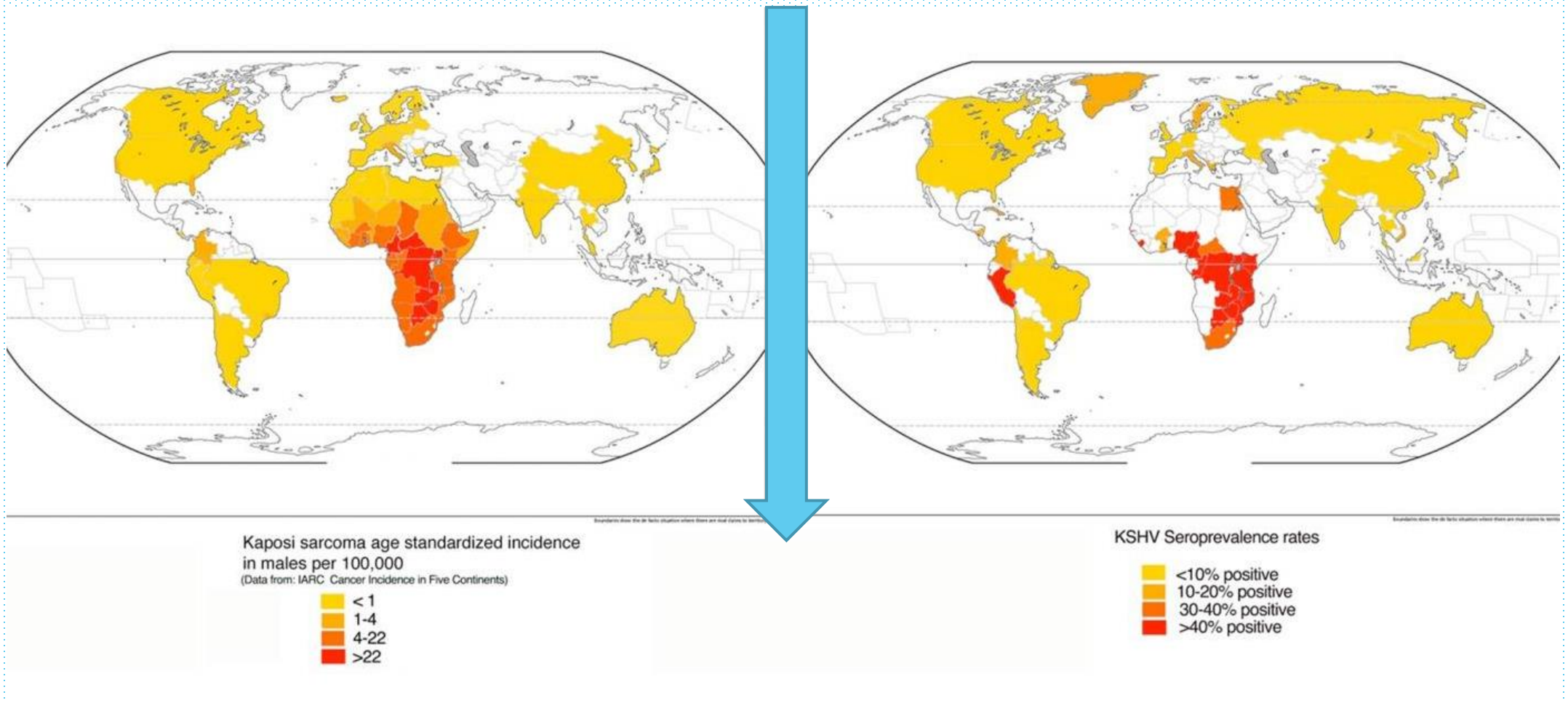
# Génome viral de HHV-8 (2)

- **PHASE LYTIQUE**
  - **RTA codée par ORF-50**
    - Stimulé par
      - Stimuli extérieurs (ex: acide valproïque)
      - Stimuli intracellulaire (ex: PKC, ERK)
    - Protéine initiatrice de la phase lytique
  - **Expression successive de trois classes de gènes**
    - *Immediate early* (IE) gènes
    - *Early* (E) gènes
    - *Late* (L) gènes




*Purushothaman P et al, Front Microbiol 2016*
*Juillard F et al. Front Microbiol 2016.*
*Cai et al. J Gen Virol, 2000*

