

UNIVERSITÉ DE LIMOGES



FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1994

Thèse n° 307

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenu après soutenance du MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

présenté et soutenu publiquement
le 21 février 1994

par

Codjo-Crespin ADJIDÉ dit ACOCRÈS

né le 15 août 1962 à Allada (République du Bénin)

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES INTERRELATIONS
ENTRE LES VIRUS DES HÉPATITES B, C ET D
ET LES VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE.
ÉTUDE DE 1.538 SUJETS AU C.H.U. DE LIMOGES.**

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur J.A. NICOLAS, Professeur Président
Madame C. BOSGIRAUD, Professeur Juge
Madame J. DIDIER, Professeur Juge
Monsieur F. DENIS, Professeur Juge
Monsieur P. WEINBRECK, Professeur Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

Personnel enseignant

* PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean-Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SÉCRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA FACULTÉ-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A

Monsieur J.A. NICOLAS,

Professeur des Universités,
Bactériologie-Virologie-
Parasitologie,

Faculté de Pharmacie de Limoges

*Nous sommes sensible à l'honneur
que vous nous faites en acceptant
de présider ce Jury de soutenance.*

*Vos cours nous ont guidé dans le choix
de la microbiologie pour exercer
notre activité professionnelle.*

*Nous vous en remercions et vous
prions de croire à l'expression de
notre profond respect.*

A

Madame C. BOSGIRAUD,

Professeur des Universités,
Microbiologie,

Faculté de Pharmacie de Limoges

*Nous sommes très touché par la spontanéité
et surtout l'enthousiasme avec lesquels vous
avez accepté de juger ce travail. Vos conseils
nous ont été judicieux.*

*Veillez accepter, ici, tous nos
remerciements et nos hommages respectueux.*

A

Madame J. DIDIER,

Professeur des Universités,
Bactériologie-Virologie,
Faculté de Médecine de Toulouse-Rangueil,

Chef du Service de Bactériologie et
Virologie, C.H.R.U. de Toulouse-Rangueil,
Biologiste des Hôpitaux de Toulouse

Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de juger cette thèse. Vous nous aviez accueilli dans les certificats de Bactériologie et de Virologie constituant la Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales.

Nous vous prions de trouver, ici, nos remerciements et l'expression de toute notre considération respectueuse.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur F. DENIS,

Professeur des Universités,
Bactériologie- Virologie,
Faculté de Médecine de Limoges,

Chef du Service de Bactériologie et
Virologie du C.H.R.U. de Limoges,
Biologiste des Hôpitaux

*Vous nous avez fait l'honneur
de nous confier cette immense étude.*

*Vous avez su nous transmettre le goût
de la microbiologie. Vous avez guidé
ce travail avec patience, dynamisme et
beaucoup de compétence. Vous avez toujours
fait preuve d'une grande disponibilité.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici
notre gratitude et notre considération
respectueuses.*

A

Monsieur P. WEINBRECK,

Professeur des Universités,
Maladies infectieuses,
Faculté de Médecine de Limoges,

Médecin des Hôpitaux,
C.H.R.U. de Limoges

*Vous nous avez fait l'honneur de
siéger dans ce jury de soutenance.*

*Nous avons été très sensible à votre
gentillesse maintes fois répétée.*

*Nous vous remercions pour votre
disponibilité de tous les instants
et nous vous exprimons notre gratitude
respectueuse.*

Nous sommes très reconnaissant:

- à Mademoiselle le Dr. M. MOUNIER,
Service de Bactériologie- Virologie, C.H.R.U. de Limoges

*pour ses conseils amicaux et
son aide maintes fois répétée.*

- à Madame le Dr. S. RANGER-ROGEZ,
Service de Bactériologie- Virologie, C.H.R.U. de Limoges

*pour sa constante disponibilité et
ses conseils amicaux qui nous ont été
souvent d'un grand secours.*

- à Monsieur le Dr. D. RONDELAUD,
Service d'Histologie, Faculté de Médecine de Limoges

*pour son aide précieuse dans
la réalisation du document définitif.
Nous l'en remercions.*

- à Monsieur le Dr. C. DELPEYROUX,

*pour toute son aide dans le traitement
informatique de nos résultats.*

- à tous les techniciens et techniciennes du laboratoire de Virologie,
C.H.R.U. Dupuytren de Limoges

*pour leur disponibilité et leur aide.
Avec nos sincères remerciements.*

A mon père,
mes soeurs et mon frère,
Aubine, Inès et les autres,

avec ma profonde affection.

A toute ma famille,

une pensée émue.

A Monsieur Barnabé ZOUNDOKPÉ,

*pour tous ses conseils et pour
son soutien qui ne m'a jamais
fait défaut. En témoignage de
ma profonde reconnaissance.*

A Madame M. LÉVY et ses enfants,

*en témoignage de notre amitié,
avec toute ma gratitude.*

A Monsieur P. HOUNDÉTON,

*en témoignage de notre longue
et fraternelle amitié,
avec mes chaleureux remerciements.*

A tous mes amis.

A Valérie,

*avec toute ma tendresse et
mon amour profond et sincère,
en témoignage de ton soutien
indéfectible et ...*

A Monsieur et Madame SZMIDT,

A Monsieur et Madame SPITZ,

A toute ma belle famille,

avec mes sincères remerciements.

Cette thèse, je la dédie
à la mémoire de ma Mère.

*«Femme Noire, femme africaine, ô toi
ma mère, je pense à toi ...
ô Yénoussi, ô ma mère, toi qui me
portas sur le dos, toi qui m'allaitas, toi
qui gouvernas mes premiers pas, toi
qui la première m'ouvris les yeux
aux prodiges de la terre, je pense à toi ...
Femme des champs, femme des rivières,
femme du grand fleuve, ô toi, ma mère
je pense à toi ...*

*Toi qui essuyais mes larmes, toi qui
me réjouissais le coeur, toi qui, patiemment
supportais mes caprices, comme j'aimerais
encore être près de toi, être enfant près
de toi!*

*Femme simple, femme de la résignation,
ô toi, ma mère je pense à toi ...
Ma pensée toujours se tourne vers
toi, la tienne à chaque pas m'accompagne ...
Comme j'aimerais être dans ta chaleur,
être enfant près de toi ...*

*Femme Noire, femme africaine, ô toi
ma mère, merci; merci pour tout ce
que tu fis pour moi, ton fils, si loin
si près de toi!»*

Camara LAYE

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER: Généralités.

- I. le virus de l'hépatite B (VHB).
- II. Le virus de l'hépatite C (VHC).
- III. Le virus de l'hépatite D (VHD).
- IV. Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- V. Répliquions comparées des virus VIH et VHB.

CHAPITRE DEUXIÈME: Interrelations entre les virus des hépatites et les virus de l'immunodéficience humaine.

- I. Épidémiologie du VHB.
- II. Épidémiologie du VHC.
- III. Épidémiologie du VHD.
- IV. Épidémiologie des VIH.
- V. Épidémiologies comparées des VHB, VHC, VHD et VIH.
- VI. Interactions entre VHB, VHC, VHD et VIH.

CHAPITRE TROISIÈME: Matériel et méthodes.

- I. Les cas et les témoins.
- II. Les tests sérologiques.
- III. Autres tests utilisés.
- IV. Analyse statistique.

CHAPITRE QUATRIÈME: Résultats personnels.

- I. Les résultats globaux.
- II. L'influence des paramètres démographiques et des facteurs de risque.
- III. Relations entre les marqueurs des hépatites et le stade clinique des séropositifs.

CHAPITRE CINQUIÈME: Discussion.

- I. Fréquence des marqueurs et profils sérologiques.
- II. Influence des paramètres démographiques.
- III. Les marqueurs des hépatites B ou C et les transaminasémies chez les sujets VIH-positifs.
- IV. Relations entre les marqueurs des hépatites et le stade clinique des séropositifs.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

BIBLIOGRAPHIE.

ANNEXE.

SOMMAIRE.

Abréviations

- Ac: Anticorps.
- ADN (ou DNA): Acide DésoxyRiboNucléique.
- ADNc (ou cDNA): Acide DésoxyRiboNucléique complémentaire.
- Ag: Antigène.
- ARN (ou RNA): Acide RiboNucléique.
- bDNA: binding DesoxyriboNucleic Acid.
- CMV: CytoMégaloVirus.
- D.O.: Densité Optique.
- EBV: Epstein-Barr Virus.
- EIA: Enzyme Immuno Assay.
- ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay.
- GP ou gp: glycoprotéine.
- H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène ou Eau oxygénée.
- IF: ImmunoFluorescence.
- Ig: Immunoglobuline.
- P ou p: protéine.
- PCR: Polymerase Chain Reaction ou Réaction de Polymérisation en Chaîne.
- rDNA: recombinant DesoxyriboNucleic Acid.
- RIA: Radio Immuno Assay.
- RIBA: Radio Immuno-Blotting Assay.
- RIPA: Radio Immuno-Precipitation Assay.
- RT-PCR: Reverse Transcriptase-PCR.
- SIDA: Syndrôme d'Immunodéficience Humaine Acquise.
- UI: Unité Internationale.
- VHB (ou HBV): Virus de l'Hépatite B.
- VHC (ou HCV): Virus de l'Hépatite C.
- VHD (ou HDV): Virus de l'Hépatite D ou Delta.
- VIH (ou HIV): Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- VS: Valeur Seuil.

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le fléau de la fin du 20ème siècle. C'est un problème majeur de santé publique. Le VIH, encore appelé virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), est souvent associé aux virus des hépatites.

Nous nous sommes intéressé à l'influence de la séropositivité vis-à-vis du VIH sur l'infection par les virus des hépatites B (VHB), C (VHC) et D (VHD). Avant d'aborder les connaissances sur les influences réciproques des co-infections ou des expositions multiples, il est nécessaire de faire un rappel sur les virus des hépatites B, C et D, sur les virus de l'immunodéficience humaine ainsi que sur le diagnostic virologique, l'épidémiologie de chacun et l'évolution clinique. Ce rappel sera succinct car les données concernant chaque virus pourraient à elles seules faire l'objet d'une thèse.

Notre propre étude est assez vaste puisqu'elle a porté sur une analyse des marqueurs des virus des hépatites B, C et D:

- chez 501 sujets infectés par le VIH et tous testés pour le VIH au C.H.R.U. de Limoges et au C.H.G de Châteauroux,
- et sur 1037 témoins du Centre de Dépistage Anonyme, situé dans le Service de Médecine Interne A au C.H.R.U. de Limoges.

Ces patients sont pour la plus grande part (95 %) d'origine française. Ces résultats seront confrontés avec les données de la littérature avant de tenter une synthèse sur l'un des sujets les plus préoccupants mais aussi très passionnant de la virologie. Cette étude a été réalisée au C.H.R.U. Dupuytren de Limoges, dans le Service de Bactériologie et Virologie du Professeur F. DENIS. Elle a été rendue possible grâce à une étroite collaboration entre les cliniciens, les bactériologistes et les virologues au sein de l'Hôpital, et par une gestion scrupuleuse de la sérothèque.

Pour chaque virus: VHB, VHC, VHD et VIH, nous aborderons les aspects virologiques et diagnostiques, puis le mode de transmission, la physiopathologie et l'évolution clinique avant d'étudier les similitudes des réplifications des VHB et des VIH.

Dans un chapitre consacré aux interrelations entre les virus des hépatites et les VIH, nous étudierons les épidémiologies des virus et leurs interactions. La dernière partie de ce travail sera alors consacrée à nos résultats personnels qui seront discutés.

GÉNÉRALITÉS

I. - LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB).

A. RAPPELS VIROLOGIQUES.

1. Classification.

Le VHB est un HepaDNAvirus qui peut provoquer chez l'Homme une infection hépatique chronique pouvant conduire à la cirrhose et au cancer primitif du foie.

2. Morphologie (fig. 1).

Le VHB se présente dans le sang du malade sous forme:

- d'enveloppe produite en excès qui s'organise en particules sphériques de 22 nm et en bâtonnets mesurant 40 à 400 nm de longueur et 22 nm diamètre.
- de particules virales infectieuses (particule de DANE) qui correspondent à des particules sphériques de 42 nm en moyenne.

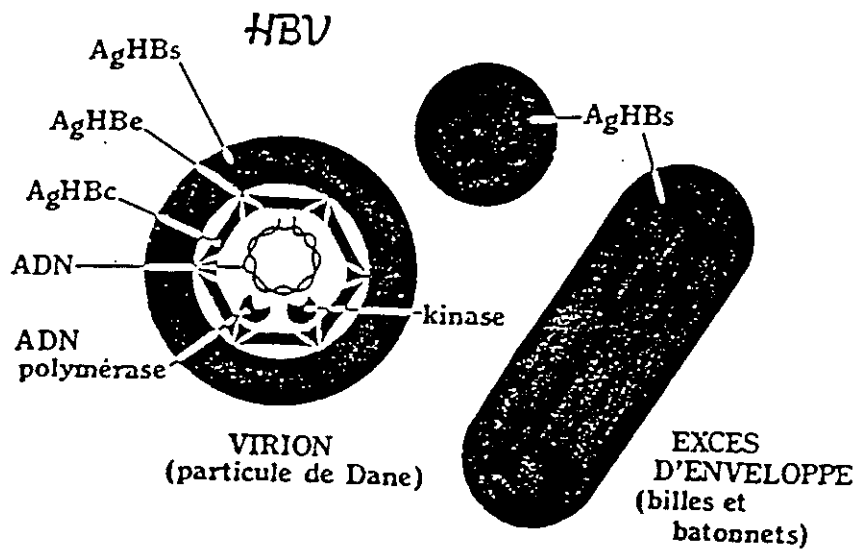


Figure 1.
Représentation schématique des différents constituants
du virus de l'hépatite B [4, 30].

3. Structure du virus.

a). *L'enveloppe* (fig. 2 et 3).

Elle est composée d'une bicouche lipidique (issue de la cellule hôte), de glycoprotéines (GP) en faible quantité et de protéines dont l'albumine et des immunoglobulines (Ig) qui viennent de la cellule hôte. L'autre partie est constituée de protéines d'information virale, représentant l'antigène de surface (Ag HBs); celles-ci se répartissent en:

- protéines majeures,
- grandes protéines (de haut poids moléculaire),
- protéines moyennes qui auraient la propriété de se lier spécifiquement aux molécules d'albumine polymérisée présentes dans le sang, lesquelles se lieraient à des récepteurs spécifiques sur la membrane des hépatocytes humains permettant ainsi la captation spécifique des particules virales par le foie.

b). *La capside virale* (fig. 3).

Elle est interne, à symétrie cubique. Elle est constituée d'une protéine correspondant à l'Ag HBc et à son dérivé, l'Ag HBe (un polypeptide constitutif de l'HBc).

c). *L'acide nucléique* (fig. 4).

Il est constitué par un ADN de 3.200 nucléotides, circulaire partiellement bicaténaire. Ces deux brins d'ADN -brin long (L) et brin court (S)- sont disposés en cercle et interviennent dans la réplication virale. Ce génome est constitué de quatre gènes qui se chevauchent, à savoir:

- le gène S constitué des régions S (qui codent pour la protéine majeure S) et des régions pré-S₁ et pré-S₂.
- le gène C constitué des régions C et pré-C. Il code pour les protéines de la capside.
- le gène P qui code pour la DNA polymérase qui permet au virus de synthétiser de nouvelles copies à son génome.
- le gène X qui code pour la protéine X transactivatrice.

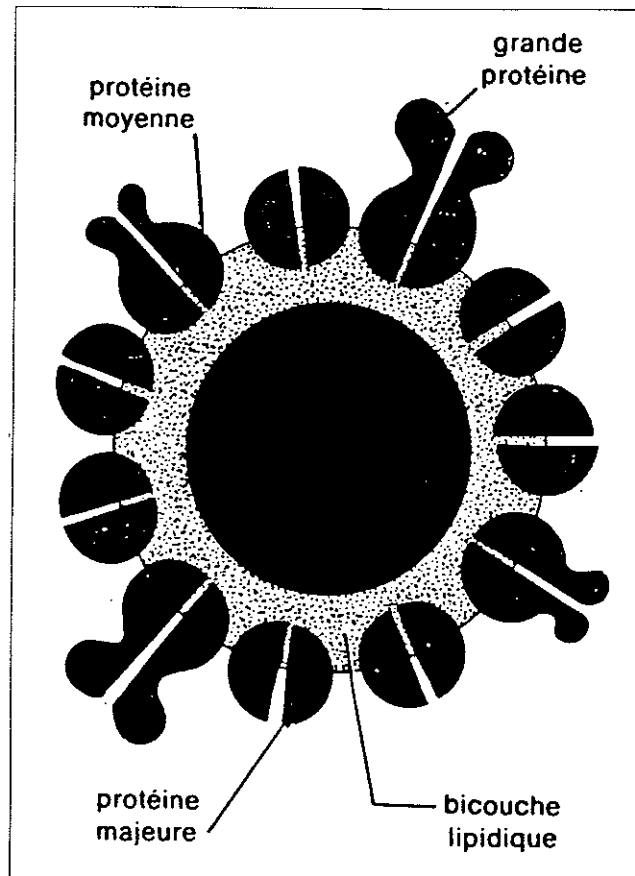


Figure 2.
Constitution du virus de l'hépatite B [66].

Ce modèle représente la particule virale infectieuse. L'enveloppe du VHB est constituée de trois sortes de protéines associées à une bicouche lipidique. Chacune d'elles est codée à partir de régions bien définies du patrimoine génétique. La protéine la plus abondamment représentée dans l'enveloppe est dite "protéine majeure": elle est codée par le gène S. Les deux autres sortes de protéines sont moins abondamment représentées. L'une d'entre elles est appelée "protéine moyenne": elle est codée par le gène S additionné de la région pré S₂. L'autre est appelée "grande protéine" et est codée par la totalité des régions pré S₁ et pré S₂ et du gène S.

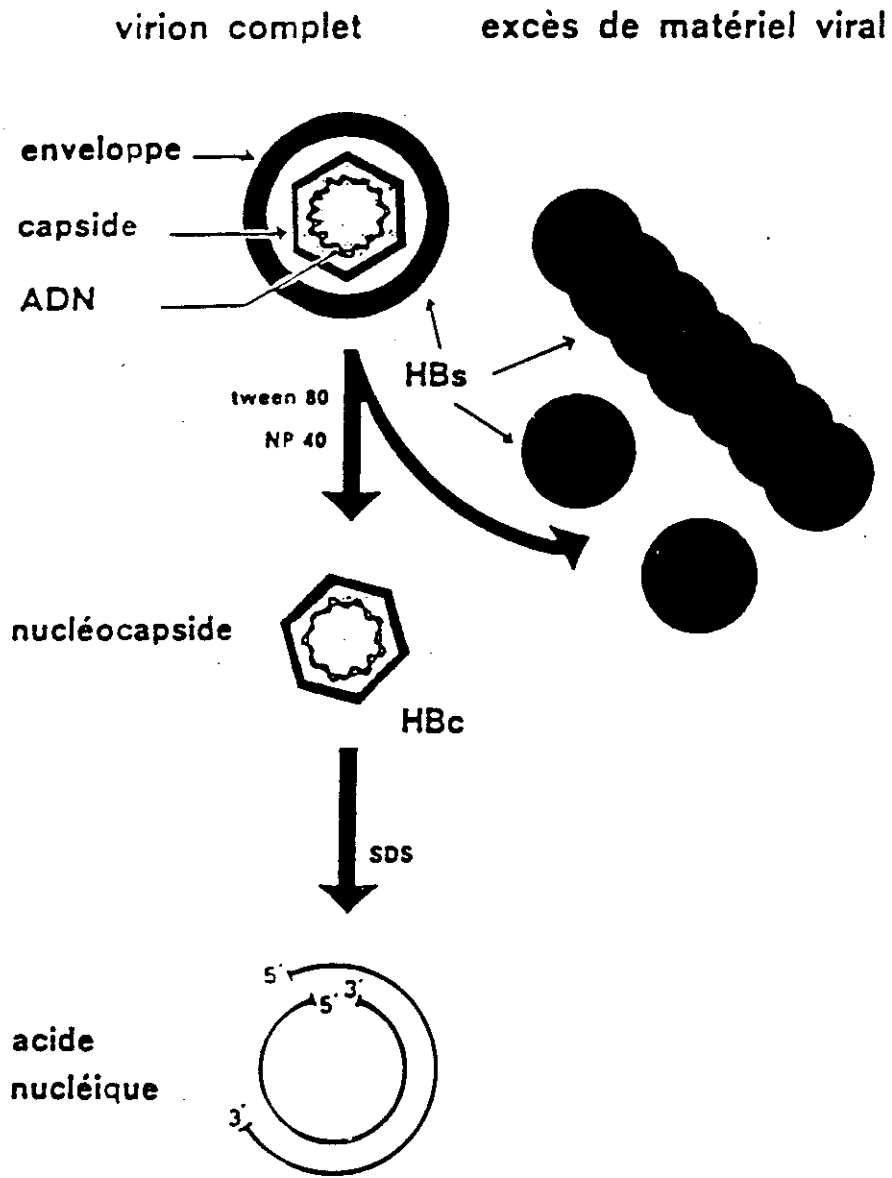


Figure 3.
Structure du virus de l'hépatite B [30].

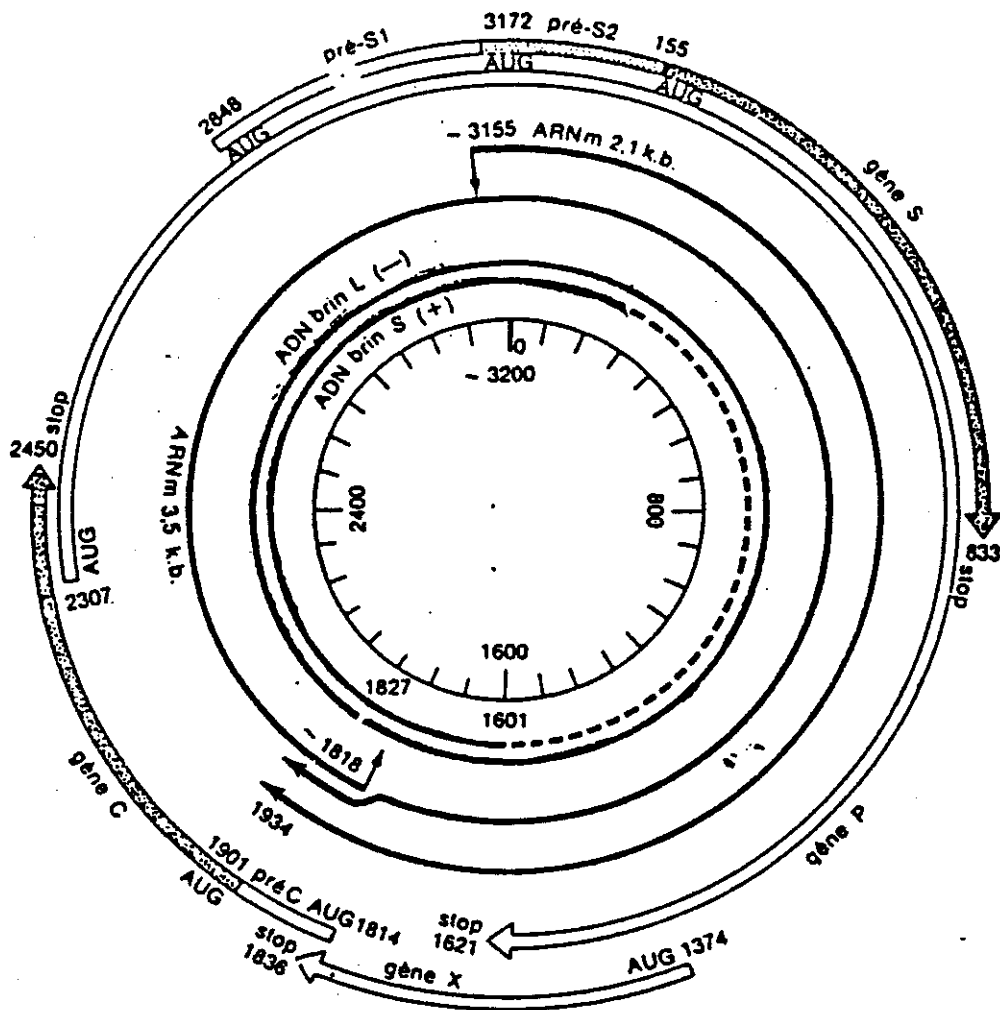
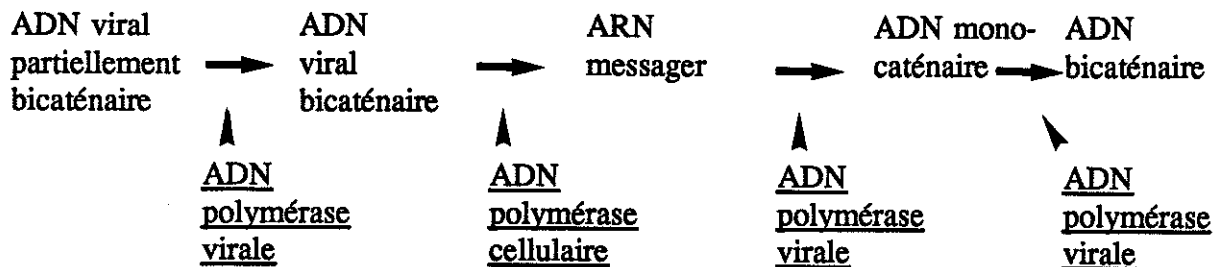


Figure 4.
Organisation génétique du génome du virus de l'hépatite B [66].

d). *La DNA polymérase.*

Elle intervient dans la réplication du VHB.



Outre le modèle de réplication proche de celui des rétrovirus, certaines portions de la séquence en acides aminés (AA) de l'ADN polymérase ressemblent à des séquences de la transcriptase inverse des rétrovirus [45].

e). *La protéine kinase.*

Elle phosphoryle l'Ag HBc.

f). *L'ADN binding-protéine.*

Liée à l'ADN, elle a un rôle dans la réplication et la maturation du virion.

4. Constitution antigénique.

a). *L'antigène HBs (Ag HBs).*

C'est l'antigène d'enveloppe; il correspond à une mosaïque antigénique composée d'un épitope constant, l'Ag a ubiquitaire, associé à des déterminants antigéniques mineurs y, d, w, r permettant de reconnaître 12 sous-types mutuellement exclusifs (Tableau I).

L'Ag HBs est retrouvé dans le sérum du malade et dans le cytoplasme des hépatocytes infectés [33].

a		
y	d	dy
ayw 1 (a1 yw)	adw 2 (a1 dw ou a2 dw)	adyw
ayw 2 (a1 yw ou a2 yw)	adw 4 (a3 dw)	
ayw 3 (2 yw ou 3 yw)		
ayw 4 (a3 yw)		
ayr	adr	adyr

Tableau I.
Sous-types de l'antigène HBs.

b). *Les antigènes HBc et HBe.*

Ce sont les antigènes de la capsid:

- L'Ag HBc, antigène conformationnel, est présent dans le noyau et le cytoplasme des hépatocytes infectés [68].

- L'Ag HBe, polypeptide constitutif de l'Ag HBc [31], est présent dans le sérum du malade, ainsi que dans le noyau et le cytoplasme des hépatocytes infectés. Synthétisé en excès lors de la réplication virale, il est relargué soit sous forme libre (Ag HBe-1), soit lié à des IgG (Ag HBe-2 chez 25 % des porteurs chroniques, Ag HBe-3 surtout chez les sujets immunodéprimés) [32].

B. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION À VIRUS B. ÉVOLUTION DES MARQUEURS.

Le diagnostic virologique spécifique repose sur la mise en évidence dans le sérum, des différents antigènes du VHB et des différents anticorps (Ac) correspondants.

1. Diagnostic direct.

a). *La culture virale.*

Il n'y a pas encore de culture du virus de l'hépatite B.

b). *Mise en évidence du virus ou de ses constituants.*

α). Immunomicroscopie électronique (IME)

Pour la mise en évidence des billes, des bâtonnets d'Ag HBs et des particules de DANE.

β). Immunofluorescence (IF).

Pour les Ag HBs, HBc, HBe sur biopsies hépatiques.

γ). Hybridation moléculaire.

Par l'emploi de sondes radioactives ou froides, ce qui permet de mettre en évidence l'ADN viral dans le foie, le sérum, les lymphocytes.

δ). Amplification génique.

Par PCR (Polymérase Chain Reaction) [43].

2. Diagnostic sérologique.

a). *Marqueurs classiques.*

Pour diagnostiquer et suivre l'évolution d'un sujet infecté par le VHB, il est indispensable de surveiller les systèmes Ag HBs/Ac anti-HBs, Ac anti-HBc, Ag HBe/Ac anti-HBe.

Ces marqueurs sont étudiés par:

- radio-immunologie (RIA),
- mais surtout par immunoenzymologie (ELISA)

Il existe une démarche diagnostique (fig. 5).

b). *Détection de l'ADN viral.*

Dans le sérum et les cellules hépatiques par:

- hybridation.
- transfert-hybridation avec des sondes radioactives marquées au phosphore 32 ou biotinyllées (fig. 6).
- PCR "classique" ou *in situ*.

La présence de l'ADN-VHB dans le sérum est un signe de la réplication, corrélé avec la présence de la DNA polymérase ± Ag HBe.

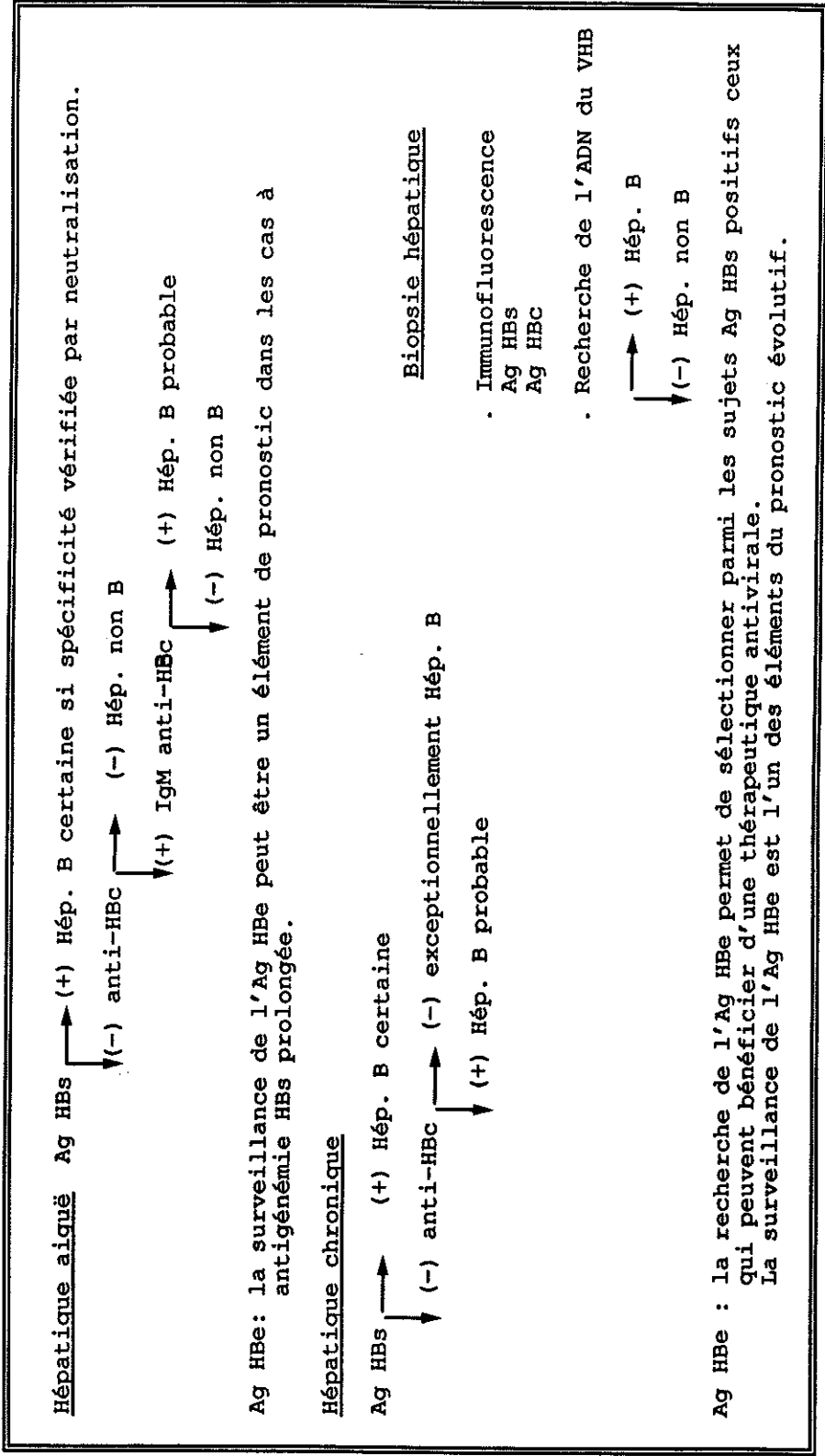
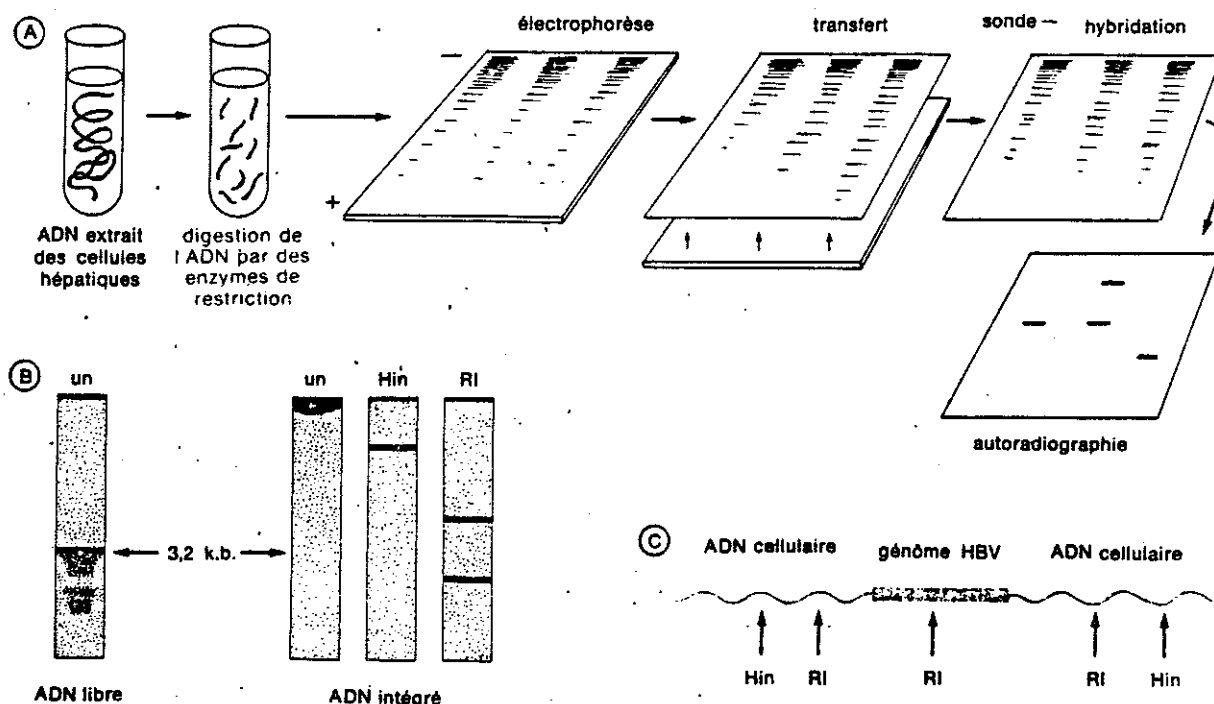


Figure 5.
Démarche diagnostique [4].



La technique de « transfert-hybridation » permet de repérer la présence de l'ADN du virus de l'hépatite B dans les cellules du foie ou dans le sang. Pour cela, il faut disposer d'une « sonde » constituée par l'ADN du génome viral : celui-ci est produit en grande quantité après clonage dans *Escherichia coli*. Le principe de la technique de « transfert-hybridation » (A) est le suivant. L'ADN est extrait des cellules hépatiques (ou du sang) et soumis à une digestion par des enzymes de restriction qui le découpent en de très nombreux fragments. Ceux-ci sont déposés sur un gel d'agarose soumis à un champ électrique : les fragments migrent vers la borne positive en fonction de leur taille d'autant plus vite qu'ils sont plus petits. Les fragments d'ADN sont ensuite transférés sur une feuille de nitrocellulose (par un phénomène de « pompage » analogue à celui effectué par une feuille de papier-buvard). Le dernier temps de l'opération consiste à voir où se trouvent sur la feuille de nitrocellulose les fragments d'ADN contenant les séquences d'ADN de virus : ceci est accompli par « l'hybridation » ; c'est-à-dire l'appariement d'une sonde radioactive, constituée par le génome du VHB avec les fragments qui possèdent la totalité, ou une partie, des séquences de ce génome (aussi bien la sonde que les fragments sont préalablement rendus simple brin). On applique alors un film photographique sur la feuille de nitrocellulose. L'hybridation est révélée sur le film par la présence de bandes noires. Le dessin de gauche (B) présente une seule bande, dans une position correspondant à un fragment comprenant 3.200 nucléotides (noté 3,2 kb) et une traînée noire en dessous. L'ADN ainsi révélé n'a pas été digéré (un) ; il correspond donc au génome viral entier libre, en cours de multiplication. Les trois autres dessins de filtre contiennent différentes bandes révélatrices d'un génome de VHB intégré dans l'ADN cellulaire. Le dessin marqué un correspond à de l'ADN cellulaire non digéré, qui n'a pratiquement pas migré (donc de très grande taille). Le dessin du milieu, marqué Hin, correspond à un traitement de l'ADN par l'enzyme *Hind III* : un fragment d'assez grande taille, porteur de séquences VHB, est révélé. Le dessin le plus à droite révèle deux bandes porteuses de séquences VHB : elle correspond au traitement de l'ADN cellulaire par l'enzyme *Eco RI*, qui coupe en un seul point le génome VHB. Le schéma (C) permet de comprendre comment l'enzyme *Hind III* coupant l'ADN cellulaire en deux points, de part et d'autre du génome VHB intégré, donne un fragment de grande taille. L'enzyme *Eco RI* coupe en un point le génome VHB et en deux points l'ADN cellulaire adjacent, conduisant à la production de deux fragments, chacun porteur d'une fraction du génome VHB (d'où les deux bandes sur le film : la bande la plus basse correspond au fragment le plus petit ; la bande la plus haute au fragment le plus grand).

Figure 6.
Technique de transfert hybridation [66].

c). *Recherche de l'antigène δ et des anticorps anti- δ .*

Ces marqueurs signent une co-infection ou une surinfection par le virus de l'hépatite D (VHD) qui se développe exclusivement en empruntant l'enveloppe du VHB et en inhibant la réplication de ce dernier.

d). *Cinétique des marqueurs de l'hépatite B (fig. 7, 8, 9, 10 et 11).*

Il faut noter qu'il existe des formes inapparentes avec Ag HBs transitoire ou inapparent mais avec l'Ac anti-HBc toujours présent, et une forme fulminante avec disparition rapide de l'Ag HBs et apparition anormalement précoce de l'Ac anti-HBs.

La persistance de l'Ag HBs au-delà de six mois signe une évolution vers la chronicité donnant une hépatite chronique persistante ou active.

Quant à l'interprétation des différents profils sérologiques que l'on peut rencontrer, elle tient compte de tous les marqueurs du VHB, comme cela apparaît dans le tableau II.

Mais il existe des profils particuliers liés à des variantes [17] provenant de mutations des régions Pré-S et S, et Pré-C et C : tableau III.

C. *MODES DE TRANSMISSION DU VHB.*

La large diffusion du VHB à travers le monde s'explique par une transmission très efficace.

1. *Transmission sexuelle.*

Par le sperme, la salive, les sécrétions vaginales. Elle est fréquente et ne se limite pas aux groupes à risque. L'hépatite B est une maladie sexuellement transmissible à part entière.

2. *Transmission sanguine (surtout pays sous-développés et toxicomanes).*

Par transfusion de sang ou de dérivés contaminés, ou encore par l'intermédiaire de matériel souillé.

Il peut exister une inoculation percutanée; brosse à dents, rasoirs ...

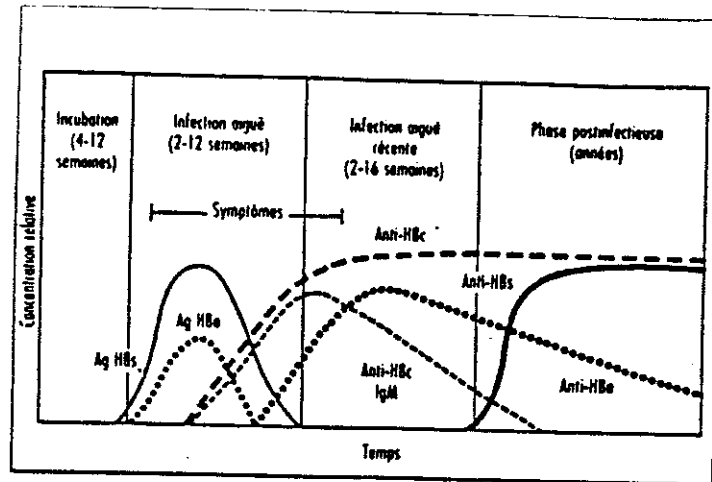


Figure 7.

Évolution cinétique des marqueurs du VHB au cours d'une hépatite aiguë [33].

