

Étude préliminaire de l'infection à Herpesvirus humain type 8 chez les femmes enceintes à Dakar (Sénégal).

A. Gaye-Diallo (1), A. T. Touré (1), A. Gessain (2), A. Guèye-Ndiaye (1), A. N. Ndour (1), N. C. Touré-Kane (1), M. C. Dia (1), G. de Thé (2) & S. Mboup (1)

(1) Laboratoire de bactériologie-virologie, CHU A Le Dantec, BP 7325, Dakar, Sénégal.

(2) Institut Pasteur, Paris, France.

Manuscrit n°2246. "Virologie". Reçu le 6 novembre 2000. Accepté le 15 mai 2001.

Summary: Preliminary study of Human Herpesvirus type 8 infection in antenatal clinic attendees in Dakar (Senegal).

HHV8 was discovered in 1994 and few studies on this virus have been conducted in Africa. The virus is related to Kaposi sarcoma, an opportunistic affection occurring during HIV infection. No studies have been carried out on this subject in Senegal, a country known for its low KS prevalence even among people living with HIV/AIDS. Thus it will be interesting to explore this field. The aim of our study has been first, to demonstrate the presence of HHV8; second, to evaluate sero-prevalence of the infection in Senegal and third, to determine the specificities of HHV8 infection in our country. We performed our study on 407 pregnant women whose average age was 29.24 years, the majority of whom were Senegalese. HIV serology was done by dot blot for the screening and western blot for the confirmation. For the diagnosis of HHV8 infection, we used the indirect immunofluorescence kit of ABL. HIV infection was low among this study population; 0.5% and no HIV1 infection was mentioned. Among the 407 women, 58 or 14.3% were HHV8 positive and there was no HHV8/HIVco-infection. Regarding marital status, no significant difference was found between HHV8 positive and HHV8 negative among unmarried, monogamous or polygamous women. However, women having had 4 to 5 children were more likely to test positive for HHV8. The difference is significant and a relationship has been established with a p value of 0.02. Regarding pregnancy, HHV8 infection is more closely related to abortion: 17.2% of women who had aborted were HHV8 positive versus 4.9% seronegative. The odds ratio calculation shows a strong correlation with a p value of 0.01. No correlation was found between HHV8 infection of the mother and neonate mortality or Apgar score. However, a relationship did show up between HHV8 infection of the mother and low birth weight. 29.2% of seropositive women had had a child with a birth weight under 2600 g whereas only 16.3% of seronegative women had had babies with low birth weight. We determined that HHV8 is indeed present in Senegal. Further studies should focus on transmission routes as well as the molecular epidemiology of this virus and diseases related to HHV8 infection in Senegal.

Résumé :

L'Herpesvirus humain type 8, encore appelé Herpesvirus associé au sarcome de Kaposi (KSHV), est un virus qui appartient à la famille des Herpesviridae. Il a été découvert en 1994 par CHANG et coll. dans les lésions de sarcome de Kaposi. Les travaux africains concernant ce virus sont peu nombreux et il est intéressant de réaliser une étude épidémiologique au Sénégal où le sarcome de Kaposi est rare, même dans la population de sujets porteurs du VIH. Notre population d'étude est constituée de 407 femmes enceintes dont l'âge moyen était de 29,24 ans (15 à 33 ans) et qui se sont présentées pour accouchement ou avortement. Elle est composée en grande proportion de Sénégalaises. Le prélèvement a été effectué au moment de l'accouchement à terme pour 354 femmes, au cours d'accouchement prématuré pour 26 femmes et au cours d'avortement pour 27 femmes. Les tests sérologiques ont donné, pour le VIH, 2 séropositives (0,5 %), toutes les deux ayant un profil VIH-2; pour le HHV8, 58 séropositives (14,3 %), et nous n'avons pas eu de co-infection HHV8/VIH. L'étude de la corrélation avec les différents paramètres épidémiologiques n'a montré aucun lien entre l'infection à HHV8 et l'âge, la nationalité et le statut marital ($p > 0,05$). Cependant, nous avons observé que la parité n'était corrélée à la séropositivité de HHV8 que chez les multipares ($p = 0,022$) et pas chez les autres classes de femmes. Selon la voie d'accouchement, nous avons eu chez les femmes ayant accouché par voie normale plus de séronégatives que de séropositives ($p = 0,020$). Quant à l'avortement, il est lié à la séropositivité du HHV8 avec un $p = 0,001280$. L'étude de l'impact de l'infection par HHV8 sur le nouveau-né a montré que le faible poids de naissance du nouveau-né ($p = 0,02921$). (Odds ratio > 1) est corrélé à la séropositivité au HHV8 alors que le score d'Apgar et l'état du nouveau-né (vivant ou mort-né) ne sont pas liés à l'infection dû à HHV8 de la mère.