# Épidémiologie (1)



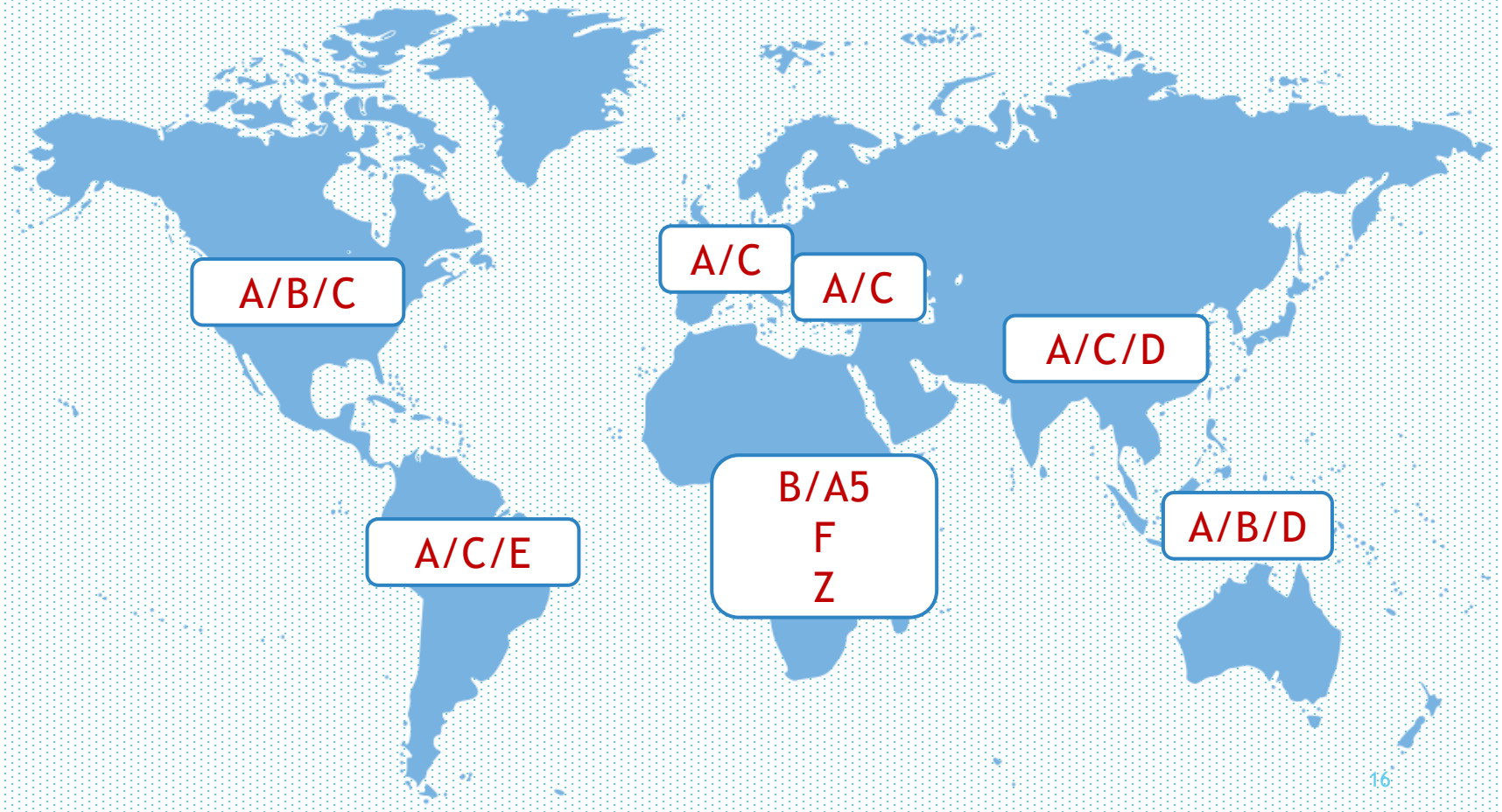

Mesri et al, *Nat Rev Cancer 2010*

# Epidémiologie (2)

- **Typage HHV-8**
  - ORF-K1 : 7 sous-types identifiés
  - A, B, C, D, E, F et Z, eux même subdivisés en variants
    - Variation inter sous-type
      - B *versus* A et C : 30% à 40%
      - A *versus* C : ~20%
    - Variation intra sous-types: ~10%
  - Sous-type principalement corrélé à l'origine géographique des patients
  - Quelques études montrent une corrélation avec la sévérité du tableau clinique, mais résultats inconstants

Zong JC et al. J Virol 1999
Isaacs T et al. *J Med Virol 2016*
Mancuso R et al. *J Med Virol 2008*
Kajumbula H et al. Intervirology 2006
*Kasolo FC et al. J Gen Virol 1998*

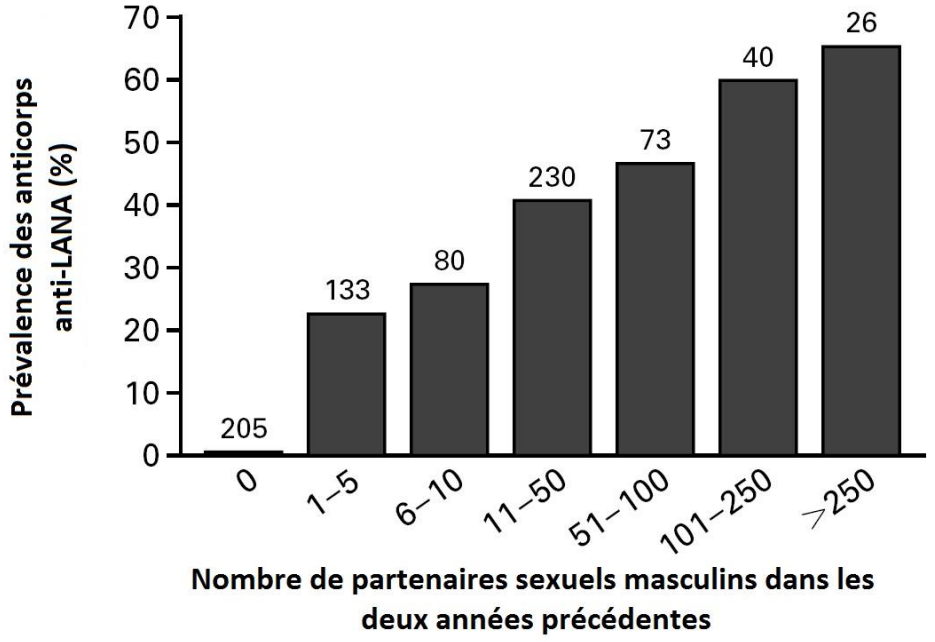
# Répartition géographique des sous-types de HHV8



# Modes de transmission

- Zone de faible séroprévalence (<5%)
  - Transmission sexuelle
  - Forte séroprévalence HSH : **30% - 60%**
  - Facteurs de risques
    - Utilisation anyl-nitrites
    - Nombre de partenaires
    - Pratiques oro-anales
  - Don d'organes: D => R

- Zone de forte séroprévalence (>50%)
  - Transmission horizontale non sexuelle
  - Salivaire (excrétion virale intermittente)
  - Entre enfants ou mère-enfant
  - Rarement materno-fœtale
  - Transfusion (rare)




Martin et al. *NEJM 1998*
Fu B et al. *J Med Virol 2009*
Plancoulaine S. et al. *Med Mal Infect 2005*

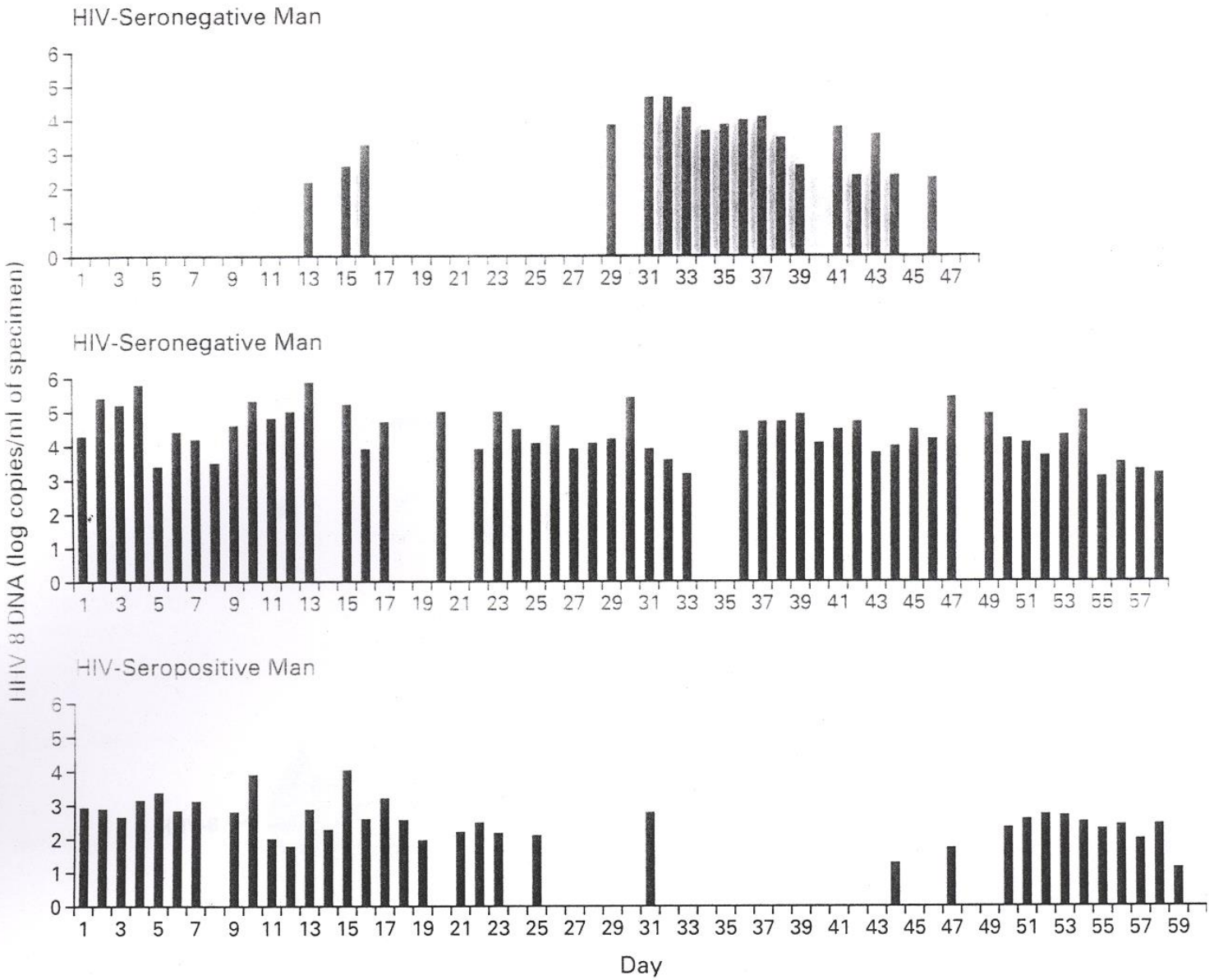



**Figure 3.** Patterns of Shedding of Human Herpesvirus 8 (HHV-8) DNA in Oropharyngeal Swabs from Three HHV-8–Seropositive Men, According to Their HIV Status.