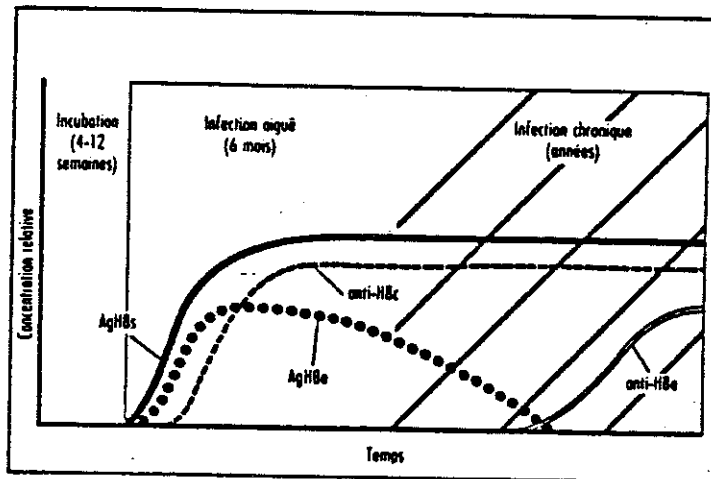


Figure 8.

Profil sérologique d'un porteur d'Ag HBs chronique: séroconversion tardive [33].

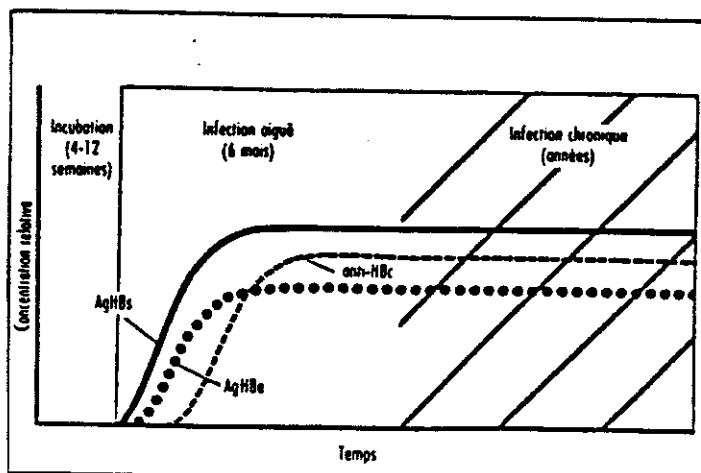


Figure 9.

Profil sérologique d'un porteur d'Ag HBs chronique: pas de séroconversion [33].

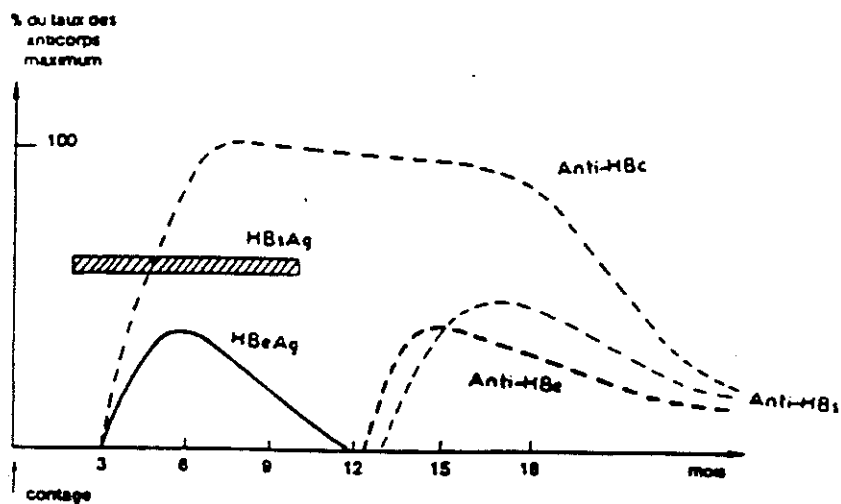


Figure 10.
Évolution des marqueurs viraux au cours d'une hépatite chronique persistante [58].

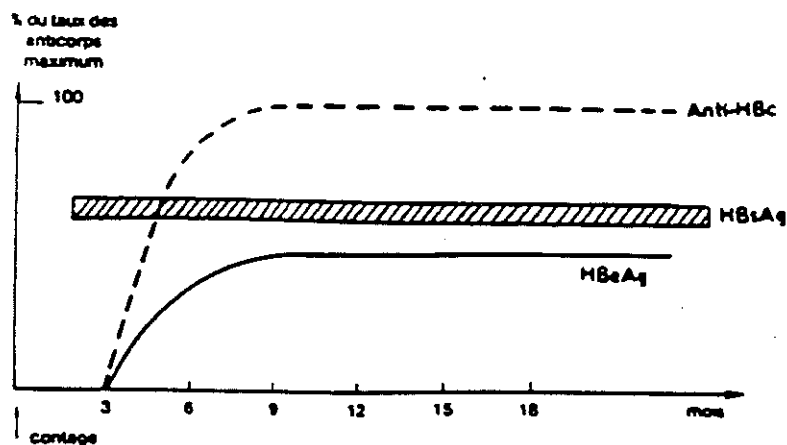


Figure 11.
Évolution des marqueurs viraux au cours d'une hépatite chronique agressive [58].

Ag HBs	Ag HBe	Ac anti HBc	Ac anti HBe	Ac anti HBs	Interprétation.
-	-	-	-	-	Sujet n'ayant jamais eu de contact avec le virus VHB ou période d'incubation
+	-	-	-	-	Incubation ou première phase de l'hépatite B ou infection par un variant VHB.
+	+	+	-	-	Hépatite B aiguë ou infection chronique (sujet très contagieux).
+	-	+	-	-	Hépatite aiguë avec fenêtre sérologique pour l'antigène HBe ou infection chronique (Ag HBe très faible).
+	-	+	+	-	Hépatite aiguë après séroconversion HBe ou infection chronique (sujet peu contagieux).
+	+/-	+	+/-	+	Présence simultanée de l'Ag HBs et d'anticorps anti-HBs Même valeur que si l'Ag HBs était absent.
-	-	+	+/-	-	Fenêtre sérologique pour l'Ag HBs après infection aiguë ou infection chronique ou hépatite ancienne guérie.
-	-	+	+/-	+	Convalescence
-	-	-	-	+	Bonne réponse vaccinale ou immunoprophylaxie passive récente ou guérison d'une infection VHB avec taux bas d'anticorps anti-HBc et anti-HBe, ou infection par un variant.

Tableau II.
Différents profils sérologiques VHB et interprétations [58].

Mutation	Résultats		Clinique	Fréquence	
				élevée	faible
Pré-C et C	Ag HBs+	Ag HBe- Anti-HBe+/- DNA-VHB+ Anti-HBc+/-	Hépatites B aiguës ou chroniques	- Afrique, - Europe du Sud.	Europe du Nord.
Pré-S et S	Ag HBs- (réactifs à anticorps polyclonaux) Ag HBs+ (réactifs à anticorps monoclonaux)				

Tableau III.
Profils particuliers liés aux variants.

Très rarement, l'acupuncture, le tatouage, les soins dentaires peuvent être des modes de contamination.

Dans les pays à forte prévalence du VHB (Afrique noire, Asie du Sud-est), des pratiques telles que la circoncision, l'excision, la scarification, des piqûres d'insectes vecteurs (punaises, moustiques) sont des modalités possibles de transmission du VHB.

La promiscuité est un facteur important dans la transmission du VHB. le simple contact avec des plaies cutanées pourrait suffire à expliquer le pic de transmission observé en zone endémique au moment de la scolarisation.

3. Transmission verticale (mère-enfant).

Elle peut se produire lorsque:

- la mère a une hépatite aiguë pendant la grossesse (troisième trimestre de grossesse ou post-partum immédiat).
- lorsqu'elle est porteuse chronique d'Ag HBs et surtout également porteuse de l'Ag HBe.

Le taux de transmission est étroitement lié à l'infectivité du sang de la mère: Ag HBs+, Ag HBe+ et/ou ADN-VHB+. L'essentiel de la transmission se situe dans la période périnatale (95 %) ce qui rend possible une prévention par la sérovaccination spécifique du nouveau-né.

4. Facteurs de risque.

Ils augmentent la probabilité d'exposition:

- les transfusions (sang ou dérivés): polytransfusés, hémophiles, hémodialysés.
- l'homosexualité masculine.
- la toxicomanie par voie veineuse.
- la vie en milieu défavorisé (contacts intra-familiaux étroits, promiscuité sexuelle).
- les professions médicales: personnel hospitalier (contact direct avec des porteurs chroniques, manipulation de sang) (fig. 12).

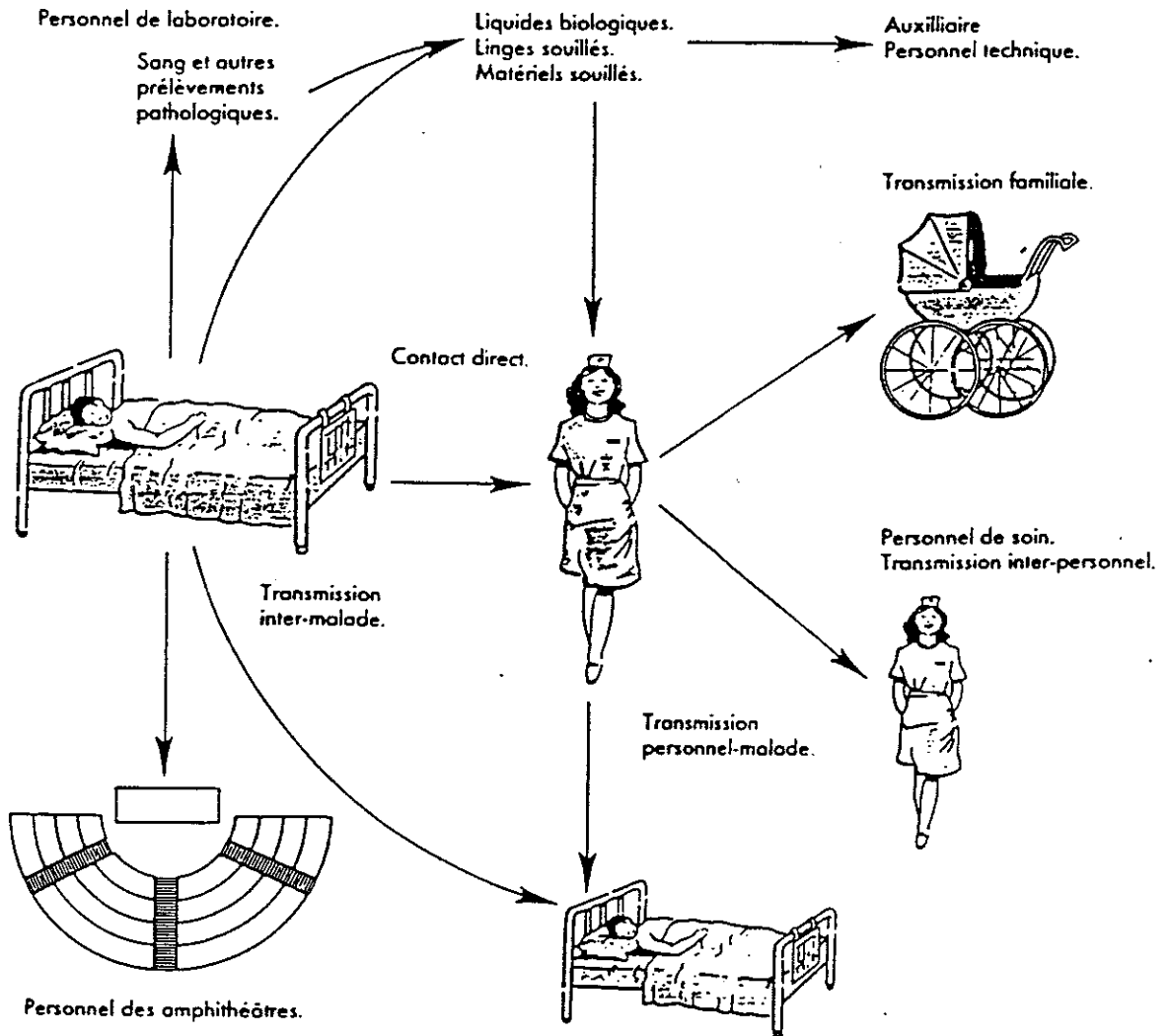


Figure 12.
 Les voies de contamination de l'hépatite B
 en milieu hospitalier [30].

- les prisonniers, les pensionnaires d'instituts psychiatriques.
- les voyages en zone d'endémie.

L'existence de déficits immunitaires ou la survenue d'infections primaires chez des sujets jeunes peuvent accroître la probabilité de la persistance de l'Ag HBs.

D. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉPATITE B.

L'hépatocyte est la cible privilégiée du VHB qui n'est pas d'emblée cytopathogène. Il peut se produire, dans certains cas, une infection par le VHB n'engendrant ni les lésions caractéristiques décelables de l'hépatocyte (histopathologie, microscopie électronique) ni de perturbations biologiques. Chez l'immunodéprimé, la cellule cible conserve son intégrité structurale et physiologique et assure une production continue du virus et des constituants viraux sans se détruire elle-même. En effet, c'est cette destruction qui, dans les autres modalités de relation hôte/virus, tend à limiter la production virale.

Outre la réplication virale, un mécanisme immunologique autre est impliqué dans la genèse des lésions hépatocytaires consécutives à l'infection par le VHB. En effet, la réponse immunologique -par immunité à médiation cellulaire contre les hépatocytes infectés- de l'hôte est responsable de l'hépatocytolyse, souvent massive dans l'hépatite B aiguë, et de l'infiltration lymphoplasmocytaire plus ou moins destructrice observée dans les hépatites B chroniques. Au total, une réponse immunologique performante assurerait l'élimination du virus au prix d'une nécrose intense, mais limitée dans le temps, tandis qu'une réponse immunitaire insuffisante pour détruire le virus pourrait générer des lésions chroniques [26, 72].

E. ÉVOLUTION CLINIQUE (fig. 13).

Dans la majorité des cas, l'infection par le VHB se traduit par une forme clinique inapparente qui évolue, soit vers la guérison complète, soit vers un état de porteur chronique avec ou sans lésions hépatiques.

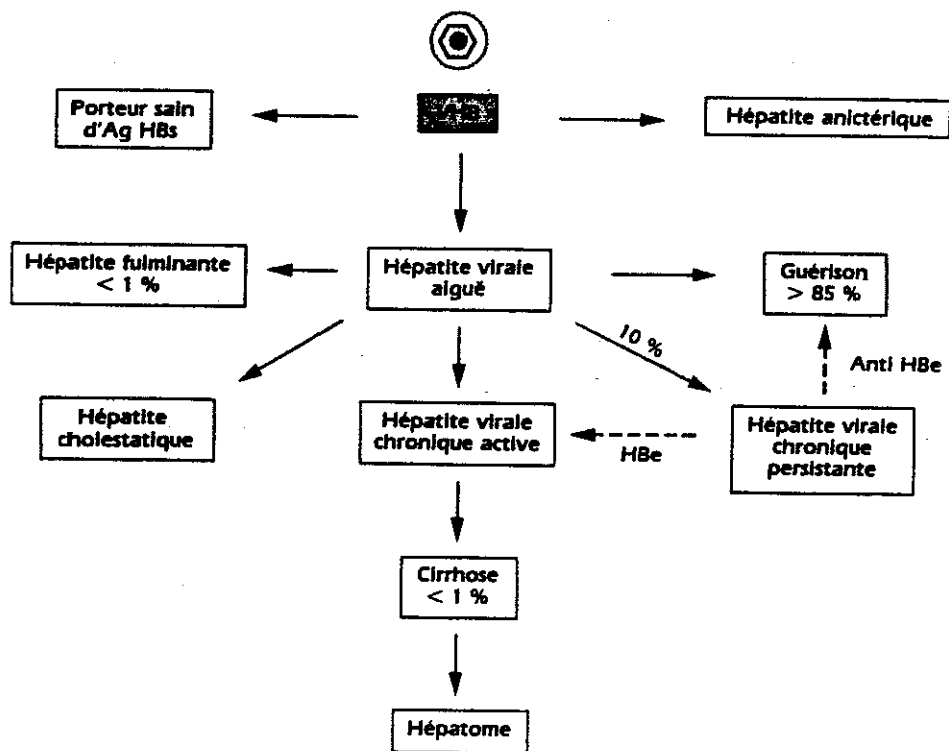


Figure 13.
Évolution clinique après infection par le virus de l'hépatite B [18].

II. - LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC).

A. RAPPELS VIROLOGIQUES.

1. Classification.

Le virus est un Flaviviridé. Il est très proche des flavivirus. Il est responsable de la plupart des hépatites non A-non B parentérales avec une évolution fréquente vers la chronicité.

Le virus de l'hépatite C n'a pas encore été isolé à ce jour.

2. Morphologie.

Bien qu'il ne soit pas visualisé actuellement, on sait que le VHC est enveloppé. Il mesure 50 à 60 nm. La structure est isocaédrique.

3. Structure du virus (fig. 14).

Le VHC est un virus à ARN monocaténaire et linéaire. Le génome viral se compose de deux régions :

- la région 5' structurale (5' S) qui code pour la capsid (C) et l'enveloppe (E). Dans cette région, il y a une partie non codante.

- la région 3' non structurale (3' NS) qui code pour les protéines non structurales, la protéase, l'hélicase, les polymérase, la réplicase (tableau IV) [16].

Le génome du VHC est doué d'une grande variabilité, mais la région 5' non codante est très bien conservée.

4. Constitution antigénique.

a). *Antigènes de la région 5' structurale codante.*

Il s'agit de la protéine C-22-3 (utilisée dans les techniques sérologiques de première génération) et des protéines NC 450 et BHC 9 (utilisées dans les techniques de deuxième génération de certains fabricants).

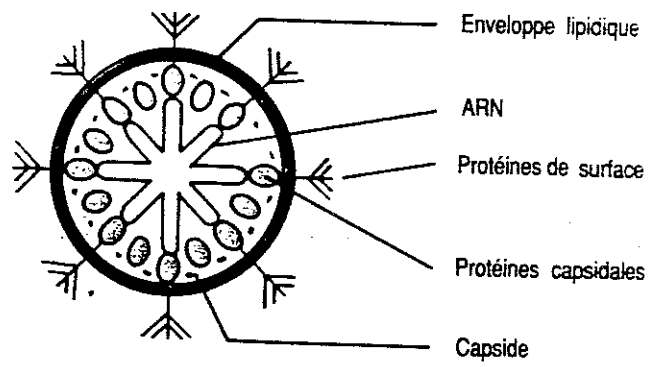


Figure 14.
Structure schématique et hypothétique du virus de l'hépatite C [16].

b). *Antigènes de la région 3' non codante.*

Ce sont:

- les protéines C 5-1-1 et C 100-3 (utilisées comme source d'antigènes dans les techniques de première génération).
- les protéines C 33-c, C 200, 409-1-1 et BHC 7 (utilisées dans les ELISA de deuxième génération).

B. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION PAR LE VHC.

Il repose essentiellement sur la mise en évidence dans le sérum des anticorps anti-VHC (anti-protéines structurales et non structurales).

1. Diagnostic direct.

a). *La culture virale.*

α) *in vitro.*

Il n'y a pas de culture du virus de l'hépatite C.

β). *in vivo.*

Elle se fait par inoculation de cultures de cellules hépatiques ou par inoculation du chimpanzé.

b). *Mise en évidence du virus et de ses constituants.*

α). *Microscopie électronique.*

On recherche dans le foie la présence de structures tubulaires cytoplasmiques.

β). *Immunofluorescence.*

Elle se fait sur biopsie hépatique pour détecter les antigènes viraux, cytoplasmiques.

Gène	Taille du produit		Fonction	
	Poids moléculaire.	Nombre d'acides aminés	Structurale	Non structurale
C	P 19	191	Nucléocapside Enveloppe Enveloppe	
E1	P 18; GP 33	192		
E2/NS1	P 38; P 72	367		
NS2	P 29	265		?
NS3	P 60	482		Hélicase. Protéase.
NS4	P 50	471		?
NS5	P 105	1.052		Réplicase.

Tableau IV.
Virus de l'hépatite C (VHC):
taille et fonction des produits des différents gènes [16].

γ). Recherche du génome viral.

Par PCR "classique" ou par Nested PCR (PCR nichée).

Le choix judicieux des amorces permet de rechercher l'ARN viral dans le foie, le sérum, le plasma ou la salive. C'est la seule méthode de diagnostic en phase pré-sérologique. La présence de l'ARN viral est un signe d'infection active.

2. Diagnostic sérologique.

a). *Dépistage.*

Il se fait par la détection des anticorps sériques dirigés contre les protéines virales (structurales ou non) par les techniques ELISA:

- de première génération qui détectent les protéines recombinantes C 100-3, C 5-1-1.
- de deuxième génération qui détectent différentes protéines structurales (C 22-3) et non structurales (C 33-c et C 100-3) qui sont des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques. Les réactifs de deuxième génération détectent les anticorps plus précocément que les tests de première génération.

Tout dépistage positif reproductible nécessite une confirmation.

b). *Confirmation* [16].

Elle se fait à l'aide de tests utilisant des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques.

α). Immunoblotting.

Ce sont des tests ELISA sur membrane de nitrocellulose qui permettent de détecter qualitativement les anticorps dirigés contre telle ou telle protéine.

- Les tests RIBA I/II/III (Chiron-Ortho) utilisent différents antigènes viraux (S + NS) + SOD (super oxyde dismutase). Ils sont déposés sur des bandelettes. Le RIBA II (Ag C 100-3 et C 22-3) est actuellement supplanté par le RIBA III.

- Le test Inno-Lia HCV Ab (Innogenetics, Anvers, Belgique) utilise le même principe. Les protéines recombinantes sont déposées selon 6 spots correspondant aux protéines NS4 et NS5 et à quatre protéines du core. La lecture se fait par rapport à un contrôle inclus dans chaque bandelette.

- Le Matrix (Abbott, Chicago, U.S.A.) a le même principe. Dans les puits d'une cellule sont déposées, sur une membrane de nitrocellulose, trois protéines recombinantes (C 100-3, C-22-3 et C 33 c). La lecture est automatique et la réaction est positive si le sérum réagit avec au moins deux des trois protéines.

β). Les tests ELISA sur bille.

Il s'agit:

- du test de neutralisation (Abbott, Chicago, U.S.A.) qui est abandonné.
- du test dit "double-bille" (Abbott, Chicago, U.S.A.). Une bille est recouverte avec l'Ag C 22-3 (du core) et l'autre bille de protéine NS (NS3/NS4). S'il y a une réaction avec l'une ou l'autre bille, la réaction est positive. Ce test permet de confirmer des sérums indéterminés avec le RIBA II [18].

c). La cinétique des anticorps anti-VHC (fig. 15, 16, 17, 18).

L'apparition d'anticorps anti-VHC survient après la montée des transaminases.

Dans les formes évoluant vers la guérison, les anticorps anti-VHC disparaissent en quelques mois ou années; ils persistent plus longtemps quand l'évolution se fait vers la chronicité, entraînant une courbe irrégulière des anticorps.

C. MODES DE TRANSMISSION DU VHC.

La transmission du VHC se fait surtout par voie sanguine, par transfusion de sang ou de dérivés contaminés chez les hémophiles, les polytransfusés, les hémodialysés ou encore chez les toxicomanes par voie veineuse.

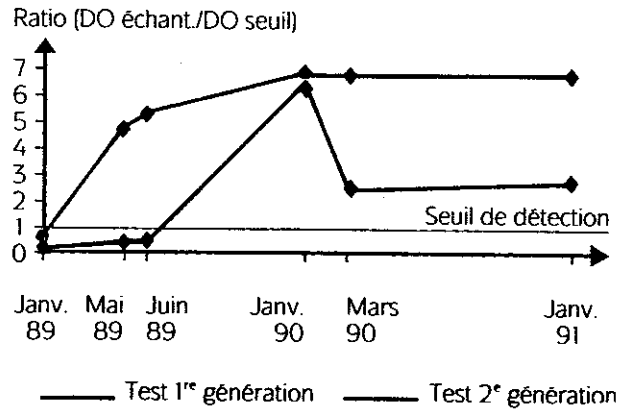


Figure 15.
Évolution de la séroposivité VHC avec les tests de première et deuxième génération au cours d'une hépatite post-transfusionnelle [16].

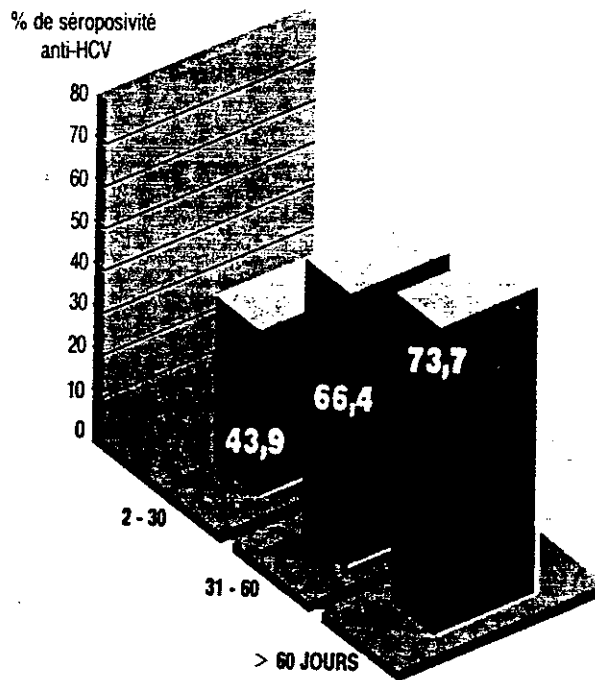


Figure 16.
Séroconversion VHC au cours d'une hépatite C aiguë [16].

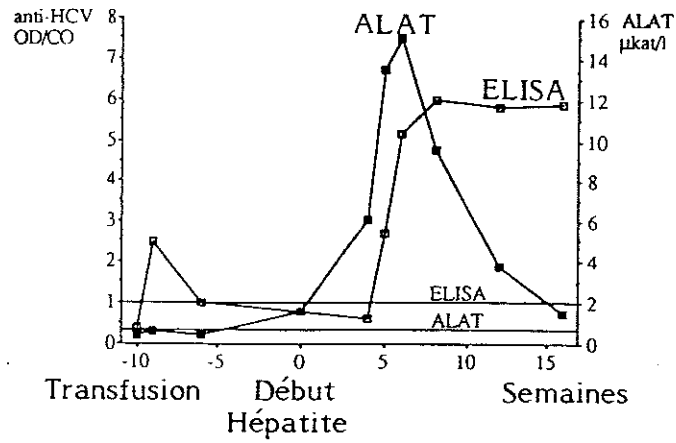


Figure 17.
Évolution comparée des anticorps et des transaminases
après transfusion de sang VHC-positif [16].

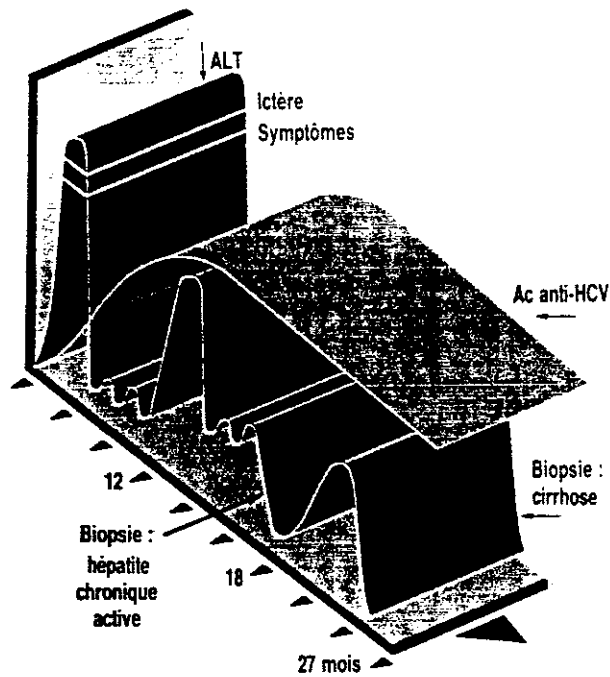


Figure 18.
Évolution des paramètres biologiques au cours de l'hépatite C chronique [16].

Mais il peut exister une transmission par voie sexuelle ou par voie verticale (mère-enfant). Ces deux modalités semblent rares. Par contre, la transmission verticale est plus fréquente si la mère est simultanément VIH+/VHC+, même si le taux de lymphocytes CD4 est normal [42].

D. *PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉPATITE C.*

Le VHC aurait un effet cytopathogène direct. Il entraînerait une nécrose et une régénération secondaire des hépatocytes qui serait la cause du cancer primitif du foie. De même, une co-infection par le VHB favoriserait une telle évolution.

E. *ÉVOLUTION CLINIQUE* (fig. 19).

Les hépatites aiguës affectent surtout les sujets jeunes avec prédominance masculine.

Mais il existe des facteurs favorisant les dommages hépatiques et l'évolution vers la cirrhose et le cancer primitif du foie:

- âge (inférieur à 40 ans lors de l'exposition),
- durée de l'infection (supérieure à 10 ans)

alors que l'alcoolisme, le mauvais statut immunitaire et l'interaction VHB/VHC sont des facteurs aggravant l'effet cytopathogène du VHC.

III. - LE VIRUS DE L'HÉPATITE D (VHD).

A. *RAPPELS VIROLOGIQUES* [55].

1. Classification.

C'est un viroïde à ARN, satellite du VHB, qui engendre chez les porteurs chroniques de l'Ag HBs des hépatites chroniques et des cirrhoses. Il inhibe la réplication de son virus auxiliaire.

2. Morphologie.

Il emprunte l'enveloppe du VHB pour se multiplier; il se présente sous forme de particules circulantes de 32 à 35 nm, polymorphes.

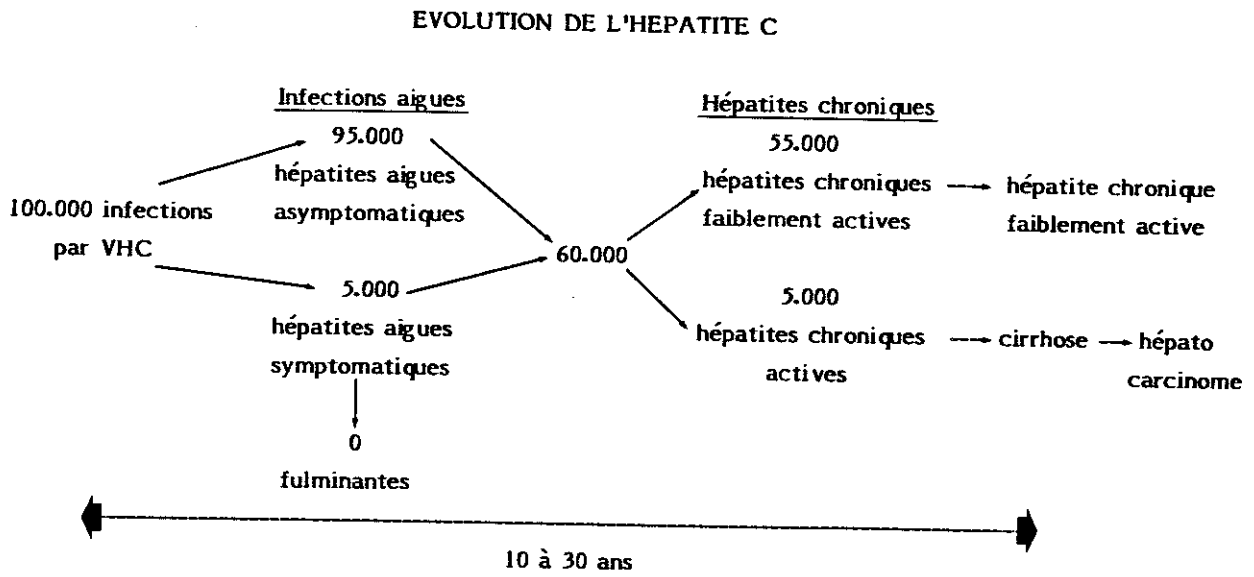


Figure 19.
Évolution de l'hépatite C d'après BÉNHAMOU [16].

3. Structure du virus (fig. 20 et 21).

a). *L'enveloppe.*

C'est celle du VHB constituée d'Ag HBs.

b). *L'acide nucléique.*

C'est un ARN génomique d'environ 1700 nucléotides, à polarité négative, monocaténaire et circulaire. Il possède 6 cadres de lecture ouverte. Il code pour l'Ag HD (Ag delta). Il se réplique, sans aucun facteur du VHB, dans le noyau de l'hépatocyte sous l'effet d'enzymes encore mal connues [55]. C'est une réplication en cercle roulant.

4. Constitution antigénique.

Elle comprend l'Ag HBs d'enveloppe et l'Ag HD qui est une protéine interne.

B. *DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE.*

Il permet de faire le point entre co-infection et surinfection du VHB par le VHD (tableau V).

1. Diagnostic direct.

a). *Culture.*

Seulement *in vivo* chez les singes.

b). *Mise en évidence des constituants viraux.*

α). *L'ARN viral.*

Mis en évidence au niveau hépatique ou dans le sérum par:

- hybridation en utilisant une sonde ADNc (ADN complémentaire de l'ARN viral).
- PCR: Réaction de Polymérisation en Chaîne.

C'est un marqueur de l'infection aiguë ou chronique par le VHD.

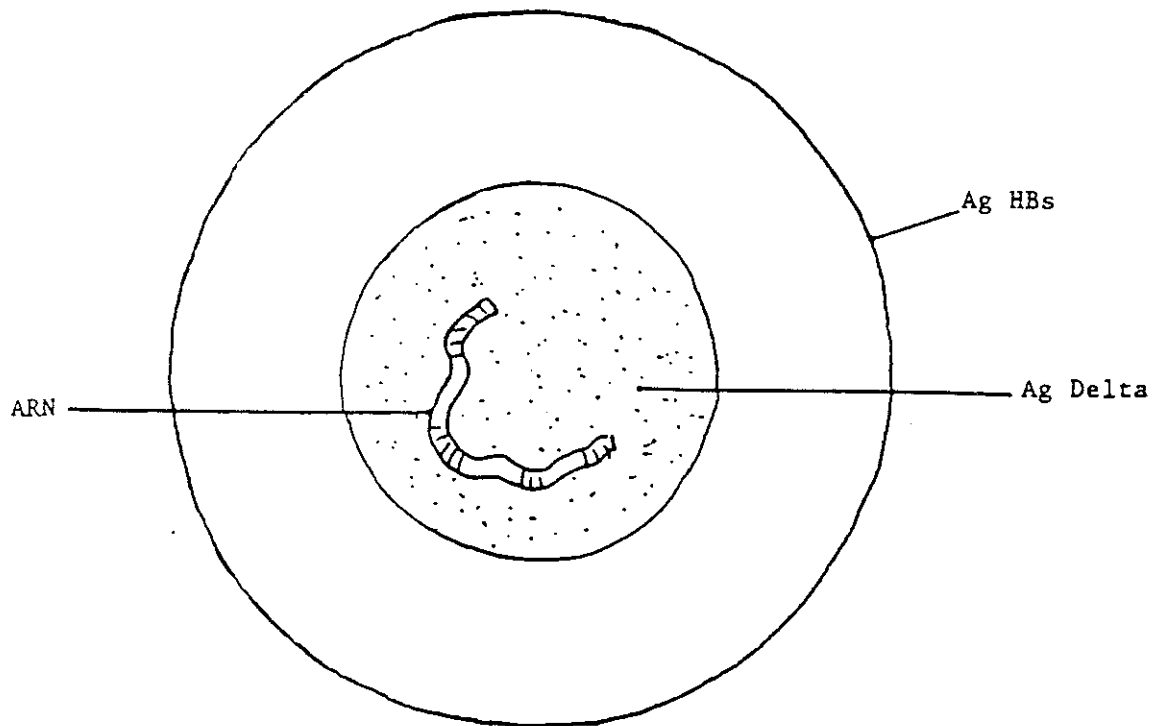


Figure 20.
Structure du virus Delta [34].

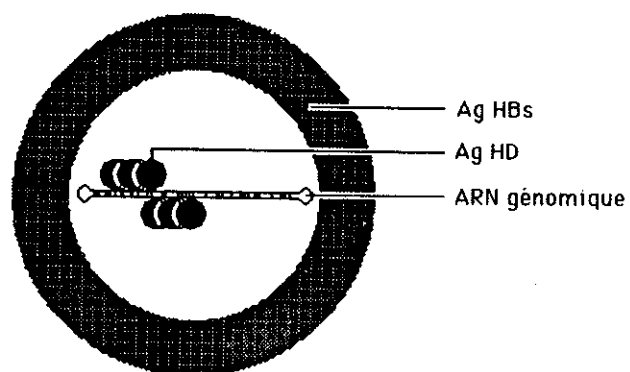


Figure 21.
Structure du virus de l'hépatite delta.
Ag HBs: antigène de surface du virus de l'hépatite B.
Ag HD: antigène delta; ARN: acide ribonucléique [55].

Marqueurs	Co-infection VHB-VHD		Surinfection par le VHD d'un porteur d'antigène HBs	
	Phase aiguë	Après 3 mois	Phase aiguë	Après 3 mois
Ag HBs	+	-	+	+
Ac anti-HBc (IgM)	+	-	-	-
Ag HD (foie)	+	-	+	+
Ag HD (sérum)	+	-	+	-
Ac anti-HD (totaux)	+	+ titre $\leq 10^2$	+	+ titre $\geq 10^4$
Ac anti-HD (IgM)	+	-	+	+
ARN-VHD	+	-	+	-

Tableau V.
Diagnostic des infections à virus Delta [46].

β). L'antigène HD (Ag δ).

On le recherche:

- dans le noyau des hépatocytes par immunofluorescence ou par immunoperoxydase (IP). C'est un marqueur de l'infection chronique par le VHD.
- dans le sérum par RIA, ELISA (la plus utilisée) ou par immunotransfert (Western-blot).

2. Diagnostic sérologique.

On recherche, soit les Ac anti-HD totaux, soit les Ac anti-HD dans la fraction IgM par la méthode immunoenzymatique.

L'interprétation se fait en examinant en parallèle l'antigénémie HD et les marqueurs du VHB (fig. 22 et tableau V). Mais comme le VHD induit une diminution de la production de l'Ag HBs, cet antigène peut être indétectable pendant la phase aiguë de la surinfection et parfois pendant plusieurs mois.

Dans certains cas, la surinfection delta peut amener une extinction complète de la réplication du VHB et donc de l'antigénémie HBs, impliquant l'élimination des deux virus [55].

Les meilleurs marqueurs de l'infection chronique par le VHD sont:

- l'Ag HD intra-hépatique.
- l'ARN viral sérique.

Chez les patients immunodéprimés et/ou infectés par le VIH-1, on note une antigénémie prolongée sans apparition d'Ac anti-HD.

En pratique, la recherche des marqueurs du VHD se fait chez tout porteur chronique d'Ag HBs.

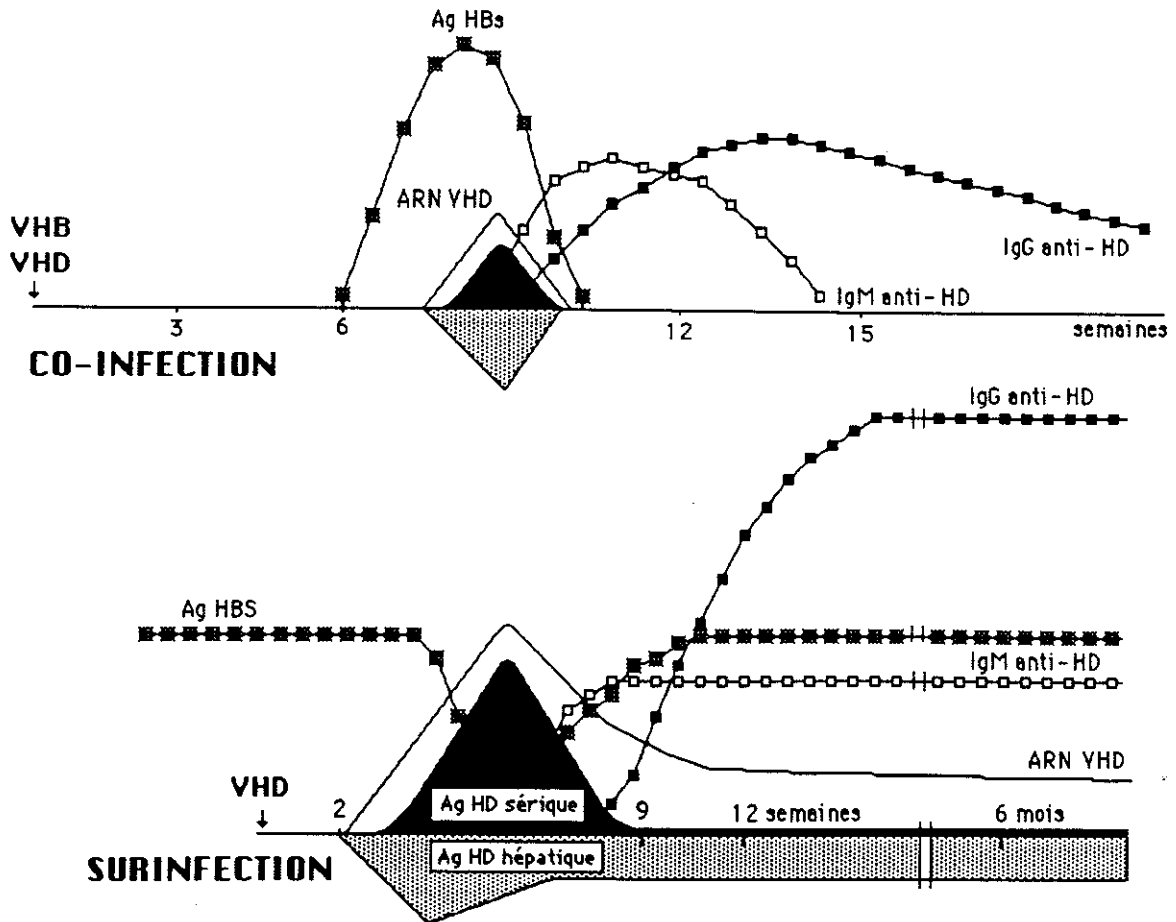


Figure 22.