HHV8
HIV
pregnant woman
new born
hospital
Dakar
Senegal
Sub-Saharan Africa

HHV8
VIH
femme enceinte
nouveau-né
hôpital
Dakar
Sénégal
Afrique intertropicale

Introduction

L'Herpesvirus humain type 8, jadis appelé *Herpesvirus* associé au sarcome de Kaposi (KSHV), est un virus qui appartient à la famille des *Herpesviridae*. Il a été découvert en 1994 par CHANG et coll. dans les lésions de sarcomes de Kaposi et son identification a été basée sur sa biologie moléculaire (4). Depuis cette date, de nombreuses études moléculaires ont permis d'associer ce virus, d'abord au sarcome de Kaposi, ensuite à d'autres affections tumorales comme la maladie de Castleman, les lymphomes diffus des séreuses et le myélome multiple (4). L'épidémiologie de l'infection due à *Herpesvirus* humain type 8 est très parcellaire en Afrique et le sarcome de Kaposi, bien qu'étant une affection opportuniste survenant au cours du sida, n'est pas très fréquent au Sénégal, même dans la population des personnes porteuses du VIH (8). Nous nous sommes alors proposé de déterminer la prévalence du HHV8 au Sénégal ainsi que d'éventuelles particularités des infections dues à ce virus. Enfin, nous précisons les axes de recherche qui permettront de cerner le problème de l'infection due à HHV8 et du sarcome de Kaposi au Sénégal.

Matériel et méthode

Notre population d'étude est constituée de femmes enceintes qui se sont présentées à la maternité de l'hôpital Aristide Le Dantec pour un accouchement ou un avortement.

Le prélèvement a été effectué chez toute femme (sans critère d'exclusion) se présentant à la maternité de l'HALD pour accouchement ou avortement.

Le sang est recueilli dans un tube sec et le sérum est obtenu après centrifugation. Ce sérum a été ensuite conservé à -20 °C.

Sérologie vis-à-vis de HHV8

Pour cette recherche, nous avons utilisé le kit HHV8 IFA IgG de ABI (ABI réf. : 15-330-000) qui est un procédé de mise en évidence des anticorps Immunoglobuline G anti-Human *Herpesvirus* type 8 par immunofluorescence indirecte (IFI); les anticorps mis en évidence sont ceux qui sont dirigés contre les antigènes latents.

Sérologie de VIH

Deux tests ont été utilisés :

- le Dot-blot pour le dépistage : c'est une méthode immunoenzymatique dont l'antigène est passivement adsorbé par le support et prend la forme d'un cercle. L'antigène est constitué de protéines recombinantes d'enveloppe du HIV1 (566) ou du HIV2 (996);
- le Western-Blot pour la confirmation.

Exploitation des résultats

Le logiciel File Maker Pro 3.0®, a permis la gestion des données. L'exploitation a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS®, version 7.5 (Statistical Package for the Social Sciences), Epi info version 6.0®. Pour la comparaison des proportions, le test du χ^2 a été utilisé et la différence est statistiquement significative si la valeur de p est inférieure à 0,05 (intervalle de confiance = 95 %). Les corrélations sont faites par le calcul du odds ratio à un intervalle de confiance de 95 %, et selon la formule non corrigée; facteur de risque et HHV8 étaient liés si $p < 0,05$.

Résultats

Population d'étude

L'étude a porté sur 407 femmes enceintes dont l'âge moyen était de 29,24 ans (15 à 33 ans).

Les Sénégalaises étaient les plus nombreuses (366 soit 89,9 %) : 30 femmes (7,4 %) étaient Guinéennes. Dans la rubrique "autres", nous avons regroupé 9 Maliennes, 1 Cap Verdienne et 1 Burundaise.

