

Short communication

Séroprévalence du virus de l'herpès humain-8 chez des patients VIH positif à l'hôpital général de Yaoundé – Cameroun

Njiki Bikoï Jacky^{1,2,&}, Ndom Paul^{1,2}, Mupang Lilian², Agokeng Demanou Sylvie^{2,3}

¹Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroun, ²ONG SOCHIMIO Yaoundé, Cameroun, ³Hôpital Provincial de Bertoua, Bertoua, Cameroun

[&]Corresponding author: Njiki Bikoï Jacky, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroun

Key words: Séroprévalence, HHV8, IgG anti-HHV8, VIH, Sarcome de Kaposi

Received: 26/10/2014 - Accepted: 06/01/2015 - Published: 26/01/2015

Abstract

L'épidémiologie de l'infection par le virus herpès humain de type 8 (HHV8) associée à celle à VIH, reste encore méconnue au Cameroun, bien que le pays soit considéré comme une zone endémique pour ces deux virus. L'objectif de ce travail était de ressortir le profil de la séroprévalence du HHV8 au sein de notre population d'étude. 57 personnes ont été recrutées à l'Hôpital Général de Yaoundé et suivies sur une durée 12 mois. Des anticorps IgG anti-HHV8 ont été déterminés par ELISA. Des paramètres autres, tels que l'âge, le sexe, le stade des maladies (SK et VIH/SIDA), le protocole ARV, ainsi que les taux de CD4 ont été utilisés pour déterminer les variables associées à la séropositivité au HHV8. Cette association a été évaluée par le test khi carré. La séroprévalence du HHV8 était de 90% dans notre population en début d'étude et de 74% douze mois plus tard, une séroprévalence qui restait élevée quelque soit le profil clinique, la tranche d'âge, le sexe ou le taux de CD4+ de l'individu. Aucune variable de l'étude n'était significativement associée à la séropositivité du HHV8. Le virus HHV8 semblait circuler au sein de notre population d'étude. Cependant l'on constate, douze mois plus tard, l'absence de manifestations cliniques du SK chez les patients VIH+ positifs, malgré des titres très élevés en IgG anti-HHV8.

Pan African Medical Journal. 2015; 20:69 doi:10.11604/pamj.2015.20.69.5671

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/69/full/>

© Njiki Bikoï Jacky et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Le sarcome de Kaposi (SK) a été décrit pour la première fois, en 1872, par un dermatologue hongrois, Moritz Kaposi [1]. Le sarcome de Kaposi existe sous quatre formes : la forme classique est celle décrite initialement par Kaposi lui-même, touchant des hommes âgés de 50 à 70 ans, originaires de l'Europe de l'est et du pourtour méditerranéen [1]; la forme endémique est retrouvée, au début des années 60, dans les populations d'Afrique subsaharienne, atteignant des sujets plus jeunes [2]; la forme iatrogénique ou liée aux transplantations est associée aux patients recevant un traitement immunosuppresseur, suite à une transplantation d'organes [3]; la forme épidémique liée à l'infection à VIH [4]. C'est le cancer le plus fréquemment associé à l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) en Afrique [5]. Au Cameroun, en 2012, le SK représente 6,9% des cancers et est la néoplasie la plus associée au VIH/SIDA [6] et les traitements utilisés contre le SK sont la radiothérapie et la chimiothérapie, bien qu'étant lourds physiquement pour les malades VIH positif, car entraînent parfois une accentuation du déficit immunitaire et de la morbidité [7-9]. Le HHV-8 est un gammaherpès virus du genre Rhadinovirus. Découvert dans la lésion du KS en 1994 [10], ce virus est responsable de toutes les formes du sarcome de Kaposi au Cameroun [2,11]. Cependant, peu de données existent sur le HHV-8 au Cameroun et plus est sur son association à l'infection à VIH. L'objectif de notre étude était de déterminer la séroprévalence du HHV8 dans notre cohorte et de discuter, à la lumière de la littérature, les données épidémiologiques, biologiques et cliniques associées à cette séroprévalence sur une période de suivi de 12 mois.