Marqueurs sériques et tissulaires au cours de la co-infection VHB/VHD et au cours de la surinfection d'un porteur chronique de l'Ag HBs par le VHD [18].

C. *MODES DE TRANSMISSION DU VHD.*

La transmission se fait surtout de personne à personne à la faveur de:

- contacts sexuels ou familiaux,
- par la voie percutanée: transfusion de sang ou dérivés (toxicomanes par voie veineuse, hémophiles, polytransfusés, hémodialysés).
- par voie sexuelle: homosexuels, hétérosexuels.

Ceci explique la large diffusion du virus (fig. 33, p.71).

- La voie verticale est possible.

Mais en Europe, la présence de marqueurs delta signe pratiquement une toxicomanie par voie veineuse.

D. *PHYSIOPATHOLOGIE.*

Le VHD aurait un effet cytopathogène direct. Il y aurait un mécanisme direct lié à la présence du VHD, et un mécanisme indirect via une réponse immunitaire cytotoxique (immunité à médiation cellulaire).

Des variations dans le temps de la séquence du VHD expliqueraient les différences de pathogénicité.

E. *ÉVOLUTION CLINIQUE.*

Elle varie selon que c'est une co-infection avec le VHB ou une surinfection d'un porteur B par le VHD:

* co-infections entraînant des hépatites aiguës très souvent sévères, parfois fulminantes.

* surinfections entraînant des hépatites aiguës quelquefois résolutive mais devenant très souvent chroniques. Elles se caractérisent par une aggravation de la maladie hépatique conduisant à une insuffisance hépatique.

Parfois, elles génèrent des hépatites fulminantes sévères [55].

IV. - LES VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH).

A. RAPPELS VIROLOGIQUES.

1. Classification des VIH.

Deux virus de l'immunodéficiencé humaine (VIH) ont été découverts:

- VIH-1 en 1983 par l'équipe du Prof. MONTAGNIER.
- VIH-2 en 1985 par BARIN et coll., et en 1986 par CLAVEL et coll.

Ces virus VIH sont des Rétroviridae de la sous-famille des Lentivirus à pouvoir lytique élevé pour les cellules hôtes.

2. Morphologie des VIH.

Les VIH sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, sphériques (fig. 23) qui sortent des cellules par bourgeonnement.

3. Structure des VIH (fig. 24, 25, 26).

a). *L'enveloppe virale.*

Elle est constituée d'une bicouche lipidique, tapissée intérieurement par une matrice protéique. La surface est hérissée de boutons ou spicules qui correspondent aux glycoprotéines (GP 120/110) d'enveloppe qui portent les spécificités d'adsorption et d'interférence liées au sous-groupe. C'est par leur intermédiaire que se fait l'amarrage des VIH aux récepteurs cellulaires (lymphocytes CD4+, récepteur C3 du complément, ...).

b). *Le nucléoïde ou core du virus.*

Situé à l'intérieur de l'enveloppe, il contient le génome viral fait de deux brins identiques d'ARN. Chaque ARN est lié à des protéines virales. Ces protéines du core dont la transcriptase réverse, portent la spécificité d'Antigène de groupe.

Entre la matrice et le core se trouvent, chez les rétrovirus, des "corps latéraux". Les protéines du core, libérées dans le sang après la destruction du virus lors de la réponse immunitaire, induisent la formation d'anticorps.

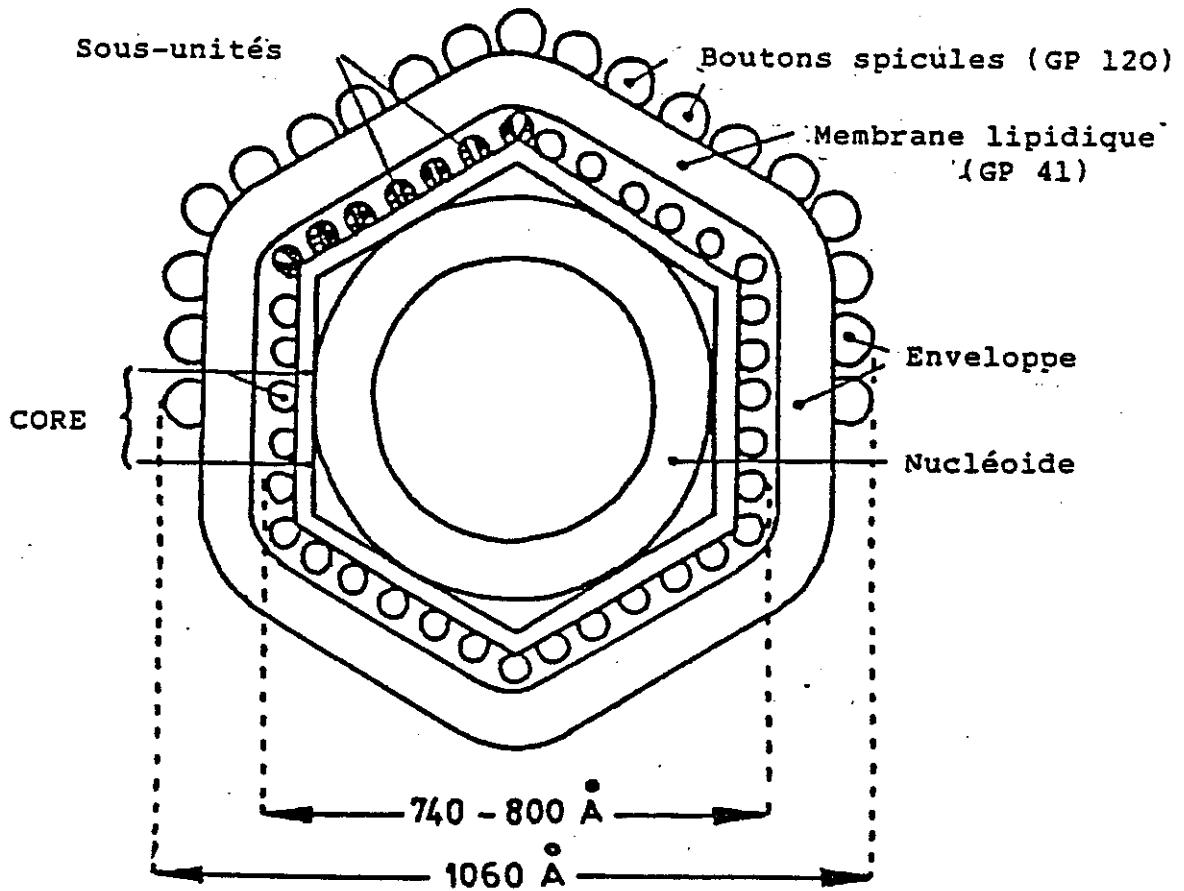


Figure 23.
Représentation schématique des rétrovirus [72].

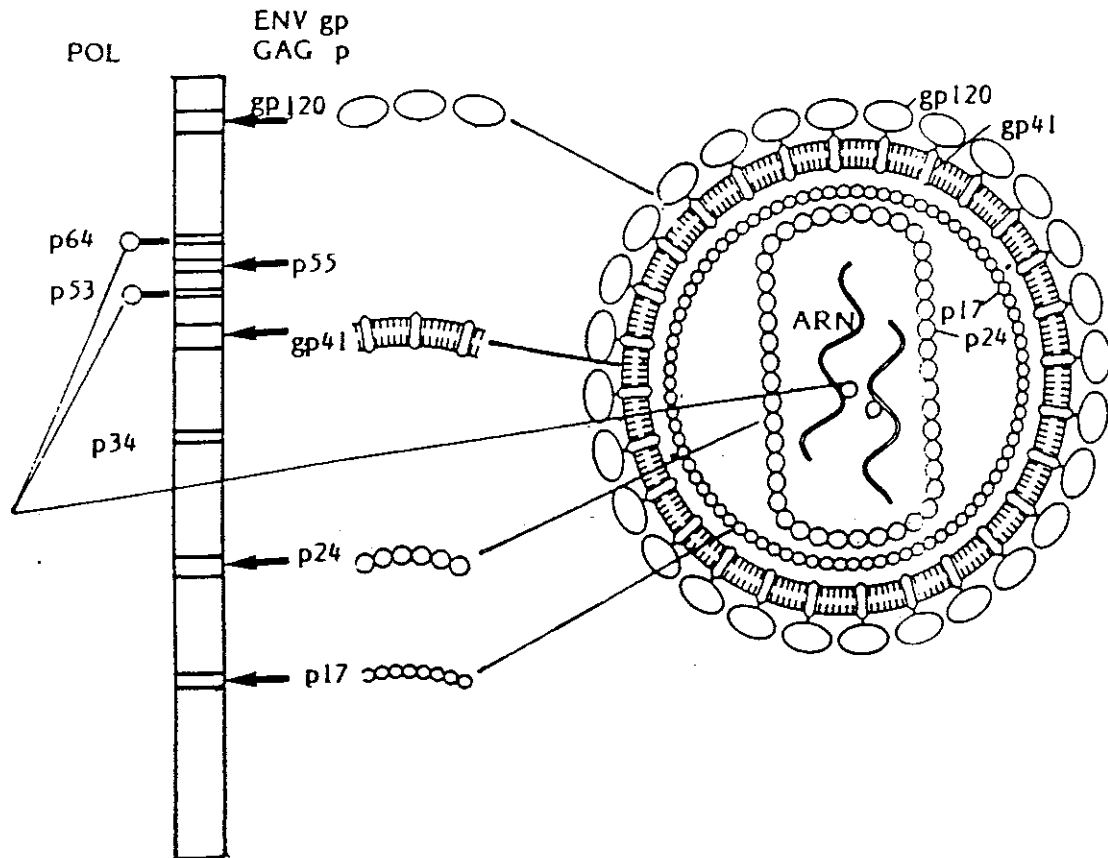


Figure 24.
Structure du virus VIH-1 et emplacement des principales protéines et glycoprotéines.
Migration des protéines et emplacement de celles-ci après migration en fonction
de leur poids moléculaire telles qu'elles apparaissent en Western Blot
après action d'un sérum VIH-1 très positif [17].

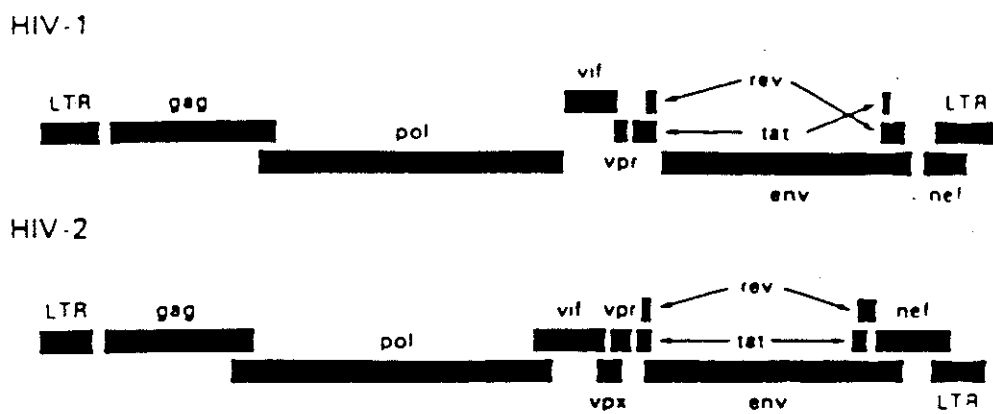


Figure 25.
Structure génomique des virus VIH-1 et VIH-2 [17].

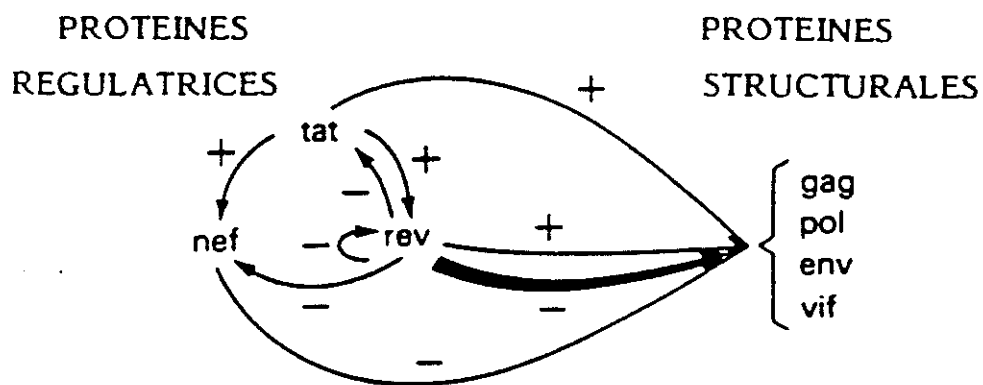


Figure 26.
Régulation des gènes des virus VIH [17].

c). *Le génome viral* (fig. 25, tableaux VI et VII).

Il comporte plus de 9.700 nucléotides. Il comprend trois gènes communs aux rétrovirus:

- le gène "GAG" qui code pour les protéines constitutives du core. Il code pour une polyprotéine P 55 qui se scinde en trois protéines P 17/18, P 24/25, P 13/15. La protéine P 15 donnera naissance à P 6 et P 9.

- le gène "POL" qui code pour différentes protéines enzymatiques: protéase (P 51/55), transcriptase inverse (ou reverse transcriptase ou TR-RNase H, P 68/66), endonucléase (P 34/31), intégrase.

- le gène "ENV" qui code pour les protéines de l'enveloppe. Il code pour un précurseur qui, après glycosylation, donne la GP 160 clivée en deux glycoprotéines:

* l'une externe: GP 120 pour le VIH-1 et GP 110 pour le VIH-2 qui sont les récepteurs des protéines CD4 (R CD4) des cellules hôtes.

* l'autre transmembranaire (TM): GP 41 pour le VIH-1 et GP 36/41 pour le VIH-2 qui jouent un rôle dans la fusion virus-cellule hôte.

Par ailleurs, le génome viral est constitué de gènes régulateurs:

- communs aux VIH-1 et VIH-2: "TAT", "NEF", "REV", "VIF", "VPR".
- spécifiques à chaque VIH: "VPU" pour le VIH-1 et "VPX" pour le VIH-2.

qui codent pour les protéines régulatrices à rôles bien définis dans le contrôle de la réplication virale (tableau VI et fig. 26).

4. Constitution antigénique (tableau VII).

a). Les antigènes de surface.

Ce sont les GP 41/36, GP 120/125 et GP 160.

b). Les antigènes du core.

Ce sont les P 24/25 (pour le VIH-1) et P 26 (pour le VIH-2).

Virus	Nom du gène	Protéines codées		Codage ou fonction
		Précurseur	Nature	
VIH-1 et VIH-2	GAG	P 53-55, P 40, P 15.	P 17, 24 P 9, 6	Protéines de core
	POL	P 160-180	P 10 P 51, 64 P 34	Protéase Transcriptase inverse Endonucléase/intégrase
	ENV	GP 160* GP 140**	GP 120*, GP 41* GP 105**, GP 36**	Protéines d'enveloppe Protéines d'enveloppe
	TAT		P 14-15	Régulation positive
	REV		P 20	Régulation différentielle
	VIF		P 23	Facteurs d'infectivité
	VPR		P 18	?
NEF		P 27	Régulation négative (latence du virus)	
VIH-1	VPU		P 16	Inconnu
VIH-2	VPX		P 16	Inconnu

Tableau VI.
Liste et fonction des gènes et des produits
des gènes des virus VIH-1* et VIH-2** [17].

	VIH-1	VIH-2	Fonctions
Enveloppe	GP 41 GP 120 GP 140	GP 36/41 GP 125 divers précurseurs GP 80 - 160 - 300	Transmembranaires (TM) : fusion Récepteur CD4 -
Protéines internes (gag) du core	P 24/25	P 26	
Protéines (pol) enzymatiques	P 68 P 51 P 34	P 66 P 55 P 31	TR-RNase H Protéase Endonucléase

Tableau VII.
Propriétés antigéniques des VIH.

c). Les protéines enzymatiques.

Ce sont les P 68/66, P 51/55 et P 34/31.

Toutes les protéines des VIH sont utilisables comme antigènes et donc au Western-blot (tableau VIII).

B. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION À VIH.

1. Diagnostic direct.

Il permet la mise en évidence du virus par la culture ou de ses constituants.

a). *Culture des VIH.*

Elle se fait par une co-culture des cellules mononucléées du sang périphérique, surtout des lymphocytes. La recherche du virus peut aussi se faire à partir du liquide céphalorachidien (LCR) ou du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA). Elle permet:

- de détecter le virus grâce à l'activité transcriptase reverse (TR).
- d'identifier et de typer le VIH (VIH-1;VIH-2).

b). *Recherche des antigènes des VIH.*

On recherche l'Ag P 24 sur des surnageants de culture ou dans les liquides biologiques (sérum, LCR, LBA) au cours de la primo-infection avant la séroconversion et lors de l'évolution vers le stade d'ARC ("AIDS Related Complex") ou du SIDA.

c). *Recherche du génome viral.*

Elle se fait par:

α). Hybridation in situ (peu utilisée).

Dans les tissus lymphoïdes ou les cellules du sang périphérique des sujets infectés par les VIH.

Protéines reconnues		Aspect	Incidence
Dénomination	Nature		
P 13*	Protéine interne.	Bande large. Parfois un doublet.	Très rare.
P 18*; P 16**	Protéine interne.		Assez courante.
P 25*, 24*; P 26**	Protéine interne.	Bande assez large.	Très courante (bande majeure).
P 34*; P 34** P 40*	Endonucléase. Précurseur des protéines internes.	Bande fine.	Assez courante.
GP 41*; GP36** ou 41** P 55*; P 56**	Protéines transmembranaires. Précurseur des protéines internes.	Bande fine.	Courante.
P 68*; P 68** ou 66**	Polymérase.	Bande diffuse. Parfois en doublé.	Courante. Associé à P 18 et P 25.
GP 110*	Enveloppe du virus.	Bande nette.	Courante.
GP 160*; GP 140**	Précurseur de la GP 110 tétramère du GP 41.	Bandes bord diffus. Bande nette.	
GP 300**	Dimère du GP 140.	Bandes nettes.	

Tableau VIII.
Protéines des virus VIH-1* et VIH-2**
reconnues au test Western-Blot.

β). Amplification génique.

Elle se fait par la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR ("Polymerase Chain Reaction"):

- La PCR DNA permet de détecter le provirus intégré dans les lymphocytes circulants ou virémie cellulaire.
- La PCR RNA permet de détecter le virus libre ou virémie plasmatique.

La quantification de la virémie (ou charge virale) cellulaire ou plasmatique est aussi un moyen de suivi thérapeutique. La recherche génomique a pour but de diagnostiquer précocément une contamination verticale ou utilisée en cas de western-blot indéterminé.

2. Diagnostic sérologique.

Il permet de rechercher la présence des Ac anti-VIH dans les sérums des patients. Il se fait en deux temps: le dépistage et la confirmation.

a). *Le dépistage.*

Aujourd'hui, les techniques les plus utilisées sont les techniques immunoenzymatiques (ELISA). Ce sont des techniques de routine.

Elles utilisent, comme supports, des microplaques, des billes ou des bandelettes recouvertes d'antigènes viraux (phase solide) et un conjugué enzymatique pour révéler le système antigène-anticorps (Ag-Ac).

Ces techniques utilisent trois principes différents:

- indirect: révélation par une antiglobuline humaine marquée par une enzyme.
- compétition: l'absence de réaction colorée indique que le résultat est positif.
- sandwich: conjugué = VIH marqué.

Ces techniques rapides, sensibles et spécifiques utilisent comme antigènes, des virus entiers purifiés (VIH-1, VIH-2, ou VIH-1 et VIH-2), des antigènes de culture virale, des antigènes recombinants (génie génétique) qui peuvent être des antigènes de core (P 24 + une partie de P 17 et de P 15), des antigènes d'enveloppe (GP 41 + une partie de GP 120) ou

des antigènes de core et d'enveloppe. Les antigènes peuvent être des peptides synthétiques qui correspondent à des épitopes majeurs de VIH-1 et/ou -2.

Tout dépistage positif, discordant ou douteux nécessite une confirmation.

b). *La confirmation.*

Elle se fait sur un deuxième prélèvement, différent du premier, réalisé trois semaines après le dépistage.

Les tests utilisés permettent de confirmer le diagnostic de l'infection par un VIH et, si nécessaire, de préciser le type (1 ou 2) du VIH infectant.

Les tests utilisés sont:

a). *Le Western-blot (WB) ou immunotransfert.*

Les protéines virales (de culture) purifiées sont séparées en fonction de leur poids moléculaire par électrophorèse sur gel de polyacrylamide, puis transférées sur une feuille de nitrocellulose. Celle-ci sera découpée en bandelettes (phase solide) qui seront mises en contact avec le sérum à tester. Les anticorps contenus dans les sérums se fixent sur les différentes protéines antigéniques en fonction de leur spécificité.

La réaction antigène-anticorps sera révélée par addition d'un conjugué enzymatique, puis d'un chromogène.

Pour chaque test de confirmation, chaque sérum est examiné en parallèle avec deux bandes de WB VIH-1 et VIH-2.

La lecture repose sur l'appréciation de la réactivité de telle ou telle bande de protéine ou de glycoprotéine avec le sérum (tableaux VII, VIII, IX et fig. 27).

L'interprétation des résultats, non standardisée, varie selon qu'on est en France, aux U.S.A. ou qu'on suive les directives de l'O.M.S. (tableau IX).

Les difficultés d'interprétation peuvent venir de:

- la qualité, très irrégulière, des lots de WB.

Pays	WB Positif	Indéterminé
France	1 bande d'enveloppe (env) GP 41, GP 120, GP 160 et 1 bande de core (gag ou pol)	1 bande isolée quelconque * 1 bande P 24 ± précurseurs (P 40 ou 55).
O.M.S.	2 bandes d'enveloppe GP 41, GP 120, GP 160 et 1 bande de core (gag ou pol)	* 1 bande P 18 ou P 17.
U.S.A. (C.D.C., Atlanta)	au minimum 1 bande d'enveloppe GP 160 et 1 bande de core (gag): P 24.	

Tableau IX.
Interprétation du test de Western-Blot.

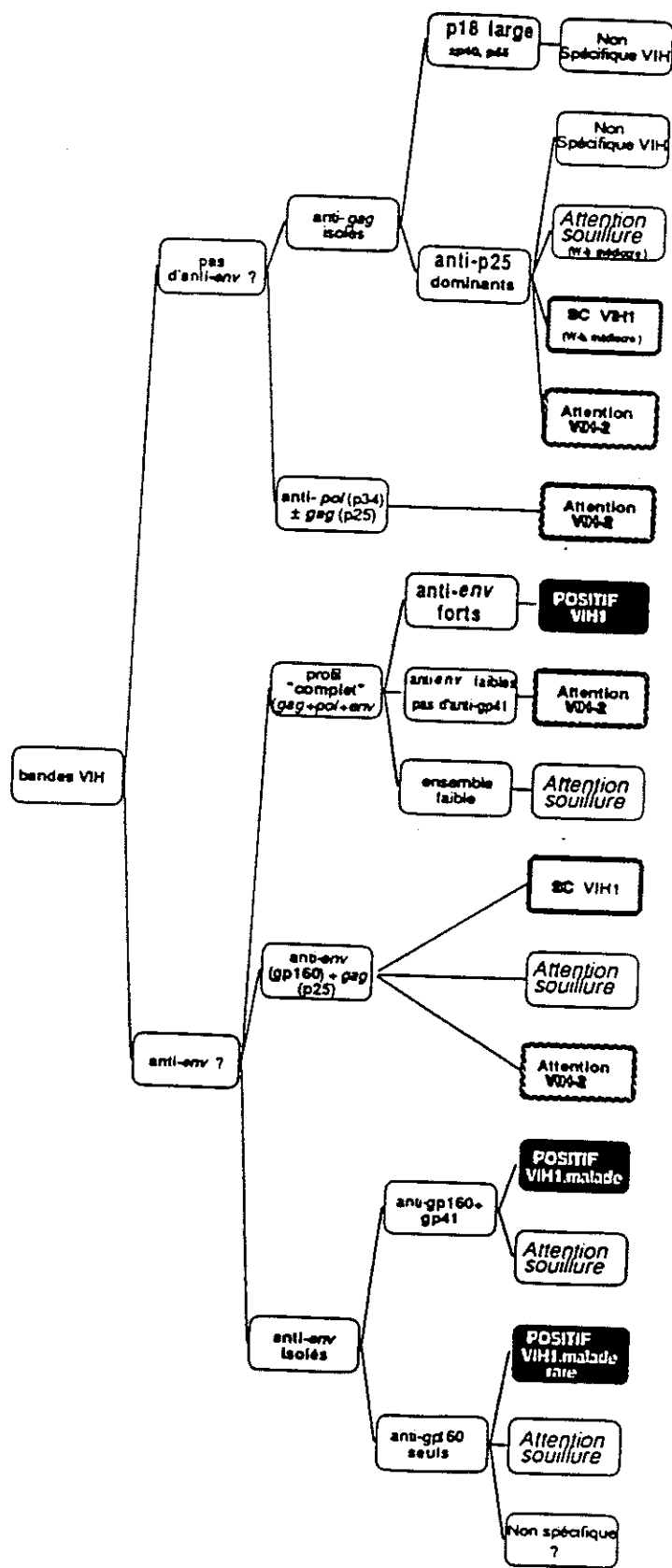


Figure 27.
Schéma d'interprétation d'un Western Blot VIH-1 [58].

- de la variabilité des profils sérologiques d'un sujet à l'autre et au cours de l'évolution de la maladie chez le même patient.

β). La Radio Immuno-Précipitation (RIPA).

Le principe est semblable à celui du WB mais l'Ag est un virus marqué par un radio-isotope. La révélation se fait par autoradiographie.

Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés. Elle est plus sensible que le WB pour la détection des Ac anti-GP 160 et anti-GP 110 et peut être un recours en cas de WB indéterminé, mais la qualité des WB étant croissante, l'usage de la RIPA est actuellement minime en diagnostic.

3. Le dépistage des marqueurs des VIH (fig. 28).

L'entrée du virus dans l'organisme est suivie:

- d'une phase de primo-infection asymptomatique ou non, durant laquelle le virus, le génome viral et les antigènes circulants peuvent être mis en évidence dans le sérum, le plasma ou les cellules mononucléées. Mais la sérologie reste muette.

- d'une phase de séroconversion, avec apparition des anticorps (anti-P 24, anti-GP 160) détectables dans le sérum. Elle apparaît plus ou moins tardivement (état d'intégration prolongée). Elle peut être suivie d'une infection abortive avec séronégation (très rare).

- d'une phase de plateau avec une reconnaissance de pratiquement toutes les protéines par les sérums.

- d'une phase d'aggravation de la maladie avec diminution, voire négation des anticorps anti-P 24 et augmentation de l'antigénémie P 24.

C. LES MODES DE TRANSMISSION.

- Transmission par voie sanguine:

* Transfusion du sang ou dérivés (fractions coagulantes, greffes d'organes). Depuis octobre 1985, ce risque s'est considérablement amoindri dans les pays industrialisés.

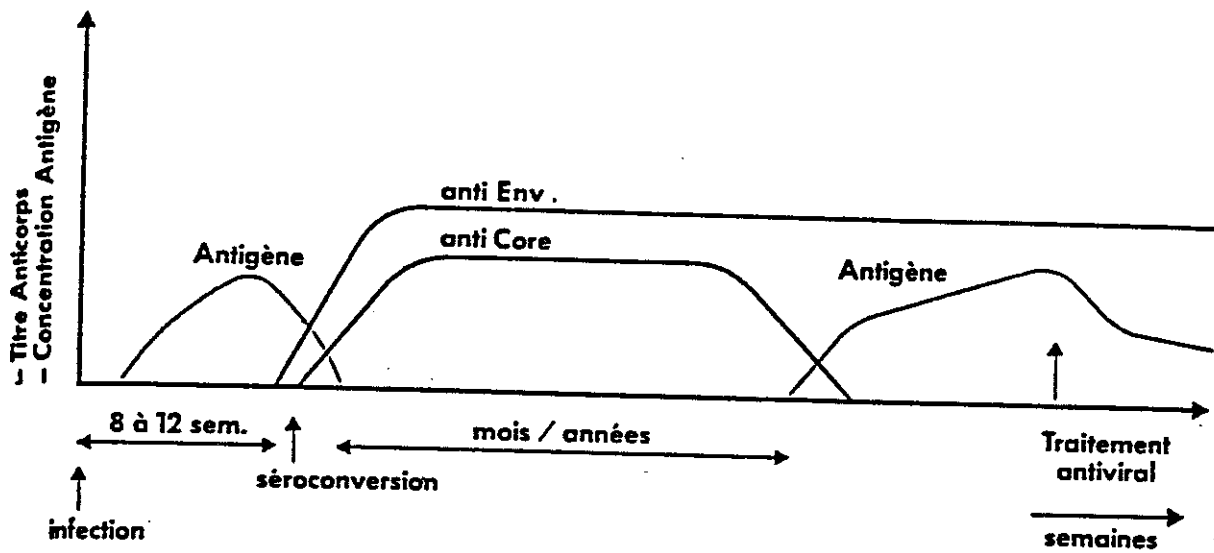


Figure 28.
Modèle théorique de l'évolution des marqueurs sérologiques
de l'infection par le virus VIH [30].

- * Toxicomanie par voie veineuse avec échange de seringues, d'aiguilles;
- * Transmission accidentelle chez le personnel hospitalier.

- Transmission par voie sexuelle.

Le sperme et les sécrétions vaginales contiennent le virus. Par ailleurs, le sang en cas de lésion des muqueuses vaginale et anale, peut également jouer un rôle dans la transmission sexuelle; il peut y avoir:

- * Transmission homosexuelle (nombre de rapports, nombre de partenaires).
- * Transmission hétérosexuelle (rapports normaux ou anaux).

- Transmission verticale (mère-enfant). Elle peut se faire:

- * par voie transplacentaire durant la grossesse (dès le début).
- * lors de l'accouchement ou par contact avec les sécrétions génitales maternelles (mode majeur).
- * par l'allaitement maternel (rare).

D. MODIFICATIONS IMMUNITAIRES AU COURS DU SIDA.

Le SIDA se caractérise par un déficit immunitaire, surtout de l'immunité à médiation cellulaire dont le corollaire est l'anergie cutanée: absence de réaction après introduction d'un antigène soluble par voie cutanée.

Tout le fonctionnement du système immunitaire, après une stimulation antigénique, se trouve anéanti; aussi bien

- l'induction: la phase de sélection et d'activation des différents lymphocytes qui vont entrer en action que
- la régulation: au cours de laquelle les lymphocytes activés par l'antigène (coopération cellulaire) vont sécréter des lymphokines (interleukine-2, ...) qui vont agir sur les différentes cellules de la réponse immunitaire: lymphocytes T, B, polynucléaires, macrophages, cellules souches médullaires. Les lymphocytes T stimulés vont se différencier en:

* T4 facilitateurs qui, par l'intermédiaire de Il-2 et BCGF ("B cell growth factor") vont déclencher et amplifier la réponse immunitaire:

** à médiation humorale: provoquant la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (Ig),

** à médiation cellulaire: provoquant la stimulation des T8 cytotoxiques et tueurs.

* T8 suppresseurs qui, grâce à un produit de sécrétion, le SIRS ("Serum Immuno Response Suppressor"), vont contrôler la réponse immunitaire humorale et cellulaire en l'inhibant après l'élimination de l'antigène.

Les VIH, du fait de leur tropisme marqué pour les lymphocytes T4 et les macrophages, ont des effets multiples:

- Les macrophages ne peuvent plus détruire et éliminer les cellules infectées par les germes à développement intracellulaire.

- Les lymphocytes T8 cytotoxiques, non activés, ne peuvent plus détruire des cellules infectées par les virus ou des germes à développement endocellulaire.

- Les lymphocytes B, activés spécifiquement, ne sont plus capables d'engendrer des plasmocytes producteurs d'anticorps dirigés contre les antigènes nouveaux (non-self). Mais ceux qui en produisaient alternativement ne sont plus freinés et en produisent de manière excessive. De plus, il existe une activation polyclonale des lymphocytes B qui se traduit par une hypersecrétion globale d'Ig de type Ig G [4]. Ce dernier fait serait en rapport avec une atteinte, à un degré moindre, des lymphocytes T8 suppresseurs de sorte que le rapport T4/T8 s'inverse (phénomène non spécifique). En effet, d'autres circonstances telles que la mononucléose infectieuse, par une augmentation importante des lymphocytes T8, peuvent abaisser le rapport T4/T8.

Il se crée ainsi une immunodéficiences profonde laissant le champ libre à de nombreuses infections opportunistes.

Toutefois, pour que l'infection par un VIH aboutisse au SIDA, il semble nécessaire que des cofacteurs interviennent:

- La stimulation du système immunitaire par un antigène spécifique ou un mitogène qui entraînerait le "réveil" du virus dans les lymphocytes T4 contenant le provirus intégré et, par de là-même, la propagation de l'infection et la destruction d'une partie des T4 [56].

- La destruction des T4:

* soit directement par le VIH pendant la phase d'activation par interaction entre la molécule CD4 et le GP 41, entraînant la formation d'un trou dans la membrane au moment du bourgeonnement.

* soit indirectement par une réaction immunitaire spécifique (destruction des lymphocytes T4 non infectés), voire par un processus auto-immun.

- La multiplication du VIH dans des lymphocytes immatures de la moelle osseuse, empêchant de ce fait la régénération des cellules T4 détruites [47].

E. ÉVOLUTION CLINIQUE.

Après le contact et la pénétration du VIH dans l'organisme, il s'ensuit une série d'évolutions tant cliniques que biologiques qui ont amené le C.D.C. (Center Diseases Control, d'Atlanta) à distinguer quatre groupes cliniques chez le patient VIH-séropositif. Très succinctement, on distingue:

- Groupe I: primo-infection asymptomatique avec ou non

* un syndrome de mononucléose,

* des adénopathies.

- Groupe II: infection asymptomatique:

* II A: sans anomalies biologiques.

* II B: avec des anomalies biologiques: hématologiques (cytopénies, anémies), une hypergammaglobulinémie et une anergie cutanée.

- Groupe III: infection avec un syndrome lymphoadénopathique chronique avec des adénopathies palpables dans plus de deux aires extra-inguinales depuis plus de 3 mois.

* III A: sans anomalies biologiques.

* III B: avec des anomalies biologiques.

- Groupe IV: infection symptomatique avec:

* IV A: plusieurs signes dont une fièvre depuis plus de 3 mois, une perte de poids > à 10 % du poids corporel, une diarrhée depuis plus d'un mois. C'est le stade de l'ARC.

* IV B: présence de signes neurologiques.

** B 1: avec atteinte centrale (méningite, encéphalite, myélopathie) pouvant atteindre la démence.

** B 2: avec une atteinte périphérique.

* IV C: développement d'infections opportunistes.

** C 1: Parasitaires, mycosiques, bactériennes, virales.

** C 2: Autres infections dont la leucoplasie "chevelue" de la cavité buccale, le zona, des septicémies à Salmonelles récidivantes, la tuberculose, la candidose buccale, la nocardiose, ...

* IV D: des affections malignes telles que le sarcome de Kaposi, les lymphomes malins non hodgkiniens, le lymphome malin cérébral isolé, ...

* IV E: autres manifestations telles que les pneumopathies lymphoïdes interstitielles chroniques, des manifestations non classables par ailleurs.

D'autre part, on distingue 3 stades biologiques en fonction des nombres des lymphocytes totaux (N: 800-4000/mm³) et des CD4+.

- stade A: les lymphocytes totaux sont supérieurs à 2000/mm³
et les CD4+ sont supérieurs à 500/mm³.

- stade B: les lymphocytes sont compris entre 1000 et 2000/mm³
et les CD4+ entre 200 et 500/mm³.

- stade C: les lymphocytes sont inférieurs à 1000/mm³
et les CD4+ inférieurs à 200/mm³.

V - RÉPLICATIONS COMPARÉES DES VIRUS VHB ET VIH.

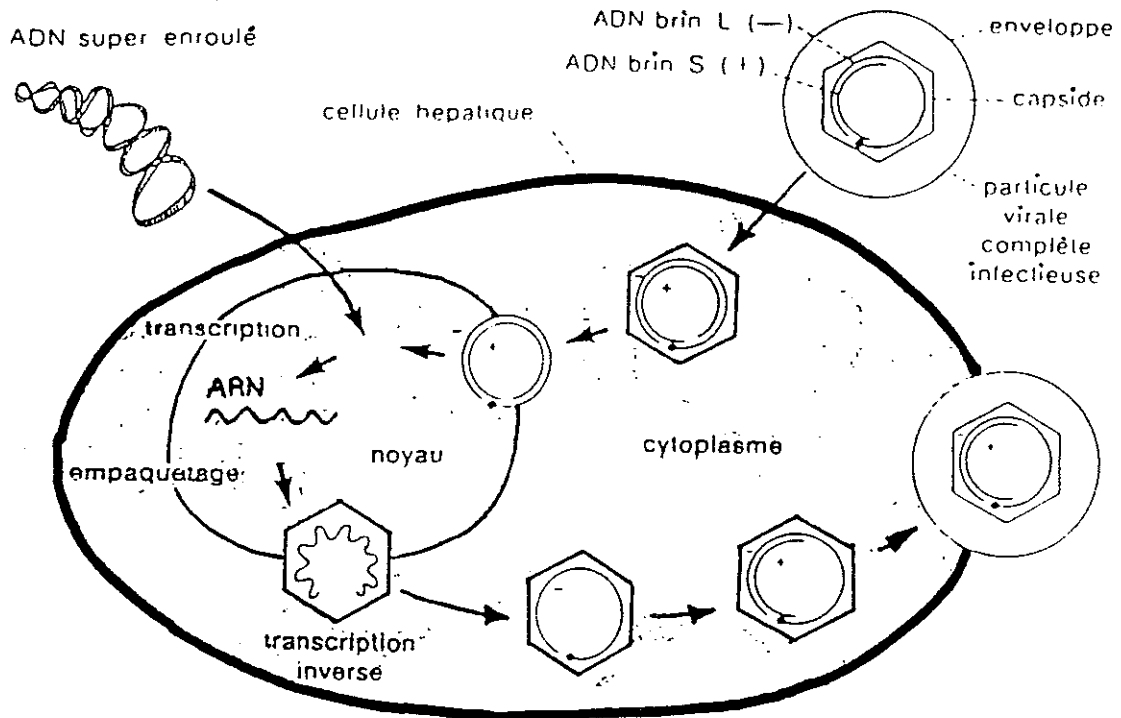
A. RÉPLICATION DU VHB (fig. 29).

On distingue deux phases dans le cycle de l'infection.

1. Phase initiale de la réplication.

Les virions vont se multiplier dans l'hépatocyte avec libération en excès dans le sérum des Ag HBs et HBe. Le sujet est alors très contaminant.

- a) Le virus est capté par l'hépatocyte.
- b) Il y a pénétration du virus entier puis l'ADN, libéré de ses enveloppes, gagne le noyau.
- c) La transcription s'effectue à partir du DNA viral pour donner de nombreuses molécules d'ARN (prégénome de 3.500 nucléotides) sous l'action d'une ARN polymérase cellulaire qui permet aussi la synthèse d'ARN messenger de 2.100 nucléotides.
- d) Synthèse de toutes les protéines virales.
- e) Assemblage dans le noyau des protéines de la capsid qui vont se rassembler autour du prégénome et d'une ARN polymérase virale. Le tout est transporté dans le cytoplasme de l'hépatocyte-hôte.
- f) Transcription inverse du prégénome en un premier DNA simple brin sous l'action de la DNA polymérase virale qui fonctionne comme une transcriptase inverse des rétrovirus.
- g) Enveloppement de la capsid et de l'ADN avant ou au moment de leur excrétion hors de l'hépatocyte. Ceci va interrompre l'ADN polymérase qui aura commencé de recopier le deuxième brin d'ADN à partir du brin long de 3.200 nucléotides, entraînant un génome du VHB formé d'un brin long (L) et d'un brin court (S) de longueur variable.
- h) Excrétion du virion néoformé hors de la cellule hépatique. S'il infecte un nouveau hépatocyte, le cycle pourra recommencer.



Le cycle de réplication du virus de l'hépatite B, qui est un virus à ADN, est original, puisqu'il comprend une forme intermédiaire de réplication sous forme d'une molécule d'ARN (Les autres virus à ADN se répliquent directement sous forme d'ADN). Le virus complet, muni de son enveloppe, de sa capsid et de ses deux brins d'ADN, l'un L, l'autre S, est capté par une cellule hépatique. L'ADN va gagner ensuite le noyau où il est recopié (transcrit) en une molécule d'ARN, appelé "prégénome". Ce prégénome constitue aussi l'un des messagers participant à la synthèse des protéines virales. Ensuite, les protéines de la capsid se rassemblent autour du prégénome, et l'ensemble passe dans le cytoplasme, tandis que l'ARN polymérase (P) du virus commence à recopier (par transcription inverse) le prégénome en un premier brin d'ADN. Puis l'ensemble "capsid plus ADN" est enveloppé par les protéines de l'enveloppe, interrompant le travail de l'ADN polymérase, en train de commencer à recopier le second brin d'ADN (c'est ce qui explique qu'il y ait un brin long d'ADN (ou brin L), et un brin court (ou brin S). La particule virale complète est alors expulsée de la cellule.

Figure 29.
Cycle de réplication du virus de l'hépatite B [66].

2. Phase d'intégration du DNA viral (provirus).

Le DNA du VHB s'intègre à celui de la cellule hépatique et forme un provirus. L'hépatocyte est alors capable de synthétiser et de sécréter l'Ag HBs. A ce stade, il n'y a pas de lésions hépatiques et le sérum n'est plus infectieux. Mais l'Ag HBs persiste et seule la sérologie virale HBc permet de différencier les deux phases de réplication.

B. RÉPLICATION DES RÉTROVIRUS (VIH-1 ET VIH-2).

On distingue plusieurs étapes:

- a) Fixation et ancrage du virus sur les récepteurs cellulaires (CD4, ...) grâce aux GP 120. La GP 41 joue un rôle essentiel dans la fusion entre le virus et la cellule hôte.