The man who was seropositive for HIV had a CD4 cell count of 207 per cubic millimeter and 77,000 copies of HIV RNA per milliliter of plasma at study entry.

Pauk, NEJM 2000

# HHV8: Mécanismes de l'oncogenèse

- Rôle majeur de la latence virale
  - Expression d'un nbre restreint de gènes, échappement au système immunitaire
  - Maintient du génome sous forme épisomale
  - Persistance virale, prolifération et survie cellulaire

| Protéine virale | Rôle |
|---|---|
| LANA | Persistence, réplication des épisomes, inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRB |
| vCYC | Régulation du cycle cellulaire |
| vFLIP | Activation NFkB, anti-apoptotique, favorise la prolifération cellulaire en favorisant la transcription de gène anti-apoptotique BCL-2 |
| vIL6 | Prolifération B, angiogenèse |
| vIRF | Prolifération cellulaire, immunomodulation |

# Maladie de Kaposi – MK (1)

- **HHV-8 = agent étiologique de toutes les formes de MK**
  - Classique : 1ère forme décrite en 1892 par Moritz Kaposi
  - Endémique (Afrique +++)
  - Post-transplantation
  - Epidémique : liée à l'infection par le VIH
  - 5ème forme? Non épidémique: HSH, non VIH, jeunes, forme peu agressive (Denis et al. JEADV 2018)
- **Clinique**
  - Atteinte cutanée : macules ⟹ papules ⟹ nodules
  - Atteinte muqueuse (sphére ORL, génitale, etc…)
  - Atteinte viscérale : pulmonaire, digestive, ganglionnaire

Macule

Papule

Nodule

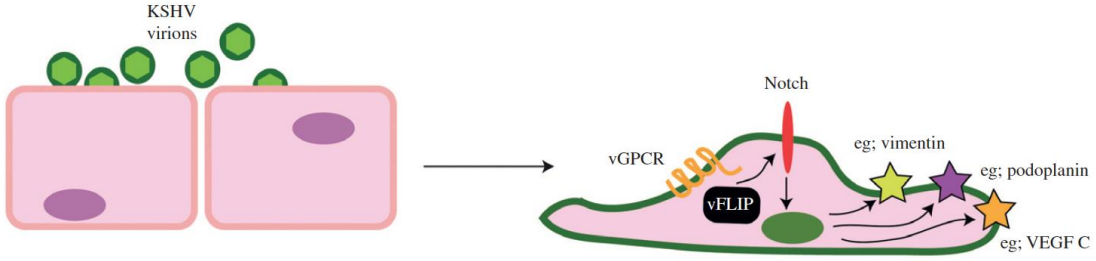
*Cancian L et al. Trends Cell Biol 2013*

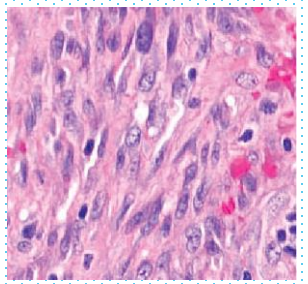
# Maladie de Kaposi – MK (2)

- **<u>Rôle de l'immunodépression</u>:** âge, VIH, immunosupresseurs

- **<u>Processus prolifératif mésenchymateux</u>**
  - Cellules majoritairement infectées: lymphocytes B et des cellules circulantes possiblement d'origine endothéliale qui pourraient véhiculer le virus jusqu'à la peau
  - Spindle cells: cellules fusiformes caractéristiques infectées par l'HHV-8 en tête d'épingle

Origine endothéliale ou vasculaire ?



  - Prolifération: l'infection offre un avantage de croissance (vCyclin, vflip, LANA…)
  - Angiogénèse: l'infection favorise l'angio/vasculogénèse (vGPCR…)
  - Nature des lésions : poly/oligo clonale puis évolution vers la monoclonalité possible