La majorité des femmes était mariées et monogames (238, soit 58,5 %); les femmes mariées dans un régime de polygamie étaient au nombre de 109 (26,8 %); 14,7 % étaient non mariées, célibataires ou divorcées.

Les nullipares étaient les plus nombreuses: 129 (31,7%); les primipares, les paucipares - les femmes qui ont eu au plus 3 accouchements - et les multipares - entre 3 et 5 accouchements - sont représentées à peu près dans les mêmes proportions, avec respectivement 16,2, 19,9 et 21,4 %. Dans la population, on comptait aussi de grandes multipares, qui ont fait plus de 6 accouchements (10,8 %).

Nous avons eu une majorité de femmes qui se sont présentées à terme (9 mois de grossesse). Cependant, 27 ont fait un avortement; la grossesse avait au plus 6 mois d'âge et 26 ont fait un accouchement prématuré.

L'accouchement a été normal pour 332 femmes, soit 81,6 % et 44 ont subi une césarienne (10,8 %). Avec les 27 avortements, nous devons aussi considérer les 17 mort-nés; ce qui nous fait un total de bébés vivants égal à 363.

En considérant les 380 accouchements, nous avons eu 54,5 % de garçons et 45,5 % de filles. On a trouvé pour 78,9 % des bébés de la population d'étude (300/380) un score d'Apgar à 5 minutes supérieur ou égal à 7/10. Le poids de l'enfant était normal (2600 g) dans 82,1 % des cas.

Résultats de la sérologie

La sérologie VIH n'a été positive que chez deux patientes, ce qui nous donne une prévalence de 0,5 %. Dans les deux cas, il s'agit du virus de type 2.

Sur 407 patientes testées pour une sérologie de *Human Herpesvirus* type 8, 58 ont été positives, soit une prévalence de 14,3 %. Les deux patientes positives pour VIH2 ne le sont pas pour HHV8.

Séroprévalence de HHV8 selon la nationalité

Les Sénégalaises représentent 91,4 % des femmes positives pour HHV8 et 89,7 % des séronégatives pour HHV8. Ces proportions ne sont pas significativement différentes entre elles ($p = 0,691$) ni avec celles des Sénégalaises dans la population d'étude (89,9 %). Il en est de même pour les Guinéennes : $p = 0,902$.

Séroprévalence de HHV8 selon le statut marital

Aucune différence de proportion n'est significative, comme le montre le tableau I: le pourcentage de femmes non mariées positives (10,3%) n'est pas statistiquement différent de celui des femmes non mariées séronégatives. Le même résultat est observé avec les femmes mariées, que l'on tienne compte ou pas du statut monogame ou polygame.

Séroprévalence de HHV8 selon la parité

Le nombre d'accouchements n'intervient sur la séropositivité vis-à-vis de HHV8 que s'il dépasse 4; la proportion de

Tableau I.

Séroprévalence de HHV8 selon le statut marital.
Seroprevalence of HHV8 according to marital status.

statut marital	HHV8						p
	positif		négatif		total		
	nb	%	nb	%	nb	%	
non mariée	6	10,3	54	15,5	60	14,7	0,307
monogame	34	58,6	204	58,5	238	58,5	0,980
polygame	18	31,0	91	26,1	109	26,8	0,429
total	58	100	349	100	407	100	

Tableau II.

Séroprévalence de HHV8 selon la parité.
Seroprevalence of HHV8 according to parity.

parité	HHV8						p
	positif		négatif		total		
	nb	%	nb	%	nb	%	
nullipare	13	22,4	116	33,2	129	31,7	0,138
primipare	6	10,3	60	17,2	66	16,2	0,190
paucipare	12	20,7	69	19,8	81	19,9	0,871
multipare	19	32,8	68	19,5	87	21,4	0,022
grande multipare	8	13,8	36	10,3	44	10,8	0,429
total	58	100	349	100	407	100	

multipares séropositives (32,8 %) est plus grande (tableau II) que celle des multipares séronégatives (19,5 %) (p = 0,022). Cependant, chez les grandes multipares, cette différence ne s'observe plus (p = 0,429).