- b) Pénétration du virus dans la cellule hôte par fusion enveloppe-membrane et éjection du core dans le cytoplasme cellulaire.

- c) Cycle de réplication du virus dans la cellule hôte (fig. 30); très schématiquement, il y a:

* Décapsidation et libération de l'ARN et de la transcriptase inverse dans le cytoplasme de la cellule hôte.

* Grâce aux fonctions ADN-polymérase ARN-dépendante, puis RNase-H de la transcriptase inverse, l'ARN viral est copié en ADN double-brin (ADNc).

* Migration du DNA double brin dans le noyau de la cellule hôte où il va s'intégrer au génome cellulaire donnant ainsi un provirus intégré et ceci grâce aux LTR (Long Terminal Repeat) des extrémités 3' et 5' de l'ADNc et aux intégrases ou endonucléases virales. Le provirus va se répliquer à chaque division cellulaire; l'ADN intégré peut rester latent pendant des mois ou des années.

* Mais il peut s'engager dans le cycle reproductif sous l'effet de plusieurs facteurs déclenchants:

** produits des gènes régulateurs: tat, tax (transactivateurs).

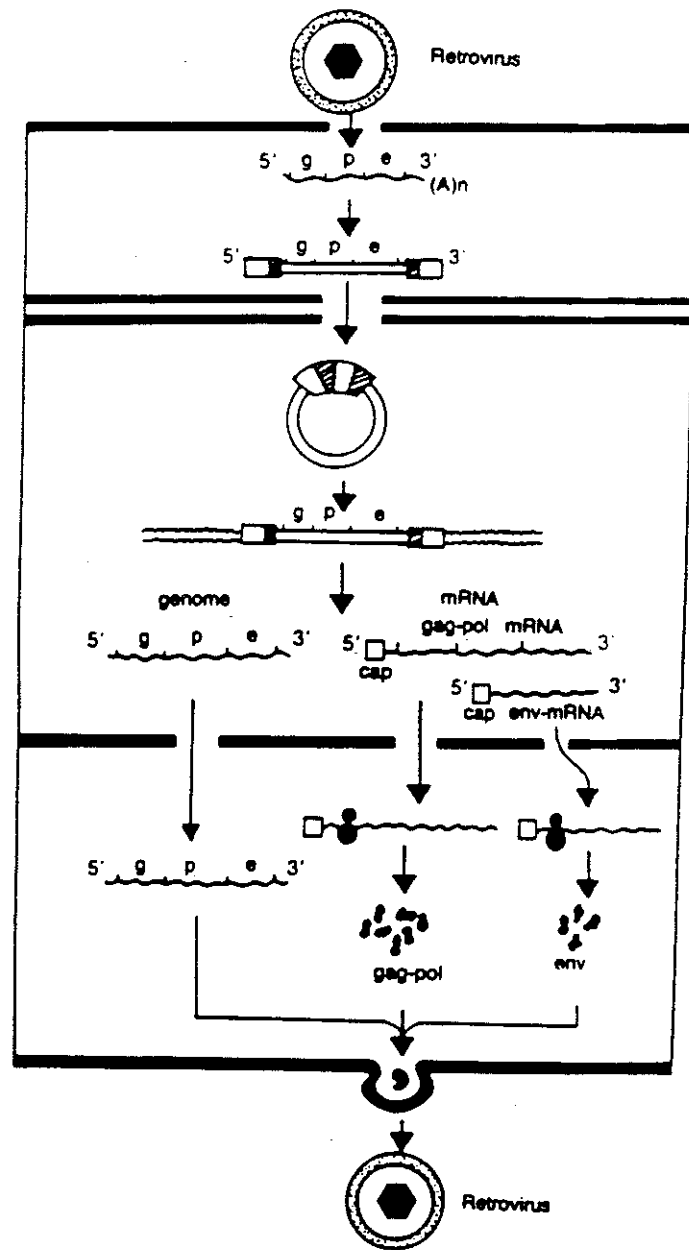


Figure 30.
Cycle d'intégration-réplication des rétrovirus [17].

** des virus: CMV, VHB (grâce à sa protéine X), EBV, VIH-1 [21].

** ou levée de l'inhibition de la réplication (liée à la protéine nef).

L'ADN proviral intégré est alors transcrit en ARN (génomiques et subgénomiques) grâce à une RNA polymérase. Ces ARN passent dans le cytoplasme et servent d'ARNm (acide ribonucléique messager) pour la synthèse des polyprotéines précurseurs des protéines du core et d'enveloppe. Les protéines précurseurs seront clivées sous l'action d'une protéase virale en protéines de structure dont certaines donneront, après glycosylation, les différentes glycoprotéines virales.

Les protéines et l'ARN génomique sont alors assemblés en une structure sphérique contenant deux brins d'ARN. Les virions s'enveloppent à la sortie de la cellule aux endroits où la membrane cellulaire est hérissée de spicules viraux. Les particules complètes sont libérées après bourgeonnement. Elles peuvent infecter de nouvelles cellules et accélérer ainsi la dissémination. Mais l'effet cytopathogène des VIH varie en fonction des souches et des systèmes cellulaires.

C. COMPARAISON DES RÉPLICATIONS DES VIH ET DU VHB (fig. 31).

1. Le cycle de réplication des hépaDNAvirus est l'image en miroir de celui des rétrovirus car:

- a) les hépaDNAvirus ont un génome constitué d'ADN. L'intermédiaire de réplication est un ARN et la transcriptase inverse permet de redonner un génome d'ADN.

- b) Les rétrovirus ont un génome fait d'ARN. L'intermédiaire de réplication est un ADN proviral à partir duquel sera synthétisé un nouveau génome à ARN grâce à la transcriptase inverse.

2. Plusieurs analogies existent dans l'organisation des génomes des deux types de virus:

- a) Les gènes des rétrovirus: GAG, POL et ENV ont des fonctions proches des 3 gènes des hépaDNAvirus C, P, S.

* GAG et C codent pour des protéines internes associées au génome viral.

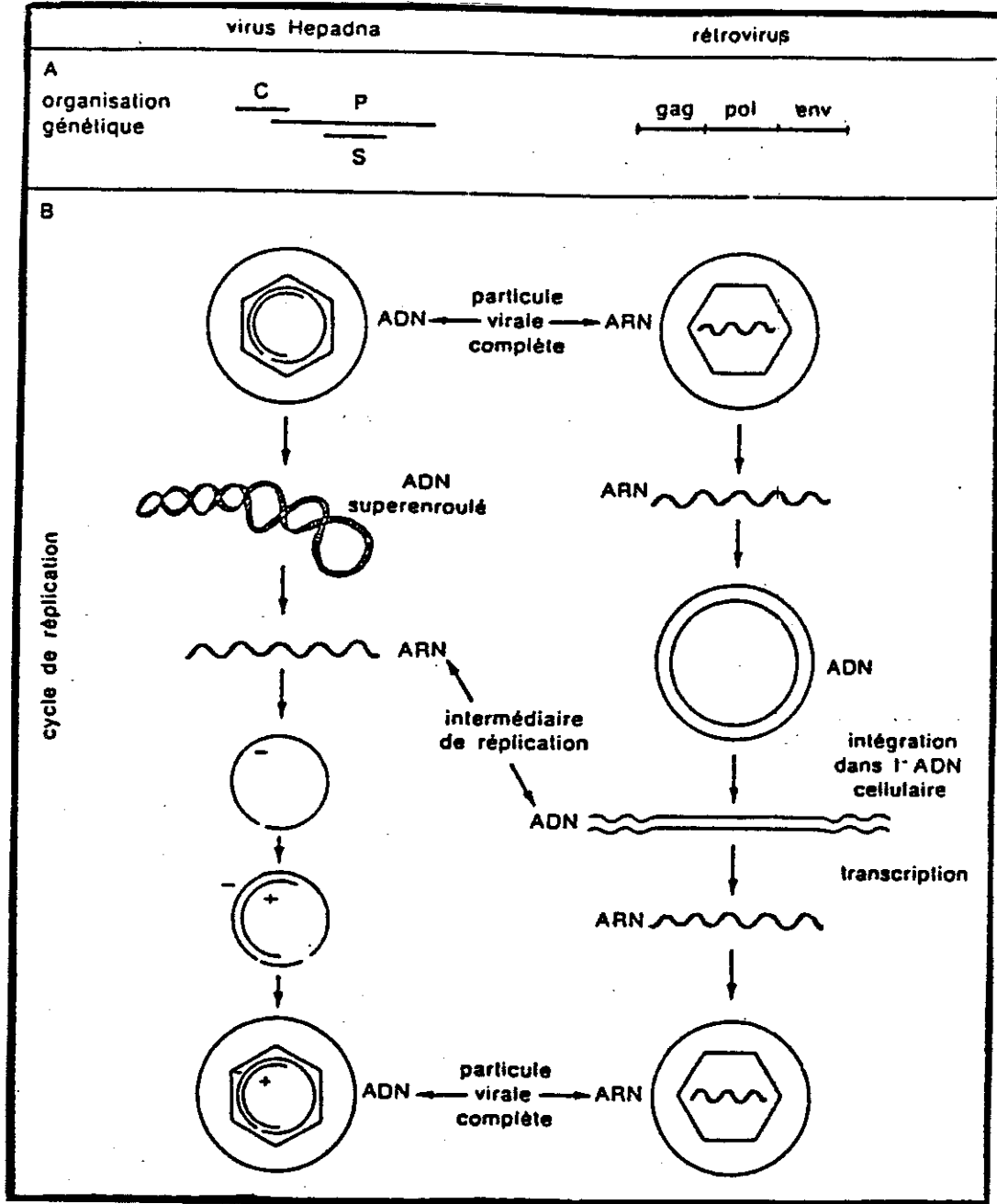


Figure 31.
 Comparaison des réplifications des HepaDNAvirus et des rétrovirus [66].

* POL et P codent respectivement pour une TRANSCRIPTASE INVERSE et une DNA polymérase qui a une fonction de transcriptase inverse.

* ENV et S codent pour des protéines d'enveloppe.

- b) Les rétrovirus ont une fonction cancérogène et les hépaDNAvirus un rôle dans la genèse du cancer du foie.

3. Les rétrovirus et les hépaDNAvirus sont doués d'une forte aptitude à la mutation:

Les VIH peuvent présenter des variations d'une zone géographique à une autre, et d'un individu à un autre. Chez un même individu, ils peuvent présenter des variations en fonction du temps et même d'un organe à l'autre. Et ceci à cause de l'existence d'une zone hypervariable de la région ENV et de l'infidélité de la transcriptase réverse (TR).

Quant au VHB, il présente des variations de l'Ag HBs au niveau de déterminants mineurs y, d, w, r qui diffèrent d'une région géographique à l'autre. Ces derniers s'excluent mutuellement et sont de véritables marqueurs géographiques. Par ailleurs, chez le sujet atteint d'une hépatite B chronique, le VHB présente des mutations ponctuelles au niveau du gène C du core, à la phase précoce de déficit des fonctions hépatiques; et ces mutations adaptatives concentrées dans les phases de fréquentes exacerbations seraient une réponse immunologique qui vise à éliminer les VHB mutants [70].

INTERRELATIONS ENTRE LES VIRUS DES HÉPATITES ET LES VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE.

I. - ÉPIDÉMIOLOGIE DU VHB.

A. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE (fig. 32).

La prévalence du portage de l'Ag HBs varie énormément suivant les zones géographiques et les différentes populations à l'intérieur d'un même pays. Les facteurs de risque sont en effet très variés; ils sont individuels, socio-économiques, liés à l'environnement.

L'existence d'un réservoir humain considérable -surtout les porteurs chroniques d'Ag HBs- et la survie possible du virus dans le milieu extérieur expliquent l'épidémiologie du VHB.

On estime à plus de 300 millions le nombre de porteurs chroniques dans le monde. Mais il existe une très grande disparité de la prévalence selon les pays.

Le VHB existe à l'état endémique en Afrique et en Asie où la promiscuité et le manque d'hygiène assurent la dissémination intra-familiale du virus. Une étude effectuée à Limoges prouve que l'infection par ce virus varie selon les origines géographiques (tableaux X et XI) [53].

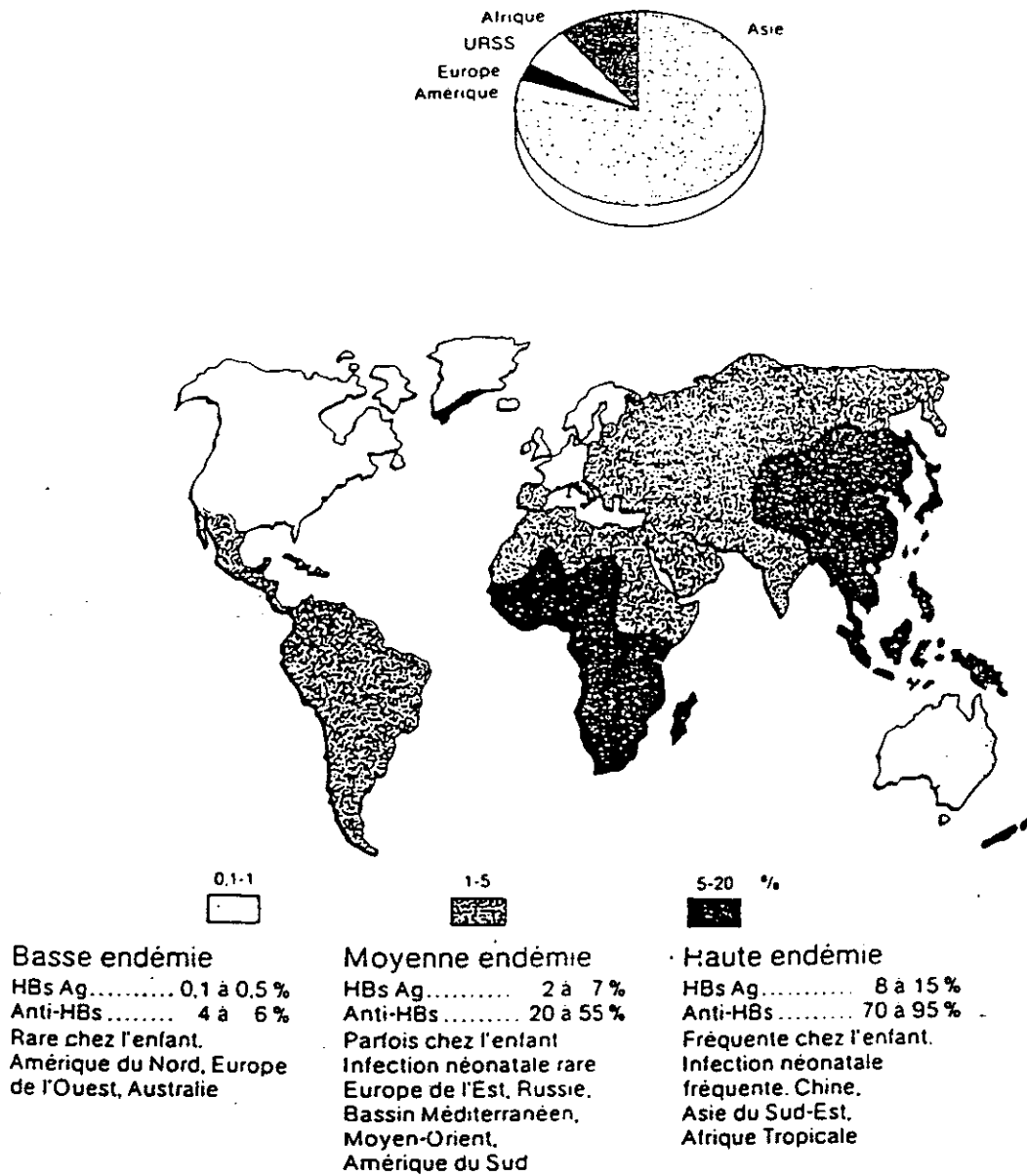


Figure 32.
Répartition géographique de l'infection par le virus de l'hépatite B [30].

Origine géographique	Nombre de femmes (%)	Nombre de femmes Ag HBs + (%)	Prévalence de l'Ag HBs (%)
Françaises	8.364 (87,4 %)	21 (40 %)	0,25
- Métropole	8.322 (87 %)	20	0,24
- DOM-TOM	42 (0,4 %)	1	2,38
Immigrées	1206 (12,6 %)	31 (60 %)	2,57
- Pourtour méditerranéen, Portugal	644 (6,7 %)	10	1,55
- Sud-est asiatique, Océan Indien	274 (2,9 %)	16	5,84
- Afrique Noire	87 (0,9 %)	5	5,75
- Autres	201 (2,1 %)	0	
Total	9.570	52	0,54

Tableau X.
Prévalence de l'Ag HBs chez les femmes enceintes en fonction de l'origine géographique [53].

Population étudiée	1984	1985	1986	1987	1988	cumulée
Dons du sang						
Hommes	6/18.754 (0,03 %)	4/19.076 (0,02 %)	11/12.045 (0,09 %)	10/13.530 (0,07 %)	8/9.364 (0,08 %)	39/72 769 (0,05 %)
Femmes	4/15.073 (0,03 %)	3/15.051 (0,02 %)	4/9.855 (0,04 %)	2/12.094 (0,04 %)	2/7.976 (0,02 %)	18/60 049 (0,03 %)
Femmes enceintes	14/1.745 (0,80 %)	8/1.615 (0,49 %)	10/2.046 (0,49 %)	9/2.148 (0,42 %)	11/ 2.016 (0,54 %)	52/9.570 (0,54 %)

Tableau XI.
Prévalence de l'Ag HBs chez les donneurs de sang et chez les femmes enceintes par année [53].

B. *MODES DE TRANSMISSION.*

par voie sexuelle, sanguine ou verticale.

II. - ÉPIDÉMIOLOGIE DU VHC.

A. *RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.*

Il existe des variations selon les zones géographiques, les facteurs de risque et les pathologies. Il existe des zones de:

- basse prévalence (< 0,5 %): Europe du Nord, Canada et Australie.
- prévalence élevée (> 1 %): Europe du Sud et de l'Est, Japon, Afrique.
- prévalence intermédiaire: France, Hollande, Grande-Bretagne, Allemagne et U.S.A.

En France, la prévalence chez les donneurs de sang est d'environ 0,85 %; cette prévalence varie avec l'origine géographique des sujets: à Limoges chez les femmes enceintes, on note une séroprévalence:

- * très faible chez les autochtones,
- * 1,9 % chez les Maghrébines,
- * 4,8 % chez les femmes d'Afrique Noire,
- * 1,8 % chez celles d'Asie du Sud-Est.

De plus, la séroprévalence croît du Nord au Sud de la France.

Quant à la séroprévalence en fonction des groupes à risque, on note en Europe:

- * 70 % de VHC+ chez les toxicomanes par voie veineuse et les hémophiles,
- * 30 % chez les thalassémiques,
- * 15 % chez les dialysés,
- * contre seulement 3 % chez les homosexuels.

Suivant les pathologies, les sérologies VHC+ représentent 60-80 % des hépatites chroniques post-transfusionnelles et 60 % des hépatites sporadiques. Et ces données ne sont que provisoires car dans les hépatomes, l'ARN-VHC est retrouvé avec une prévalence somme toute faible. C'est pour cela qu'une corrélation anti-VHC/ARN viral s'impose [16].

B. *MODES DE TRANSMISSION.*

La voie sanguine est le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C. Les transmissions sexuelle ou verticale sont aussi possibles mais faibles.

III. - ÉPIDÉMIOLOGIE DU VHD.

A. *RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.*

Dans certaines régions -Afrique sub-saharienne, Sud de l'Italie, Bassin méditerranéen, Europe de l'Est, Amérique latine-, le VHD est endémique (fig. 33).

B. *MODES DE TRANSMISSION.*

La transmission se fait par des contacts intimes, sexuels ou familiaux.

Le virus connaît une progression foudroyante dans les régions de l'Europe du Nord et de l'Ouest et aux U.S.A., surtout dans les populations de toxicomanes par voie veineuse et des hémophiles. Par contre, en Asie (Sud-Est et Chine) très touchée par le VHB, le VHD est rare.

C. *RÉSERVOIRS DU VIRUS.*

Ces modes de transmission expliquent le fait que les toxicomanes par voie veineuse et les hémophiles sont les plus exposés au VHD. Toutefois les homosexuels et les hémodialysés ne sont plus épargnés et les autres groupes à risque ne sont plus à l'abri pour longtemps.

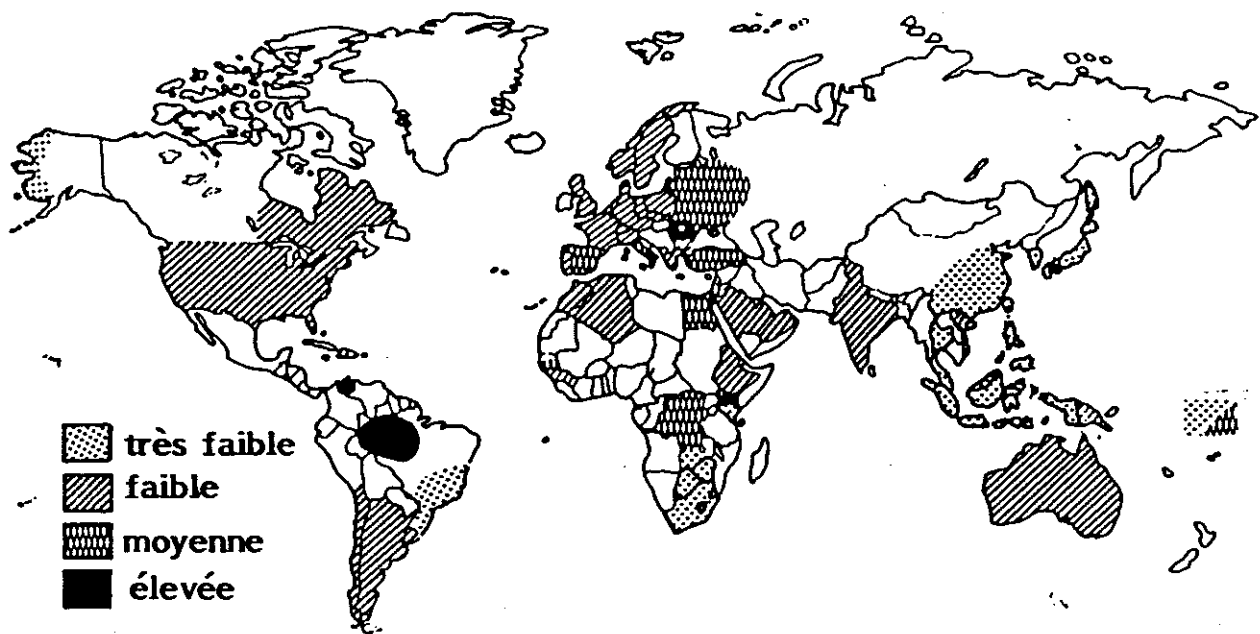


Figure 33.
Répartition mondiale du virus delta [18].

IV. - ÉPIDÉMIOLOGIE DES VIH.

A. *DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ACTUELLES.*

L'épidémie sidéenne est galopante depuis l'apparition de l'infection par les VIH. D'après les chiffres fournis par l'Organisation Mondiale de la Santé, au 22 décembre 1992, il y avait 611.589 cas de SIDA avérés déclarés dans le monde [71]. Mais ce chiffre est en deçà de la réalité car tous les états ne s'empressent pas pour livrer les secrets de leurs hôpitaux ...

En France, à la même date, il y avait 21.487 cas de SIDA, soit 7,1 % de la population des séropositifs. Au Bénin, il y avait 247 cas de SIDA, soit 2,3 % des séropositifs.

La quasi-totalité des pays du globe est touchée par les VIH. Mais les pays sous-développés paient un très lourd tribut à la maladie. Au 31 décembre 1992, il y avait selon l'O.M.S.:

- * En Afrique: 209.805 cas de SIDA,
- * En Amérique, 313.083 cas de SIDA,
- * En Europe, 81.091 cas de SIDA.

Si dans les pays industrialisés, la notion de groupe à risque, qui s'estompe, existe, elle est inconnue dans les pays sous-développés sauf dans le cas des prostituées (tableau XII).

B. *MODES DE TRANSMISSION.*

Ils sont multiples; la transmission peut être:

- a) horizontale:

* par le sang et ses dérivés, la toxicomanie par voie veineuse. En France, 30 % des toxicomanes par voie veineuse sont séropositifs.

* par le sexe chez les hétérosexuels et les homosexuels.

- b) verticale de la mère à l'enfant.

Elle peut être transplacentaire, périnatale ou due à l'allaitement. En France et aux U.S.A., environ 20 % des enfants nés de mères séropositives sont infectés. La transmission

Facteurs de risque	EUROPE 31 mars 1989	ÉTATS-UNIS 31 mai 1989
Homosexuels masculins (1)	51,3 %	61,1 %
Drogés I.V. (2)	27,5 %	20,4 %
1 + 2	2,2 %	7,1 %
Hémophiles	3,3 %	1 %
Transfusés	3,5 %	2,5 %
Hétérosexuels	7,7 %	4,5 %
Inconnus	4,5 %	3,4 %

Tableau XII.
Répartition des cas de SIDA adultes en fonction des groupes à risque
(Europe-États-Unis) [2].

mère-enfant du VIH-1 est de l'ordre de 20 % dans les pays développés et serait de 30 à 40 % en Afrique tandis que celle du VIH-2 est quasi-nulle [19].

V. - ÉPIDÉMIOLOGIES COMPARÉES DES VHB, VHC, VHD ET VIH.

A. *LES VIRUS VHB, VHD ET VIH.*

1. Modes de transmission.

Ils sont identiques pour les virus VHB/VHD et VIH; ce sont essentiellement les voies sexuelles et sanguines, mais aussi la transmission mère-enfant. Ces virus possèdent, de ce fait, les mêmes groupes à risques:

- Les homosexuels et les toxicomanes par voie veineuse.
- puis les hémophiles et les polytransfusés maintenant à un degré moindre. Les sujets contacts des deux principaux groupes à risque sont aussi exposés.

La voie hétérosexuelle de transmission est en très nette augmentation.

Le personnel médical est aussi exposé à la contamination par ces trois virus.

2. Les réservoirs des virus.

Pour les virus VHB et VIH, les réservoirs sont essentiellement humains, à savoir:

- Pour le VHB, les porteurs asymptomatiques ou chroniques. La transmission du virus se fait à partir du sang, du sperme, des sécrétions vaginales, de la salive ou de la sueur.
- Pour le VIH, les porteurs asymptomatiques et les sujets malades. Le virus se transmet à partir du sang, du sperme et des sécrétions vaginales.

3. Conséquences.

Les conséquences de cette similitude de transmission sont l'association des marqueurs des virus VHB, VHD et VIH dans les groupes à risque pris ensemble ou séparément, ainsi que dans le milieu carcéral. Le cas africain est à prendre à part.

a). *Dans l'ensemble des groupes à risque.*

Plus de 80 % des sujets sidéens ont ou ont eu une infection à VHB [35]. Dans la plupart des cas, plus de 90 % des sujets VIH-1 positifs ont au moins un marqueur d'infection par le VHB [50].

Dans une étude réalisée par DARNIS à la Clinique d'Hépatogastro-Entérologie de Saint-Antoine, sur 60 patients ayant au moins un marqueur VHB-positif (Ag HBs, Ag HBe, DNA-VHB), un fort pourcentage avait une sérologie VIH-positif. Parmi les sujets VIH-positifs, il y avait 85 % de toxicomanes par voie intraveineuse, 60 % d'homosexuels alors que les patients n'appartenant à aucun des groupes à risque étaient tous VIH-négatifs [14].

Dans plusieurs autres études menées dans différents pays, une situation similaire a été notée:

- Pour BRANDAO-MELLO et coll. (Brésil), 80 % de sujets appartenant à des groupes à risque (hémophiles et homosexuels masculins) ont des marqueurs sériques du VHB, avec des hépatites chroniques -actives, persistantes- et des cirrhoses très fréquentes [2].

- Pour FAY et coll., les résultats notés dans les groupes à risque (toxicomanes par voie intraveineuse et homosexuels) sont semblables en Argentine. On y note une infection à VHB 5 à 8 fois plus élevée que dans la population générale et une forte prévalence des infections à VIH. Chez les sujets à risque, séropositifs, le portage chronique de l'Ag HBs paraît plus fréquent chez les toxicomanes que chez les homosexuels [28].

- Pour FAINBOIM et coll. (Argentine), une étude réalisée sur 96 patients VIH-positifs -72 toxicomanes par voie intraveineuse, 17 homosexuels, 6 partenaires sexuels des sujets VIH-positifs, 1 hémophile- montre que 72 % des patients avaient au moins un marqueur sérique du VHB, 28 % avaient des Ac anti-HBc positifs isolés, 5 % avaient des Ac anti- δ et 14 % des patients Ag HBs+ avaient des Ac anti- δ [27].

Des études menées à Limoges, les résultats obtenus sont proches de ceux notés dans la littérature. D'après une étude menée par AUDOUIN [2]:

- sur 222 patients VIH-positifs,

- * 73,9 % des patients (164/222) avaient au moins un marqueur sérique du VHB.

* 13,5 % des patients (30/222) étaient Ag HBs positifs.

* 61,3 % des patients (136/222) étaient anti-HBs positifs.

et parmi les 164 patients VHB-positifs, 19,5 % des patients (32/164) avaient un marqueur δ .

Pendant le même temps,

- sur 1.432 sujets appartenant au personnel hospitalier du C.H.R.U de Limoges,

* aucun sérum n'était VIH-positif.

* 7,68 % (116/1.432) avaient au moins un marqueur du VHB,

* 0,21 % (3/1.432) étaient Ag HBs positifs.

* 7,68 % (110/1.432) étaient anti-HBc positifs.

Dans une autre étude menée par YELSCH [72] chez 205 patients VIH+ et 1.432 sujets VIH-, les résultats obtenus sont les suivants:

- 71,7 % des patients VIH+ versus 7,1 % des patients VIH- possèdent au moins un marqueur du VHB.

- 9,8 % des VIH+ versus 0,21 % des VIH- sont Ag HBs positifs.

- 60,5 % des VIH+ contre 7,68 % des VIH- sont Ac anti-HBc positifs.

b). *Chez les toxicomanes.*

C'est le plus grand groupe à risque pour les virus VHB, VHD et VIH.

Il est caractérisé par une très forte prévalence de ces 3 virus:

VHB: ≥ 90 %,

VHD: de 27 à 79 % chez les sujets Ag HBs+ et de 3 à 61 % chez les sujets Ag HBs négatifs et possédant un marqueur VHB,

VIH: 30-70 % des toxicomanes par voie veineuse [10]; sauf à Taïwan [12].

Une étude réalisée par CHUNG et coll. a porté sur 390 toxicomanes par voie veineuse (de l'Institut de Désintoxication Narcotique de Kaohsiung, Taïwan). Elle montre que parmi ces toxicomanes, 99,2 % étaient infectés par le VHB dont 22,1 % étaient Ag HBs positifs

contre respectivement 88,5 et 22,3 % dans la population générale. 77,8 % versus 3,4 % avaient l'Ac anti-VHD ($p < 0,0001$) mais aucun des toxicomanes taiwanais de cette étude n'avait été testé positif pour le VIH. Les facteurs de risques invoqués étaient la transfusion sanguine, le tatouage (66,4 % des hommes et 26,1 % des femmes) [12].

En Italie, MONNO et coll. ont étudié la répllication des virus VHB et VHD chez 48 toxicomanes VIH-positifs porteurs chroniques d'Ag HBs et 22 sujets VIH-négatifs. Parmi ces patients, 84,2 % étaient des toxicomanes par voie veineuse, 7,1 % étaient des homosexuels masculins et 8,5 % étaient des partenaires sexuels de sujets VIH-positifs.

Les résultats obtenus sont les suivants: 62,8 % des sujets Ag HBs+ (44/70) étaient VIH-positifs.

Parmi ces sujets étudiés, le DNA-VHB est plus fréquemment détecté chez les sujets VIH-négatifs que chez les sujets VIH-positifs (50 % versus 35 %) (tableau XIII) [46].

De nombreuses autres études de la séroprévalence des virus VHB, VHD et VIH chez les toxicomanes par voie veineuse ont été effectuées dans différents pays:

- Sur 82 sérums testés par LAKE-BAKAAR et coll. aux U.S.A. (35 SIDA, 30 VIH-positifs et 17 VIH-négatifs), 17 patients étaient Ac anti- δ +, 6 patients étaient Ag HBs+ (dont 4 sujets VIH+ et 2 VIH-). Il n'y avait pas de sidéen [41].

- Une étude a été réalisée par KOBLIN et coll. chez les toxicomanes par voie veineuse et chez leurs sujets contacts ainsi que dans la population générale sans un comportement à risque particulier. Les résultats montrent que 18 % des toxicomanes sont VIH-positifs vs 7 % dans la population des sujets contacts. Huit pour cent des deux groupes sont Ag HBs positifs [40].

Les résultats de ces différentes études prouvent que la transmission du VHB est beaucoup plus facile que celle du VIH [10].

Par ailleurs, les séroprévalences des virus VHB, VHD et VIH sont très élevées parmi les toxicomanes. On explique ceci par l'utilisation de seringues collectives et les échanges de seringues et ce risque est augmenté par le nombre de partenaires sexuels.

Marqueurs		Anti-VIH-positifs (%)	Anti-VIH-négatifs (%)	P
VHB	Ag HBe+	35,4 %	45,4 %	NS
	Anti-HBc+	50 %	50 %	
	DNA-VHB	35,4 %	50 %	
VHD	Anti-VHD	52 %	45,4 %	NS
	Ig M-anti VHD	36 %	80 %	< 0,02
VHB et VHD actif		8,5 %	9 %	NS

Tableau XIII.
Marqueurs du VHB et VHD chez les patients VIH-positifs et VIH-négatifs [46].

- Dans une étude réalisée à New-York par NOVICK et coll. (U.S.A.) [48], les auteurs montrent que 67 % des toxicomanes Ag HBs positifs possédaient un Ac anti- δ et que 58 % de ces mêmes toxicomanes étaient VIH-positifs.

- Dans une autre étude new-yorkaise menée par BROWN et coll. [9], les résultats obtenus ont montré que parmi les toxicomanes, 54 % étaient VIH-positifs et 86 % avaient au moins un marqueur du VHB.

- FERRAZI et coll. (Italie) [29] ont étudié la séroprévalence du VHB chez 143 sujets VIH-positifs. D'après les résultats obtenus:

* 11,2 % (soit 16/143) étaient anti-HBc positifs isolés.

* 9,1 % (soit 13/143) étaient Ag HBs+ et Ag HBe+ tout en souffrant d'une hépatite chronique active. Parmi eux, 61,5 % (8/13) possédaient des Ac anti- δ et 15,4 % (2/13) avaient des Ac anti- δ en souffrant d'une hépatite B aiguë.

* 11,8 % (soit 17/143) étaient ADN-VHB positifs avec trois patients qui n'avaient aucun marqueur VHB alors que 13 avaient des Ac anti-HBs et un patient avait une hépatite B chronique active.

Outre les fortes séroprévalences des virus VHB, VHD et VIH chez les toxicomanes par voie intraveineuse, il est à noter la fréquence élevée d'Ac anti- δ chez les sujets VIH-positifs/Ag HBs positifs. Et la présence des Ac anti- δ s'accompagne de lésions histologiques hépatiques sévères à type d'hépatite chronique active ou cirrhose, quel que soit le statut VIH du sujet. Par ailleurs, les taux sériques des transaminases sont toujours élevés. Un fait particulier chez les toxicomanes, l'anti- δ peut être présent en l'absence de l'Ag HBs.

c). *Chez les homosexuels.*

La situation, dans ce groupe à risque, ressemble à celle du précédent. En effet, les co-infections VHB et VIH, et VHD à un degré moindre, sont très fréquentes. La transmission du virus par la voie sexuelle est augmentée par la multiplicité des partenaires, l'utilisation de la drogue par voie intraveineuse.

ESKILD et coll. (Norvège) [22] ont mené entre 1983 et 1985 une étude portant sur 876 homosexuels masculins venus consulter dans une clinique spécialisée pour les homose-

xuels à Oslo. Quatre-vingt patients dépistés VIH-positifs (9,1 %) furent suivis dès la découverte de leur séropositivité. Les résultats obtenus furent les suivants:

- 62 % des sujets VIH-positifs (48/80) possédaient des Ac anti-HBc. Parmi eux, 10,4 % (soit 5/48) avaient des anti-HBc isolés alors que 8,3 % (4/48) avaient des anti-HBc associés à l'Ag HBs et que 81,3 % (39/48) possédaient des anti-HBc et des anti-HBs.
- Parmi ces sujets anti-HBc positifs, 42 % (soit 20/48) développèrent le SIDA durant l'étude contre 20 % parmi les patients anti-HBc négatifs (6/30).
- L'évolution rapide vers le SIDA est associée à une fréquence élevée de pénétration anale.

D'après FAVRE et coll. [27], 10 % des sujets VIH-positifs seraient des porteurs chroniques de l'Ag HBs.

HART et coll. (Angleterre) ont étudié 580 homosexuels masculins recrutés dans les lieux communautaires (bars, clubs, organisations des homosexuels) et dans les cliniques spécialisées dans les maladies génito-urinaires des différentes grandes villes de l'Angleterre (Londres, Manchester, Midlands et Bristol) entre 1991 et 1992. D'après les résultats obtenus:

- 16,2 % des sujets (94/580) étaient VIH-positifs. Parmi eux, 6,2 % étaient âgés de moins de 25 ans alors que 19,5 % avaient plus de 26 ans. 21,1 % des sujets VIH-positifs habitaient Londres vs 10,5 % hors de la capitale britannique.
- 16,5 % des sujets (94/568) possédaient des Ac anti-HBc. Parmi eux, 6,9 % avaient moins de 25 ans contre 19,7 % dans la tranche d'âge de 26 ans et plus. 19,8 % de ces sujets étaient londoniens vs 12,8 % qui habitaient hors de Londres.

Par ailleurs, les auteurs notent un accroissement des MST parmi les homosexuels anglais [37].

D'après une étude réalisée par SOLOMON et coll. [62] dans quatre grandes métropoles américaines entre avril 1984 et avril 1985 et portant sur 4.567 homosexuels masculins, 6,5 % des sujets étaient Ag HBs+. Parmi ceux-ci, 7,7 % avaient des Ac anti- δ et 95,7 % des porteurs d'Ac anti- δ étaient VIH-positifs contre 60 % de sujets n'ayant pas d'Ac anti- δ .

Dans une autre série, SOLOMON et coll. [63] ont étudié l'association de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc du VHB avec l'acquisition et l'apparition des manifestations du VIH-1 chez les 4.136 homosexuels masculins non sidéens selon les critères du C.D.C. d'Atlanta et recrutés entre avril 1984 et avril 1985. Les résultats obtenus furent les suivants:

- 52,1 % des sujets Ag HBs+ et anti-HBc+/- (282/4.136) étaient VIH-1-positifs.
- 48,3 % (soit 2.544/4.136) avaient des anti-HBc isolés avec le VIH-1.
- 15 % (1.310/4.136) n'avaient aucun marqueur du VHB mais étaient VIH-positifs.

Après 24 mois de suivi, la séroconversion pour le VIH-1 était de:

- 7,6 % chez les sujets Ag HBs+ et anti-HBc positifs ou négatifs.
- 10,4 % chez les sujets anti-HBc positifs isolés.
- 4,7 % chez les sujets sans marqueurs du VHB.

Ces résultats prouvent que les co-infections VHB/VIH sont fréquentes chez les homosexuels mais que le VHD est plus fréquent dans ce groupe à risque que dans celui des toxicomanes. Ces infections multiples touchent surtout les sujets ayant autour de la trentaine.

d). *Dans la population carcérale.*

La prison est un milieu particulier où sont réunis plusieurs facteurs favorables à la propagation des VHB, VHC, VHD et VIH: la promiscuité, la toxicomanie par voie veineuse et l'homosexualité même inavouée.

D'après BEYLOT et coll. (France), dans la population carcérale européenne, le taux de séropositivité pour le VIH était de 12 % en 1988. Elle a évolué depuis vu la progression fulgurante de l'épidémie du VIH.

En France où la population de toxicomanes est évaluée à 80.000-120.000 sujets dont 65 % par voie intraveineuse, les prisons hébergent environ 8.000 toxicomanes par voie veineuse dont 54-61 % sont VIH-positifs et plus de 90 % sont porteurs des Ac anti-HBc.

Le pourcentage de SIDA est sous-estimé dans cette population où, par ailleurs, le portage du VHB est souvent asymptomatique mais avec de nombreux cas d'hépatite chronique avec prédominance de la réplication virale [6].

Dans une étude réalisée par ESPINOZA et coll. (France) et portant sur 113 toxicomanes par voie intraveineuse (dont 12 % d'homosexuels ou de bisexuels et 11 % d'alcooliques) de sexe masculin, incarcérés au Centre Pénitentiaire de Fresnes, il a été noté que:

- 61 % sujets (69/113) étaient VIH-positifs. Parmi eux:

* 11,6 % (8/69) étaient Ag HBs positifs.

* 10,1 % (7/69) étaient anti-HBc positifs isolés.

* 23,2 % (16/69) étaient anti- δ positifs.

* 43 % (49/69) avaient des adénopathies périphériques dont 31 du stade III du SIDA.

* 42 % (47/69) avaient une perte de poids supérieure à 10 % du poids du corps.

- 15 % (soit 17/113) possédaient l'Ag HBs. Parmi eux, 65 % (11/17) avaient des Ac anti- δ .

- 90 % (soit 102/113) des sujets possédaient au moins un marqueur du VHB et parmi eux, 23 % (23/102) avaient des anti- δ et 23 % étaient des porteurs chroniques (Ag HBs+ et anti-HBc+ isolés).

- 67 % des sujets ayant eu effectivement un contact avec le VHB étaient sérologiquement guéris (anti-HBs+/anti-HBc+).