- Majorité des virus sous forme latente, <5% des virus en phase lytique

*Cancian L et al. Trends Cell Biol 2013*

Prolifération

Angiogenèse

Inflammation

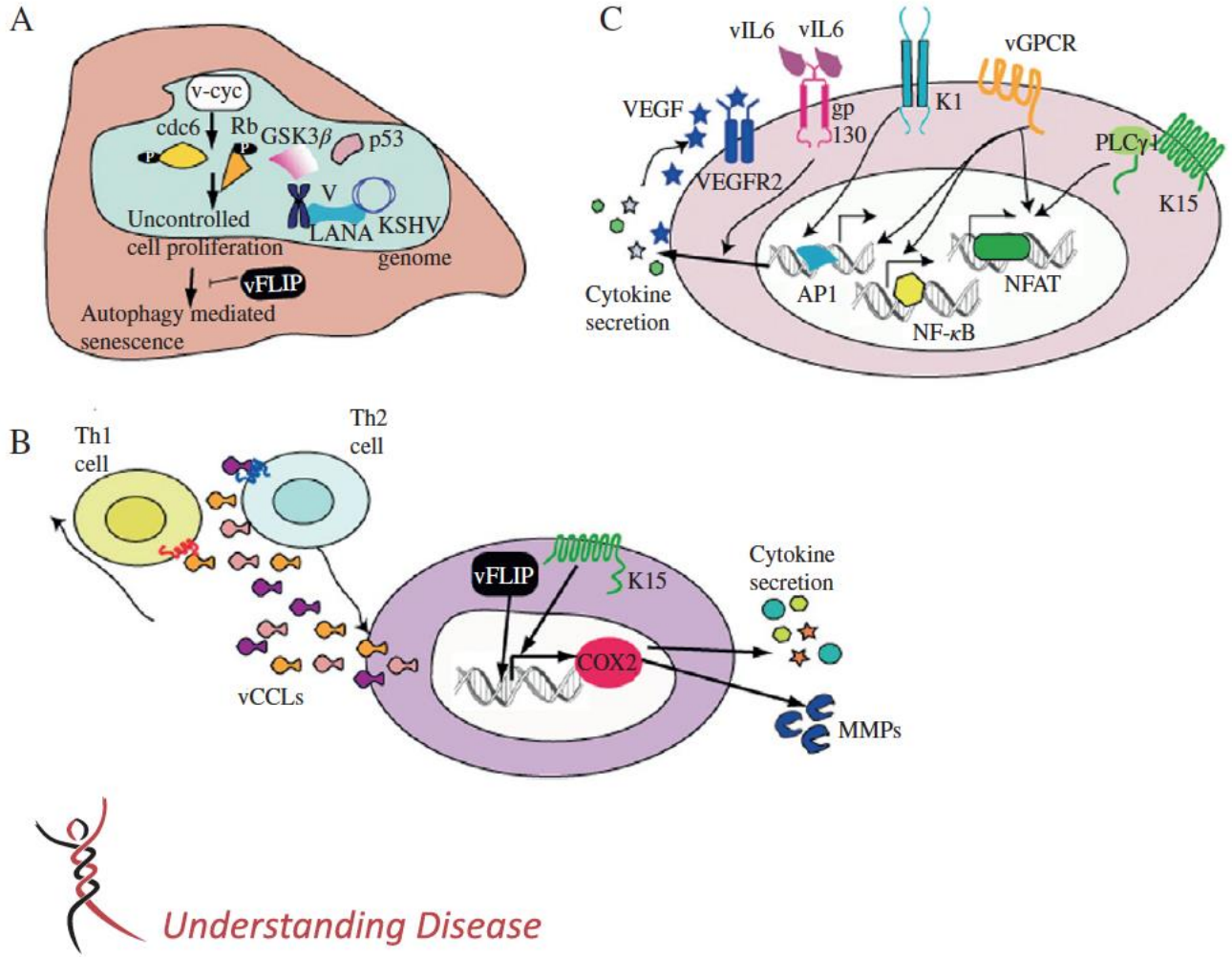
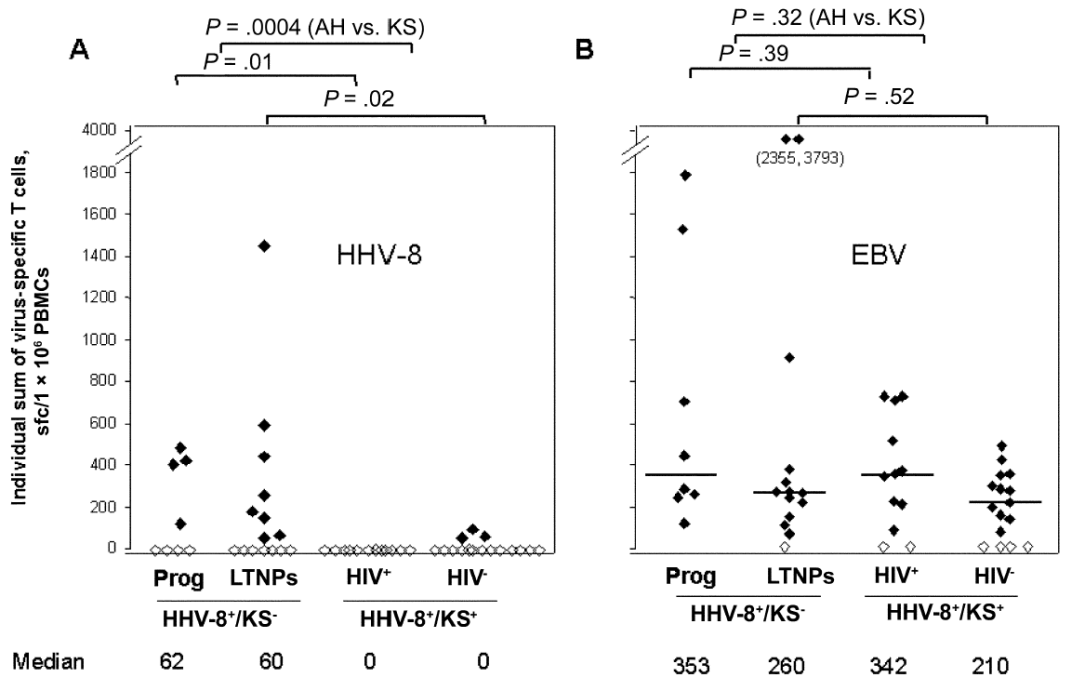



Figure 4. Molecular mechanisms of KSHV-mediated pathogenesis. (A) Proliferation: many viral proteins expressed during latency are involved in KSHV-mediated cell proliferation. LANA tethers the viral genome to the host chromatin and represses p53 and GSK3β pro-apoptotic functions (see text). Vcyc phosphorylates cdc6 and Rb proteins, thus promoting $G_1$–S transition but also inducing autophagy-mediated senescence. VFLIP counteracts vcyc-induced senescence by blocking autophagy (see text). (B) Inflammation: pro-inflammatory cytokines and MMPs are secreted by KSHV-infected endothelial cells upon K15- and vFLIP-mediated COX2 expression. Moreover, KSHV encodes cytokines, namely vCCL1, -2 and -3, able to trigger a Th2 inflammatory response. Viral cytokines can signal through CCR8, -3 and -4 (in blue) expressed by Th2 cells, which are chemotactically attracted to the site of infection and act as antagonists of CCR1 and -5 (in red) expressed by Th1 cells (see text). (C) Angiogenesis: KSHV encodes a variety of proteins exploiting angiogenic properties. K15 recruits and activates PLCγ1 to induce NFAT-mediated transcription of pro-angiogenic genes. vGPCR, K1 and vIL-6 trigger the expression of pro-angiogenic cytokines (see text), including VEGF, which, by binding to its cognate receptor, triggers angiogenesis.

# Faibles réponses CD8 anti-HHV-8 chez les patients présentant une MK

Low T Cell Responses to Human Herpesvirus 8 in Patients with AIDS-Related and Classic Kaposi Sarcoma

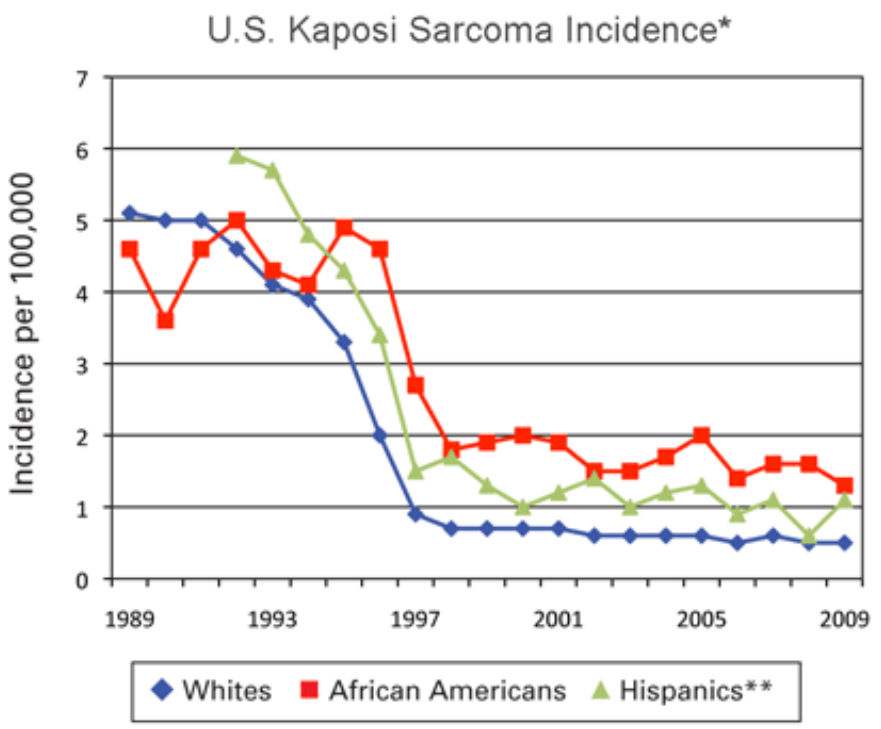
Amélie Guihot,[1] Nicolas Dupin,[4] Anne-Geneviève Marcelin,[2] Isabelle Gorin,[4] Anne-Sophie Bedin,[1] Philippe Bossi,[3] Lionel Galicier,[5] Eric Oksenhendler,[5] Brigitte Autran,[1] and Guislaine Carcelain[1]