Séroprévalence de HHV8 selon l'âge gestationnel

La proportion de séropositives qui se sont présentées en salle d'accouchement avant le 6^e mois de la grossesse est de 17,2 % ; elle est significativement différente de celle des séronégatives qui sont dans les mêmes conditions (tableau III). Et la corrélation selon le test exact de FISHER est établie avec un odds ratio de 4,07 (1,62 < OR < 10,08 ; p = 0,001). Pour celles qui avaient entre 7 et 8 mois de grossesse, il n'y a pas de différence de séroprévalence. En revanche, pour celles qui se sont présentées à terme, le pourcentage de séronégatives est supérieur à celui des séropositives (p = 0,001).

Tableau III.

Séroprévalence de HHV8 selon l'âge gestationnel.
Seroprevalence of HHV8 according to age at gestation.

âge gestationnel	HHV8						p
	positif		négatif		total		
	nb	%	nb	%	nb	%	
1-6 mois	10	17,2	17	4,9	27	6,6	0,001
7-8 mois	5	9	21	6,0	26	6,4	0,961
9 mois	43	74	311	89,1	354	87,0	0,001
total	58	100	349	100	407	100	

Séroprévalence de HHV8 selon la voie d'accouchement

Une différence significative n'est observée que chez les femmes qui ont accouché normalement et chez celles qui ont fait un avortement: pour les premières, le pourcentage de séronégatives est plus élevé (83,4 vs 70,7 % p = 0,020) et pour les secondes, le résultat a déjà été présenté avec le tableau III.

Répercussion de l'infection par Human Herpesvirus de type 8 sur le nouveau-né

Parmi les femmes séropositives vis-à-vis de HHV8, 5 ont eu des mort-nés, soit 10,4% et, chez les séronégatives, ce pourcentage est de 3,6 mais la différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,078).

La séropositivité HHV8 ne montre aucune différence statistiquement significative, que le score d'Appgar à 5 minutes soit

supérieur ou égal à 7/10 ou inférieur à 7/10: 70,8 vs 80,1 % et 29,2 vs 19,9 %.

La séropositivité pour HHV8 a eu une influence sur le poids à la naissance du nouveau-né. En effet, 29,2 % des séropositives ont eu des nouveau-nés de poids inférieur à 2600 g contre 16,3 % des séronégatives (p = 0,029). De plus, la corrélation a été statistiquement établie avec le calcul de l'odds ratio qui est de 2,12 (1,01 < OR < 4,421 ; p = 0,029).

Pour les femmes ayant eu des nouveau-nés de poids normal, les séronégatives sont plus nombreuses sans qu'une corrélation puisse être établie (odds ratio < 1).

Discussion

Les anticorps recherchés sont des anticorps anti-antigènes latents. Nous nous posons la question, à savoir lequel des antigènes lytiques ou latents devons-nous prendre comme réactif si nous nous référons aux travaux de LENNETTE et coll. (7) qui trouvent une grande différence entre les résultats vis-à-vis des antigènes lytiques et des antigènes latents. C'est le seul travail qui ait présenté ces résultats en anticorps anti-antigène lytique et anticorps anti-antigène latent sans qu'on puisse donner une explication à cette différence.

Nous avons eu une séroprévalence pour VIH très faible (0,5 %) chez les femmes enceintes, comme il a été montré dans toutes les études séroépidémiologiques sénégalaises: au Sénégal, nous avons une épidémie de sida concentrée, la prévalence dans les groupes à faible risque est inférieure à 5 % (5, 6).

La séroprévalence de HHV8 est de 14,3 %, relativement faible par rapport aux résultats de pays africains tels que le Cameroun (51 %), l'Ouganda (30 à 50%) et la Zambie (60 %) (2) qui ont en commun la particularité de se trouver en zone d'endémie du sarcome de Kaposi. Mais ce résultat est aussi de loin inférieur à celui d'un travail gambien sur la même population.

ARYOSHI et coll. (1) ont trouvé une prévalence de 79 % chez les femmes enceintes gambiennes. Cette grande différence mérite d'être élucidée et nous avons prévu dans notre programme de tester les femmes enceintes de Ziguinchor et de Kaolack respectivement au sud et au nord de la Gambie.