Méthodes

Du 1er Juillet 2010 au 31 Décembre 2011, au sein de l'Hôpital Général de Yaoundé (HGY), cette étude a été réalisée avec un effectif total de 57 personnes VIH positif, pris parmi les patients venus en consultation. 43 d'entre elles présentaient en plus une manifestation clinique du SK. C'était une étude cas-témoins. Les cas étaient recrutés parmi les personnes arrivant en consultation au sein du Service d'Oncologie Médicale, présentant des signes cliniques d'un sarcome de Kaposi confirmé associé au VIH et appartenant aux deux sexes. Les témoins ont été recrutés par la suite, appariés aux cas par l'âge, au moins un témoin par tranche d'âge. Ces témoins étaient pris parmi les patients du CAT de l'Hôpital Général de

Yaoundé. La lecture au préalable de la fiche de consentement éclairé a été faite aux participants, pour expliquer les objectifs de la recherche et les risques prévisibles encourus. La signature du participant fut apposée en bas de page afin de certifier avoir librement donné son consentement à participer à l'étude. Pour chaque participant à l'étude, nous avons relevé les données concernant l'âge, le sexe, en plus du stade du SK et du nombre de cure de chimiothérapie, pour ceux présentant un SK. Au sein du Service d'Oncologie Médicale où ces malades étaient suivis pour un SK, le nombre de cure de chimiothérapie Adriablastine-Bléomycine-Vincristine (ABV) recommandé était de 6 cycles, toutes les trois semaines. Les patients retenus pour l'étude étaient constitués de 34 hommes pour 23 femmes, dont l'âge moyen était de 41,28±11,32 ans (de 22 à 69 ans), la tranche de 31 à 40 ans étant la plus représentée (39%).

On observait une nette prédominance du stade 4 (35 cas/61%) pour l'infection à VIH, et les combinaisons ARV les plus utilisées étaient 3TC - AZT -EFV et 3TC - AZT - NVP, respectivement 25% et 24%. Pour ceux avec un SK clinique, le stade de la maladie SK le plus rencontré était T1 (39%). La région du corps la plus touchée était celle sur les membres inférieurs (40 cas/70%) avec une très importante présence de macules cutanées. Chaque participant avait été suivi sur une durée de 12 mois, et les données biologiques récoltées d'abord au moment de l'inclusion à l'étude (Temps 0 : T0) et puis après 12 mois (Temps 12 : T12). Les paramètres de l'étude ont été mesurés au moment de l'inclusion à l'étude et 12 mois plus tard. Pour les patients avec un SK, ces paramètres furent mesurés avant le début du traitement ABV et six mois après l'arrêt de ce traitement. Pour chaque participant à l'étude, un examen physique a été fait, suivi d'une prise de sang dans un tube sec de 5ml, pour le dosage de taux de CD4⁺ et de la titration des IgG anti-HHV8, ceci au moment de l'inclusion dans l'étude, et 12 mois plus tard. Le sang total a été analysé dans l'après-midi suivant le prélèvement pour déterminer le taux lymphocytaire de CD4⁺. Seuls les aliquots de sérums ont été conservés à -30°C jusqu'au moment du test sérologique pour la recherche des anticorps de type IgG anti-HHV8. Cette recherche a été effectuée par la technique ELISA indirecte (Advanced Biotechnologies Inc, KSV/HHV-8 IgG ELISA kit), selon les recommandations du fabricant. C'était un test sérologique permettant la détection des anticorps spécifiques à l'antigène lytique du virus dans le sérum des patients. La stadification clinique du SK a été faite selon le modèle mis sur pied par l'Université de Californie (Los Angeles, USA) [12]. La stadification pour l'infection à VIH a, quant à elle, été faite suivant la définition du stade clinique du VIH

chez l'adulte par l'OMS [13]. Le taux de CD4⁺ mesuré, permettait de définir le degré d'immunodépression de notre série. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version i386 3.1.0 et la valeur de p (p value) inférieure à 0,05 considérée comme significative, lors de l'association de la prévalence du SK dans notre population (obtenue ici grâce au titre en anticorps anti-HHV8) avec les autres paramètres de l'étude. L'étude avait au préalable obtenu la clairance éthique du Comité National d'Ethique du Cameroun en 2009.

Résultats

Dans la population d'étude à T0, la prévalence globale de l'infection à HHV8 était de 90%, avec 64% de personnes ayant ce titre en anticorps bien supérieur à 3UI. A T12, cette séroprévalence régressait 74%, où seulement 26% de la population restaient à haut risque de transmission (>3UI).

Séroprévalence du HHV8 chez les patients ayant uniquement une infection à VIH: au moment de l'insertion à l'étude (T0), la séroprévalence en IgG anti-HHV8 était de 79%, avec 43% de malades à risque de transmission. Douze mois plus tard, cette séroprévalence tombait à 57%, avec seulement 14% de malades à risque de transmission.