Indépendant de leur taux de CD4 (r=0,17, p=0,24) ou charge virale HHV-8 (r=0,02, p=0,89)

# Persistance des risques de tumeurs liées à HHV-8 avec reconstitution immune efficace

**Incidence of KS in HIV-positive patients over time**[1]




Diminution de l'incidence des KS depuis 1996 (PI/r, trithérapies)[1]

## Risk when CD4 ≥500/mm³

**FHDH ANRS CO4**
**SIR in HIV+ with CD4 >= 500/mm³ for more than 2 years compared with general population**

| KS VL ≤ 500 cp/mL | NHL VL ≤ 500 cp/mL | HL | Anal | Lung | Liver |
|---|---|---|---|---|---|
| 35.4 (18.3-61.9) | 1.0 (0.4-1.8) | 9.4 (7.9-16.8) | - | 0.9 (0.6-1.3) | 2.4 (1.4-4.1) |

**Kaiser permanente** *(Silverberg et al. 2011)*
**RR in HIV+ with recent CD4 >= 500/mm³ compared with HIV-**

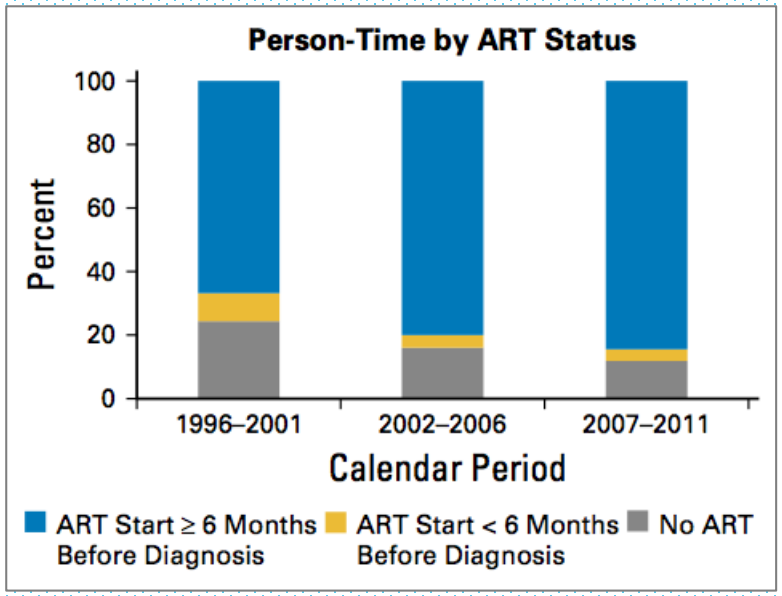
| KS | NHL | HL | Anal | Lung | Liver |
|---|---|---|---|---|---|
| 59.9 (39.3-91.5) | 3.9 (2.5-6.0) | 13.5 (7.2-25.1) | 33.8 (17.8-64.3) | 1.2 (0.7-1.9) | 1.0 (0.4-2.4) |

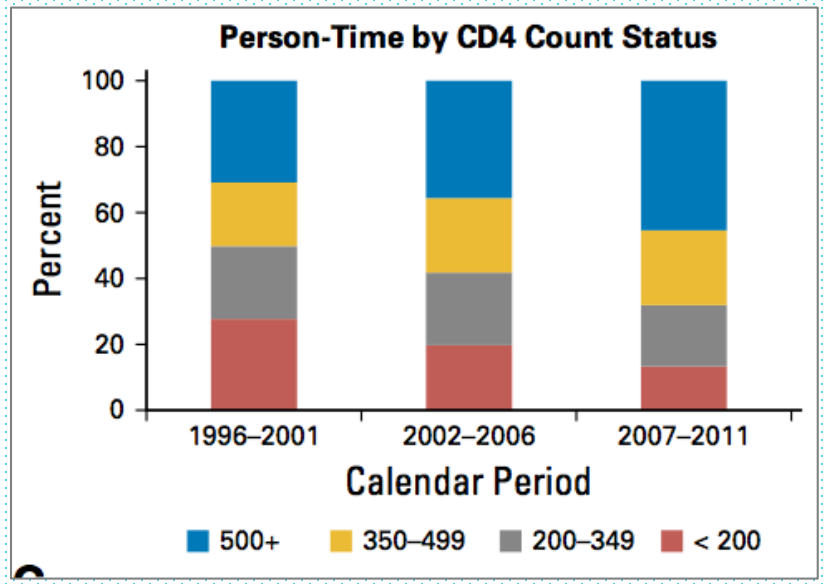
Hleyhel M et al CID 2013 et AIDS 2014

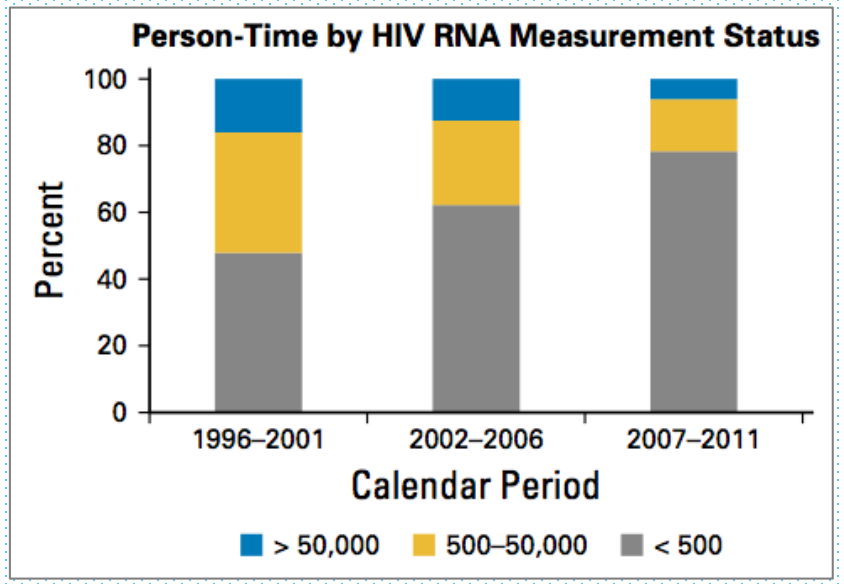
Malgré le contrôle immunologique et virologique sous ART, les patients VIH restent à risque de développer un KS[2]

*1. Shils, Curr Opin HIV AIDS, 2017. 2. Yanik, JCO, 2016*

# Actuellement, la MK chez le sujet VIH+ est le plus fréquemment diagnostiquée sous ARV, avec des CD4 >350/mm$^3$ et CV <500 cp/ml