- Parmi les sujets Ag HBs positifs, six étaient Ag HBe positifs. Chez ces derniers, 3,5 % (54/113) avaient dans leur sérum le DNA-VHB et étaient donc très infectieux.

Dans le cas de co-infections VHB/VHD, les transaminases étaient supérieures à deux fois la normale dans 32 % des cas (36/113) et à 5 fois la normale dans 8 % des cas (8/113) [23].

Dans une autre étude menée par ESPINOZA et coll. et portant sur 3.800 prisonniers, 12,5 % étaient VIH-positifs et 55 % avaient des marqueurs sériques du VHB [24].

Cette équipe a retenu comme facteur de risque majeur, chez les toxicomanes incarcérés, l'utilisation de seringues et aiguilles collectives.

Des études réalisées par d'autres équipes aboutissent à des séroprévalences pour les virus VHB, VHD et VIH aussi élevées dans ce groupe à risque [2], et à une conclusion semblable.

Comme les toxicomanes par voie intraveineuse et les homosexuels masculins, les hémophiles et les polytransfusés sont, eux aussi, très largement contaminés par les virus VHB, VHD et VIH [2].

e). *En Afrique.*

La situation des populations vis-à-vis des différents virus des hépatites et des VIH est très particulière. Les transmissions de ces virus utilisent les mêmes voies que sur les autres continents mais il faut remarquer que la toxicomanie par voie orale ou nasale est aussi importante, voire beaucoup plus que l'injection de la drogue par voie intraveineuse; l'homosexualité ne semble point aussi répandue qu'en Occident et en Amérique, du moins parmi les autochtones. Par conséquent, les principaux modes de transmission de ces virus sont les voies hétérosexuelle, verticale (mère-enfant) et sanguine (transfusion, tatouages, circoncision et autres pratiques rituelles). Par ailleurs, la transmission verticale explique le très fort taux de portage chronique du VHB.

De nombreuses équipes ont étudié la situation de l'Afrique vis-à-vis des virus des hépatites B, C et D, et des VIH.

MEULEN et coll. (Allemagne) ont recherché, chez 248 adultes et 100 élèves adolescents (10-13 ans), tous habitant la région Kagera du Nord-Ouest de la Tanzanie, les anticorps dirigés contre le VIH, le VHB et le Tréponème pâle (agent de la syphilis). Parmi les adultes inclus dans l'étude:

- 49 sont réunis dans le groupe SIDA (SIDA et ARC).
- 110 sont réunis dans le groupe MST (passée ou en cours).
- 89 sont réunis dans le groupe témoin (sans MST).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau XIV [44].

Vingt pour cent d'hommes et 47 % de femmes dans le groupe MST sont VIH-positifs contre 12 et 24 % dans le groupe témoin. Par contre, aucun cas de séropositivité VIH chez les adolescents n'a été noté.

Quant au VHB, 60 % des hommes et 67 % des femmes dans le groupe MST en possèdent des marqueurs sériques. Le portage chronique de l'Ag HBs, très élevé, est dans ce même groupe, respectivement de 14 et 9 %.

Dans les groupes témoin et des adolescents, la séropositivité du VHB et le portage chronique de l'Ag HBs sont aussi très élevés.

Les co-expositions sont très fréquentes (tableau XV).

Quatre vingt-huit pour cent des hommes et 81 % des femmes VIH-positifs sont porteurs du VHB. Parmi eux, respectivement 19 et 11 % sont porteurs de l'Ag HBs sérique. Parmi les témoins VIH-négatifs, 56 % des hommes et 40 % des femmes sont VHB+; 11 % des hommes puis 6 % des femmes sont Ag HBs positifs.

Si la transfusion sanguine est considérée comme facteur de risque, surtout pour les femmes (8 transfusés sur 11 sont VIH-positifs), ni la promiscuité, ni les piqûres d'insectes ne sont retenues comme mode de transmission du VIH. Par contre, la voie hétérosexuelle -contact avec une prostituée, partenaires multiples- et la transmission mère-enfant sont les principaux modes de transmission des virus VHB et VIH. Et les prévalences du VHB et des autres MST, y compris VIH, semblent corrélées à l'intensité de l'activité sexuelle.

OUATTARA et coll. (Côte-d'Ivoire) ont étudié les prévalences des virus VHB, VHD et VIH en Côte d'Ivoire. Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux XVI et XVII.

Les prévalences du VIH et de l'Ag HBs sont, dans la population générale, respectivement de 2,6 et 9,1 % contre 13,2 et 10,8 % chez les donneurs.

Chez les sujets Ag HBs positifs, 13,3 % de la population générale et 14,5 % des donneurs sont porteurs du VIH.

Chez les sujets VIH+ asymptomatiques, 22 % sont porteurs de l'Ag HBs et de marqueurs D (Ag HD ou anti-HD) contre 37 % chez les sujets VIH-négatifs.

Par contre chez les sidéens, 52,5 % des sujets portent, eux aussi, l'Ag HBs et des marqueurs VHD.

	VIH (%)	Syphilis (%)	Marqueurs du VHB (%)	Ag HBs (%)	Nombre de personnes testées
Adolescents:					
- Hommes	0	N.D.	42	7	43
- Femmes	0	N.D.	54	9	57
Témoins:					
- hommes	12	27	65	4	26
- Femmes	24	13	44	6	63
MST:					
- Hommes	20	26	60	14	65
- Femmes	47	38	67	9	45
SIDA déclarés:					
- Hommes	100	45	68	23	22
- Femmes	93	48	78	0	27

Tableau XIV.

Données sérologiques dans des populations tanzaniennes selon MEULEN [44].
Les pourcentages sont déterminés par rapport au nombre de personnes testées.
N.D.: non déterminé.

	Syphilis (%)	VHB (%)	Ag HBs+ (%)	Nombre de personnes testées
VIH-positifs:				
- Hommes	31	88	19	16
- Femmes	42	81	11	36
VIH-négatifs:				
- Hommes.	25	56	11	75
- Femmes.	14	40	6	72

Tableau XV.

Co-prévalences VIH.VHB/syphilis dans des populations tanzaniennes selon MEULEN [44].

	anti-VIH+ (%)	Ag HBs+ (%)	VIH+/Ag HBs+ (%)
Population générale	2,6	9,1	0,4
Donneurs de sang	13,2	10,8	2
VIH+ asymptomatiques	100	13,4	13,4
SIDA	100	34,1	34,1
Hépatites ictériques	25,5	40	10

Tableau XVI.
Fréquence des VIH et VHB dans les différents groupes de population.
Étude réalisée en Côte d'Ivoire par OUATTARA et coll. [49].

	Ag HBs positifs	
	VIH-positifs (%)	VIH-négatifs (%)
Population générale	13,3	9,06
Donneurs de sang	14,5	10,2
VIH+ asymptomatiques	13,4	-
SIDA	34,1	-
Hépatites ictériques	38,7	40,2

Tableau XVII.
Prévalence comparée de l'Ag HBs chez les sujets VIH+ et VIH-.
Étude réalisée en Côte d'Ivoire par OUATTARA et coll. [49].

Chez les patients souffrant d'une hépatite, ce même type d'association est retrouvé chez 41,2 % des VIH- contre 33,3 % chez les VIH+ [49].

SOUBEYRAND et coll., dans une étude réalisée sur 31 adultes des deux sexes, originaires de l'Afrique Occidentale, ont noté que:

- 45,16 % des sujets sont VIH+; 43,13 % des sujets souffraient d'une hépatite virale aiguë ictérique et 9 % de la population générale étaient porteurs de l'Ag HBs.
- 29,03 % des sujets VIH+ sont porteurs de l'Ag HBs et du VHD contre 6,6 % chez les sujets ayant une hépatite virale aiguë ictérique.

Les sujets VIH+ semblent plus réceptifs pour les virus VHB et VHD [64].

D'autres études menées en Afrique ont montré la forte prévalence des virus des hépatites et des VIH sur le continent [2].

Et toujours la voie hétérosexuelle -partenaires multiples, contact avec prostituées- constitue le principal mode de transmission de ces virus.

B. LE VHC ET LE VIH.

Le VHC est fréquent chez les toxicomanes par voie intraveineuse, les hémophiles et les polytransfusés mais il est peu fréquent chez les homosexuels; la transmission sexuelle semble moins forte, la voie verticale aussi. Il existe donc des groupes à risque communs - toxicomanes, hémophiles et transfusés- aux deux virus. Mais les déficits immunitaires (de l'immunité humorale) liés à l'infection par le VIH conduisent à une non-élaboration des Ac anti-VHC entraînant dans les enquêtes, pour l'instant principalement sérologiques, une sous-estimation de la séroprévalence du VHC chez les sujets VIH-positifs [35, 51]. Par ailleurs, le VHC est responsable de la majorité des hépatites non A-non B.

BUFFET et coll. (France) rapportent que chez les toxicomanes par voie intraveineuse hospitalisés pour une hépatite aiguë, la séroprévalence de l'hépatite non A-non B est en moyenne de 20 % (elle varie entre 7 et 37 %) contre 14 % dans d'autres groupes (entre 5 et 29 %) (tableau XVIII).

Outre le VHB, le VHD et le VIH, le VHC est aussi un virus qui infecte très fréquemment les toxicomanes. Les polyinfections virales sont des moins rares [10].

Auteurs	Pays	Nombre	non A- non B (%)	A (%)	B (%)	non A-non B dans d'autres groupes
BERG et coll. (1980)	Allemagne	14	7	0	93	10
BARTOLETTI et coll. (1982)	Italie	151	23	9	67	5
CAREDDA et coll. (1981)	Italie	191	25	48	75	29
KRYGER et coll. (1972)	Danemark	22	14	14	73	14
MATHIESEN et coll. (1979)	Danemark	24	8	17	67	5
NORKRANS et coll. (1979)	Suède	224	14	22	63	13
WEILAND et coll. (1982)	Suède	70	37	9	54	23
WIDEL et coll. (1982)	Suède	527	19	36	45	12

Tableau XVIII.
Séroprévalence de l'hépatite non A-non B chez les toxicomanes
hospitalisés pour une hépatite aiguë
selon BUFFET [10].

OUATTARA et coll. (Côte d'Ivoire) ont, dans une étude épidémiologique portant sur 2.191 sujets de tous horizons, remarqué que:

- Dans la population générale, 2,6 % des sujets étaient VIH-positifs alors que cette séroprévalence est de 13,2 % chez les donneurs de sang et de 25,5 % chez les sujets souffrant d'une hépatite ictérique.
- Parmi les sujets à hépatite ictérique,
 - * 40 % (soit 145/364) avaient une hépatite B (Ag HBs+ et Ig M anti-HBc+) et 25 % (36/145) étaient en plus VIH-positifs.
 - * 60 % (soit 219/364) avaient une hépatite non A-non B (VHC) et parmi ces derniers, 26 % (57/219) avaient aussi le VIH.
- Sur les 364 sujets ictériques, 10 % (soit 36/364) avaient le VIH et le VHB et 15,6 % (57/364) associaient le VIH au VHC.

La séroprévalence du VHC en Côte d'Ivoire est donc assez élevée, au moins aussi élevée que celle du VHB parmi les sujets souffrant d'une hépatite ictérique et infectés par le VIH [49].

Au C.H.R.U de Limoges, RANGER et coll. ont étudié la séroprévalence du VHC chez 150 sujets VIH-positifs. Ils ont constaté que 29,3 % des patients étaient porteurs des Ac anti-VHC contre 0,4 % chez les donneurs de sang de la même région et 1,05 % chez les témoins VIH-.

Parmi les patients VIH-positifs/VHC-positifs:

- 10,2 % étaient des homosexuels, 12 % des bisexuels et 2 % des hétérosexuels, soit 65,3 % de sujets (98/150) ayant eu une transmission sexuelle du VHC.
- 73,5 % étaient des toxicomanes et 13,3 % des hémophiles ou des transfusés, soit 40 % de transmission liée au risque sanguin.

Si 16,6 % des patients étaient des "voyageurs" et que la contamination de 18,2 % des sujets n'avait pu trouver de facteurs de risque, aucune transmission n'avait été reliée à la voie verticale.

Quant aux co-expositions, elles sont de 22,7 % pour les VIH/VHB/VHC et de 6 % pour les VIH/VHB/VHC/VHD.

Le facteur de risque principal pour la polyinfection est la toxicomanie par voie intraveineuse. En effet, les toxicomanes VIH+ sont aussi VHB et VHC-positifs à 59,2 % et VHB/VHD/VHC-positifs à 18,4 %.

Chez les homosexuels, la séropositivité pour le VIH influencerait la contamination par le VHC. 10,2 % des homosexuels VIH-positifs contre 3,3 % des homosexuels VIH-négatifs ont été trouvés VHC-positifs. Dans l'ensemble, les sujets VIH-positifs sont plus souvent porteurs d'Ac anti-VHC que ceux qui sont VIH-négatifs [52].

QUAM et coll. (Canada) ont recherché les Ac anti-VHC chez 226 patients VIH-séro-positifs. Dans cette série dont 61,1 % étaient des toxicomanes:

- 8 % de patients étaient VHC-positifs,
- 52,4 % des toxicomanes par voie intraveineuse avaient des Ac anti-VHC.

Mais seulement 16,7 % des patients VHC-positifs avaient le SIDA contre 37,4 % des patients VHC-négatifs.

Chez les patients infectés aussi par le VHC, la séoprévalence des marqueurs du VHB était comparable; la recherche du RNA-VHC par PCR s'est révélée positive dans 88,2 % des cas. Cependant l'infection par le VIH engendre une sous-estimation de la séoprévalence du VHC chez les patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou au stade du SIDA. Le facteur de risque majeur pour l'infection par le VHC est, ici, la toxicomanie par voie intraveineuse [51].

Dans une série de 305 toxicomanes hétérosexuels étudiés par VAN AMEIJDEN et coll. (Hollande), 31 % étaient VIH-positifs (94/305), 68 % VHB-positifs et 65 % VHC-positifs dont 11 % de toxicomanes par voie non veineuse.

Parmi les toxicomanes par voie intraveineuse, 35 % étaient VIH-positifs, 74 % VHB-positifs et 75 % VHC-positifs. Sur les 94 toxicomanes VIH+, 99 % (93) avaient les marqueurs du VHB ou du VHC et 72 % (68) avaient ceux du VHB et du VHC. Seul un patient était infecté par uniquement le VIH. Parmi les VIH-, seulement 30 % de patients possédaient le marqueur de l'un ou l'autre de ces virus.

Pour le VIH comme pour le VHC, le principal facteur de risque est la toxicomanie par voie intraveineuse (injection, échange de seringues) alors que la transmission hétérosexuelle (prostitution, multipartenariat) était à la base de la transmission du VHB. La transmission hétérosexuelle, la prostitution ont été aussi incriminées dans la transmission du VHC. Le VIH et le VHB sont plus fréquemment transmissibles ensemble que le VIH et le VHC.

Pour vérifier qu'effectivement la plupart des hémophiles souffrant d'un trouble de la coagulation étaient contaminés par le VHC, EYSTER et coll. (U.S.A.) ont étudié et suivi un groupe de 223 hémophiles. Parmi eux, 70 % étaient VHC+ (156/223), 44 % VIH+ (98/223); 44 % étaient VHC+ et VIH+ (97/223) contre 26 % qui étaient VHC+ et VIH- (59/223). Par contre, 30 % (66/223) étaient indemnes de toute infection par le VHC ou le VIH. Il n'y avait qu'un seul sujet qui était VIH+ et VHC-négatif.

Chez les sujets âgés de moins de 10 ans, il n'y avait aucun VIH+ mais il y avait 22 % de VHC+ (7/31).

Parmi les 175 sujets hémophiles A, 26 % étaient VHC+/VIH- et 52 % étaient VHC+/VIH+ contre respectivement 37 % et 16 % chez les hémophiles B [25].

Selon la sévérité de l'hémophilie -sévère, moyenne, fruste-, donc la fréquence des transfusions, les taux de séroprévalence sont de 19, 25 et 35 % pour les sujets VHC+/VIH- contre 70, 63 et 11 % pour les VHC+/VIH+.

Les injections de facteurs concentrés non chauffés ou de plasma frais congelé se sont révélées les plus contaminantes [67]. Depuis, les risques de contamination par les VIH et VHC par injection de sang ou dérivés sont considérablement abaissés par le chauffage.

Ces résultats confirment que les sujets qui se droguent par injection (échange de seringues) sont le plus grand groupe à risque des infections par les VIH, VHC et VHB.

VI. - INTERACTIONS ENTRE VHB, VHC, VHD ET VIH.

Nous n'aborderons véritablement que les interactions entre les virus des hépatites B, C, D et les VIH mais en ayant en esprit que les interactions entre les virus des hépatites pourraient avoir une importance sur les réplifications virales et sur le statut immunitaire de l'hôte polyinfecté.

A. INTERACTIONS ENTRE VHB ET VIH.

1. Interactions entre VHB surinfecté par les VIH.

C'est surtout chez les toxicomanes et les homosexuels que ces interactions ont été les plus étudiées. Dans ces deux groupes à risque, la préexistence d'une immunodéficience conduit à une tendance plus forte au portage chronique du VHB qui facilite la surinfection par le VIH. En effet, les VIH se répliquent essentiellement dans les lymphocytes activés. Or, dans les hépatites chroniques -actives et persistantes-, les lymphocytes sont précisément activés. Dès lors, la surinfection par les VIH s'accompagne d'une destruction progressive des lymphocytes T4 qui va accentuer le déficit immunitaire préexistant et ainsi favoriser la réplication du VHB avec augmentation du taux sanguin d'Ag HBs, réapparition de l'Ag HBe et de l'ADN-VHB signe d'une réactivation d'une hépatite B chronique persistante en voie de guérison. Ainsi la surinfection du VHB par le VIH va, chez le porteur d'une hépatite B chronique active, modifier la sérologie, la sémiologie et le pronostic de l'hépatite B chronique sous-jacente [8].

Cependant les dommages hépatiques dus au processus d'inflammation et à la cytolysse restent modérés. Il s'installe une tolérance au VHB et une diminution de la réponse à l'interféron α . L'infection par le VIH diminuerait l'agressivité du VHB dans les hépatites B chroniques ainsi que l'efficacité du traitement antiviral [50].

Certains auteurs ont noté, chez des toxicomanes Anti-HBc+ et Anti-HBs+, une réactivation d'hépatite B aiguë guérie par le VIH avec diminution d'anticorps Anti-HBs sériques concomitante à une apparition d'Ag HBs, d'Ag HBe et de DNA-VHB. Ceci prouve la persistance "silencieuse" du VHB dans les hépatocytes et/ou dans les cellules mononucléées après la guérison clinique. La réactivation du VHB par le VIH serait, dans ce cas, due à un dysfonctionnement des lymphocytes et à une atteinte des lymphocytes T4.

Dans certains cas, il pourrait s'agir d'une réinfection par un VHB d'un type différent, surtout à un stade tardif de la maladie due aux VIH [8, 39, 69].

Par ailleurs, cette réactivation ne se produirait que chez les patients Anti-HBs+ [39].

2. Interactions entre VIH surinfectés par le VHB.

L'immunodéficience acquise -déficit de l'immunité cellulaire- facilite la surinfection par le VHB et le passage à la chronicité d'une hépatite B aiguë. Cette interaction pourrait accélérer l'évolution vers le SIDA [8, 22, 39, 49].

Plusieurs auteurs ont étudié ces interactions entre VHB et VIH.

BUFFET et coll. [10], dans une étude chez les toxicomanes, ont abouti à la conclusion que:

- le VIH ne semblait pas majorer le risque d'avoir une hépatite grave.
- l'atteinte histologique existait dans 90 % des cas mais était rarement la cause du décès des malades.
- l'hépatite chronique active B (HCA-B) et la cirrhose étaient rares: 15 % des cas dans une série de 85 cas mais que ces deux processus pourraient être plus fréquents.
- l'HCA-B était moins fréquente au stade SIDA qu'avant.

Ils conclurent que le SIDA pourrait améliorer l'hépatite chronique B en diminuant la réactivité immunologique du malade.

Une autre étude a été effectuée par MONNO et coll. [46] sur 48 patients Anti-VIH+ porteurs chroniques d'Ag HBs et sur 22 autres patients VIH-négatifs, tous toxicomanes par voie veineuse (84,2 %) mais incluant 7,1 % d'homosexuels masculins. Les résultats n'ont pas conduit à la conclusion que les infections par VHB et VHD étaient modifiées par le VIH. En effet, il n'y avait, dans cette étude, aucune différence significative dans l'hépatocytolyse entre les sujets infectés par VHB et/ou VHD, qu'ils soient ou non VIH-séropositifs. L'immunodépression due au VIH n'affecterait donc pas la sévérité de l'hépatite B ou D; d'autres facteurs, autres que le VIH, dans le cas d'aggravation de l'hépatite, devraient être évoqués.

Par ailleurs, le taux de réplication virale du VHB diffère selon le taux de lymphocytes CD4+. En somme, l'infection par le VIH n'altère pas l'expression des hépatites B ou δ chroniques.

ESKILD et coll. [22] ont étudié 48 homosexuels masculins VIH+ et porteurs d'infections par le VHB, précédant ou non celle du VIH. Les résultats obtenus suggèrent que l'association VIH/VHB conduit à une évolution rapide vers le SIDA.

Cependant, les maladies sexuellement transmissibles, les herpesvirus (HSV), les facteurs génétiques, les facteurs comportementaux divers ont été évoqués comme des cofacteurs dans la progression rapide d'une infection par le VIH vers le SIDA.

Par ailleurs, chez ces patients homosexuels masculins VIH+, il fut noté une accélération de la perte d'Anti-HBs et d'Anti-HBc, et une apparition de l'ADN-VHB même en l'absence de tout marqueur sérique du VHB.

FAVRE et coll. [27], étudiant l'influence de l'infection à VIH sur l'infection par le VHB chez les patients homosexuels masculins ont noté, en tenant compte de l'influence de l'homosexualité elle-même sur l'infection par le VHB,

- une forte réplication virale avec une faible activité biologique: le rapport aspartate amino-transférase (ASAT) / ADN-VHB très bas.

- des lésions histologiques parfois sévères.

- une réplication virale accrue et une tolérance au VHB au stade clinique de l'ARC et dans la cirrhose; tolérance qui, semble-t-il, ne serait nullement liée au taux des lymphocytes T4 ou au rapport T4/T8, ni à la co-infection VHB/VIH.

La diminution des capacités des cellules NK (natural killer) conduisant à un déséquilibre en faveur des lymphocytes T8 (T4/T8 très abaissé), la diminution de l'expression des antigènes HLA-I (Human leucocyte antigens type I) à la surface des hépatocytes entraînant une non-reconnaissance par les cellules immunologiquement compétentes des antigènes viraux à la surface des hépatocytes, sont les hypothèses émises pour expliquer le mécanisme de tolérance vis-à-vis du VHB chez les sujets VIH séropositifs.

Il est à noter la moindre réponse, chez les sujets VIH+, à la vaccination anti-VHB, liée à une immunostimulation inefficace des cellules T par l'Ag HBs.

B. INTERACTIONS ENTRE VHB ET VIH.

Il est connu que l'association VHB + VHD conduit à une synergie pathologique - hépatite sévère, risque accru d'hépatite fulminante, augmentation des transaminases- bien que le VHD engendre, dans une telle association, une diminution de la réplication du VHB.

Dans les co-infections VIH/VHD, on note une antigénémie delta prolongée avec souvent les anti-HD négatifs et des lésions hépatocytaires aggravées. Dans les polyinfections par les VHB, VHD et VIH, les hépatites sont sévères et les traitements inefficaces.

Cette association VIH/VHD est plus fréquente chez les homosexuels que chez les toxicomanes par voie veineuse.

C. INTERACTIONS ENTRE VHC ET VIH.

Les polyinfections avec les virus des hépatites et les VIH sont fréquentes dans les groupes à risque pour le VIH, notamment chez les toxicomanes par voie veineuse, les polytransfusés et les hémophiles. Dans le cas d'infections (co-infections ou surinfections) par le VIH et le VHC, le déficit immunitaire lié au VIH engendre la non-élaboration des anticorps anti-VHC conduisant ainsi à une sous-estimation sérologique de la prévalence du VHC chez les sujets VIH+ surtout à un stade avancé de l'infection par le VIH ou du SIDA [51].

Chez les femmes enceintes, la co-infection VIH/VHC ne conduit pas nécessairement à une transmission verticale du VHC. En outre, cette transmission verticale, si elle se produisait, n'est pas corrélée à une telle transmission du VIH. Toutefois, la transmission mère VIH+/enfant du VHC est possible même si le taux de lymphocytes CD4+ est normal [42].

Dans les infections VHC+/VIH+, on note une augmentation des transaminases mais les atteintes hépatiques sont modérées et on ne note pas d'accélération de l'évolution de l'infection par le VIH [51].

Dans une étude portant sur une cohorte de 236 hémophiles, EYSTER et coll. ont noté des insuffisances hépatiques chez 9 % des hémophiles adultes, co-infectés par le VHC et le VIH sans affection opportuniste ou maligne liée au SIDA, après une latence de 10 ans ou plus. Cette insuffisance hépatique est attribuée à l'infection par le VIH -potentialisation d'une atteinte hépatique dans l'hépatite C chronique- ou à son traitement chez l'hémophile infecté

par le VHC. Cette insuffisance hépatique s'accompagne, dans la plupart des cas, d'un taux de lymphocytes CD4 bas, d'une lymphopénie et d'une thrombocytopénie.

RICHARD et coll. [54] ont recherché l'activité virale chez 58 patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC. Ils ont découvert que 62 % des patients (36/58) avaient une réplication active du VHC et qu'ils présentaient de ce fait le risque de développer une hépatite C chronique active. Cependant cette activité du VHC n'est pas en rapport avec la réplication du VIH-1 présente chez 57 % des patients et qui est, elle, reliée au taux bas de lymphocytes CD4+ et à celui élevé de β 2 microglobuline. Cette réplication du VHC chez certains patients ne s'accompagne d'aucun signe patent d'hépatite.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. - LES CAS ET LES TÉMOINS.

L'étude a porté sur 501 sujets séropositifs pour les VIH (VIH+) et sur 1037 témoins séronégatifs pour les VIH; ils sont majoritairement de nationalité française (> 95 %).

Dans cette étude, les cas sont des sujets pour lesquels une séropositivité pour un VIH a été découverte et confirmée entre le 1er janvier 1986 et le 31 juillet 1993 au C.H.R.U. de Limoges ou au C.H.G. de Châteauroux. Ils peuvent être ou non asymptomatiques pour la maladie liée à l'infection par le VIH. En outre, les patients retenus doivent avoir un DOSSIER MÉDICAL exploitable. Sont choisis comme témoins les sujets venus en consultation durant la même période, pour un dépistage anonyme et gratuit du VIH au C.H.R.U. de Limoges et qui se sont révélés séronégatifs.

Aussi bien pour les cas que pour les témoins, les prélèvements retenus sont ceux effectués lors de la première consultation; nous ne tenons donc compte, dans cette enquête, que de la situation sérologique pour le virus des hépatites B, C et D ainsi que de la situation clinique trouvées lors de la découverte de la séropositivité VIH pour les patients et de la situation sérologique vis-à-vis des virus des hépatites B, C et D lors du dépistage pour les

témoins. Chaque cas et chaque témoin n'est compté qu'une fois. Nous n'avons pas étudié, chez les cas, la cinétique des marqueurs B, C et D au cours de la maladie liée à l'infection par le VIH.

Nous avons choisi deux témoins pour un cas dans le cadre de ce travail.

Le sex ratio est de 2,86 chez les cas (VIH+) (371 hommes et 130 femmes) et de 1,6 chez les témoins (639 hommes et 398 femmes). La moyenne d'âge est respectivement de 33 ± 13 ans et de 29 ± 10 ans dans chacun des deux groupes. La répartition des sujets recrutés selon l'âge figure au tableau XIX.

Nous avons étudié pour chaque individu de chacun des deux groupes (cas/témoins):

- le statut sérologique pour le VHB, le VHD et le VHC,
- les co-expositions VHB/VHD, VHB/VHC selon les facteurs de risque, le sexe, l'âge.
- les taux des transaminases et les stades cliniques chez les cas en fonction de leurs statuts sérologiques pour les VHB et VHC et dans les co-infections VIH/VHB/VHC.

Les limites retenues pour les taux de transaminases figurent au tableau XX. La répartition des sujets VIH-positifs en fonction du stade clinique figure au tableau XXI. Par ailleurs, la répartition des facteurs de risque dans l'ensemble de l'échantillon figure dans le tableau XXII.

II. - LES TESTS SÉROLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES.

A. SÉROLOGIE VIH.

Le dépistage a été réalisé sur tous les sérums à l'aide des trousse ELISA suivantes:

- 1) Rapid' Elavia Mixt, Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France ou Vironostika® HIV Uniform II.
- 2) ABBOTT Recombinant HIV-1/HIV-2 EIA, Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, U.S.A. Elle permet la détermination simultanée d'anticorps dirigés contre les VIH-1 et 2 dans le sérum et le plasma humains.

La confirmation de la séropositivité au VIH-1 a été pratiquée par le Western-Blot (Biotech/Dupont HIV IgG Western Blot, Ortho Diagnostic Systems, Roissy, France) et celle au VIH-2 a été faite, simultanément et systématiquement, avec le New LAV-Blot II

Groupe	Age (en années)					
	< 19	20-29	30-39	40-49	50-59	> 59
VIH+	39	181	168	61	25	27
VIH-	134	531	231	96	29	16

Tableau XIX.
Répartition des sujets VIH+ et VIH- selon l'âge.

Sexe	Âge (ans)	Transaminases (UI/l)	
		ASAT (TGO)	ALAT (TGP)
Hommes	0-4	15-60	7-43
	5-18	9-40	
	> 19		8-65
Femmes	0-4	15-60	7-43
	5-18	9-40	
	> 19		7-50

Tableau XX.
Valeurs normales des transaminases.

	Stades cliniques (selon C.D.C., Atlanta)							
	I	II	III	IV				
				A	B	C	D	E
Effectifs	3	179	9	16	10	71	8	7

Tableau XXI.
Répartition des sujets VIH-positifs selon les stades cliniques.

Facteurs de risque	Sujets VIH+ (501)	Témoins VIH- (1037)
<u>Sexe</u>	52,5 % (263/501)	90,5 % (939/1.037)
Homosexualité	21,4 % (107/501)	11 % (114/1.037)
Bisexualité	9,8 % (49/501)	9,4 % (98/1.037)
Hétérosexualité	21,4 % (107/501)	70,1 % (727/1.037)
<u>Sang</u>	42,1 % (211/501)	9,4 % (98/1.037)
Toxicomanie par voie veineuse	29,5 % (148/501)	0,8 % (8/1.037)
Transfusions de sang, hémophiles	12,6 % (63/501)	6,7 % (90/1.037)
<u>Autres</u>	5,4 % (27/501)	0 %
Mère-enfant	3,2 % (16/501)	-
Voyages	2,2 % (11/501)	-

Tableau XXII.
Répartition des facteurs de risque
chez les séropositifs et les témoins séronégatifs.

(Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France) en exigeant une réactivité vis-à-vis des produits des deux gènes GAG et ENV.

1. Dépistage.

Deux trousse nous ont servi au dépistage systématique des anticorps anti-VIH (1 et 2) dans les sérums:

- 1) La trousse Rapid' Elavia Mixt, Diagnostics Pasteur.

Elle a été utilisée durant plusieurs années. Elle est remplacée par la trousse VIRONOSTIKA® HIV Uniform II. Comme cette dernière, Rapid' Elavia Mixt permet de détecter les anticorps dirigés contre le VIH-1 et ceux dirigés contre le VIH-2 dans le sérum ou le plasma humain citraté ou hépariné.

- 2) La trousse Abbott HIV-1/HIV-2 EIA Recombinant de 3^e génération.

C'est une méthode immunoenzymatique *in vitro* pour la détection simultanée d'anticorps contre les VIH-1/VIH-2 dans le sérum ou le plasma humain citraté ou hépariné.

a). Principe général.

Les protéines recombinantes env et gag du VIH-1 et env du HIV-2 sont fixées sur des billes de polystyrène. Les Ac anti-VIH, présents dans l'échantillon, réagissent avec ces antigènes fixés sur la bille; ils sont détectés par des conjugués constitués de protéines recombinantes gag et env du VIH-1 et env du VIH-2 marquées à la peroxydase de Raifort (P.O.D.). L'activité de la POD est révélée en ajoutant dans le milieu réactionnel, débarrassé de toutes les fractions non liées, son substrat: l'orthophénylène-diamine (O.P.D.).

Il se développe une coloration jaune orangée dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'Ac anti-VIH-1/VIH-2 liée à la bille. La lecture spectrométrique de la densité optique (DO) se fait à 492 nm (Analyseur Quantum®, Quantumatic® ou Commander PPC®).

Comme pour la plupart des méthodes immunoenzymatiques, il faut:

- éviter des séries de congélations/décongélations,
- centrifuger tout échantillon avant analyse pour éliminer caillot et globules rouges.

afin de ne pas obtenir des résultats incohérents. Par ailleurs, l'incubation "dynamique" est de durée plus courte que l'incubation statique.

b). *Interprétation des résultats.*

La présence ou l'absence d'Ac anti-VIH-1/VIH-2 est déterminée en comparant la DO des échantillons à la valeur seuil (VS) qui correspond à la moyenne des valeurs du contrôle négatif augmentée de 0,100; $VS = \overline{DO} \text{ contrôle négatif} + 0,100$.

Pour que l'analyse soit validée, la différence entre les moyennes du contrôle positif et du contrôle négatif (P-N) doit être égale ou supérieure à 0,400.

- La \overline{DO} contrôle négatif = $NC\bar{x}$ = moyenne des valeurs des contrôles négatifs utilisés;
- pour $NC\bar{x}$:
- $$\left\{ \begin{array}{l} NC\bar{x} \leq 0,012 \\ 0,5 NC\bar{x} \leq NCx \leq 1,5 NC\bar{x}. \end{array} \right.$$
- La \overline{DO} contrôle positif = $PC\bar{x}$ = moyenne des valeurs des contrôles positifs utilisés;
- pour $PC\bar{x}$:
- $$\left\{ \begin{array}{l} PCx \geq 0,400 \\ 0,5 PC\bar{x} \leq PCx \leq 1,5 PC\bar{x}. \end{array} \right.$$
- $VS = NC\bar{x} + 0,100$.
 - $P-N = PC\bar{x} - NC\bar{x} < 0,400$.

Si P-N n'est pas inférieure à 0,400, il y a, soit une erreur de manipulation, soit une détérioration des réactifs. Il faut donc refaire l'analyse.

Les échantillons dont la DO est inférieure à la VS sont négatifs selon les critères de la méthode Abbott HIV-1/HIV-2 EIA Recombinant de 3^e génération.

Les échantillons dont la DO est supérieure ou égale à la VS sont considérés comme positifs à la première analyse selon les critères de cette méthode Abbott et doivent être retestés en utilisant la même méthode. Un échantillon positif de façon reproductible doit être confirmé par des tests complémentaires (W.B., RIPA, PCR).

Dans tous nos tests, nous avons respecté point par point les recommandations du fabricant Abbott.

Les autres méthodes de dépistage utilisées sont basées sur les mêmes principes biologiques et d'interprétation des résultats.

2. Confirmation des tests positifs.

Elle est obligatoire. Nous avons utilisé les trousse de Western-Blot (WB) suivantes:

- Biotech/Dupont HIV IgG Western Blot pour le VIH-1 et, simultanément:
- Le New LAV-BLOT II Ac-Ab-Ak pour le VIH-2.

a). *Principe général du Western-Blot (WB).*

La technique d'immunoblotting (WB) repose sur le principe de l'ELISA indirect sur nitrocellulose contenant toutes les protéines constitutives du VIH. Les protéines spécifiques du VIH-1 ou VIH-2 inactivé et purifié sont fractionnées selon leur poids moléculaire par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS); puis elles sont électrotransférées du gel à une membrane de nitrocellulose qui est ensuite lavée, saturée et découpée en bandelettes.

Le test se déroule en plusieurs étapes:

- Réhydratation des bandelettes.
- Incubation des échantillons à confirmer ou des sérums contrôles avec les bandelettes.

Si des Ac anti-VIH-1 ou VIH-2 sont présents dans les échantillons ou les contrôles, ils se lient aux protéines virales spécifiques reconnues, présentes sur les bandelettes.

- Après lavage pour éliminer les substances non fixées, on procède à une incubation des Ac anti-IgG humaines marquées = conjuguées (Ac*); le conjugué est:

- . pour le Biotech/Dupont HIV-1 IgG Western-Blot: IgG-biotine + Avidine-Peroxydase de Raifort.
- . pour le New LAV-Blot II: IgG-Phosphatase alcaline.

Le conjugué se lie aux Ac anti-VIH retenus sur le support solide et forme des complexes Ag-Ac-Ac*.

- Lavage pour éliminer le conjugué en excès. On procède ensuite à la révélation des complexes "sandwich" en ajoutant le substrat spécifique qui permet de détecter l'activité enzymatique. Ce substrat est:

- . pour le Biotech/Dupont HIV-1 IgG Western-Blot: le 4-chloro-1-naphtol + H_2O_2 .
- . pour le New LAV-Blot II: l'orthophénylène-diamine (OPD).

b). *Interprétation des résultats.*

S'il existe des anticorps dirigés contre un ou plusieurs des principaux antigènes du VIH-1 ou du VIH-2 (selon le Western-Blot), en concentration suffisante dans l'échantillon ou le contrôle, on verra apparaître, sur le support de nitrocellulose, des bandes colorées spécifiques (bleu-violet) dont les positions correspondent aux poids moléculaires des protéines reconnues.

Avec le Biotech/Dupont HIV-1 IgG Western-Blot, on met en évidence des protéines spécifiques du VIH-1 suivantes: P 17, P 24, P 31, GP 41, P 51, P 55, GP 120 et GP 160.

Avec le New LAV-Blot II, on met en évidence les protéines spécifiques du VIH-2 suivantes: P 16, P 26, GP 36, P 56, P 68, GP 105 et GP 140.

L'interprétation des résultats (fig. 34 et 35) nécessite:

- d'attribuer un poids moléculaire en fonction de la position,
- d'attribuer à la bande un score de réactivité en fonction de l'intensité de coloration (-, +/-, +, ++).

Et, enfin, il faut interpréter les bandelettes selon la combinaison du profil des bandes et de leur réactivité vis-à-vis des protéines env et gag. Cependant, les habitudes varient selon les pays (tableaux VI, VII, VIII et IX p.45,46,48 et 51).

B. SÉROLOGIE VHB.

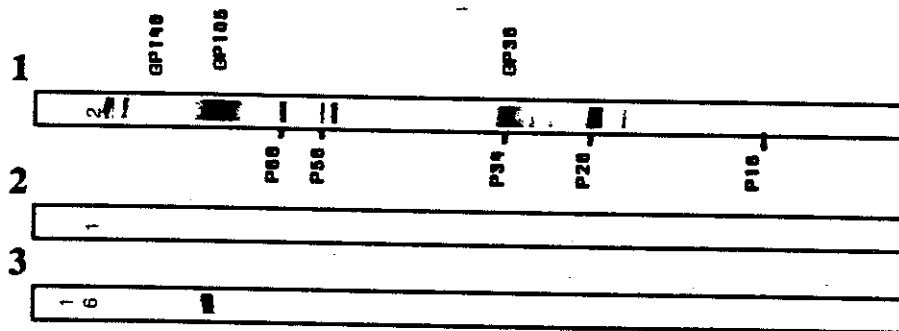
Pour tous les sérums, nous avons utilisé les trousse Abbott suivantes:

- IMX Ag HBs® pour la détection de l'Ag HBs.



Figure 34.
Interprétation des blots Biotech/Dupont HIV-1 IgG Western-Blot.

Bandelette	Interprétation	Bandes présentes
2	Positif (à confirmer dans 1 mois). Profil au début d'une séroconversion.	P 24, P 55, GP 160.
5	Ininterprétable	P 24, P 55.
6	Positif	P 24, GP 41, P 55, P 66, GP 120, GP 160.
7	Positif	P 17, P 24, P 31, GP 41, P 51, P 55, P 66, GP 120, GP 160.



1. *Contrôle Positif R4 / Positive Control R4 .*
2. *Contrôle Négatif R3 / Negative Control R3.*
3. *Sérum Positif Dilué / Diluted Positive Serum .*

Figure 35.
Interprétation de WB New LAV-Blot II pour le VIH-2.

- IMX AUSAB® pour la détection des Ac anti-HBs.
- IMX CORE® pour la détection des Ac anti-HBc,
- IMX CORE® M pour la détection des anti-HBc de type IgM,
- IMX Ag HBe pour la détection de l'Ag HBe,
- IMX Anti-HBe pour la détection des Ac anti-HBe,
- ABBOTT Genetics Hépatite B DNA viral pour la détermination qualitative et quantitative de l'ADN du VHB (ADN-VHB) dans les sérums.

Seuls les sérums avérés Ag HBs positifs ont été soumis à la détermination de l' Ag HBe et/ou des Ac anti-HBe, du DNA-VHB ainsi qu'à la sérologie VHD.