Séroprévalence du HHV8 chez les patients présentant en plus de l'infection à VIH, une manifestation clinique du SK: avant la chimiothérapie (T0), la séroprévalence en IgG anti-HHV8 était de 93%, avec 60% de patients à risque de transmission. Douze mois plus tard, après une chimiothérapie ABV dont la moyenne des cures était de 4±2, on constatait que chez certains patients, la maladie continuait sa progression (51%). Cependant, cette séroprévalence tombait à 77%, où seulement 30% de patients restaient à risque de transmission.

Séroprévalence du HHV8 dans la population d'étude en association avec les données épidémiologiques, biologiques et cliniques: en associant la séropositivité des anticorps anti-HHV8 et d'autres paramètres de l'étude, on avait les résultats suivants : voir table 1 et table 2.

Tableau 1 : on constatait que 51 personnes sur les 57 étaient toujours positives aux anticorps anti-HHV8, soit 90%. Bien que la

tranche d'âge allant de 31 à 40 ans soit la plus représentée, c'est celle qui présentait le taux le plus bas de la séroprévalence en HHV8. 60% de personnes étaient immunodépressives sévères (ayant un taux de CD4⁺ <200). Une association significative de ces paramètres avec la séroprévalence en anticorps anti-HHV8 n'avait pas été observée.

Tableau 2 : on constatait que 42 personnes sur les 57 étaient toujours positives aux anticorps anti-HHV8, soit 74%. La tranche d'âge allant de 31 à 40 ans présentait toujours le taux le plus bas de la séroprévalence en HHV8. Seuls 21% de la population restaient immunodépressives sévères, avec aussi une baisse dans sa séroprévalence en anticorps anti-HHV8. Pour les personnes présentant une manifestation clinique du SK, 58% des malades avaient reçu moins de 6 cures, et l'on observait un fort taux de progression de cette maladie (51%), en réponse au traitement ABV. Une association significative de ces paramètres avec la séroprévalence en anticorps anti-HHV8 n'avait pas été observée. En comparant les deux tables, on constatait qu'au bout de 12 mois de suivi: la séroprévalence en anticorps anti-HHV8 baissait, quelque soit le groupe de patients; le nombre de personnes immunodépressives sévères baissait drastiquement; pas de manifestations cliniques de SK survenues chez les patients du groupe VIH⁺.

Discussion

En début d'étude, la séroprévalence au HHV8 était de 90% et tombait à 74% douze mois plus tard. Ces taux restaient élevés, indépendamment des paramètres de l'étude, ce qui démontre une forte circulation de ce virus dans notre population d'étude, et rejoignait les résultats des études effectuées au Cameroun sur des personnes VIH⁺ et VIH⁻ (séroprévalence à 70%) [14] et au Maroc sur des personnes présentant un SK non associé à une infection à VIH (séroprévalence à 92%) [15]. Cependant, ce taux est bien au-delà de celui observé dans d'autres études menées au Ghana (séroprévalence à 27%) [11] et au Nigéria (séroprévalence à 42%) [16] et encore au Cameroun sur les populations bantous et pygmées des régions du Sud et de l'Est camerounais (37,2%) [17]. Pour les patients VIH⁺ de notre cohorte, au moment de l'insertion à l'étude, la séroprévalence au HHV8 était de 79%, avec des valeurs de p non significatives pour les paramètres de l'étude. Il faudrait signaler que cette prévalence était tout de même moins élevée dans la tranche d'âge de 31 à 40 ans, en stade précoce de l'infection à

VIH (stades 1 et 2), et chez les personnes ayant un taux bas de CD4⁺ (<200). Cela se compare avec la séroprévalence globale au HHV8 était de 65,6%, élevée dans les tranches d'âge allant de 26 à 45 ans et l'absence de différence significative entre les sexes au Ghana [11], ainsi que de la séroprévalence globale de 62 %, élevée chez les personnes avec CD4 <200, 4 fois plus élevée en HIV stade avancé au Nigéria [16]. Pour les patients SK⁺ VIH⁺, la séroprévalence au HHV8 était de 93%, valeur similaire à celle obtenue au Maroc (92%) chez des personnes présentant un SK non associé au VIH [15]. Douze mois plus tard, l'absence de manifestations cliniques du SK chez les patients VIH⁺ positifs à l'infection à HHV8 (et à des titres très élevés) et avec un taux de LTCD4⁺ <200 cellules/mm³. Cela est confirmé par la diminution de la séroprévalence du HHV8 dans la cohorte (de 74% à 57%), ainsi que le suggère Gallo en 1998 [16] qui suppose un rôle autre que l'immunodépression dans le développement du SK. Mais comme le démontre l'étude menée par Maglione et al, ces malades pourraient développer un SK lié au VIH/SIDA [16].