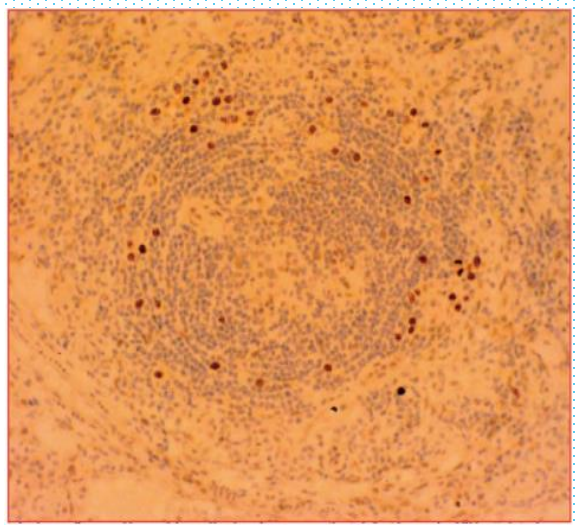




*Yanik, JCO, 2016*

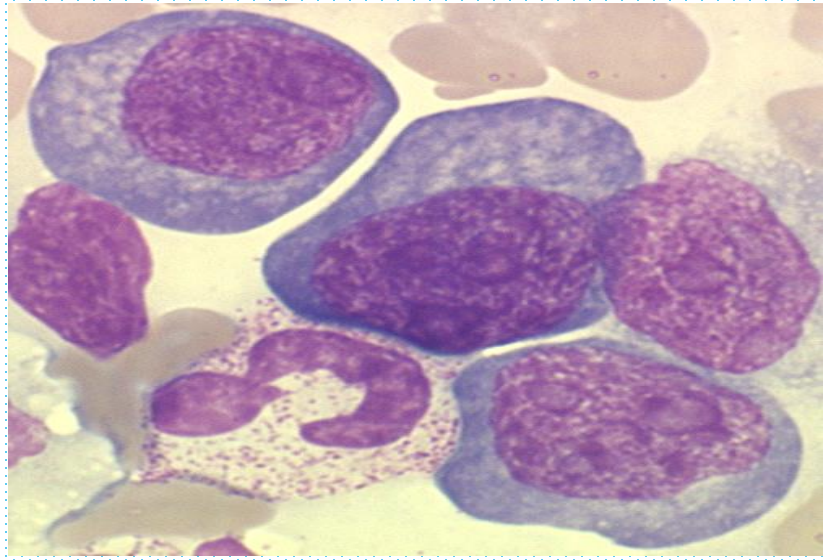
# Maladie de Castleman multicentrique – MCM

- Lymphoprolifération polyclonale B CD 20+
- <u>Etiologies</u>
  - **VIH+** : HHV-8 retrouvé dans **100 % des** cas, association MK 70 %
  - **VIH-** : HHV-8 retrouvé dans **50 %** des cas
- <u>Clinique</u>
  - Signes cliniques non spécifiques (adénopathies multiples, hyperthermie, etc…)
  - Anémie
  - Syndrome inflammatoire biologique ( ↗ IL-6)
- 10 à 15% des virus en phase lytique



*Dupin et al ,Blood 2001*
*Soulier J et al. Blood 1995*

# Lymphome primitif des séreuses (PEL)

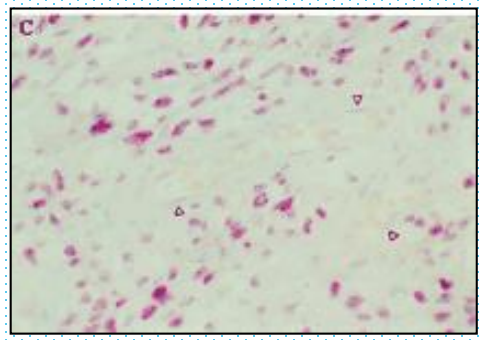


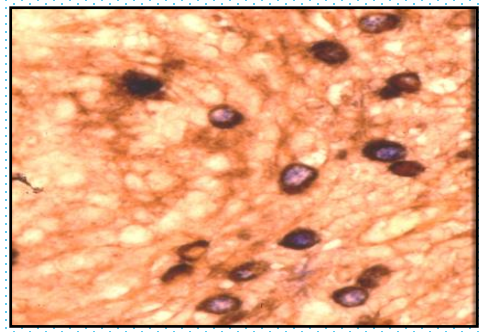
- Lymphome non Hodgkinien de haut grade:
  - Rare
  - Sujet VIH +++
  - Lymphoprolifération monoclonale B
  - Forte association à HHV-8
- Epanchements lymphomateux :
  - Pleuraux et péricardiques ⇒ Dyspnée
  - Péritonéaux ⇒ Ascite
  - Formes solides extra-cavitaires rares (ganglionnaires, digestives)
- Cellules tumorales infectées par HHV-8 en phase de latence (<5% phase lytique)
- Anatomo-pathologie : larges cellules pléiomorphiques, Ac anti LANA+ en Immunohistochimie

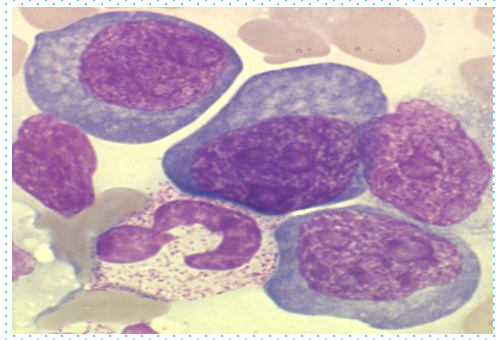
*Sanjay Patel et al., Archives of Pathology & Laboratory Medicine: 2013*
*24 Song JY et al., Blood 2013*

# Physiopathologie

Virus / immunodépression→ prolifération réactive polyclonale → néoplasie oligoclonale



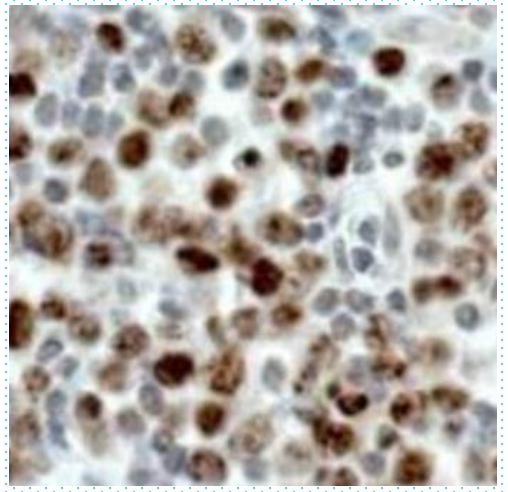




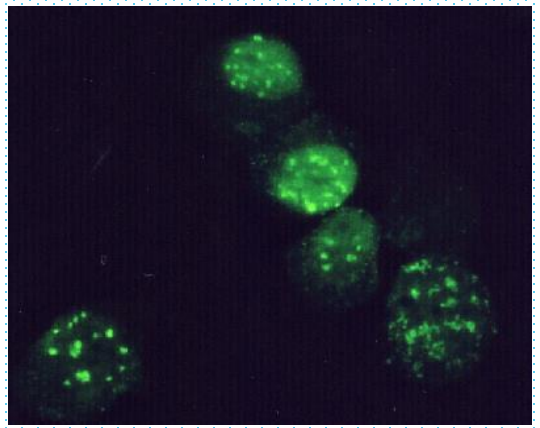
| MK | MCD | PEL |
|---|---|---|
| Virus latent<br>90 % LANA + | Virus latent | Virus latent<br>vFLIP anti-apoptotique<br>LANA (p53)<br>Altération génétique |
| 5% virus lytique<br>1-2 cp/cell | 15% virus lytique<br>- vIL6 (prolifération B)<br>- VEGF (angiogénique) | 50-100 cp/cell |