1. Recherche des antigènes HBs et HBe.

Elle a été faite par les techniques immunoenzymatiques suivantes livrées en trousse:

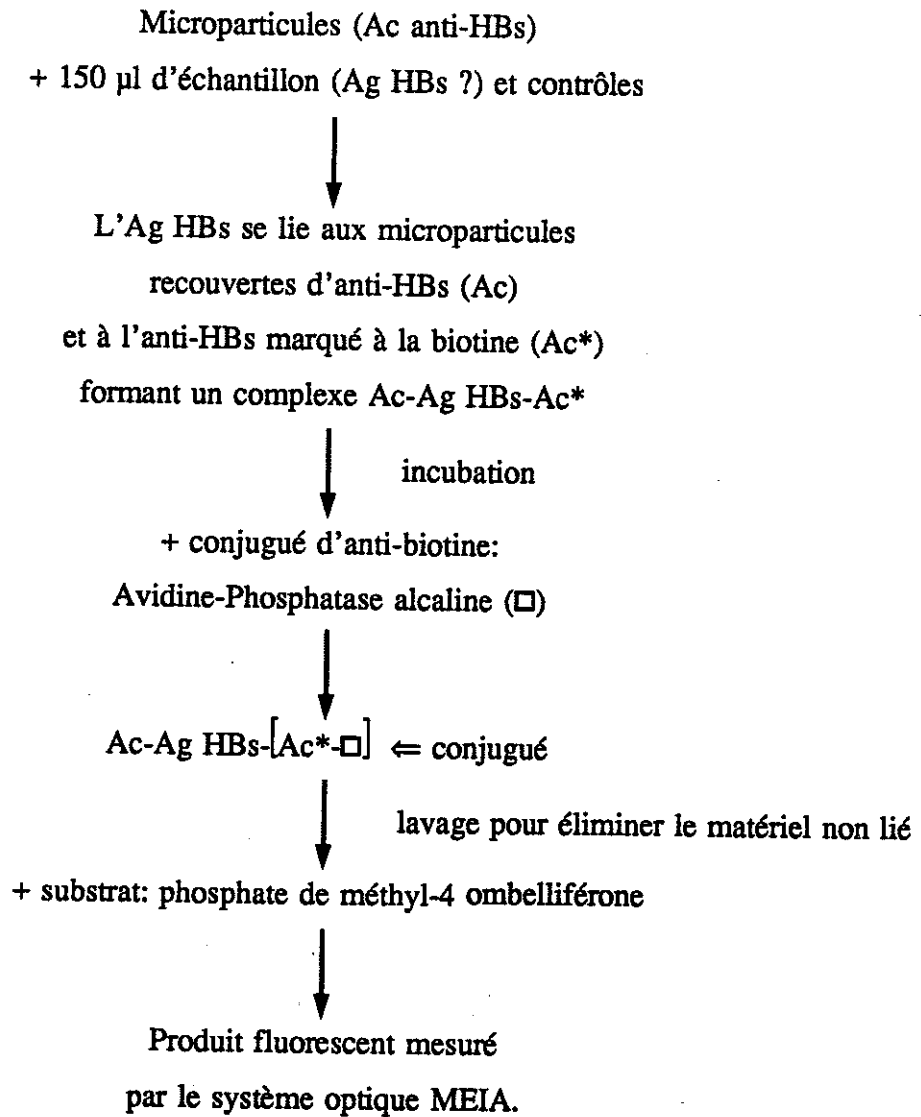
- IMX Ag HBs®, technique sandwich de dosage qualitatif de 3^e génération, permettant la recherche des Ag HBs dans le sérum ou le plasma humains,

- IMX Ag HBe, technique sandwich de dosage des Ag HBe dans le sérum ou le plasma humain prélevé sur héparine ou citrate d'EDTA.

a). *Principe général.*

Ces deux dosages sont basés sur des méthodes immunoenzymatiques en phase solide "sandwich", des méthodes microparticulaires (MEIA). Les Ag HBs et Ag HBe sont captés sur une phase solide -billes de polystyrène- recouverte d'anticorps monoclonaux de souris (anti-HBs; anti-HBe) dirigés contre eux; puis ces antigènes sont détectés avec des anticorps -anti-HBs et anti-HBe- conjugués à une enzyme: phosphatase alcaline.

La figure 36 montre la séquence suivie dans le cas de l'Ag HBs:



L'intensité de la fluorescence est proportionnelle
à la quantité d'Ag HBs présente dans le sérum.

Figure 36.
 Séquence suivie dans le cas de Ag HBs.
 La méthodologie est identique pour l'Ag HBe.

b). *Interprétation des résultats.*

La présence ou l'absence de l'Ag (HBs ou HBe) est déterminée en comparant le taux de formation du produit fluorescent à la valeur seuil (VS) qui est calculée à partir de la valeur du calibrateur N (méthode IMX-MODE 1). Cette valeur seuil est égale à la moyenne de la valeur du calibrateur x 2,00 (calibrateur = plasma humain recalcifié: Ag HBs, anti-HBs et anti-VIH négatifs pour l'Ag HBs).

Il est déterminé un quotient de la valeur d'échantillon S par rapport à la valeur du calibrateur:

$$S/N = \frac{\text{valeur d'échantillon}}{\text{valeur du calibrateur}}$$

Les échantillons et les contrôles sont considérés comme positifs si la valeur S/N est égale ou supérieure à 2,00.

Pour tester la reproductibilité de la méthode afin d'éviter les faux positifs, les échantillons trouvés positifs lors d'un premier dosage sont réanalysés.

Lors des réanalyses ou lors des dosages de sérums ou plasmas décongelés, il faut centrifuger les liquides pour éviter les interférences.

Si lors d'une réanalyse, l'échantillon est trouvé positif, il est considéré comme positif reproductible pour l'Ag HBs ou l'Ag HBe et sera confirmé.

Il faut noter que pour cette méthode, il existe des positifs non reproductibles et des positifs non spécifiques qui s'avèrent négatifs lors de la confirmation.

Ces réactions se font en microcupules. Lors de tous nos dosages, les instructions du fabricant des réactifs ont été scrupuleusement suivies; toutes les analyses, ici comme ailleurs, ont été faites en s'entourant de témoins négatifs et de témoins positifs.

2. Recherche des anticorps anti-HBs.

Elle a été réalisée avec la trousse IMX AUSAB®, technique immunoenzymatique microparticulaire (MEIA) pour la détermination qualitative et quantitative de l'anticorps

dirigé contre l'antigène de surface du VHB (anti-HBs) dans le plasma ou le sérum humain hépariné ou citraté.

a). *Principe général.*

La réaction se déroule en microcupules. La méthode utilise une réaction immunoenzymatique en phase solide sandwich. L'Ag HBs humain (rDNA sous-type ad et ay) est fixé, par l'intermédiaire d'un anti-HBs, sur des microparticules de polystyrène. La séquence est indiquée sur la figure 37.

L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'Ac anti-HBs présent dans le sérum ou le plasma testé. Pour avoir des résultats cohérents, il est recommandé de centrifuger l'échantillon avant tout dosage.

b). *Interprétation des résultats.*

La présence ou l'absence de l'anti-HBs dans l'échantillon est déterminée en comparant l'intensité de la fluorescence produite à une valeur seuil (VS) calculée d'après la valeur du calibrateur A ajustée avec le calibrateur (Mode-1 - IMX AUSAB; calibrateur = plasma humain recalcifié qui est négatif pour l'anti-VIH-1 Ag HBs et contenant 100 mUI/ml d'anti-HBs).

Il est déterminé un quotient qui est le rapport entre l'échantillon et la valeur seuil ajustée.

Si ce quotient est supérieur ou égal à 1,000, l'échantillon est considéré comme positif.

La teneur en anti-HBs dans les échantillons est déterminée par la courbe standard des calibrateurs.

Dans nos analyses, nous avons scrupuleusement respecté les consignes du fabricant des réactifs quant aux détails méthodologiques.

Un titre significatif (> 1000 mUI/ml) est l'indication, dans certaines conditions, de l'immunisation contre le VHB suite à la vaccination.

Comme dans d'autres réactions immunoenzymatiques, on peut obtenir des résultats positifs non spécifiques (caillots de fibrine, globules rouges dans l'échantillon).

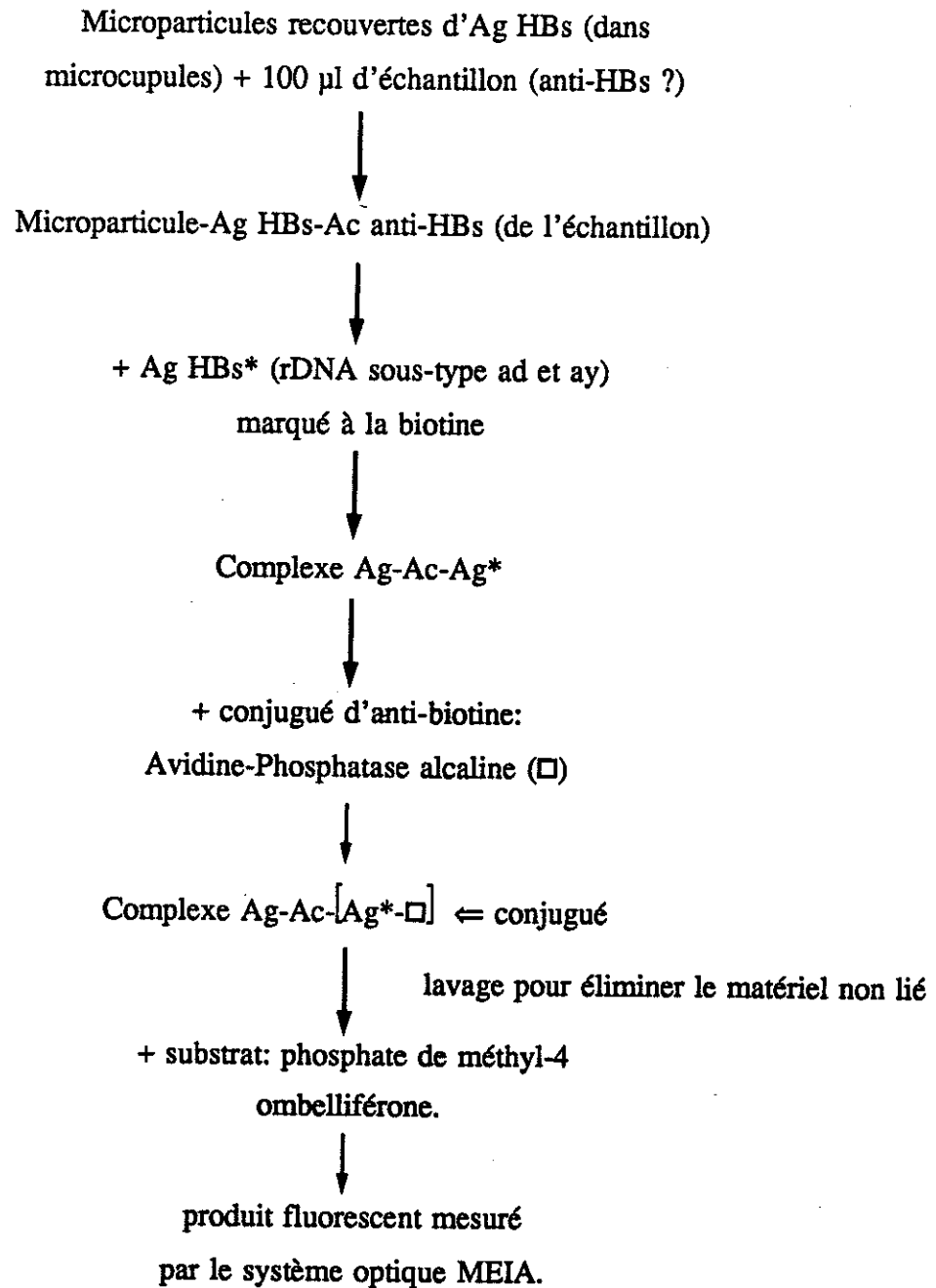


Figure 37.
Séquence suivie dans le cas des Ac anti-HBs.

3. Recherche des anticorps anti-HBc et anti-HBe.

Cette recherche utilise les trousse de chez Abbott:

- IMX CORE® et IMX CORE M® (pour les IgM): dosages immunoenzymatiques microparticulaires (MEIA) pour la détermination qualitative des anticorps totaux et de type IgM dirigés contre l'Ag Core du VHB (anti-HBc et IgM anti-HBc) dans le sérum ou le plasma humain hépariné ou citraté.

- IMX anti-HBe® pour les dosages immunoenzymatiques microparticulaires (MEIA) des Ac anti-Ag HBe dans le sérum ou le plasma humain hépariné ou citraté.

a). *Principe général.*

Les réactions se déroulent dans des microcupules.

α). Dosage des Ac anti-HBc ou anti-HBe.

Les antigènes HBc ou HBe (tous rDNA) sont fixés sur des microparticules de polystyrène (phase solide) grâce à des anticorps humains spécifiques. La séquence est indiquée sur la figure 38.

L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'anticorps présente dans le sérum ou le plasma testé.

Centrifuger les échantillons avant le dosage, surtout si ceux-ci sont décongelés, permet d'obtenir des résultats plus cohérents.

La présence de précipités ou de globules rouges peut donner des résultats incohérents.

β). Dosage des IgM anti-HBc.

Les microparticules de polystyrène sont recouvertes d'anticorps humains anti-IgM dirigés contre la chaîne lourde μ .

La séquence est indiquée sur la figure 39.

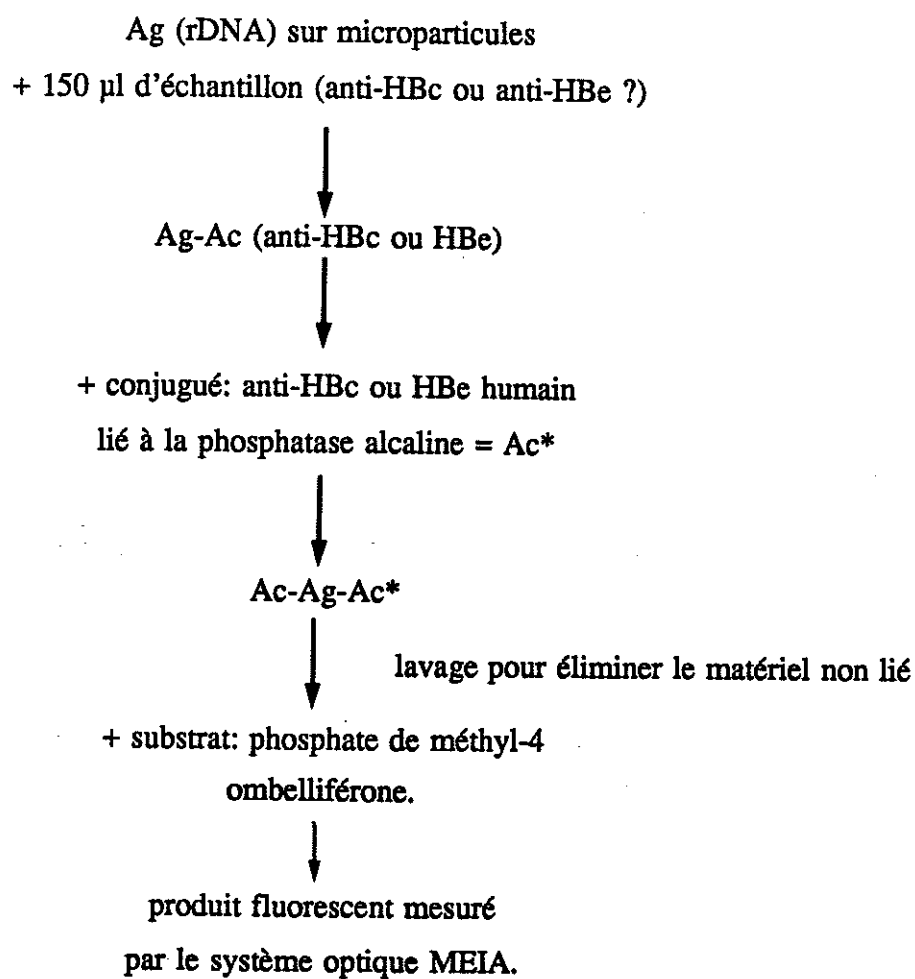


Figure 38.
Séquence suivie dans le cas des Ac anti-HBc ou anti-HBe.

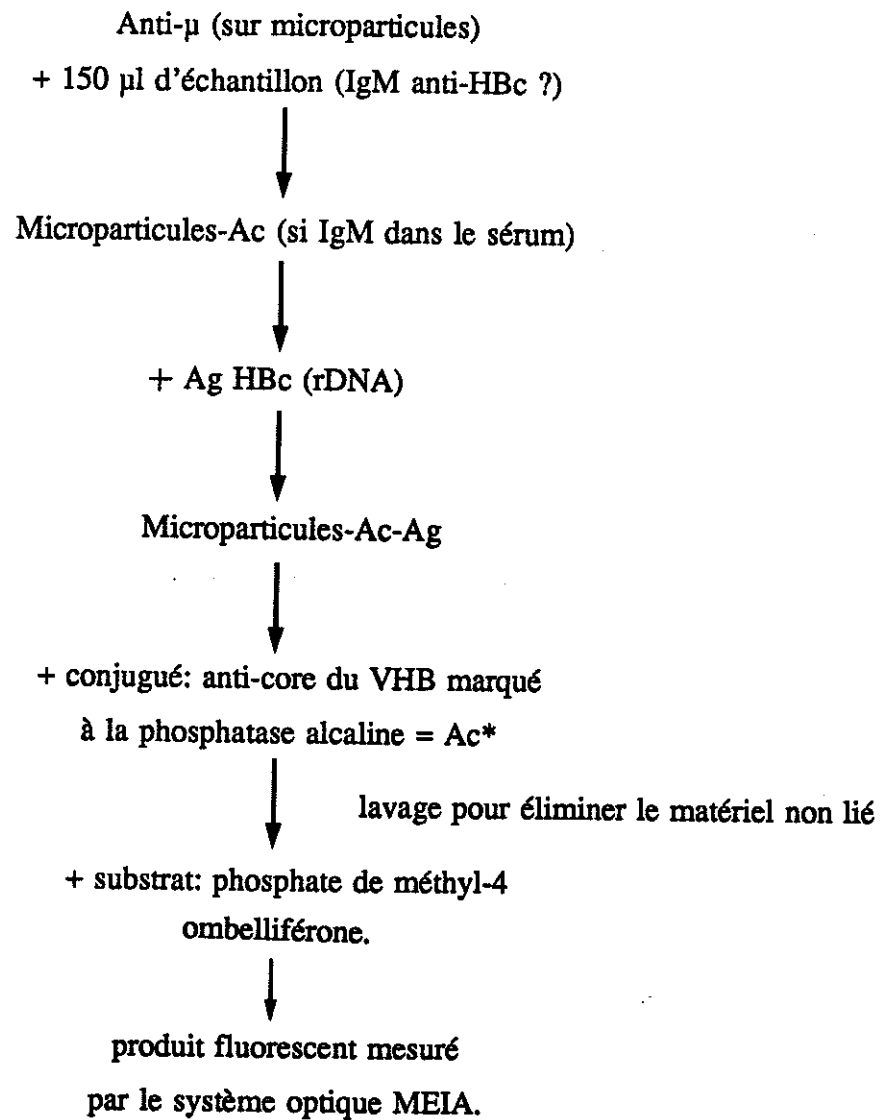


Figure 39.
Séquence suivie dans le cas des IgM anti-HBc.

b). *Interprétation des résultats.*

La présence ou l'absence de l'anti-HBc ou HBe est déterminée en comparant l'intensité de fluorescence produite à une valeur seuil (VS) calculée d'après la valeur du calibrateur (Mode-1 IMX). La valeur seuil est déterminée en divisant par deux la valeur donnée pour le calibrateur.

En comparant la valeur trouvée pour l'échantillon à la valeur seuil, on établit un rapport:

$$S/Co = \frac{\text{valeur d'échantillon}}{\text{valeur du calibrateur}}$$

Les échantillons dont les valeurs sont supérieures à la valeur seuil et donc $1,001 < S/Co < 3,000$, sont négatifs.

Les échantillons dont les valeurs sont inférieures à la valeur seuil et donc $0,002 < S/Co < 1,000$, sont positifs.

Il faut que les dosages positifs soient reproductibles pour être pris en compte.

Pour les anti-HBc de type IgM, on compare les taux de fluorescence émis par l'échantillon à celui du calibrateur (Mode-1 IMX) afin de déterminer un index:

$$\text{Index} = \frac{\text{taux d'échantillon}}{\text{taux du calibrateur}}$$

Les échantillons dont l'index est inférieur à 0,800 sont négatifs pour l'IgM anti-HBc. Les échantillons dont l'index est supérieur à 1,200 sont positifs pour l'IgM anti-HBc et signalent une infection à VHB aiguë ou récente.

4. Recherche de l'ADN du VHB (ADN-VHB).

La trousse utilisée est celle de ABBOTT Genetics Hépatite B ADN viral, qui est une méthode qualitative et quantitative de dosage radiologique après hybridation moléculaire de l'ADN-VHB dans le sérum.

a). *Principe général.* α). *Chromatographie.*

Sur colonnes de verre à usage unique, prêtes à l'emploi.

Les échantillons (100 μ l) sont traités dans les mêmes conditions que des contrôles (négatifs et positifs) en suivant le mode opératoire du fabricant. On les hybride avec 70 μ l de sonde d'ADN marqué à l'iode 125 pendant 18 à 25 heures à 65° C avant de transférer le tout sur les colonnes régénérées. L'éluat (1600 μ l) est recueilli dans les tubes de comptage radiologique.

 β). *Lecture.*

Elle se fait dans un compteur à scintillation gamma pendant 10 minutes pour chaque éluat (échantillon, contrôle).

b). *Résultats et interprétation.*

La radioactivité est enregistrée en coups nets. La présence ou l'absence de l'ADN-VHB est déterminée en comparant la radioactivité enregistrée pour chaque échantillon à une valeur seuil (VS).

L'analyse n'est validée que si la moyenne des contrôles positifs est supérieure à 3000 coups et que le rapport (N/P) de la moyenne des contrôles positifs ($PC\bar{x}$) sur celle des contrôles négatifs ($NC\bar{x}$) est égal ou supérieur à 20:

$$VS = (0,015 \times PC\bar{x} \text{ coups}) + NC\bar{x} \text{ coups}$$

$$P/N = PC\bar{x}/NC\bar{x}$$

Les échantillons dont la radioactivité est égale ou supérieure à la valeur seuil sont considérés comme positifs pour le dosage de l'ADN-VHB. Ceux dont la radioactivité est inférieure à la valeur seuil sont considérés comme négatifs pour le dosage selon les critères de la méthode ABBOTT Génétique Hépatite B ADN viral.

C. SÉROLOGIE VHD.

Elle a consisté en la recherche des Ag HD ou δ et des Ac anti-HD ou δ dans les sérums Ag HBs+.

1. Recherche de l'antigène δ .

Elle a été réalisée avec la trousse DELTASSAY® Ag (Diagnostics Pasteur). C'est une technique immunoenzymatique "sandwich" de détection de l'antigène du VHD, marqueur précoce de l'infection dans le sérum ou le plasma hépariné ou citraté.

a). Principe général.

Un Ac anti- δ purifié est insolubilisé sur une microplaque en polystyrène. L'Ag δ extrait fixé sur la microplaque est révélé par un anti- δ conjugué à la peroxydase (POD). La séquence est indiquée sur la figure 40.

Cette densité optique est proportionnelle à la quantité d'Ag δ présente dans l'échantillon ou le contrôle.

b). Résultats et interprétation.

La présence ou l'absence de l'Ag δ est établie par comparaison de la DO de l'échantillon avec une valeur seuil (VS) calculée à partir de la DO moyenne (\overline{DO}) du contrôle négatif. Il y a trois contrôles négatifs A_1 , B_1 et C_1 si bien que:

$$\overline{DO} \text{ contrôle négatif} = \frac{A_1 + B_1 + C_1}{3}$$

La VS = \overline{DO} contrôle négatif + 0,050.

Tout échantillon dont la DO est inférieure à la VS est considéré comme négatif pour l'Ag δ . Celui dont la DO est, de façon reproductible, supérieure à la VS, est considéré comme positif pour l'Ag δ selon les critères de la technique DELTASSAY® Ag.

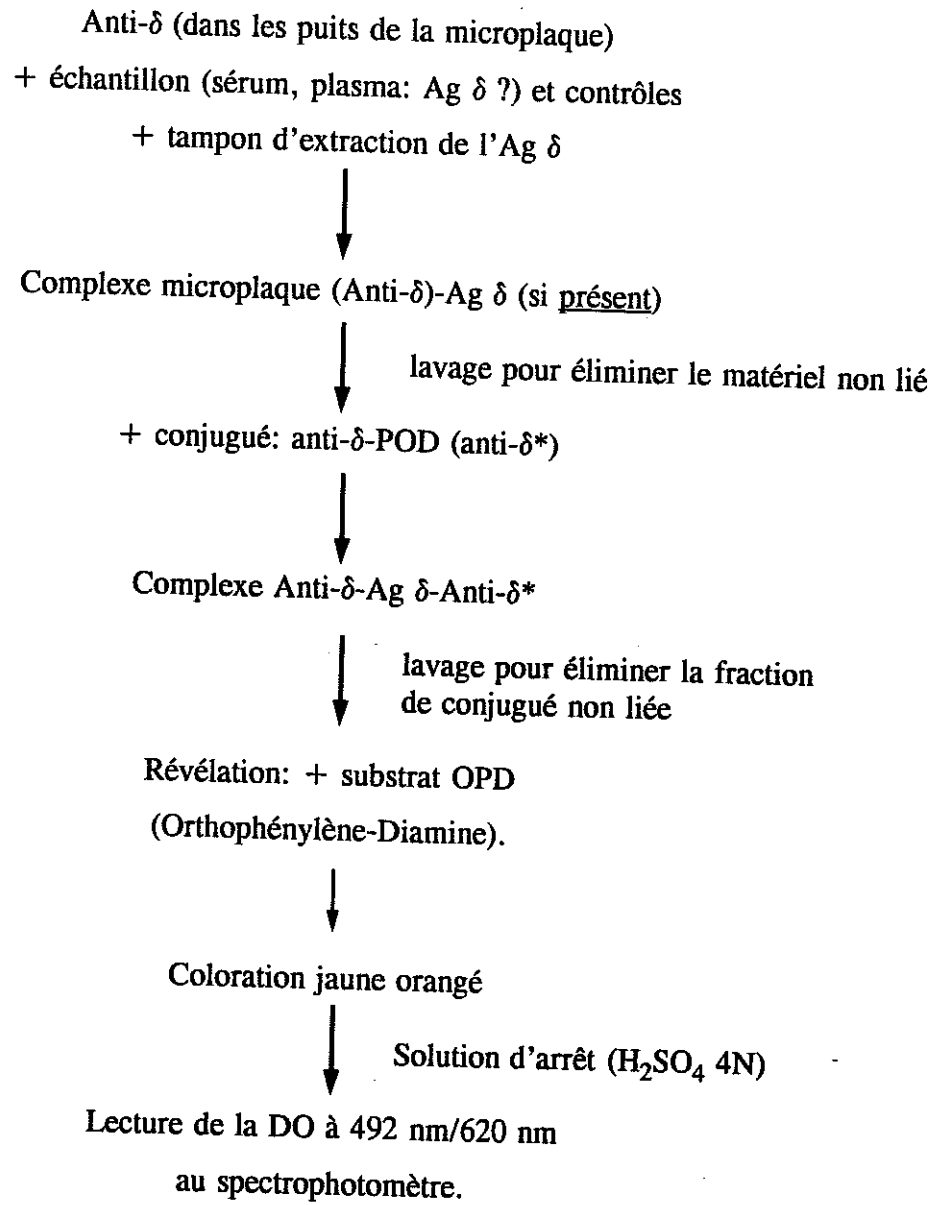


Figure 40.
Séquence suivie dans le cas de l'antigène δ .

La validation des résultats impose que la DO contrôle positif soit supérieure à 0,5.

Par ailleurs, pour avoir des résultats cohérents, il est impératif de bien centrifuger les échantillons, surtout s'ils ont été congelés; il semble qu'une série de congélations-décongelations conduise fréquemment à des résultats incohérents. Les échantillons positifs doivent être dilués, pour confirmation, dans du sérum négatif humain.

2. Recherche des anticorps anti- δ .

On a utilisé, pour ce faire, la trousse DELTASSAY® Ac-Ab-Ak (Diagnostics Pasteur) qui est basée sur une réaction immunoenzymatique "sandwich" de détection des anticorps (IgG/IgM) dirigés contre l'Ag δ du VHD. Ces Ac anti- δ sont un marqueur indispensable de l'infection par le VHD car l'antigénémie δ est fugace.

a). *Principe général.*

La technique immunoenzymatique de DELTASSAY® Ac-Ab-Ak fait appel à une inhibition séquentielle pour la détection des Ac anti- δ dans le sérum ou le plasma humain hépariné ou citraté.

L'Ag δ est lié, par l'intermédiaire d'un Ac anti- δ , à une microplaque de polystyrène. Les Ac anti- δ de l'échantillon fixés sur les Ag δ de la microplaque sont révélés grâce à un autre Ac anti- δ humain conjugué à la peroxydase (POD). La séquence est indiquée sur la figure 41.

La présence d'anti- δ dans l'échantillon correspond à une inhibition de la fixation du conjugué d'où une baisse du signal de DO. La DO mesurée est donc inversement proportionnelle à la quantité d'anti- δ présente dans l'échantillon.

b). *Résultats et interprétation.*

La présence ou l'absence d'Ac anti- δ est établie par comparaison de la DO de l'échantillon avec une valeur seuil (VS) calculée à partir des valeurs moyennes des contrôles négatifs et positifs.

* DO moyenne (\overline{DO}) du contrôle négatif = moyenne des valeurs des trois contrôles négatifs A_1 , B_1 et C_1 .

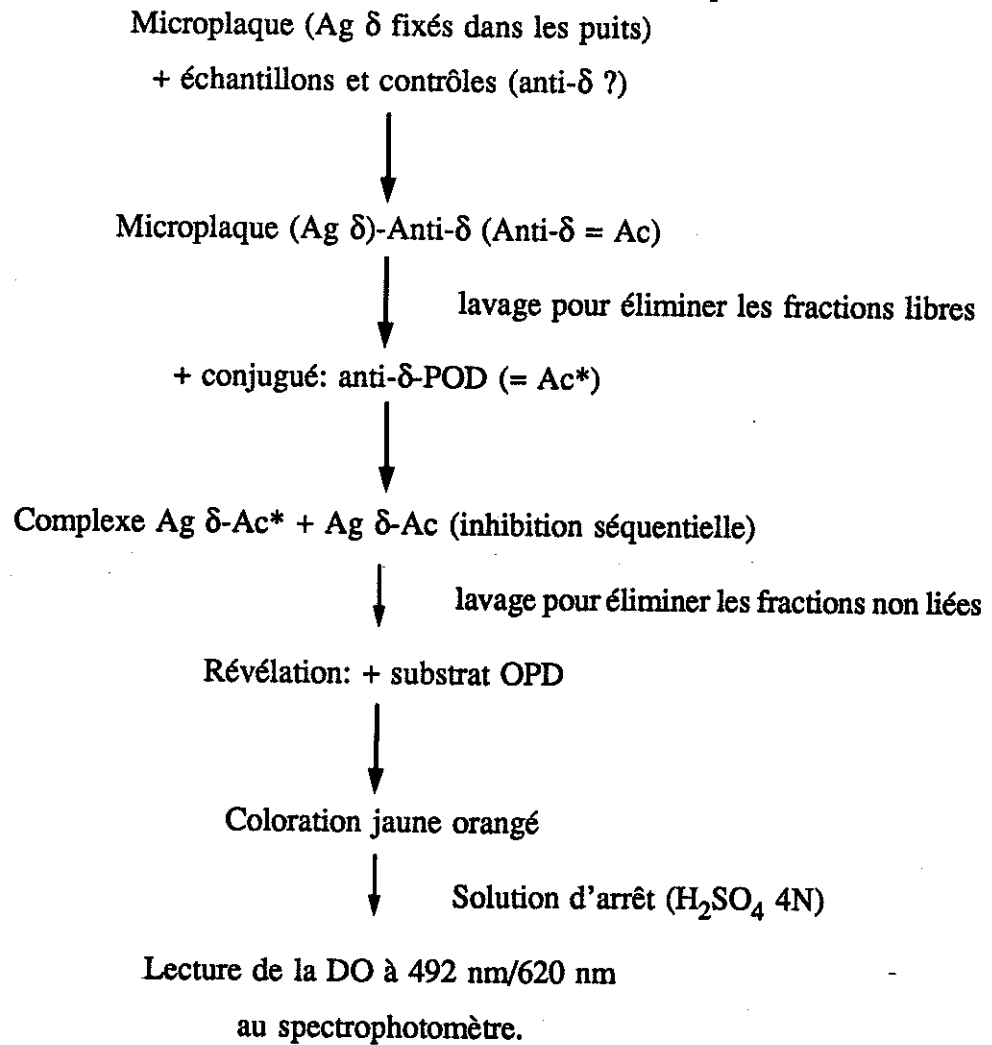


Figure 41.
Séquence suivie dans le cas des anti- δ .

$$\overline{DO} \text{ contrôle négatif} = \frac{A_1 + B_1 + C_1}{3}$$

* DO moyenne (\overline{DO}) du contrôle positif = moyenne des valeurs des deux contrôles D_1 et E_1 .

$$\overline{DO} \text{ contrôle positif} = \frac{D_1 + E_1}{2}$$

* VS = 0,5 (\overline{DO} contrôle négatif + \overline{DO} contrôle positif).

Tout échantillon dont la DO est, de façon reproductible, inférieure à la VS est considéré comme positif pour l'Ac anti- δ .

La validation des résultats impose que:

- la DO du contrôle négatif soit supérieure à 0,5.
- la DO du contrôle positif corresponde à une diminution d'au moins 60 % de la DO du contrôle négatif.

Pour déterminer la dilution limite de positivité, il faut diluer les échantillons dans du sérum négatif humain et éviter les congélations et décongélations répétées.

Lors de la sérologie VHD, nous avons scrupuleusement suivi les indications pratiques du fabricant des trousses utilisées.

D. SÉROLOGIE VHC.

1. Dépistage.

Il a été réalisé par l'utilisation de la trousse ELISA-ABBOTT HCV EIA de 2^e génération qui est une méthode immunoenzymatique "sandwich" qualitative *in vitro* pour la détection des anticorps dirigés contre le VHC dans le sérum ou le plasma humain hépariné ou citaté. Ce test utilise des antigènes recombinants des régions structurales et non structurales du VHC.

a). *Principe général.*

Les antigènes recombinants du VHC sont fixés sur des billes de polystyrène (phase solide). Ils sont incubés avec du sérum ou du plasma humain dilué ou des contrôles. Si les Ac anti-VHC sont présents dans l'échantillon ou le contrôle, ils se fixent à la bille recouverte d'antigènes recombinants et forment des complexes bille-Ag-Ac.

Après un lavage pour éliminer les fractions non liées, on détecte les complexes billes-Ag-Ac à l'aide d'Ac anti-immunoglobulines (chaînes lourdes et légères) humaines marquées à la peroxydase de Raifort (POD). Le conjugué non lié aux complexes est éliminé par lavage, puis l'activité enzymatique de la POD liée est révélée grâce à son substrat, l'orthophénylène-diamine (OPD). Il se développe alors une coloration jaune-orangée dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'Ac anti-VHC présente dans l'échantillon ou le contrôle et liée à la bille. Après arrêt de la réaction enzymatique, la DO est lue au spectrophotomètre, au Quantum®, Quantumatic® ou Commander PPC® à 492 nm.

Avant l'analyse, il faut bien centrifuger le sérum ou le plasma humain et éviter les séries de congélations-décongélations afin d'obtenir des résultats cohérents.

b). *Résultats et interprétation.*

La présence ou l'absence des Ac anti-VHC est déterminée en comparant la DO de l'échantillon à la valeur seuil calculée à partir de la \overline{DO} contrôle négatif ($NC\bar{x}$) additionnée de 0,25 fois la \overline{DO} contrôle positif ($PC\bar{x}$).

$NC\bar{x}$ = moyenne arithmétique des contrôles négatifs.

$PC\bar{x}$ = moyenne arithmétique des contrôles positifs.

avec les conditions suivantes:

$$\text{Pour } NC\bar{x} \Rightarrow \begin{cases} 0,010 \leq NCx \leq 0,150 \\ 0,54 NC\bar{x} < NCx < 1,46 NC\bar{x} \end{cases}$$

$$\text{Pour } PC\bar{x} \Rightarrow \begin{cases} 0,400 \leq PCx \leq 1,999 \\ 0,66 PC\bar{x} < PCx < 1,34 PC\bar{x} \end{cases}$$

$$\text{Valeur seuil (VS)} = NC\bar{x} + 0,25 PC\bar{x}.$$

Par ailleurs, pour que l'analyse soit validée, la différence (P-N) entre $PC\bar{x}$ et $NC\bar{x}$ doit être égale ou supérieure à 0,400:

$$P-N = PC\bar{x} - NC\bar{x} \geq 0,400$$

Dans le cas contraire, il faut craindre une détérioration des réactifs ou une erreur de manipulation. Il faut donc recommencer les analyses.

Les échantillons dont la DO est égale ou supérieure à 0,005 mais inférieure à la VS sont considérés comme négatifs pour les Ac anti-VHC selon les critères de la méthode ABBOTT HCV EIA de 2^e génération. Les échantillons dont la DO est supérieure ou égale à la VS sont considérés comme initialement positifs pour les Ac anti-VHC mais ils doivent être réanalysés avant toute interprétation des résultats. Il faut que l'échantillon soit positif de façon reproductible.

Dans notre travail, nous avons scrupuleusement respecté le protocole analytique du fabricant ABBOTT. Les échantillons positifs de façon reproductible sont soumis à deux tests de confirmation:

- ABBOTT HCV EIA test complémentaire.
- le RIBA 2^e génération.

2. Confirmation.

Elle est faite sur les sérums dépistés anti-VHC positifs à l'aide de deux trousse:

a). *Les trousse.*

α). *La trousse ABBOTT HCV EIA test complémentaire.*

C'est un dosage immunoenzymatique "sandwich" *in vitro* pour la détermination des anticorps dirigés contre les protéines putatives structurales et non structurales du VHC dans le sérum ou le plasma humain hépariné ou citaté. La spécificité du résultat positif au dépistage est testée grâce à l'utilisation de deux antigènes recombinants différents, des régions structurale (core) et non structurale (NS3 et NS4) du VHC et fixés sur deux billes différentes de polystyrène.

Les échantillons et contrôles sont incubés séparément avec chaque type de bille.

Le protocole analytique suivi ainsi que la lecture et l'interprétation des résultats se font, pour les billes des régions structurales et pour celles des régions non structurales du VHC, de la même manière que pour le test de dépistage ABBOTT HCV EIA de 2^e génération.

β). La trousse CHIRON® RIBA® HCV TEST Système 2^e génération.

C'est un test qualitatif immunoenzymatique destiné à la détection des anticorps dirigés contre le VHC dans le sérum ou le plasma humain hépariné ou citraté.

Ce test utilise 5 Ag recombinants déposés sur des bandelettes: 5-1-1, C 100-3, C 33 c, C 22-3 et SOD (Superoxyde dismutase humaine).

La présence de la SOD humaine sur chaque bandelette permet de contrôler la présence d'Ac anti-SOD à l'origine de réactions faussement positives contre les Ag recombinants spécifiques du VHC.

b). *Principe général.*

Les antigènes recombinants spécifiques du VHC sont déposés sous forme de bandes distinctes sur une membrane de nitrocellulose comme dans le Western-Blot. Le principe est indiqué sur la figure 42.

La lecture se fait vis-à-vis de chaque antigène par comparaison visuelle avec l'intensité des deux bandes correspondant aux deux contrôles internes (IgG forte et faible) présents sur chaque bandelette.

Pour avoir des résultats plus cohérents, il faut:

- éviter des séries de congélations-décongélations,
- bien centrifuger les échantillons avant l'analyse.

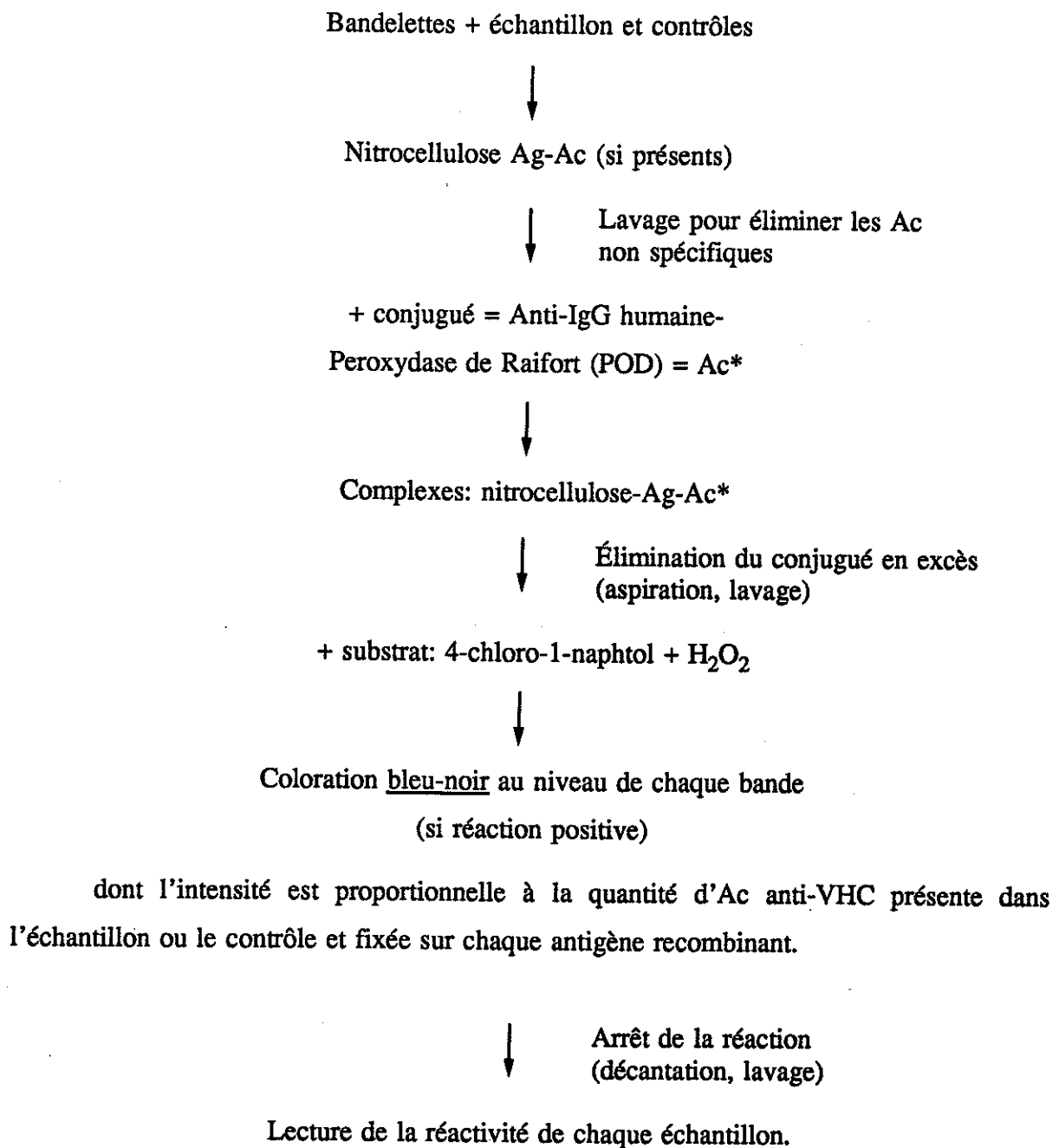


Figure 42.
Séquence suivie pour la confirmation de la sérologie VHC
avec la trousse CHIRON® RIBA® HCV TEST Système 2^e génération.