La faible prévalence de HHV8 au Sénégal rejoint les résultats selon lesquels la cartographie de HHV8 est superposable à celle du sarcome de Kaposi. En effet, cette affection n'est pas très répandue au Sénégal, même dans la population VIH positive (8).

La répartition de la séropositivité selon la nationalité ne montre pas une corrélation avec l'une d'entre elles. Mais nous rappelons que seules deux nationalités de l'Afrique de l'Ouest étaient significativement représentées: les Sénégalaises et les Guinéennes. Cela est aussi un argument pour appuyer l'hypothèse selon laquelle l'Afrique de l'Ouest n'est pas une zone d'endémicité du sarcome de Kaposi.

Le statut marital ne reflète pas de particularité quant à la positivité vis-à-vis de HHV8.

En revanche, la répartition selon la parité montre une forte prévalence chez les multipares avec une corrélation établie. Mais nous ne retrouvons pas ces deux faits chez les grandes multipares, ce qui pose un problème d'interprétation des résultats, car il serait plus logique qu'on trouve une corrélation aussi avec les grandes multipares.

L'âge gestationnel, l'accouchement et l'avortement donnent les mêmes résultats et la positivité pour HHV8 est fortement liée à l'avortement. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de travaux dans ce sens et, aussi bien au plan virologique et moléculaire qu'au plan clinique, ce résultat mérite d'être approfondi. Les accouchements à terme et normaux sont corrélés à une séronégativité HHV8.

S'agissant du nouveau-né, nous trouvons une corrélation avec le faible poids à la naissance ; là aussi, nous n'avons pas trouvé d'élément de comparaison dans la littérature.

Conclusion

La séroprévalence de HHV8 à Dakar est donc relativement faible et, dans notre échantillon, nous n'avons pas retrouvé de co-infection VIH-HHV8. L'infection par HHV8 semble être liée à la parité, les multipares étant plus affectées. L'autre fait marquant qui ressort de ce travail est la forte corrélation existant entre la séropositivité pour HHV8 et l'avortement, ainsi que la relation entre l'infection de la mère et le faible poids à la naissance de l'enfant.

Eu égard à ces résultats, il nous semble intéressant de poursuivre l'étude de l'infection à HHV8 au Sénégal en empruntant trois voies : épidémiologique (répartition géographique et épidémiologie moléculaire); virologique (détermination des génotypes sénégalais); clinique (étude des pathologies associées à cette infection due au HHV8).

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de bactériologie-virologie du Centre hospitalier universitaire Aristide Le Dantec de Dakar (Sénégal) en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris. Il a été financé par le World Laboratory, organisation non gouvernementale suisse.

Références bibliographiques

1. ARYOSHI K, SCHIM VM, COOK P, CORRAH T, JAFFAR S *et al.* - Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa, is less frequent in Human Immunodeficiency virus type 2 than in Human Immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of Human Herpesvirus 8. *J Human Virol*, 1998, **1**, 193-199.
2. BESTETTI G, RENON G, MAUCHERE P, RUFFIE A, KEOU FXM *et al.* - High seroprevalence of Human Herpesvirus-8 in pregnant women and prostitutes from Cameroon. *J AIDS*, 1998, **12**, 541-543.
3. BOURBOULIA D, WHITBY D, BOSHOFF C, NEWTON R, BERAL V *et al.* - Serologic evidence for mother-to-children transmission of Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus infections. *JAMA*, 1998, **280**, 31-32.
4. CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, LEE F, CULPEPPER J *et al.* - Identification of Herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-Associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994, **266**, 1865-1869.
5. Comité Scientifique groupe séroépidémiologique du Programme national de lutte contre le sida au Sénégal. *Bull Epi - démiol HIV (sida)*, Juin 1997, **6**, 35 p.
6. Comité Scientifique groupe séroépidémiologique du Programme national de lutte contre le sida au Sénégal. *Bull Epi - démiol HIV (sida)*, Décembre 1999, **7**, 36 p.
7. LENNETTE ET, BLACKBOWN DJ & LEVY JA - Antibodies to Human Herpesvirus type 8 in the general population and in the Kaposi's sarcoma patients. *Lancet*, 1996, **348**, 858-861.
8. NIANG A - *La maladie de Kaposi à Dakar*. Thèse Méd. Dakar 1997, 42.