Conclusion

La séroprévalence élevée en HHV8 dans la population d'étude, et dans celles menées au Cameroun dans notre revue [14,17] suggère une endémicité de l'infection au Cameroun. La manifestation clinique de l'infection à HHV8 dans notre cohorte qu'est le sarcome de Kaposi paraît associée au stade avancé du VIH/SIDA, et un taux bas de CD4⁺. Un dépistage de l'infection par ce virus oncogène dans les populations à risque devrait être réalisé, surtout en présence d'immunodépression, ce qui peut permettre de prévenir le développement du SK lié au VIH/SIDA.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs

Jacky Njiki Bikoï a conçu l'étude et l'a monté avec l'aide de Paul Ndom et de Sylvie Demanou. Jacky Njiki Bikoï et Lilian Mupang ont collecté les échantillons, conduit les aspects techniques au

laboratoire. Jacky Njiki Bikoï a analysé les données et rédigé cet article avec la collaboration de tous les autres.

Tableaux

Tableau 1: séroprévalence des anticorps IgG antiHHV8 chez les personnes présentant un SK et l'infection à VIH (SK⁺VIH⁺) et chez celles présentant seulement une infection à VIH (VIH⁺), à T0, au moment de l'inclusion à l'étude

Tableau 2: séroprévalence des anticorps IgG antiHHV8 chez les personnes présentant un SK et l'infection à VIH (SK⁺VIH⁺) et chez celles présentant seulement une infection à VIH (VIH⁺), à T12, douze mois plus tard

Références

1. Kaposi Moritz. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. (*Arch Dermatol Syphil.* 1872; 4:265-273. **PubMed** | **Google Scholar**)
2. Lothe F, Murray JF. Kaposi's sarcoma: Autopsy findings in the African. (*Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1962 ; 18:429-452. **PubMed** | **Google Scholar**)
3. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: Report of 20 cases. (*Transplantation.* 1979 Jan ; 27(1):8-11. **PubMed** | **Google Scholar**)
4. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, Seeber S. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases: Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. (*Lancet Infect. Dis* 2002 ; 2(5):281-292. **PubMed** | **Google Scholar**)
5. Li JJ, Huang YQ, Cockerell CJ, Friedman-Kien AE. Localization of human herpes-like virus type 8 in vascular endothelial cells and perivascular spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma lesions by in situ hybridization. (*Am J Pathol.* 1996 ; 148(6):1741-1748. **PubMed** | **Google Scholar**)

6. Enow Orock GE, Doh AS, Ndom P. Cancer Incidence and Trends in Yaounde, Cameroon eds. Lam, Acad, Pub. 2012 ; 66-69. **Google Scholar**
7. Ndom P, Takouchop C, Zoung-Kanyi Bisseck AC, Atenguena E, Belinga E, Dina Bell E, Enoru D, Ndjolo A, Essame Oyono JL, Enow Orock GE, Obama Abena MT, Bengono G. Chimiotherapie des angiosarcomes de Kaposi au service d'oncologie medicale de L'hospital General de Yaounde, Cameroun. Clinics in Mother and Child Health. 2006 ; 3(1): 469-472. **PubMed | Google Scholar**
8. Cook J. The clinical features of Kaposi's sarcoma in the East African Bantu. Acta Unio Int Contra Cancrum. 1962;18:388-393. **PubMed | Google Scholar**
9. Essomba Biwole M, Mouelle Sonne A. Place de la radiothérapie dans la prise en charge thérapeutique du sarcome de kaposi épidémique. Clinics in Mother and Child Health. 2009 ; 6(2):1149-1153. **PubMed | Google Scholar**
10. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi sarcoma. Science.1994; 266(5192):1865-1869. **PubMed | Google Scholar**
11. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Boamah I, Adu-Gyamfi C, Asare I. Seroprevalence of HHV-8, CMV, and EBV among the general population in Ghana, West Africa. BMC Infect. Dis 2008; 8:111. **PubMed | Google Scholar**
12. Frances A , Shepherd. Traitement du sarcome de Kaposi associé à l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine. Santé et Bien-être social Canada. Mai 1991.**Google Scholar**
13. Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance 2006. Available at www.who.int. **Google Scholar**
14. Mbondji-Wonje C, Ragupathy V, Lee S, Wood O, Awazi B, Hewlett IK. Seroprevalence of Human Herpesvirus-8 in HIV-1 Infected and Uninfected Individuals in Cameroon. Viruses. 2013; 5(9):2253-2259. **PubMed | Google Scholar**
15. El Kassimi B, Benchemsi N, Mikou O, El Ouazzani T, Lakhdar H. Maladie de Kaposi et anticorps anti-herpès virus-8 au Maroc. Médecine et Maladies Infectieuses. 2003 ; 33(4):226-228. **PubMed | Google Scholar**
16. Ogoina D, Onyemelukwe G, Musa BO, Babadoko A. Seroprevalence and determinants of human herpes virus 8 infection in adult Nigerians with and without HIV-1 infection. Afr Health Sci. 2011; 11(2):158-162. **PubMed | Google Scholar**
17. Betsem E, Cassar O, Afonso PV, Fontanet A, Froment A, Gessain A. Epidemiology and Genetic Variability of HHV-8/KSHV in Pygmy and Bantu Populations in Cameroon. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(5): e2851. **PubMed | Google Scholar**