Durant tout notre travail, nous avons, pour la confirmation des sérologies VHC positives au dépistage, suivi très scrupuleusement les recommandations méthodologiques des fabricants des trousseaux utilisées.

c). *Résultats et interprétation.*

Il faut:

- identifier et localiser les antigènes présents sur chaque bandelette (fig. 43).
- examiner les bandelettes correspondant aux contrôles négatif et positif. Pour que la réaction soit validée, il faut que:
 - * les deux contrôles IgG soient visibles à l'oeil nu,
 - * le contrôle positif donne une réponse supérieure ou égale à 2 + (++) pour les quatre Ag VHC.
 - * le contrôle négatif montre une réponse inférieure pour chaque antigène à la réponse obtenue avec le contrôle IgG-1.
- évaluer et noter les réponses à chaque antigène par comparaison avec les intensités colorées obtenues avec les contrôles IgG-1 et 2 par cotation en -, +/-, 1+, 2+, 3+ et 4+. Les réactivités sont considérées comme positives à partir de 1+.
- enfin, analyser la réaction vis-à-vis des bandes:
 - * si aucune bande avec intensité supérieure ou égale à 1+, le résultat est négatif.
 - * si au moins deux bandes antigéniques spécifiques du VHC réactives avec une intensité supérieure ou égale à 1+, le résultat est positif.
 - * si une seule bande antigénique spécifique du VHC réactive avec une intensité supérieure ou égale à 1+, le résultat est indéterminé.

Dans tous les cas, la bande SOD est négative.

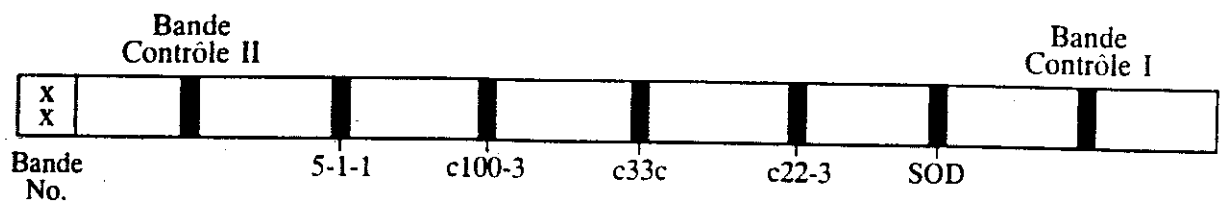


Figure 43.
Identification et localisation
des antigènes sur chaque bandelette.

III. - AUTRES TESTS UTILISÉS.

Les résultats biochimiques utilisés:

- taux de transaminases (ASAT/ALAT). Ils sont considérés comme perturbés lorsqu'ils sont supérieurs à la normale. Mais nous avons distingué les taux supérieurs à 1 fois la normale et ceux qui sont supérieurs à 2 fois la normale.

- taux de gamma-glutamyl transférase (GGT ou γ GT),

- taux des phosphatases alcalines (PAL),

viennent des dosages effectués dans le service de Biochimie Clinique et fichés dans le dossier des sujets retenus dans notre travail.

Les taux des CGT et PAL ne sont pas exploités ici.

Les taux des CD4 viennent du Service d'Hématologie-Immunologie. Ils ne sont pas, non plus, exploités ici.

Cependant, tous ces résultats font partie des BONS DOSSIERS MÉDICAUX retenus.

IV. - ANALYSE STATISTIQUE.

Pour la comparaison des variables entre cas et témoin, nous avons utilisé le χ^2 de Mantel-Haenszel (χ^2 MH) et le degré P de significativité pour déterminer la stabilité des associations entre sérologie et facteurs de risque. Au besoin, lorsque l'un des chiffres à analyser est inférieur à 2, nous avons utilisé le χ^2 corrigé de Yates et le test exact bilatéral de Fischer.

Par ailleurs, nous avons, lorsque cela était possible, déterminé la force de ces associations par les rapports des cotes (RC ou odds ratio) avec leur intervalle de confiance (non fourni) avec toujours un risque $\alpha = 5 \%$.

*Chapitre quatrième***RÉSULTATS PERSONNELS**

Les marqueurs des hépatites B et C ont été recherchés sur 1538 sérums dont:

- 501 venaient des sujets VIH-positifs (cas)
- et 1037 venaient des sujets VIH-négatifs (témoins).

En outre, les marqueurs delta (VHD) ont été recherchés sur les sérums des sujets porteurs de l'Ag HBs.

Parmi les cas,

- 99,2 % des sujets étaient VIH-1-positifs,
- et 0,8 % des sujets étaient VIH-2-positifs. Ces derniers étaient tous originaires de l'Afrique Occidentale ou bien y ont effectué des séjours.

I. - LES RÉSULTATS GLOBAUX.**A. MARQUEURS DU VHB.**

Les profils sérologiques observés, reposant sur les trois marqueurs Ag HBs, anti-HBs et anti-HBc, sont regroupés dans le tableau XXIII.

Marqueurs VHB			Témoins VIH- (1.037)	Sujets VIH+ (501)
Ag HBs	anti-HBs	anti-HBc		
+	+	+	0	4
+	-	+	17	54
-	+	+	79	171
+	-	-	11	11
-	-	+	9	88
-	+	-	20	18
-	-	-	901	156

Tableau XXIII.
Profils sérologiques du VHB chez les témoins et les séropositifs.

Tous les résultats présentés ici et ceux issus de tout ce travail figurent en annexe.

Il y a, dans les deux groupes étudiés, des sujets vaccinés contre le VHB et répondeurs. Ils n'ont pas été pris en compte dans la détermination de la prévalence des marqueurs du VHB (tableaux XXIV et XXV), car leur profil (anti-HBs isolé) correspond plutôt à une vaccination qu'à un contact infectieux préalable avec le VHB.

1. Sur l'ensemble des sujets étudiés

On constate sur le tableau XXIV que:

- 13,8 % des VIH-positifs et 2,7 % des VIH-négatifs sont porteurs d'Ag HBs ; au risque α de 5 % la différence est significative avec $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 70,04; rapport des cotes RC = 5,76).

- 2,2 % des cas et 1,1 % des témoins portent isolément l'Ag HBs dans leur sérum. La différence n'est pas significative entre les deux groupes.

- 63,3 % des cas et 10,1 % des témoins ont été trouvés anti-HBc+. La différence est significative (χ^2 MH = 478,95; $P < 10^{-7}$; RC = 15,29).

- 17,6 % des sujets VIH-positifs et 0,9 % des sujets VIH-négatifs portent, dans leur sérum, l'anti-HBc isolé. La différence est significative (χ^2 MH = 159,27; $P < 10^{-7}$; RC = 24,34).

- 65,5 % des cas et 11,2 % des témoins ont eu un contact infectieux avec le VHB et sont donc porteurs d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc. La différence est significative (χ^2 MH = 484,41; $P < 10^{-7}$; RC = 15,05).

Les prévalences des marqueurs B sont plus élevées chez les VIH+ que chez les VIH-.

Les marqueurs e: Ag HBe et Ac anti-HBe ont été recherchés chez les sujets Ag HBs positifs (69 cas et 28 témoins). Parmi ceux-ci (tableau XXV),

- 47,8 % des cas et 28,4 % des témoins sont Ag HBe positifs,

- 27,5 % des cas et 32,1 % des témoins ont des Ac anti-HBe positifs.

Dans un cas comme dans l'autre, les différences ne sont pas significatives entre les cas et les témoins.

	Sujets VIH+ (501)	Témoins VIH- (1.037)	Significativité P ($\alpha = 5\%$)
Ag HBs+	13,8 % (69)	2,7 % (28)	< 0,001
Ac anti-HBc+	63,3 % (317)	10,1 % (105)	< 0,001
Ag HBs+ et/ou anti-HBc+	65,5 % (328)	11,2 % (116)	< 0,0001
anti-HBc isolé	17,6 % (88)	0,9 % (9)	< 0,00001
Ag HBs isolé	2,2 % (11)	1,1 % (11)	N.S.

Tableau XXIV.
Prévalence des marqueurs VHB chez les témoins et les séropositifs.
Chiffres entre parenthèses = effectifs.
N.S.: non significatif.

	Sujets VIH+ (69)	Témoins VIH- (28)	P ($\alpha = 5\%$)
Ag HBe+	47,8 % (33)	28,4 % (8)	N.S.
anti-HBe+	27,5 % (19)	32,1 % (9)	N.S.
Ag HBe-/anti-HBe-	27,5 % (19)	46,4 % (13)	N.S.

Tableau XXV.
Prévalence des marqueurs e chez les sujets porteurs de l'Ag HBs.
Chiffres entre parenthèses = effectifs.
N.S.: non significatif.

La recherche d'anticorps anti-HBe effectuée sur les sérums anti-HBc+ isolés, a été positive dans 23,4 % des cas chez les sujets VIH+.

La recherche de l'ADN-VHB n'a été réalisée que chez les 69 sujets Ag HBs+/VIH+ pour un problème de coût. Les résultats obtenus sont les suivants (tableau XXVI):

- 69,7 % des sujets Ag HBe+,
 - 35,3 % des sujets anti-HBe+/Ag HBe- et
 - 15,8 % des sujets sans marqueurs e
- se sont avérés ADN-VHB positifs.

Au total, 46,4 % de ces 69 sujets VIH+/Ag HBs+ sont ADN-VHB positifs et 60,9 % sont Ag HBe et/ou ADN-VHB+.

La présence de l'Ag HBe et de l'anticorps anti-HBe a toujours été observée chez des sujets testés à postériori ADN-VHB+. L'Ag HBe se trouve aussi le plus souvent associé à la présence de l'ADN-VHB. Mais qu'il y ait l'Ac anti-HBe ou qu'il n'y ait pas de marqueur e, ne prédit nullement, à priori, l'absence d'une activité répliquative du VHB.

2. Pour les sujets ayant eu un contact avec le VHB (VHB+).

L'examen des profils sérologiques a été réalisé sur 328 sujets VIH+ et 116 sujets VIH- (tableau XXVII). Il permet de constater que:

- seuls les sujets VIH-positifs ont, dans leur sérum, à la fois les marqueurs Ag HBs, anti-HBs et anti-HBc, comme on peut le remarquer sur le tableau XXIII.

- le portage de l'Ag HBs concerne 21 % des VIH-positifs et 24,1 % des VIH-négatifs. La différence n'est pas significative.

Parmi ces sujets, ce portage de l'Ag HBs est isolé dans le sérum:

* de 3,3 % des sujets VIH+/VHB+,

* de 9,5 % des sujets VIH-/VHB+. La différence est significative (χ^2 MH = 6,82; $P < 0,009$; RC = 0,33).

Ag HBe	Anti-HBe	ADN-VHB positif	
		Nombre	Pourcentage
+	+	2/2	100 %
+	-	21/31	67,7 %
-	+	6/17	35,3 %
-	-	3/19	15,8 %

Tableau XXVI.
Profil Ag HBe/anti-HBe des sujets Ag HBs+/VIH+ testés ADN-VHB positifs.

	Sujets VIH+ (328)	Témoins VIH- (116)	P ($\alpha = 5 \%$)
Ag HBs+	21 % (69)	24,1 % (28)	N.S.
Ac anti-HBc+	96,6 % (317)	90,5 % (105)	< 0,0089
Ag HBs isolé	3,3 % (11)	9,5 % (11)	< 0,0089
Anti-HBc isolé	28,8 % (88)	7,8 % (9)	< 0,00001
Ag HBs et/ou anti-HBc+	100 % (328)	100 % (116)	N.S.

Tableau XXVII.
Prévalence des marqueurs du VHB chez les sujets VIH+
et VIH- ayant eu un contact avec le VHB.
Chiffres entre parenthèses = effectifs testés positifs.
N.S.: non significatif.

- L'anti-HBc se retrouve dans le sérum de 96,6 % des sujets VIH-positifs et de 90,5 % des sujets VIH-négatifs. La différence est significative (χ^2 MH = 6,82; P < 0,009; RC = 3,02).

Cet anticorps se retrouve isolément dans le sérum de 28,8 % des cas et de 7,8 % des témoins VIH+/VHB+ avec une différence significative (χ^2 MH = 18,21; P < 10⁻⁵; RC = 4,36). Excepté pour l'Ag HBs, la prévalence des autres marqueurs est toujours plus forte chez les VIH+ que chez les VIH- mais la différence entre les deux groupes se tasse une fois que les sujets ont le virus de l'hépatite B.

B. MARQUEURS DELTA (VHD).

La recherche des marqueurs delta, effectuée sur les sérums Ag HBs positifs, a permis de détecter:

- l'antigène δ (HD) chez 18,8 % des cas (13/69) et 14,3 % des témoins (4/28). La différence n'est pas significative entre les cas et les témoins.

- l'Ac anti- δ chez 2,9 % des cas (2/69) et 7,1 % des témoins (2/28). La différence n'est pas significative (au test exact de Fischer).

Nous n'avons pu suivre l'antigénémie δ dans le temps pour voir si elle se prolongeait ou non chez les VIH-positifs. Toutefois, il faut noter qu'il y a une plus forte prévalence des Ag δ chez les sujets VIH-positifs que chez les témoins VIH-. La présence d'Ac anti-HD ne semble pas, quant à elle, liée au statut VIH+.

C. MARQUEURS DU VHC.

Les anticorps anti-VHC ont été dépistés de façon reproductible et confirmés chez:

- 31,3 % des cas (157/501) et 2,5 % des témoins (26/1.037)

avec une différence significative (χ^2 MH = 267,67; P < 10⁻⁷; RC = 17,75).

En l'absence de recherche du génome (ARN) du VHC -PCR classique, nichée, RT-PCR ou bDNA-, nous ne pouvons savoir, parmi les sujets anti-VHC+, quelle est la proportion qui réplique activement le virus dans le groupe des cas ou dans celui des témoins. Il eut été somme toute possible de prévoir, parmi les sujets VHC+, ceux chez lesquels le VHC se

réplique en déterminant les rapports densité optique/valeur seuil qui, lorsqu'ils sont élevés, concordent avec des PCR-RNA positives. Mais nous n'en eûmes pas le temps. Il se dégage de ces résultats que les infections par le VHC sont plus fréquentes chez les porteurs du virus du SIDA.

D. LES DOUBLES CONTAGES.

Nous avons effectué une analyse des doubles contages du VHB (Ag HBs+ et/ou anti-HBc+) et du VHC (anti-VHC+) dans les deux groupes des cas et des témoins. Elle nous a permis d'observer que sur l'ensemble de l'échantillon:

- 24,9 % des cas (125/501) et 1,3 % des témoins VIH- (14/1.037)

sont porteurs simultanément des marqueurs VHB et VHC, avec une différence significative (χ^2 MH = 228,71; $P < 10^{-7}$; RC = 24,29). Un tel double contage est donc plus fréquent lorsqu'on est déjà porteur du VIH.

Parmi les sujets VHB+ (soit 328 cas et 116 témoins), 38,1 % des cas et 12,1 % des témoins sont anti-VHC+ avec $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 26,96; RC = 2,38). Lorsqu'on a déjà été au contact avec le VHB, le contage du VHC est moins nettement favorisé par le statut VIH+ comme l'atteste ce rapport des cotes de 2, plus bas que sur l'ensemble de l'échantillon, entre les cas et les témoins porteurs du virus de l'hépatite B.

Parmi ces sujets qui portent simultanément les VHB et VHC, on retrouve l'Ag HBs chez 24,6 % des cas (17/69) mais aucun chez les témoins. La différence est significative ($P = 0,002$ au test exact de Fischer bilatéral).

Dans le cadre de ce travail, nous n'avons pu analyser les triples contages VHB/VHD/VHC dans les deux groupes des cas (VIH+) et des témoins (VIH-).

Nous n'avons pas, non plus, effectué les recherches de corrélation entre:

- le taux de lymphocytes CD4 (bas) ou de $\beta 2$ microglobuline (élevé) et les fréquences des infections -VHB, VHC et VHD- et des co-infections VHB/VHC chez les VIH-positifs.
- les répliquations des VIH et du VHC ou des VIH et des virus des hépatites B et C.

II - INFLUENCE DES PARAMÈTRES DÉMOGRAPHIQUES ET DES FACTEURS DE RISQUE.

A. LE SEXE.

La distribution des marqueurs des VHB et VHC en fonction du sexe dans les deux groupes figure au tableau XXVIII:

1. Pour le VHB.

L'analyse de cette distribution (tableau XXVIII) permet de constater que:

- 14,8 % des cas et 3 % des témoins sont porteurs de l'Ag HBs parmi les hommes avec une différence significative (χ^2 MH = 48,51; $P < 10^{-7}$; RC = 5,68) pendant que

- 10,8 % des cas et 2,5 % des témoins sont aussi Ag HBs positifs chez les femmes avec une différence significative (χ^2 MH = 15,37; $P < 10^{-4}$; RC = 4,68).

Dans le même temps, 70,6 % des cas et 14,4 % des témoins masculins étaient Ag HBs et/ou anti-HBc positifs avec une différence significative (χ^2 MH = 325,60; $P < 10^{-7}$; RC = 14,29). Chez les femmes, cette prévalence est de 50,8 % parmi les cas et de 6,5 % parmi les témoins. La différence est aussi significative entre les cas et les témoins (χ^2 MH = 133,02; $P < 10^{-7}$; RC = 14,75).

Quel que soit le sexe, le sujet porteur du virus du SIDA est plus fréquemment infecté par le VHB. Les marqueurs B sont, de ce fait, détectés avec une plus forte prévalence chez les cas.

Parmi ceux qui ont eu un contact infectieux avec le virus de l'hépatite B:

- 21 % des cas (55/262) et 20,6 % des témoins (19/92) sont, parmi les hommes, porteurs d'Ag HBs alors que

- 21,2 % des cas (14/66) et 41,7 % des témoins (10/24) se retrouvent dans les mêmes conditions parmi les femmes.

Pour les deux sexes, la différence n'est pas significative entre les sujets VIH+ et les témoins VIH-.

	Sujets VIH+		Sujets VIH-		Significativité ($\alpha=5\%$)	
	Hommes (371)	Femmes (130)	Hommes (639)	Femmes (398)	Entre les hommes	Entre les femmes
Ag HBs+	14,8 % (55)	10,8 % (14)	3 % (19)	2,5 % (10)	$< 10^{-7}$	$< 10^{-4}$
Ag HBs et/ou Anti-HBc+	70,6 % (262)	50,8 % (66)	14,4 % (92)	6,5 % (26)	$< 10^{-7}$	$< 10^{-7}$
Anti-VHC+	31,5 % (117)	30,8 % (40)	2,8 % (18)	2 % (8)	$< 10^{-7}$	$< 10^{-7}$
VHB+/VHC+	24,3 % (90)	26,9 % (35)	1,6 % (18)	1 % (4)	$< 10^{-7}$	$< 10^{-7}$

Tableau XXVIII.
Marqueurs des virus des hépatites B et C en fonction du sexe.

2. Pour le VHC (tableau XXVIII).

Parmi les hommes, 31,5 % des cas et 2,8 % des témoins sont anti-VHC positifs avec une différence significative (χ^2 MH = 167,02; $P < 10^{-7}$; RC = 15,89).

Parmi les femmes, 30,8 % des cas et 2 % des témoins VIH-négatifs sont porteurs des Ac anti-VHC avec une différence significative (χ^2 MH = 97,88; $P < 10^{-7}$; RC = 21,67).

Dans les deux sexes, le portage du VIH favorise donc l'infection par le VHC.

3. Pour le double contage VHB/VHC.

On peut constater sur le tableau XXVIII que:

- 24,3 % des cas contre 1,6 % des témoins masculins sont VHB+/VHC+ avec une différence significative (χ^2 MH = 135,38; $P < 10^{-7}$; RC = 20,25) alors que

- 26,9 % des cas et 1 % des témoins avaient la même double exposition parmi les femmes avec une différence significative (χ^2 MH = 96,04; $P < 10^{-7}$; RC = 36,29).

Autrement dit, le double contage VHB/VHC est plus fréquent chez les sujets VIH+, quel que soit le sexe. Mais la différence entre les cas et les témoins est plus forte chez les femmes.

B. L'ÂGE.

La variation des marqueurs B et C en fonction des tranches d'âge figure au tableau XXIX.

Pour le portage de l'Ag HBs, les différences observées entre cas et témoins sont significatives:

- à ≤ 19 ans (χ^2 MH = 27,4; $P < 10^{-6}$ au test exact de Fischer; RC = 45,86),
- à 20-29 ans (χ^2 MH = 20,87; $P < 10^{-4}$; RC = 4,18),
- à 30-39 ans (χ^2 MH = 19,06; $P < 10^{-4}$; RC = 6,25)

mais au-delà, il n'y a pas de différence significative.

Groupe	Marqueurs		Tranches d'âge (ans)					
			≤ 19	20-29	30-39	40-49	50-59	> 59
VIH+	VHB	Ag HBs+ Ag HBs et/ou anti-HBc+	25,6 % 48,7 %	12,1 % 66,8 %	14,3 % 74,4 %	9,8 % 65,6 %	20 % 60 %	7,4 % 29,6 %
	VHC	anti-VHC+	20,6 %	36,5 %	36,9 %	13,1 %	16 %	25,9 %
VIH-	VHB	Ag HBs+ Ag HBs et/ou anti-HBc+	0,7 % 4,5 %	3,2 % 9,4 %	2,6 % 13,8 %	2,1 % 15,6 %	- 34,5 %	- 18,7 %
	VHC	anti-VHC+	0,7 %	1,7 %	6 %	2,1 %	-	-

Tableau XXIX.
Répartition des marqueurs B et C en fonction des tranches d'âge.

Quant au contact infectieux avec le VHB, les différences observées sont statistiquement significatives:

- à moins de 19 ans (χ^2 MH = 47,55; $P < 10^{-7}$; RC = 20,27),
- à 20-29 ans (χ^2 MH = 243,67; $P < 10^{-7}$; RC = 19,4),
- à 30-39 ans (χ^2 MH = 149,05; $P < 10^{-7}$; RC = 18,08),
- à 40-49 ans (χ^2 MH = 40,63; $P < 10^{-7}$; RC = 10,29).

Mais au-delà, on ne trouve plus de différence significative entre les cas et les témoins. Ces résultats montrent que, dans notre série, le contact infectieux avec le VHB est en augmentation constante depuis la puberté jusqu'à 30-39 ans, puis décroît après. Cependant à plus de 59 ans, on trouve une prévalence d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc de près de 30 %. L'évolution du portage de l'Ag HBs est plus fluctuante mais c'est toujours à 30-39 ans que ce portage est le plus élevé. Et toujours c'est chez les sujets porteurs d'un VIH que les prévalences des marqueurs du virus de l'hépatite B sont les plus fortes quel que soit l'âge.

L'infection par le VHC dans les deux groupes présente, quant à elle, des différences significatives entre les cas et les témoins en fonction des tranches d'âge:

- à moins de 19 ans (χ^2 MH = 31,26; $P < 10^{-7}$; RC = 45,86),
- à 20-29 ans (χ^2 MH = 178,91; $P < 10^{-7}$; RC = 33,29),
- à 30-39 ans (χ^2 MH = 59,86; $P < 10^{-7}$; RC = 9,07)

mais pas après cette limite.

De la puberté jusqu'à 30-39 ans, le contage du VHC est très fréquent chez les sujets VIH+. Ce contact chez les témoins reste rare; la prévalence est toujours inférieure à 10 % même à 30-39 ans.

C. LES FACTEURS DE RISQUE.

Nous avons, en fonction des facteurs de risque: sexe, sang et "autres" risques, analysé les marqueurs des virus des hépatites B et C chez les cas VIH-positifs et chez les témoins (tableau XXX).

Il en ressort, en se rapportant à la distribution des facteurs de risque dans chaque groupe (tableau XXII, page 100), que:

Facteurs de risque	Sujets VIH+			Témoins VIH-		
	Ag HBs+	Ag HBs et/ou anti-HBc+	anti-VHC+	Ag HBs+	Ag HBs et/ou anti-HBc+	anti-VHC+
SEXE						
- Homosexualité	17,5 % (46/263)	58,9 % (155/263)	1,5 % (4/263)	3 % (28/939)	11,2 % (105/939)	1,7 % (16/939)
- Bisexualité	14,9 % (16/107)	63,5 % (68/107)	1,9 % (2/1073)	3,5 % (4/114)	29,8 % (34/114)	0,9 % (1/114)
- Hétérosexualité	24,5 % (12/49)	79,6 % (39/49)	2 % (1/49)	8,2 % (8/98)	20,4 % (20/98)	1 % (1/98)
	16,8 % (18/107)	44,9 % (48/107)	0,9 % (1/107)	2,2 % (16/727)	7 % (51/727)	1,9 % (14/727)
SANG						
- Toxicomanie par voie veineuse	9,9 % (21/211)	75,8 % (160/211)	71,6 % (151/211)	1 % (1/98)	11,2 % (11/98)	10,2 % (10/98)
- Transfusions	11,5 % (17/148)	89,2 % (132/148)	82,4 % (122/148)	-	25 % (2/8)	62,5 % (5/8)
	6,3 % (4/63)	44,4 % (28/63)	46 % (29/63)	1,1 % (1/90)	10 % (9/90)	5,1 % (5/90)
AUTRES						
- Mère-enfant	7,4 % (2/27)	48,1 % (13/27)	7,4 % (2/27)	-	-	-
- Voyages	6,2 % (1/16)	25 % (4/16)	6,2 % (1/16)	-	-	-
	9,1 % (1/11)	81,8 % (9/11)	9,1 % (1/11)	-	-	-

Tableau XXX.

Répartition des marqueurs des hépatites B et C en fonction des facteurs de risque.

Chiffres entre parenthèses = rapports: sujets testés+ / Total.

1. Pour le VHB.

Le sexe représente, chez 17,5 % des cas contre 3 % des témoins, le facteur lié au risque de portage de l'Ag HBs. Alors que le portage de ce même Ag HBs est lié au sang chez 9,9 % des cas contre 1 % des témoins et aux risques dits "autres" chez 7,4 % des cas contre 0 % chez les témoins.

Quant au contact infectieux avec le virus de l'hépatite B (Ag HBs et/ou anti-HBc+), le comportement sexuel en constitue le facteur de risque chez 58,9 % des cas contre 11,2 % des témoins alors que pour le sang et ses dérivés, les prévalences observées sont de 75,8 % chez les cas contre 11,2 % chez les témoins pour le portage de l'Ag HBs et/ou des Ac anti-HBc.

a). *Pour les risques liés au sexe.*

L'analyse des différentes prévalences des marqueurs B montre que le portage de l'Ag HBs présente des différences significatives entre cas et témoins avec un $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 74,80; RC = 6,9) de même que pour le contact infectieux avec le VHB (Ag HBs et/ou anti-HBc+), il existe une différence significative entre cas et témoins avec un $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 276,15; RC = 11,40).

D'une manière générale, pour le portage de l'Ag HBs comme pour l'infection par le VHB, les risques liés au sexe sont plus élevés chez les sujets VIH-positifs que chez les témoins. Mais à l'intérieur des risques liés à la sexualité, ceux liés à chaque déterminant (homosexualité, bisexualité, hétérosexualité) n'ont pas la même importance dans les prévalences des différents marqueurs B quel que soit le groupe considéré (cas ou témoins). Il en est de même lorsque l'on compare les prévalences de ces marqueurs chez les cas à celles des témoins. Par exemple, la prévalence de l'Ag HBs et/ou anti-HBc est plus élevée chez les bisexuels que chez les homosexuels dans le groupe des VIH-positifs alors que la tendance s'inverse dans le groupe des témoins.

b). *Pour les risques liés au sang et dérivés.*

La prévalence de l'Ag HBs présente une différence significative entre les cas et les témoins avec $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 8,05; RC = 10,72). Il en est de même pour le contact infectieux avec le VHB avec un $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 112,85; RC = 24,81).

Par rapport aux témoins, le sang constitue, dans notre série, un risque plus élevé pour les sujets VIH+ aussi bien pour le portage de l'Ag HBs (9,9 % chez les cas contre 1 % chez les témoins) que pour celui de l'Ag HBs et/ou anti-HBc (75,8 % chez les cas contre 11,2 % chez les témoins). Mais la toxicomanie, liée à une prévalence d'Ag HBs de 11,5 % chez les cas contre 0 % chez les témoins, n'a pas la même importance relative dans les deux groupes. Il en est de même pour la transfusion du sang ou dérivés. Pour ce qui est du contact infectieux avec le virus de l'hépatite B, les prévalences des marqueurs B liées à la toxicomanie sont les plus élevées lorsqu'elles sont comparées à celles qui sont imputables à la transfusion du sang ou de ses dérivés, aussi bien chez les cas que chez les témoins.

c). *Pour les risques dits "autres": transmission mère-enfant et voyages (dans les pays d'endémie des virus).*

Ce n'est que chez les cas qu'ils sont associés à des prévalences des marqueurs du virus de l'hépatite B.

2. Pour le VHC.

Les prévalences des anti-VHC (1,5 % chez les cas contre 1,7 % chez les témoins) sont faibles et pas très différentes entre les cas et les témoins. L'homosexualité, la bisexualité et l'hétérosexualité n'ont pas la même importance dans ces prévalences chez les cas et les témoins.

Quant aux risques liés au sang et dérivés, ils sont associés à des prévalences d'anti-VHC de 71,6 % chez les cas contre 10,2 % chez les témoins; la différence est significative avec $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 100,6; RC = 22,2). Par ailleurs, la toxicomanie constitue le déterminant majeur dans les risques de transmission du VHC par le sang ou ses dérivés aussi bien chez les cas que chez les témoins VIH-négatifs.

Nous n'avons observé aucune prévalence des marqueurs C liée aux risques dits "autres" chez les témoins. Par contre chez les cas séropositifs, 7,4 % des sujets soumis à ces risques sont anti-VHC+ et il n'y a pas de différence véritable entre les deux déterminants, transmission verticale et voyages, rassemblés sous ce vocable.

3. Distribution des marqueurs B et C selon les facteurs de risque et le sexe (tableau XXXI).

Cette analyse nous prouve que non seulement la répartition des marqueurs viraux B et C diffère selon les facteurs de risque mais qu'elle varie aussi selon le sexe masculin ou féminin des sujets.

a). *Pour les risques liés à la sexualité,*

On note que la prévalence de l'Ag HBs, chez les hommes, est de 20,6% chez les cas contre 3,3 % chez les témoins avec un $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 63,85; RC = 7,64). Chez les femmes, cette prévalence est de 4,1 % chez les cas contre 2,5 % chez les témoins sans différence significative entre les deux groupes.

Quant au portage d'au moins un marqueur B (Ag HBs et/ou anti-HBc), les prévalences liées au sexe observées sont de 65,4 % chez les cas et de 14,3 % chez les témoins masculins. La différence est significative avec un $P < 10^{-7}$ (χ^2 MH = 201,92; RC = 11,33). Chez les femmes, on obtient une prévalence d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc liée au sexe de 30,6 % chez les cas contre 6,1 % chez les témoins avec une différence significative (χ^2 MH = 31,27; $P < 10^{-7}$; RC = 6,76).

Somme toute, les prévalences des marqueurs B liées au sexe sont plus fortes chez les cas VIH-positifs que chez les témoins quel que soit le sexe et le marqueur. Toutefois, seul le portage simultané de l'Ag HBs et/ou des anti-HBc présente une différence significative entre cas et témoins chez les hommes et chez les femmes; mais dans les deux sexes, les liens entre le portage et le statut VIH+ sont plus faibles chez les femmes.

Facteurs de risque	Sexe	Sujets VIH+ (501)					Sujets VIH- (1.037)				
		Effectif	Ag HBs+	Ag HBs+ et/ou anti-HBc+	Anti-VHC+	Effectif	Ag HBs+	Ag HBs+ et/ou anti-HBc+	Anti-VHC+		
Sexe	Hommes	214	44 (20,6 %)	140 (65,4 %)	4 (1,9 %)	580	19 (3,3 %)	83 (14,3 %)	13 (2,2 %)		
	Femmes	49	2 (4,1 %)	15 (30,6 %)	-	359	9 (2,5 %)	22 (6,1 %)	3 (0,8 %)		
Sang	Hommes	147	10 (6,8 %)	117 (79,6 %)	113 (76,9 %)	59	-	9 (15,2 %)	5 (8,5 %)		
	Femmes	64	11 (17,2 %)	43 (67,2 %)	38 (59,4 %)	39	1 (2,6 %)	2 (5,1 %)	5 (12,8 %)		
Autres	Hommes	10	1 (10 %)	5 (50 %)	1 (10 %)	0	-	-	-		
	Femmes	17	1 (5,9 %)	8 (47,1 %)	1 (5,9 %)	0	-	-	-		

Tableau XXXI.
Répartition des marqueurs B et C selon les facteurs de risque et le sexe
chez les sujets VIH+ et VIH-.

Quant aux prévalences d'anti-VHC liées à la sexualité, 1,9 % des cas contre 2,2 % des témoins parmi les hommes sont anti-VHC+. Chez les femmes, 0 % des cas et 0,8 % des témoins sont anti-VHC+. Les deux différences ne sont pas significatives.

Par rapport aux risques d'infection par le VHC liés à la sexualité, on ne note donc pas de différence entre les cas et les témoins en fonction du sexe masculin ou féminin. Les témoins semblent plus infectés par voie sexuelle que les cas quel que soit le sexe considéré.

b). *Pour les risques liés au sang et à ses dérivés,*

On observe des prévalences de portage de l'Ag HBs de 6,8 % chez les cas contre 0 % chez les témoins masculins sans différence significative alors que chez les femmes, les prévalences obtenues sont de 17,2 % chez les cas contre 2,6 % chez les témoins avec une faible différence entre cas et témoins (χ^2 Yates = 3,71; P = 0,03 au test bilatéral de Fischer; RC = 7,89).

Les prévalences de portage simultané de l'Ag HBs et/ou de l'anti-HBc, liées aux risques sanguins sont de 79,6 % chez les cas et de 15,2 % chez les témoins parmi les hommes. La différence est significative entre les cas et les témoins avec un P < 10⁻⁷ (χ^2 MH = 73,0; RC = 21,7). Parmi les femmes, on obtient 67,2 % chez les cas et 5,1 % chez les témoins, d'Ag HBs+ et/ou d'anti-HBc+ (χ^2 MH = 37,6; P < 10⁻⁷; RC = 37,9).

Par rapport aux risques liés au sang et dérivés, aussi bien le portage de l'Ag HBs que celui simultané de l'Ag HBs et/ou des Ac anti-HBc présente une différence significative entre les cas et les témoins chez les femmes; chez les hommes, par contre, cette différence entre cas et témoins ne s'observe que pour le contact infectieux avec le virus de l'hépatite B. Quel que soit le marqueur B considéré, on note cependant que les prévalences observées sont toujours plus fortes chez les cas que chez les témoins.

Dans l'infection par le VHC, par voie sanguine, les prévalences d'anti-VHC observées sont:

- chez les hommes: de 76,9 % des cas et de 8,5 % des témoins avec un P < 10⁻⁷ (χ^2 MH = 80,1; RC = 35,9) et

- chez les femmes: de 59,4 % des cas et de 12,8 % des témoins avec un P < 10⁻⁷ (χ^2 MH = 21,40; RC = 9,9).

Elles montrent que non seulement les sujets VIH+ sont, par voie sanguine, plus contaminés par le VHC que les témoins, mais aussi et surtout que cette différence et le lien avec le statut VIH+ sont plus forts chez les hommes que chez les femmes.

c). *Pour les risques dits "autres".*

Seuls les sujets VIH-positifs y sont soumis dans notre étude. Et, que ce soit pour les marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B ou pour les anti-VHC, les prévalences observées sont faibles et souvent sans différence, en nombre absolu, entre hommes et femmes.

III. - RELATIONS ENTRE LES MARQUEURS DES HÉPATITES ET LES TAUX DES TRANSAMINASES CHEZ LES SEULS SUJETS VIH-POSITIFS.

Les différents taux de transaminases (ASAT/ALAT) obtenus ont été classés en trois catégories:

- taux inférieur ou égal à la normale (N),
- taux entre la normale et le double (2 N),
- taux supérieur ou égal au double de la normale.

Puis nous avons analysé la répartition des différents profils des marqueurs B et/ou C dans ces trois groupes ainsi définis (tableau XXXII).

Statistiquement, on a noté une différence significative entre les cas et les témoins lorsque l'on compare les prévalences des taux perturbés (> N ou à 2 N) chez les sujets:

- Ag HBs positifs et les sujets sans marqueurs B et/ou C:
(χ^2 MH = 13,49; $P < 10^{-3}$; RC = 3,27).
- anti-VHC positifs et les sujets sans marqueurs B et/ou C:
(χ^2 MH = 17,12; $P < 10^{-4}$; RC = 2,80).
- Anti-HBc+ isolés et les sujets Ag HBs positifs:
(χ^2 MH = 8,30; $P < 10^{-2}$; RC = 0,35).

Marqueurs B ou C	Nombre testé	Taux des transaminases (ASAT/ALAT)			Significativité ($\alpha = 5\%$)
		Inférieur ou égal à la normale	Entre la normale et le double	Égal ou supérieur à 2 fois la normale	
Ag HBs+	48	43,7 % (21/48)	25 % (12/48)	31,25 % (15/48)	
Anti-VHC+	105	47,6 % (50/105)	36,2 % (38/105)	16,2 % (17/105)	
Anti-HBc+ isolés	96	68,7 % (66/96)	26 % (25/96)	5,2 % (5/96)	
Sans marqueurs B ou C	195	71,8 % (140/195)	23,1 % (45/195)	5,1 % (10/195)	
Anti-VHC-/Ag HBs+	37	46 % (17/37)	19 % (7/37)	35,1 (13/37)	
Anti-VHC+/Ag HBs-	94	49 % (46/94)	35,1 % (33/94)	16 % (15/94)	
Anti-VHC+/Ag HBs+	11	36,4 % (4/11)	45,5 % (5/11)	18,2 % (2/11)	
Tous les patients ensemble	337	61,4 % (207/337)	26,7 % (90/337)	11,9 % (40/337)	

Tableau XXXII.
Répartition des sujets VIH-positifs en fonction de leurs transaminasémies et des marqueurs des virus B ou C.
S: significatif.

- Anti-HBc+ isolés et les sujets anti-VHC positifs:

(χ^2 MH = 9,13; $P < 10^{-2}$; RC = 0,41).

Par contre, entre les cas et les témoins, cette différence n'existe plus lorsqu'on compare les sujets:

- anti-HBc+ isolés et les sujets sans marqueurs B ou C,
- anti-VHC positifs et les sujets Ag HBs positifs,
- anti-VHC+/Ag HBs- et les sujets anti-VHC+/Ag HBs positifs,
- anti-VHC-/Ag HBs+ et les sujets anti-VHC+/Ag HBs positifs,
- anti-VHC-/Ag HBs+ et les sujets anti-VHC+/Ag HBs négatifs,
- anti-VHC+/Ag HBs+ et les sujets sans marqueurs B et/ou C,
- anti-VHC+/Ag HBs+ et les sujets anti-HBc+ isolés

et ce, toujours au risque $\alpha = 5 \%$.

Les sujets Ag HBs positifs semblent avoir leurs taux de transaminases beaucoup plus souvent perturbés, élevés (des taux égaux ou supérieurs à la normale ou au double) que les sujets anti-VHC+. Chez les sujets infectés par le VHC, la présence simultanée de l'Ag HBs entraîne des transaminasémies plus souvent perturbées que lorsque l'Ag HBs est absent. De même, parmi les sujets porteurs de l'Ag HBs, ce sont ceux qui sont anti-VHC positifs qui ont leurs taux de transaminases le plus souvent perturbés.

IV. - RELATIONS ENTRE LES MARQUEURS DES HÉPATITES ET LE STADE CLINIQUE DES SÉROPOSITIFS.

Compte tenu du nombre insuffisant dans le stade I (C.D.C., Atlanta), seuls les stades II, III et IV ont été analysés en fonction des différents marqueurs des hépatites B et C (tableaux XXXIII et XXXIV).

Quel que soit le stade clinique considéré, les sujets infectés par le virus de l'hépatite B, Ag HBs+ et/ou anti-VHC positifs, sont les plus nombreux. Toutefois les sujets infectés par le VHC sont plus nombreux que ceux qui sont porteurs de l'Ag HBs.

Statistiquement, il n'y a aucune différence significative entre les sujets:

- Ag HBs+ et les sujets anti-VHC+,
- Ag HBs+ et les sujets Ag HBs et/ou anti-HBc positifs,

Marqueurs viraux	Stades cliniques										Chiffres cumulés
	I (3)	II (179)	III (98)	IV					E (7)		
				A (16)	B (10)	C (71)	D (8)	E (7)			
Ag HBs+	0	15,1 % (27)	13,3 % (13)	6,2 % (1)	30 % (3)	14,1 % (10)	12,5 % (1)	28,6 % (2)	15,2 % (17)		
Ag HBs et/ou anti-HBc+	0	59,8 % (107)	64,3 % (63)	68,7 % (11)	30 % (3)	60,6 % (43)	50 % (4)	100 % (7)	60,7 % (68)		
Anti-VHC+	33,3 % (1)	28,5 % (51)	35,7 % (35)	25 % (4)	20 % (2)	32,5 % (16)	37,5 % (3)	57,1 % (4)	25,9 % (29)		

Tableau XXXIII.