# Diagnostic des infections à HHV-8 (1)

- <u>Anatomo-pathologie: immunohistochimie</u>
  - Biopsies (peau, gg, …)
  - Marquage par anticorps anti LANA-1



- <u>Virologique : diagnostic indirect</u>
  - Sérologie
    - Sérum
    - Détection des **IgG anti LANA-1** par Immunofluorescence Indirecte
    - Ag LANA à partir de cellules de lignées PEL (BC3) non stimulées (HHV8+/EBV-)
    - Très bonne spécificité, sensibilité 80%



*Arshi M et al., AIDS Res Hum Retroviruses 2014*

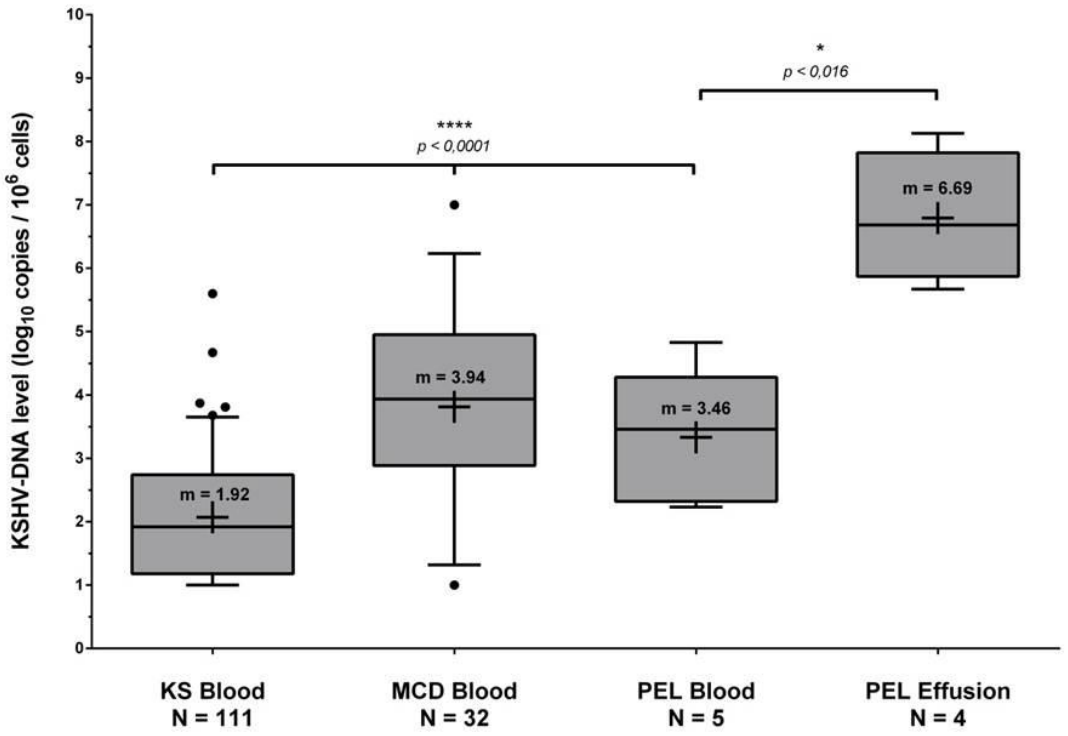
# Diagnostic des infections à HHV-8 (2)

- **<u>Virologique : diagnostic direct</u>**

  Culture cellulaire: propagation de l'HHV-8 en culture difficile.

  la plupart des cellules ne supportent qu'une infection lytique abortive, peu efficace.

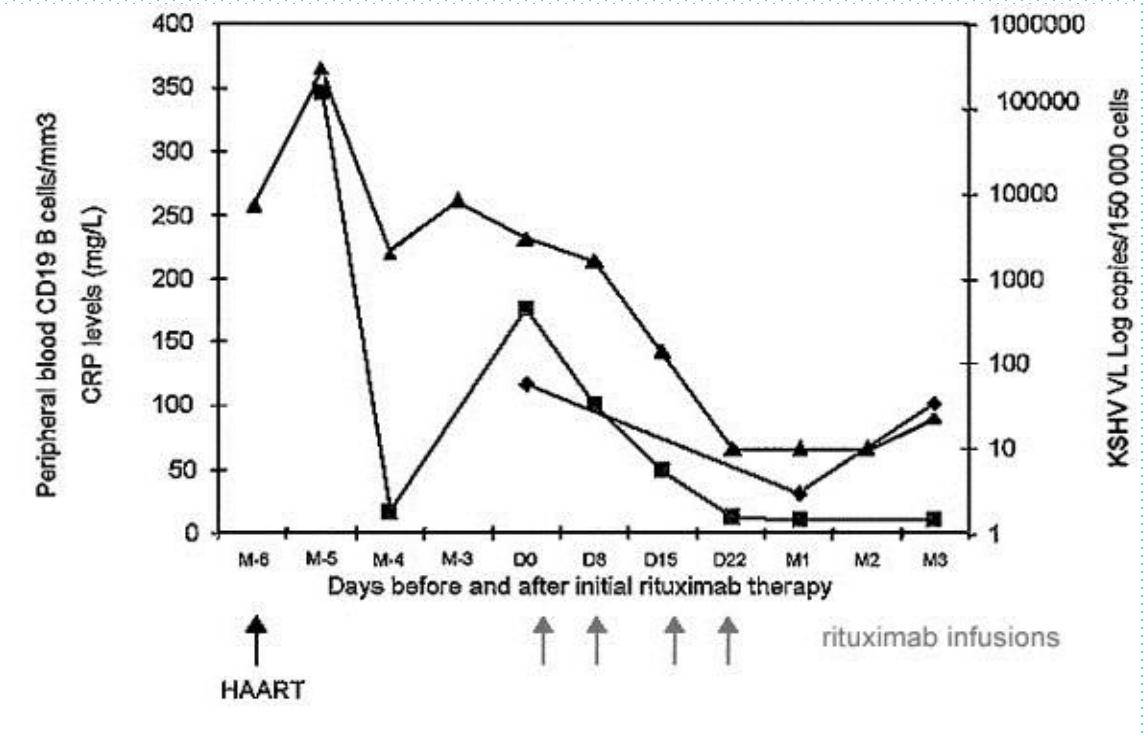
  - *PCR*
    - Sang total, plasma, biopsies, liquide de ponction, prélèvements respiratoires (LBA)
    - Gènes hautement conservés
    - ORF-26, ORF-65, ORF-73
    - PCR en temps réel
      - Quantification
      - Diagnostic




Jary et al. *J Clin Microbiol. 2018*

# Diagnostic des infections à HHV-8 (3)

- *PCR*
  - Sang total, plasma, biopsies, liquide de ponction, prélèvements respiratoires (LBA)
  - Gènes hautement conservés
  - ORF-26, ORF-65, ORF-73
  - PCR en temps réel
    - Quantification
    - Diagnostic
    - suivi