Tableau 1: a T0, séroprévalence des anticorps IgG antiHHV8 chez les personnes présentant un SK et l'infection à VIH (SK+VIH+) et chez celles présentant seulement une infection à VIH (VIH+)

Variables	SK+VIH+				VIH+			
	n	IgG anti-HHV8(+)		p χ ²	n	IgG antiHHV8(+)		p χ ²
		n	%			n	%	
sexe								
Masculin	24	23	96	0,56	10	9	90	0,25
Féminin	19	17	89	NS	4	2	50	NS
Age (ans)								
[21-30]	8	8	100	0,52 NS	1	0	0	0,07 NS
[31-40]	17	15	88		5	3	60	
[41-50]	9	8	89		4	4	100	
[51-60]	7	7	100		3	3	100	
[61-70]	2	2	100		1	1	100	
Stade de la maladie SK								
St1&St2	34	32	94	0,69	-	-	-	-
St3&St4	9	8	89	NS	-	-	-	-
Stade de l'infection à VIH								
Stade précoce (T1&T2)	2	2	100	0,11	3	1	34	0,078
Stade avancé (T3&T4)	41	38	93	NS	11	10	91	NS
Taux de CD4⁺ (cellules/mm³)								
< 200	29	27	93	0,33 NS	5	2	40	0,081 NS
200 - 349	8	8	100		5	5	100	
350 - 499	4	3	75		4	4	100	
≥ 500	2	2	100		0	0	0	

IgG anti-HHV8(+): positif aux anticorps χ²: khi deux, n: nombre de cas, %: pourcentage,
p: p value, NS: non significatif

Tableau 2: séroprévalence des anticorps IgG antiHHV8 chez les personnes présentant un SK et l'infection à VIH (SK+VIH+) et chez celles présentant seulement une infection à VIH (VIH+), à T12, douze mois plus tard

Variables	SK+VIH+			p χ ²	VIH+			p χ ²
	n				n	IgG anti-HHV8(+)		
		n	%			n	%	
sexe								
Masculin	24	19	79	0,46	10	7	70	0,27
Féminin	19	15	79	NS	4	1	25	NS
Age (ans)								
[21-30]	8	7	88	0,007 NS	1	0	0	0,25 NS
[31-40]	17	13	76		5	2	40	
[41-50]	9	7	78		4	3	75	
[51-60]	7	6	86		3	2	67	
[61-70]	2	1	50		1	1	100	
Stade de la maladie SK								
St1&St2	34	28	82	0,57	-	-	-	-
St3&St4	9	6	67	NS	-	-	-	-
Nombre de cures de la thérapie ABV								
[< 6]	25	18	72	0,57 NS	-	-	-	-
[> 6]	10	8	80		-	-	-	-
[6]	8	8	100		-	-	-	-
Réponse au traitement de la maladie SK								
Rémission	2	2	100	0,56 NS	-	-	-	-
Stable	10	8	80		-	-	-	-
Partielle	9	6	67		-	-	-	-
Progression	22	18	82		-	-	-	-
Stade de l'infection à VIH								
Stade précoce (T1&T2)	2	2	100	0,7 NS	3	0	0	0,078 NS
Stade avancé (T3&T4)	41	32	78		11	8	73	
Taux de CD4⁺ (cellules/mm³)								
< 200	11	7	64	0,36 NS	1	1	100	0,91 NS
200 - 349	15	14	94		6	3	50	
350 - 499	10	9	90		5	3	60	
≥ 500	7	4	57		2	1	50	

IgG anti-HHV8(+): positif aux anticorps χ²: khi deux, n: nombre de cas, %: pourcentage,
p: p value, NS: non significatif