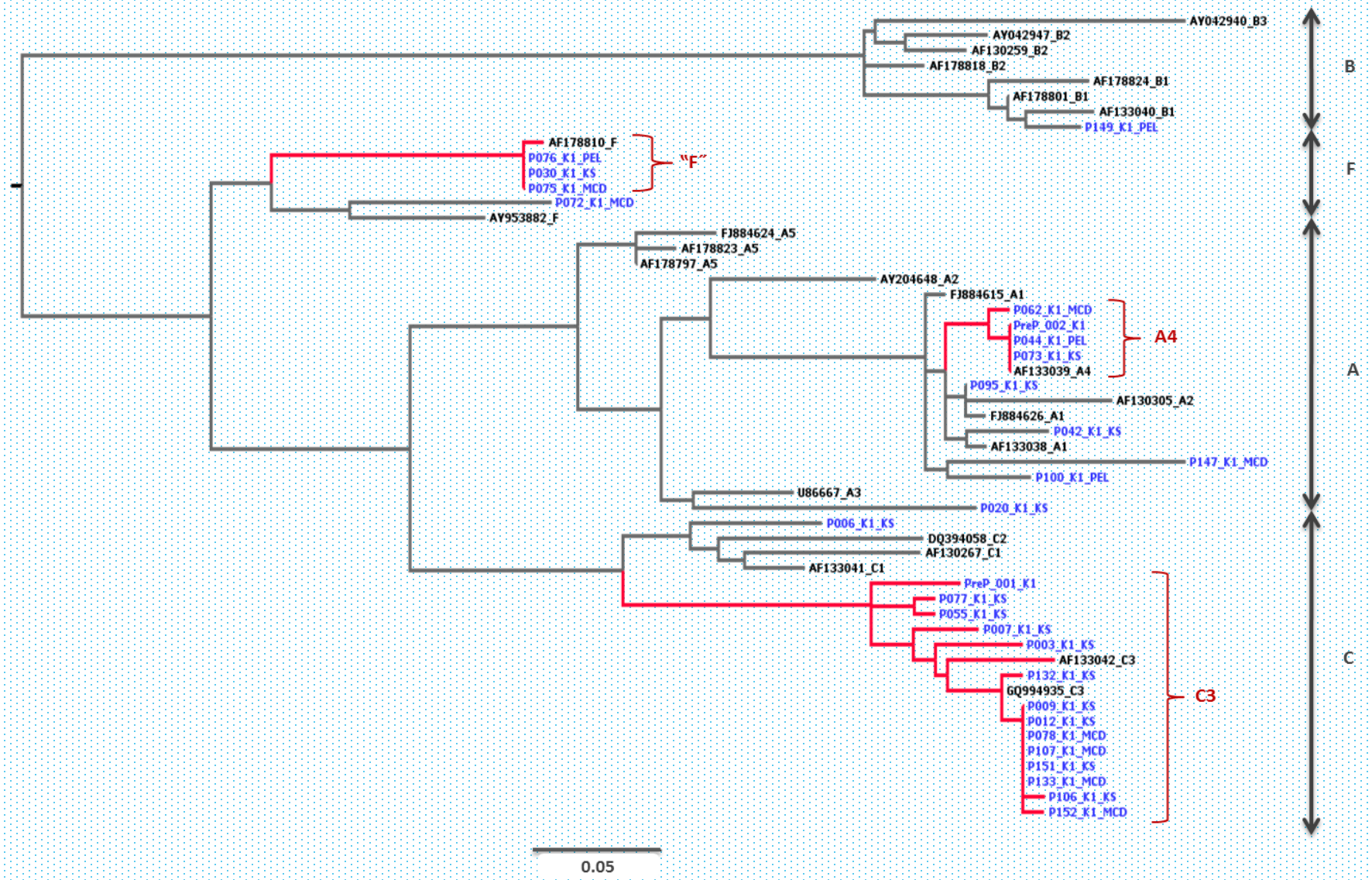



*Marcelin et al. Blood 2003*
*Oksenhendler et al. Blood 2000*

# Etude de la diversité des sous-types HHV8

- Dans une population de HSH vivant en France et présentant ou non une maladie liée à HHV-8.
  - Typage moléculaire par séquençage de K1 et analyse phylogénétique
  - Explorer l'existence d'une corrélation entre la sévérité du tableau clinique et sous-type HHV-8.

- Etude rétrospective (4 centres: Pitié, Bichât, Saint-Antoine, Tenon)
  - 57 HSH
    - VIH positif
    - MK (cutanée, buccale, viscérale), MCD et/ou PEL
    - Diagnostic entre 2010 et 2017
  - 8 utilisateurs de la prophylaxie pré-exposition VIH
    - HHV-8 séropositif (excrétion dans la salive)


AY042940_B3
AY042947_B2
AF130259_B2
AF178818_B2
AF178824_B1
AF178801_B1
AF133040_B1
P149_K1_PEL
B
AF178810_F
P076_K1_PEL
P030_K1_KS
P075_K1_MCD
"F"
P072_K1_MCD
AY953882_F
F
FJ884624_A5
AF178823_A5
AF178797_A5
AY204648_A2
FJ884615_A1
P062_K1_MCD
PreP_002_K1
P044_K1_PEL
P073_K1_KS
AF133039_A4
A4
P095_K1_KS
AF130305_A2
FJ884626_A1
P042_K1_KS
AF133038_A1
P147_K1_MCD
P100_K1_PEL
U86667_A3
P020_K1_KS
A
P006_K1_KS
DQ394058_C2
AF130267_C1
AF133041_C1
PreP_001_K1
P077_K1_KS
P055_K1_KS
P007_K1_KS
P003_K1_KS
AF133042_C3
P132_K1_KS
GQ994935_C3
P009_K1_KS
P012_K1_KS
P078_K1_MCD
P107_K1_MCD
P151_K1_KS
P133_K1_MCD
P106_K1_KS
P152_K1_MCD
C3
C
0.05

# Sous-type F

- Initialement 97 patients présentant une maladie liée à HHV-8 testés (toutes origines et tableaux cliniques confondus)
- « 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 similaires avec celle d'un HSH français VIH+ avec un PEL décrit en 2000 et également un afro-américain avec une MK épidémique
  - distance génétique: 11% avec séquence de référence F

# 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

- Sous-type F « caucasien »
  - 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 »

# HHV-8/KSHV et kaposi, un modèle unique

- le virus est nécessaire mais pas suffisant
- un certain degré d'immunodépression
  - Âge
  - VIH
  - Transplantation
  - Diabète ?
  - Autres?

- Ne représente pas une cible thérapeutique, car majoritairement latent
- Le meilleur tt du Kaposi est la restauration immunitaire quand elle est possible…
- Nombreuses questions sur le virus HHV-8
  - Transmission orale, mais pourquoi non ubiquitaire ?
  - Étapes de l'infection: du réveil et à la tumorigénèse ?
  - 5ème forme de MK chez l'immunocompétent jeune, HSH? Nouveau variant?

Merci pour votre attention

Sidaction
Ensemble Contre le Sida

anrs France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites
Agence autonome de l'Inserm

Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
*Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health*

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

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

## Virology
## Pitié-Salpêtrière

Pr Vincent Calvez
Dr Marc Wirden
Dr Eve Todesco
Dr Cathia Soulie
Dr Thuy Nguyen
Isabelle Malet
Nathalie Desire

## Saint Antoine

Pr L Morand Joubert
Dr Sidonie Lambert-Niclot
Dr Djeneba Fofana

## Infectious Diseases

Pr Christine Katlama
Dr Roland Tubiana
Dr Marc-Antoine Valantin
Dr Romain Palich
Rachid Agher

## Oncology

Pr JP Spano
M Veyri

## Biostatistics

Dr Philippe Flandre
Dr Dominique Costagliola
Lambert Assoumou
Maxime Grude

## Immunology, INSERM U1135, CIMI

Pr. B Autran
Dr. A Guihot
A Samri

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

CancerVIH

MÉDECINE SORBONNE UNIVERSITÉ