Stades cliniques et marqueurs B et C chez les sujets VIH+
Chiffres entre parenthèses = nombre de sujets testés positifs.

Marqueurs viraux	Stades cliniques			
	I	II	III	IV
Ag HBs+	-	15,1 %	13,3 %	15,2 %
Ag HBs et/ou anti-HBc+	-	59,8 %	64,3 %	60,7 %
anti-VHC+	NI	28,5 %	35,7 %	25,9 %

Tableau XXXIV.
 Corrélation entre les marqueurs des hépatites
 et le stade clinique chez les patients séropositifs.
 NI: nombre insuffisant.

- Ag HBs et/ou anti-HBc positifs et les sujets anti-VHC positifs
quel que soit le stade clinique considéré.

*Chapitre cinquième***DISCUSSION**

Compte tenu de l'ampleur du travail qui a porté sur 1.538 personnes et qui a nécessité la réalisation de près de 9.000 tests virologiques et l'exploitation des données biochimiques, cliniques et démographiques, les données à exploiter étaient considérables. Aussi nous sommes nous limité à l'analyse des données qui nous sont apparues les plus importantes. Nous avons essayé, autant que faire se peut, d'éviter les biais de sélection, surtout ceux d'admission et les biais d'information qui pourraient dénaturer nos résultats, notamment les rapports entre les facteurs de risque et les prévalences des marqueurs sérologiques viraux étudiés.

I. - FRÉQUENCE DES MARQUEURS ET PROFILS SÉROLOGIQUES.**A. MARQUEURS DU VHB.**

Dans ce travail, 65,5 % des sujets VIH+ et 11,2 % des témoins sont apparus porteurs d'au moins un marqueur du VHB: Ag HBs+ et/ou anti-HBc positifs avec une différence significative ($P < 10^{-7}$) et surtout un RC de 15,05 qui tend à prouver, soit que l'infection par

le VIH facilite celle par le VHB, soit que les facteurs de risque et les modalités de transmission ne sont pas comparables dans les deux groupes étudiés; en sachant que selon les groupes à risque, cette association n'a pas la même force.

Dans la littérature, on trouve selon les auteurs que 50 à 94,2 % des sujets VIH+ sont VHB+ avec des variations selon les groupes à risque [22, 24, 27, 35, 40, 44, 49, 62, 64]. Les études ne bénéficient pas toujours d'un groupe témoin. Mais lorsque cet élément de comparaison existe, les taux des marqueurs B sont nettement plus élevés chez les VIH+:

Par exemple, ESPINOZA et coll. [24] : dans une étude portant sur 113 toxicomanes masculins incarcérés dont 69 VIH+ et 44 VIH-, trouvent 94,2 % des sujets VIH+ et 84,1 % des sujets VIH- porteurs d'au moins un marqueur B (Ag HBs et/ou anti-HBc et/ou anti-HBs).

B. PROFILS SÉROLOGIQUES DU VHB.

Dans notre série, 13,8 % des sujets VIH+ contre 2,7 % des témoins sont porteurs d'Ag HBs avec une différence significative ($P < 10^{-7}$) et une forte et stable liaison ($RC = 5,76$) avec le statut sérologique vis-à-vis du VIH.

Les sujets VIH+ semblent avoir près de six fois plus de "chance" d'être Ag HBs+ que les sujets VIH-. Dans la littérature, les prévalences d'Ag HBs positif parmi les VIH+ varient selon les auteurs et les groupes étudiés [2, 23, 27, 28, 29, 35, 39, 44, 46, 49, 60, 61, 64]. La comparaison VIH+/groupe témoins n'est pas toujours statistiquement significative comme on peut en juger d'après les données suivantes:

- AUDOIN [2] trouve 18,3 % des sujets VIH+ vs 2,7 % des témoins ($P < 10^{-7}$), Ag HBs positifs.
- ESPINOZA et coll. [23]: 12,59 % des VIH+ vs 20,45 % des VIH- (différence non significative).
- FAY et coll. [28]: 10 % de VIH+ vs 7 % de VIH- (différence non significative).
- OUATTARA et coll. [49]: 14,5 % de VIH+ vs 10,2 % de VIH- (différence non significative).

La tendance est à une présence d'Ag HBs plus fréquente chez les VIH+ que chez les VIH-, mais les résultats ne peuvent être interprétés qu'à la faveur d'une analyse en fonction des facteurs de risque.

Les anti-HBc ont été trouvés chez 63,3 % des sujets VIH+ contre 10,1 % des VIH-; la différence est significative ($P < 10^{-7}$) et la liaison forte avec le statut VIH+ (RC = 15,29). Mieux les anti-HBc isolés se retrouvent avec des fréquences de 17,6 % chez les séropositifs et de 0,9 % chez les témoins avec non seulement une différence significative entre les deux groupes ($P < 10^{-7}$), mais aussi une liaison encore plus forte avec le statut VIH+ (RC = 24,34). L'infection par le VIH semble donc favoriser ce profil atypique; de même que l'association Ag HBs+/anti-HBs+/anti-HBc+ que nous n'avons trouvé que chez les sujets VIH+.

Dans la littérature, les séoprévalences d'Ac anti-HBc varient beaucoup selon les études et selon les groupes à risque étudiés, entre VIH+ et VIH- si ces derniers ont été inclus:

- SMILOVICI et coll. [61] ont trouvé 31,4 % d'anti-HBc+ chez les donneurs de sang VIH+ possédant un marqueur B.

- ESKILD et coll. [22] trouvent que 62 % des 78 homosexuels masculins VIH-positifs sont porteurs d'anti-HBc.

- FAY et coll. [28] trouvent, eux, 58 % des VIH+ et 62 % des VIH-, anti-HBc positifs (différence non significative).

Les anti-HBc+ isolés ont également été signalés par d'autres auteurs:

- ESKILD et coll. [22] trouvent 6,4 % d'anti-HBc+ isolés parmi les 78 homosexuels masculins VIH+ étudiés.

- ESPINOZA et coll. [24] trouvent 10,1 % des VIH+ et 4,5 % des VIH- porteurs d'anti-HBc isolés (différence non significative).

Ces résultats confirment les nôtres, même si les différences entre les cas et les témoins ne sont pas toujours significatives.

Lorsqu'on examine de plus près les marqueurs de l'hépatite B chez les sujets ayant rencontré le VHB, soit 328 sujets VIH+ et 116 sujets VIH-, on constate que le portage de l'Ag HBs concerne 21 % des VIH+ (69/328) et 24,1 % des VIH- (28/116) (différence non significative). Parmi ces sujets Ag HBs+, 3,4 % des cas (11) et 9,5 % des témoins (11)

portent l'Ag HBs isolément avec une différence significative ($P < 0,009$) entre les cas et les témoins mais avec une force de liaison avec le statut VIH+ très faible ($RC = 0,33$).

Les séroprévalences de l'Ag HBs et surtout de l'Ag HBs isolé semblent donc plus favorisées par la séropositivité VIH; ce qui ne semble pas être le cas lorsque l'on compare les sujets VIH et les témoins déjà infectés par le VHB.

Par ailleurs chez ces mêmes sujets qui ont été exposés au VHB, 96,7 % des VIH+ contre 90,5 % des VIH- sont anti-HBc+ avec $P < 0,009$ et RC égal à 3 tandis que 28,8 % des VIH+ contre 7,8 % des VIH- sont anti-HBc positifs isolés avec $P < 10^{-5}$ et une forte liaison positive avec le statut VIH+ ($RC = 4$).

La prévalence des anti-HBc et encore plus le profil atypique anti-HBc+ isolés sont favorisés par l'infection par le virus du SIDA. Les anti-HBc isolés pourraient être, soit le stigmate d'une infection ancienne par le VHB où les anti-HBs auraient disparu, soit celui d'une infection VHB active cryptique mais dans ce cas, la recherche de l'ADN-VHB devrait être positive.

Parmi les sujets Ag HBs positifs dans l'ensemble de l'échantillon, 47,8 % des cas et 28,5 % des témoins ont été trouvés Ag HBe positifs pendant que 27,5 % des sujets VIH+ contre 32,1 % des témoins VIH- étaient anti-HBe positifs; dans les deux cas, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Chez les sujets VIH-positifs, 23,4 % des sujets anti-HBc+ isolés ont été testés anti-HBe positifs. Dans la littérature, de nombreux auteurs ont rapporté diverses séroprévalences de marqueurs e aussi bien chez les sujets VIH+ que chez les VIH- porteurs de l'Ag HBs+:

- BARIN et coll. [3] ont trouvé, chez les VIH+ et les VIH-, respectivement 18,2 % et 20 % d'Ag HBe positifs au Burundi, puis 42,3 % et 12,5 % toujours d'Ag HBe+ en Côte d'Ivoire. La différence entre les deux groupes n'est significative qu'en Côte d'Ivoire avec $P < 10^{-2}$.

- AUDOIN [2] à Limoges rapporte que chez les sujets Ag HBs+, 40 % des sujets VIH+ et 48,6 % des VIH- ont été trouvés Ag HBe positifs avec une différence non significative entre les deux groupes.

- FAVRE et coll. [27] à Lyon trouvent que 100 % des homosexuels VIH+ (17/17) contre 100 % des VIH- (20/20) sont Ag HBe+/Ag HBs+ avec une différence non significative.

- OUATTARA et coll. [49] en Côte d'Ivoire ont trouvé des taux d'Ag HBe de 29,4 % chez les VIH+ asymptomatiques et de 29,6 % chez les VIH- (différence non significative) alors que chez les sidéens, ce taux est de 27 %.

- MONNO et coll. [46] trouvent, dans un groupe de toxicomanes par voie veineuse porteurs de l'Ag HBs, 34,4 % des VIH+ et 45,4 % des VIH- Ag HBe+. Dans cette même étude, 50 % des VIH+ vs 50 % des VIH- sont anti-HBe+.

Sauf dans de très rares cas, il n'a pas été trouvé une différence entre les profils Ag HBe+ ou anti-HBe+ chez les sujets VIH+ et les témoins. Il ne semble donc pas à la lumière des seuls marqueurs e que le statut VIH+ favorise plus une réplication active du VHB; la présence d'anti-HBc isolés observée, lors d'études cinétiques après un court intermède d'Ag HBs+/anti-HBc+, tend à appuyer cette hypothèse bien que de nombreux auteurs [8, 27, 50, 64] affirment qu'une co-infection VIH/VHB engendre une réplication active du VHB.

Chez les sujets VIH+/Ag HBs+ de notre série, on a pu détecter l'ADN-VHB dans 46,4 % des cas. Cent pour cent des sujets Ag HBe+/anti-HBe+ étaient ADN-VHB+ alors que 67,7 % des sujets Ag HBe+/anti-HBe-, 35,3 % des sujets Ag HBe-/anti-HBe+ et 15,4 % des sujets sans marqueurs e avaient l'ADN-VHB (tableau XXVII). Dans la littérature, les résultats publiés confirment cette tendance de la diversité du profil Ag HBe/anti-HBe chez les sujets porteurs de l'ADN-VHB:

- ESKILD et coll. [22] trouvent des ADN-VHB chez des sidéens sans marqueurs B.

- MONNO et coll. [46] trouvent chez des toxicomanes par voie veineuse porteurs de l'Ag HBs, 35,4 % d'ADN-VHB+ (17/48) (dont 2 anti-HBe+/ADN-VHB+) chez les VIH+ contre 50 % chez les VIH- (11/22) (dont un anti-HBe+/ADN-VHB+).

- AUDOIN [2] trouve 36,6 % des sujets VIH+ vs 7,4 % des VIH- porteurs d'ADN-VHB avec $P < 10^{-3}$.

- FAVRE et coll. [27] ont, eux, trouvé sur 17 homosexuels VHB/VIH+, 100 % d'Ag HBe+/ADN-VHB+ et sur 20 homosexuels VHB+/VIH-, 75 % d'Ag HBe+/ADN-VHB+ (15/20) avec $P < 0,05$.

- HOMMAN et coll. [39] trouvent sur 16 VIH+/Ag HBs+, 75 % (12/16) d'Ag HBe+/ADN-VHB+. Par ailleurs lors du suivi sérologique, ils s'aperçoivent que sur les 41,30 % des sujets Ag HBs+/anti-HBs- (57/138), 7,02 % (4/57) sont devenus Ag HBs+/Ag HBe+/ADN-VHB+, signe soit d'une infection récente par un VHB, soit de la réactivation d'un VHB latent dans les hépatocytes ou les cellules mononucléées du sang périphérique.

Ces résultats prouvent que les recherches des marqueurs e du VHB ont leurs limites, du moins chez les sujets co-infectés par le VIH. Car, à priori chez un sujet anti-HBe+ ou sans marqueurs e, on ne devrait pas s'attendre à trouver de l'ADN-VHB sérique, signe d'une réplication active du virus B. Plusieurs explications pourraient être proposées. Les sujets dits non ou peu réplicatifs (sans marqueurs e ou anti-HBe+) pourraient, soit être infectés très récemment par un VHB, soit par un virus variant, soit présenter une réactivation du virus de l'hépatite B du fait de l'immunodéficience VIH induite.

Chez les sujets sans aucun marqueur B, la détection du DNA-VHB par la méthode d'hybridation prouve que dans certaines conditions -co-infection VHB/VIH à évolution rapide-, il pourrait y avoir une sous-estimation sérologique de l'infection par le VHB [22].

C. LES MARQUEURS D.

Pour les sujets porteurs de l'Ag HBs, 18,8 % des sujets VIH+ et 14,3 % des témoins étaient Ag δ positifs; la différence n'est pas significative. Dans le même temps, 2,9 % des VIH+ contre 7,1 % des témoins VIH- avaient des Ac anti-HD dans leur sérum. Au total, 21,7 % des cas et 21,4 % des témoins étaient porteurs d'un marqueur δ (Ag δ et/ou Ac anti- δ), sans différence entre les deux groupes.

Dans la littérature, les taux des marqueurs δ rapportés chez les VIH+ sont très variables surtout avec les groupes à risque étudiés. Les toxicomanes puis les homosexuels étant les plus touchés par les co-infections VIH/VHB/VHD.

- MONNO et coll. [46] trouvent, chez les toxicomanes Ag HBs+, 52 % d'anti-HD+ (25/48) chez les VIH+ vs 45,4 % chez les VIH- (10/22) (différence non significative). Par

ailleurs, ils ont aussi trouvé des IgM anti-HD chez 36 % des VIH+ (9/25) vs 80 % chez les VIH- (8/10) avec une significativité à $P = 0,02$ au test exact bilatéral de Fischer, ce qui est un signe d'activité du VHD mais sans atteinte hépatique associée (sur biopsie).

- NOVICK et coll. [48] trouvent, aux U.S.A., chez les toxicomanes Ag HBs+, 63 % des sujets VIH+ vs 83 % des VIH- porteurs de marqueurs δ (différence non significative).

- AUDOIN [2] trouve à Limoges, sur 164 sujets VIH+, des marqueurs δ chez 19,5 % des sujets porteurs d'au moins un marqueur B et chez 36,6 % des sujets Ag HBs+/VIH+. Un seul de ses sujets était Ag HD positif, les autres étant anti-HD positifs. Aucun porteur chronique du VHD n'a été détecté. Chez les sujets VIH-négatifs, 7,4 % des sujets Ag HBs+ étaient porteurs de marqueurs δ .

- ESPINOZA et coll. [24] trouvent, eux, parmi les toxicomanes français incarcérés, 23,2 % d'anti-HD chez les VIH+ (16/69) vs 23,7 % chez les témoins (10/44) (différence non significative). Parmi ces 26 anti-HD+, seuls 11 étaient Ag HBs+ (11/17), les 15 autres étant anti-HBc+ et/ou anti-HBs+ (13/76).

- OUATTARA et coll. [49] en Côte d'Ivoire ont obtenu parmi les sujets Ag HBs+, 37 % d'anti-HD+ chez les VIH+ asymptomatiques (10/27) et 22 % d'anti-HD+ chez les VIH- (30/136). Les Ag HD n'avaient été retrouvés que chez les VIH+ sidéens avec 3,4 % d'Ag HD (2/59) contre 49,2 % d'anti-HD+ chez ces mêmes sidéens (27/59).

Chez les sujets présentant des manifestations hépatiques et porteurs d'Ag HBs, ils trouvent 41,2 % de marqueurs δ chez les VIH+ (42 anti-HD et 3 Ag HD/109) et 33,3 % chez les VIH- (9 anti-HD et 3 Ag δ /36) avec une différence significative seulement pour les Ag HD ($P < 0,01$), entre les sujets VIH+ et les VIH-.

En Côte d'Ivoire, les infections VHB et VHD sont endémiques.

- SOUBEYRAND et coll. [64] ont réalisé deux études portant sur diverses populations. Parmi les sujets porteurs de l'Ag HBs, ils ont trouvé des marqueurs δ avec les prévalences suivantes:

* 29,53 % parmi les VIH-1+ et 0 % parmi la population générale (différence significative à $P < 10^{-3}$).

* 29,05 % parmi les VIH-1+ et 6,6 % parmi les sujets souffrant d'hépatite virale aiguë ictérique ($P < 10^{-3}$).

L'effet synergique pathogène de l'association VHB/VHD sur les dommages hépatiques est connu. Il en est de même pour l'association fréquente des virus VIH, VHB et VHD qui ont les mêmes groupes à risque. Mais sans une étude cinétique ou sans biopsies hépatiques, il est difficile, en dehors d'une simple étude de différence de prévalence, d'affirmer qu'il y a une différence d'antigénémie δ , prolongée chez les VIH+ par rapport à sa durée chez les VIH-, comme l'affirment plusieurs auteurs [49,50] ou que ces associations accélèrent l'évolution de la maladie liée au VIH vers le SIDA. A ce stade, on peut simplement dire que les associations entre la prévalence des marqueurs du VHD et le statut VIH+ sont souvent faibles ou inexistantes. Pour mieux éclairer les interrelations entre les virus des hépatites B et D et les VIH, il nous semble indispensable de faire une analyse multifactorielle qui, outre les marqueurs sérologiques -stigmates usuels des infections par les différents virus-, tienne compte des données histopathologiques, immunologiques, cliniques et des facteurs de risque [24, 46]. Dans des études où de telles approches ont été tentées, les résultats obtenus ou du moins observés sont très contradictoires [24, 46, 50].

D. FRÉQUENCE DES MARQUEURS VHC.

Les anti-VHC, recherchés dans les sérums de tous les sujets recrutés, ont été retrouvés chez 31,3 % des VIH+ contre 2,5 % des témoins avec $P < 10^{-7}$ et une forte liaison ($RC = 17,75$) avec le statut sérologique vis-à-vis du VIH, tous risques confondus.

De nombreuses études portant sur les co-infections entre les virus des hépatites et les VIH donnent des taux pouvant aller jusqu'à 99 % de sujets VIH+/VHC+ (tableau XXXV). Dans la plupart des cas, le statut VIH+ semble favoriser l'infection par le VHC. Mais il faut nuancer cette analyse en tenant compte des facteurs de risque, du sexe. Comme nous n'avons pas pu rechercher et quantifier les génomes des VHC et VIH, ni faire des études sur des biopsies de foie, nous ne pouvons dire dans quelle mesure une double infection VIH/VHC intervient dans les réplifications des virus infectants et surtout dans l'évolution clinique et les lésions hépatiques. Mais il ne faut pas perdre de vue la sous-estimation des marqueurs sérologiques de l'infection par le VHC chez les VIH+; les prévalences d'anti-VHC seraient plus élevées si on combinait la sérologie et la PCR.

Auteurs	Sujets VIH+	Sujets VIH-	P ($\alpha = 5\%$)
Notre travail	31,34 % (157/501)	2,51 % (26/1.037)	$< 10^{-7}$
EYSTER et coll. [25] sur une cohorte de 223 hémophiles	98,98 % (97/98)	47,2 % (59/125)	$< 10^{-7}$
OUATTARA et coll [49] sur 394 hépatites ictériques	61,29 % (57/93)	80,81 % (162/271)	N.S.
RANGER et coll. [52] sur 150 VIH+ et 95 VIH-	29,3 % (44/150)	1,05 % (1/95)	$< 0,001$
SALVAGGIO et coll. [57] sur 151 toxicomanes	74,1 % (63/85)	74,2 % (49/66)	N.S.
VAN AMEIJDEN et coll. [57] sur 305 toxicomanes	81,05 % (77/95)	50,09 % (122/210)	$< 10^{-3}$
QUAN et coll. [51] sur 224 sujets VIH+	8,03 % (18/224)	-	-

Tableau XXXV.
Prévalences des Ac anti-VHC+ chez les sujets VIH+ et VIH- dans la littérature. N.S.: Non significatif.

Dans une étude portant sur des populations rurales haïtiennes, ALLAIN et coll. [1] ont obtenu des séroprévalences d'anti-VHC allant de 0,4 à 1,5 % alors que l'endémicité du VIH-1 donnait des prévalences de 4 à 39,3 %. Ils en ont conclu qu'il n'y avait aucune association entre l'infection par le VHC et le VIH.

RICHARD et coll. [54] dans une étude des activités des virus VHC et VIH-1 chez des patients co-infectés, ont été amenés à conclure que la réplication de l'un des deux virus n'affecte point celle de l'autre. Le déficit immunitaire dû au VIH n'aurait donc aucune action sur la réplication du VHC et vice versa. La réplication du VHC n'aurait de corrélation qu'avec l'hépatite chronique active (C) clinique ou non, alors que celle du VIH-1 ne serait corrélée qu'avec le statut immunitaire du sujet (taux de CD4+ et de β^2 microglobuline).

E. LES DOUBLES EXPOSITIONS AUX VIRUS DES HÉPATITES.

Sur l'ensemble de l'échantillon, seules les doubles séropositivités VHB/VHC ont été analysées dans ce travail. Il en ressort que 24,9 % des cas et 1,3 % des témoins sont VHB+/VHC+ avec une différence significative ($P < 10^{-7}$) et un lien très fort avec le statut VIH+ (RC = 24,29).

Chez les sujets VHB+, le contage du VHC, lorsqu'on ne considère que les sujets porteurs d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc (328 cas, 116 témoins), est de 38,1 % des sujets VIH+ vs 12,1 % des témoins avec un $P < 10^{-7}$ et une moins forte liaison avec le statut VIH+ (RC = 2,38) que sur l'échantillon entier. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que pour ces trois virus VIH, VHB et VHC, les groupes à risque sont identiques, mais que les impacts respectifs des doubles expositions VHB/VHC et VIH/VHC sur le portage simultané de VHB/VHC et du VIH restent mal connus. Il existe par ailleurs une certaine facilitation de ces expositions multiples due à une immunodéficience préexistante. Comme dans un double contage VIH/VHB, la prévalence de l'Ag HBs est encore plus élevée chez les sujets VIH+ lorsque la triple exposition se produit (24,64 % vs 0 %; $P < 0,001$ au test exact de Fischer).

- QUAN et coll. [51] trouvent dans un groupe de 224 VIH+:

* 18 sujets VHC+ dont 5,60 % étaient porteurs de l'Ag HBs+ et 44,4 % avaient des anti-HBs+,

* et 206 sujets VHC- dont 7,0 % étaient Ag HBs+ et 57,1 % avaient les anti-HBs (différence non significative).

La double exposition VIH/VHC ne favoriserait donc pas l'infection par le VHB.

- RANGER et coll. [52] trouvent une double séropositivité VHB/VHC de 22,7 % chez les VIH+; parmi les sujets VHB/VHC et VIH+, 18 % sont porteurs de l'Ag HBs.

- VAN AMEIJDEN et coll. [67] ont trouvé, dans un échantillon (VIH+/VIH-) de toxicomanes par voie veineuse, que 72 % des sujets portaient simultanément VHB, VHC et VIH.

Les toxicomanes par voie veineuse constituent jusqu'ici le groupe à risque le plus touché par une telle exposition multiple.

D'après nos résultats, la double exposition VHB/VHC est favorisée par le statut VIH+. Ce que confirment les résultats rapportés dans la littérature. Mais ce phénomène ne peut s'expliquer seulement par l'immunodéficience due à l'infection par le VIH. L'existence d'une similitude dans les voies de transmission et peut-être l'ordre chronologique des contagions joue certainement un rôle important dans ces co-expositions.

II. - INFLUENCE DES PARAMÈTRES DÉMOGRAPHIQUES.

A. LE SEXE.

1. Marqueurs du VHB.

Les résultats de notre étude révèlent que chez les hommes, 70,6 % des VIH+ vs 14,4 % des VIH- sont infectés par le VHB. Chez les femmes, les pourcentages sont respectivement de 50,8 % vs 6,5 %. Dans les deux cas, on a un $P < 10^{-7}$ et les rapports des cotes sont respectivement de 14,29 et 14,75, signe d'une forte et stable liaison avec le statut VIH+ quel que soit le sexe, féminin ou masculin.

Pour ce qui est de l'Ag HBs chez les hommes, 14,8 % des VIH+ vs 3 % des VIH- sont Ag HBs+. Chez les femmes, les pourcentages sont respectivement de 10,8 et 2,5 %. Dans les deux cas, on a une significativité avec un P toujours inférieur à 10^{-7} et des rapports des cotes respectivement de 5,68 et 4,68. Les différences observées peuvent provenir du fait que le statut VIH+ favorise l'infection par le VHB aussi bien chez les Hommes que chez les

Femmes mais avec une nuance dans l'exposition liée au sexe masculin ou féminin du sujet.

2. Marqueurs du VHC.

En ce qui concerne ce virus, chez les hommes, 31,5 % des VIH+ vs 2,8 % des VIH- sont porteurs d'Ac anti-VHC ($P < 10^{-7}$; RC = 15,89) tandis que chez les femmes, 30,8 % des VIH+ vs 2 % des VIH- en portent ($P < 10^{-7}$; RC = 21,67). Ici aussi, c'est l'infection par le VIH qui favorise celle par le VHC mais le sexe, du fait qu'il induit des comportements différents vis-à-vis des risques, apparaît comme un facteur modificateur de l'effet (RC brut = 17,75). Ceci peut faire croire à tort qu'il existe une différence liée au sexe dans l'infection par le VHC.

3. Marqueurs de la double exposition VHB/VHC.

Sur l'ensemble de l'échantillon, on aboutit aux mêmes résultats que ci-dessus; chez les hommes, 24,3 % des VIH+ vs 1,7 % des VIH- et chez les femmes, 27 % des VIH+ vs 1 % des VIH- sont porteurs à la fois d'au moins un marqueur du VHB et des Ac anti-VHC avec, dans les deux cas, un $P < 10^{-7}$ et des RC de 20,15 et 36,29 (RC brut = 13,24). Autrement dit, le sexe apparaît, dans ce cas, comme un facteur qui induit une confusion sur les risques liés à la co-exposition au VHB et au VHC. Mais c'est bien le statut VIH+ qui favorise ce double contage par rapport à un sujet indemne de toute infection par le VIH. Cependant, cette facilitation est un peu plus forte chez les Femmes que chez les Hommes.

B. L'ÂGE.

L'âge apparaît, dans la distribution des prévalences des différents marqueurs sérologiques viraux, comme étant l'un des principaux facteurs de confusion. Le risque d'un contact infectieux avec le VHB est significativement différent entre les sujets porteurs du VIH+ et les sujets VIH- jusqu'à 40-49 ans ($P < 10^{-7}$). Par contre, on observe que plus on est jeune, plus le risque de l'infection du sujet VIH+ par le VHB est élevé. Le pic de prévalence est à 30-39 ans chez les sujets VIH-positifs.

Quant au portage de l'Ag HBs, les différences observées entre cas et témoins s'estompent dès 30-39 ans. Les risques d'être Ag HBs+ pour un sujet VIH+, par rapport à un

sujet VIH-, sont des plus élevés vers 19 ans. Cependant, les prévalences de l'Ag HBs obtenues ne suivent pas, chez les patients VIH+, la même évolution que l'infection par le virus de l'hépatite B. En effet, le pic de prévalence de l'Ag HBs se situe à 19 ans chez les sujets VIH+ mais à 50-59 ans, on trouve encore un taux élevé de 20 % vs 0 % chez les témoins VIH-. Au point actuel de nos connaissances, nous nous trouvons peu à même d'expliquer ce phénomène.

Dans le cas de l'infection par le VHC, les différences observées entre cas et témoins sont très significatives ($P < 10^{-7}$) jusqu'à la limite de 30-39 ans. Mais les "chances" des VIH+ par rapport aux témoins de contacter le VHC décroissent régulièrement en fonction de l'âge. Il en est de même pour le lien entre le statut VIH+ et l'infection par ce virus. Toutefois la prévalence est à son maximum à 30-39 ans aussi bien chez le sujet VIH+ que chez le VIH-.

Que ce soit pour le VHB ou pour le VHC, l'infection est plus fréquente à 30-39 ans ou plus précisément autour de la trentaine qu'aux autres âges. Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature [1, 22, 25, 35, 36, 42, 52, 53]. Mais selon les découpages démographiques, les pics de prévalence se balancent entre 29 et 49 ans.

C. LES FACTEURS DE RISQUE.

Dans notre série, la sexualité constitue la voie de contamination par les virus des hépatites et les VIH chez 52,5 % des cas et 90,5 % des témoins. Elle apparaît, sur l'ensemble de notre échantillon, comme la principale voie de contamination des sujets juste devant le sang et ses dérivés avec 42,1 % chez les VIH+ vs 9,4 % chez les VIH- alors que la contamination lors des voyages ou par voie verticale n'a été retenue que chez les seuls sujets porteurs du virus du SIDA (5,4 %).

1. Pour le VHB.

a). *Les risques liés à la sexualité.*

Ils constituent le facteur de risque dûment identifié pour 58,9 % des sujets VIH+ et 11,2 % des sujets VIH- porteurs de l'Ag HBs et/ou de l'anti-HBc avec une différence significative entre cas et témoins ($P < 10^{-7}$) et une forte liaison avec le statut VIH+. Mais la bisexualité qui constitue la pratique sexuelle ayant conduit au contact infec-

tieux avec le virus de l'hépatite B chez 79,6 % des cas et 20,4 % des témoins, est la principale voie sexuelle d'infection par le VHB chez les VIH+. Puis viennent après l'homosexualité pour 63,6 % des sujets VIH+ et 29,8 % des témoins, et l'hétérosexualité pour 44,9 % des cas et 7 % des témoins.

Pour le portage de l'Ag HBs, les prévalences de 17,5 % chez les sujets VIH+ et 3 % chez les témoins sont imputables aux pratiques sexuelles avec une différence significative entre cas et témoins ($P < 10^{-7}$) et un rapport des cotes qui prouve que les sujets VIH+ ont sept fois plus de "chances" que les sujets VIH- d'être, par voie sexuelle, porteurs de l'Ag HBs. La bisexualité, l'homosexualité et enfin l'hétérosexualité sont, dans cet ordre, les pratiques exposant au risque de portage de l'Ag HBs aussi bien chez les sujets VIH+ que chez les témoins VIH-. Il est à noter les fortes prévalences des marqueurs B quels qu'ils soient, imputables à la pratique hétérosexuelle, preuve s'il en est que la sexualité doit être considérée dans sa globalité pour toute action sanitaire.

b). Les risques liés au sang et dérivés.

Les prévalences d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc de 75,8 % chez les sujets VIH+ et de 11,2 % chez les témoins sont imputables au sang ou à ses dérivés. Et, entre les cas et les témoins, la différence notée est significative avec un $P < 10^{-7}$ et une forte liaison avec un contact infectieux préalable avec le virus du SIDA.

Pour les portages de l'Ag HBs, dûs aux risques sanguins, ils sont de 40 % chez les sujets VIH+ et de 1 % chez les témoins avec une différence significative entre les deux groupes étudiés et une forte et stable liaison avec le statut VIH-positif.

Toutefois, parmi les risques liés au sang, la toxicomanie par voie veineuse avec des prévalences d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc de 89,2 % chez les sujets VIH+ et 25 % chez les témoins et aussi des taux de portage de l'Ag HBs de 11,5 % chez les sujets VIH+ et 0 % chez les témoins constitue le plus grand risque d'infection par le virus de l'hépatite B. La transfusion du sang ou de ses dérivés, sans être un risque faible, ne vient qu'en deuxième position. Mais les transmissions de virus et d'autres germes par voie sanguine sont appelées à diminuer considérablement faisant apparaître, de ce fait, et de plus en plus, la toxicomanie comme le risque d'infection virale lié au sang.

c). *Les risques dits "autres"*.

Ce sont ceux liés à la transmission mère-enfant et aux voyages dans des pays ou des régions de forte prévalence pour l'un des virus des hépatites (B, C ou D), les VIH n'étant plus, à l'heure actuelle, circonscriptibles à une région du monde malgré les différences qu'on peut observer ici ou là dans les prévalences. Bien que d'une manière générale faibles et même inexistantes chez les témoins de notre étude, ces risques sont tout de même à l'origine de 48,2 % de portage de l'Ag HBs et/ou anti-HBc et de 7,4 % de portage de l'Ag HBs parmi les sujets VIH+. Et si les voyages, parmi ces facteurs dits "autres", constituent le principal facteur de contact infectieux avec le virus de l'hépatite B avec 81,8 % d'Ag HBs et/ou d'anti-HBc positifs contre 25 % pour la transmission verticale, pour le portage de l'Ag HBs la différence est moins nette: 9,1 % d'Ag HBs attribuables aux voyages contre 6,3 % pour la transmission mère-enfant.

2. Pour le VHC.

a). *Les risques liés à la sexualité.*

Ils sont associés aux prévalences très voisines d'Ac anti-VHC de 1,5 % chez les cas et 1,7 % chez les témoins. Parmi les différents déterminants qui constituent les risques liés aux comportements sexuels, la bisexualité, puis l'homosexualité et l'hétérosexualité sont à l'origine de prévalences d'anti-VHC respectivement de 2, 1,9 et 0,9 % chez les sujets VIH+, puis de 8,2, 3,5 et 2,2 % chez les témoins. Ces prévalences sont, toutes, encore plus faibles chez les sujets infectés par le virus du SIDA que chez ceux qui en sont indemnes.

b). *Les risques liés au sang et dérivés.*

Le sang ou ses dérivés constituent le moyen de contagion du VHC chez 71,6 % des cas et 10,2 % des témoins soumis aux risques sanguins avec une différence significative entre cas et témoins ($P < 10^{-7}$) et une forte et stable liaison avec l'infection préalable par un virus de l'immunodéficience humaine. Chez 82,4 % des cas et 62,5 % des témoins, la séropositivité VHC est imputable à la toxicomanie par voie veineuse pendant que la transfusion du sang ou de ses dérivés est associée à une exposition au VHC chez 40 % des cas et 5,1 % des témoins.

Le facteur sanguin constitue le risque principal, aussi bien chez les sujets séropositifs que chez les sujets VIH-négatifs, d'infection par le VHC. Cependant chez les témoins séronégatifs, la contamination par le virus de l'hépatite C par les pratiques sexuelles apparaît plus importante par rapport à la transmission par voie sanguine. Il semble que le poids de la transmission du VHC par voie sexuelle soit sous-estimé par rapport à la transmission par le sang ou ses dérivés chez les sujets porteurs du virus du SIDA à cause des précautions de protection qui, chez ces derniers, minimisent les maladies sexuellement transmissibles en général et la transmission du virus de l'hépatite C par voie sexuelle en particulier. Sur ce point, nos résultats sont conformes à ceux de la littérature [57].

c). *Les risques dits "autres"*.

Comme pour les marqueurs B, c'est seulement chez les sujets VIH-positifs que les risques dits "autres" contribuent à l'exposition au VHC. Parmi les 7,4 % de sujets anti-VHC+/VIH+, 9,1 % le sont à la suite de voyages alors que pour 6,2 %, c'est par la voie verticale qu'ils ont été exposés à ces deux virus. Ces prévalences, bien que faibles, n'en sont pas moins considérables.

Au total, quels que soient les marqueurs sérologiques viraux considérés, la contribution des facteurs dits "autres" reste faible à l'infection par le VIH et/ou les virus des hépatites B ou C. Tout se joue au niveau des pratiques ou comportements sexuels et des risques liés au sang et dérivés. A l'intérieur de chaque facteur de risque, les différents déterminants ne jouent pas à l'unisson. Dans les risques liés à la sexualité, l'homosexualité arrive juste derrière la bisexualité, l'hétérosexualité ne tardant pas à les rejoindre, dans la transmission des virus des hépatites B, C ou D et les VIH. Dans notre série, l'importance de la transmission hétérosexuelle aussi bien du VIH que du VHB, du VHC ou du VHD est telle qu'il n'est plus permis de stigmatiser une pratique sexuelle, l'homosexualité par exemple, comme étant à plus grand risque.

Dans les actes exposant aux risques de transmission des virus des hépatites par le sang ou ses dérivés, la toxicomanie par voie veineuse s'installe et ce durablement -vu les contrôles croissants et toujours plus efficaces de la transfusion du sang ou dérivés- comme la principale voie d'infection par ces virus chez les sujets porteurs du VIH. Chez les sujets VIH-négatifs,

la différence entre les risques sanguins et ceux liés aux comportements sexuels est plus réduite. On peut même voir pour certains marqueurs viraux tels ceux de l'infection par le VHC que la transmission sexuelle est plus forte chez les sujets VIH- que chez les VIH-positifs.

Quant à la distribution des marqueurs viraux B ou C non seulement selon les facteurs de risque mais aussi selon le sexe masculin ou féminin, il est à noter que les prévalences des marqueurs sérologiques B ou C liées aux comportements sexuels sont, quel que soit le sexe et quels que soient les marqueurs considérés notamment B, plus fortes chez les sujets VIH+ que chez les témoins avec une différence significative quant au portage simultané de l'Ag HBs et des anti-HBc mais toujours avec des liens entre ce portage et le statut VIH+ plus faibles chez les femmes.

Quant aux risques liés au sang et dérivés, les prévalences des marqueurs B ou C qui leur sont imputables sont toujours significativement différentes entre cas et témoins, quel que soit le sexe sauf pour le portage de l'Ag HBs chez les hommes.

Dans tous les cas, et quel que soit le facteur de risque, les sujets porteurs du virus du SIDA ont plus de "chance" que les sujets VIH-négatifs d'être exposés aux virus B, C ou D. C'est aussi chez les VIH+ que les doubles expositions B et C sont le plus fréquemment observées quel que soit le sexe. Toutefois, il existe quelques nuances selon le sexe, qui sont liées aux différences de comportement existant entre les hommes et les femmes, dans les prévalences des marqueurs viraux.

Nos résultats, en ce qui concerne les facteurs liés aux risques de transmission des virus des hépatites B, C, D chez les sujets porteurs du VIH+ et chez les VIH-négatifs concordent avec ceux rapportés dans la littérature [39, 51, 52, 57, 67] si ce n'est à de très rares exceptions [44].

III. - LES MARQUEURS DES HÉPATITES B OU C ET LES TRANSMINASÉMIES CHEZ LES SUJETS VIH-POSITIFS.

Dans notre série, on ne note des taux d'ASAT et d'ALAT perturbés, supérieurs à la normale ou au double avec une différence significative qu'entre les sujets VIH-positifs:

- Ag HBs positifs et les sujets sans marqueurs B et/ou C,

- Anti-VHC positifs et les sujets sans marqueurs B et/ou C,
- Anti-HBc positifs isolés et les sujets Ag HBs positifs,
- Anti-HBc positifs isolés et les sujets anti-VHC positifs.

Les sujets VIH-positifs porteurs de l'Ag HBs ont des transaminasémies un peu plus souvent perturbées que chez les sujets anti-VHC+/VIH+ (56,3 %, soit 27/48 au lieu de 52,4 %, soit 55/105). De même, les patients portant simultanément les Ag HBs et Ac anti-VHC ont des transaminasémies plus souvent perturbées (63,6 %, soit 7/11) que ceux qui ne portent que les seuls Ag HBs sans les Ac anti-VHC (54,1 %, soit 20/37) ou que ceux qui sont anti-VHC+/Ag HBs- (51,1 %, soit 48/94). Dans tous les cas et heureusement, ce sont les individus ne portant aucun marqueur B et/ou C qui ont leurs transaminasémies le plus rarement perturbées, 28,2 % soit 55 fois sur 195. Il ressort de tous ces résultats que dans notre travail, les sujets VIH-positifs et porteurs de l'Ag HBs, stigmata de la présence du virus de l'hépatite B, ont leurs taux de transaminases plus souvent perturbés que chez ceux qui sont infectés par le VHC. Toutefois il ne nous a pas été possible de savoir quels sont les patients chez lesquels le virus de l'hépatite C se réplique afin de faire une comparaison plus juste.

Il est connu que dans le tableau de primo-infection par le VIH-1, il peut y avoir une élévation transitoire des transaminasémies et que chez les patients VIH-1-positifs, on observe souvent des anomalies biologiques modérées avec, dans 60 % des cas, une élévation de la γ GT et des transaminases [50]. Par ailleurs, d'autres germes dont des virus autres que ceux des hépatites peuvent infecter de nombreux organes dont le foie chez les sujets VIH-positifs; ces virus: cytomégalovirus, herpesvirus entre autres peuvent engendrer des perturbations des fonctions hépatiques [35].

Dans certains groupes à risques, les fonctions hépatiques sont plus souvent perturbées que dans la population générale, avec des taux de transaminases supérieurs à la normale en dehors de toute infection. C'est le cas bien connu des toxicomanes par voie veineuse [6, 12, 24]. C'est aussi le cas dans les hépatites chroniques B persistantes ou agressives comme dans les co-infections VHB/VHD [6, 10].

L'alcoolisme comme certains produits médicamenteux, des anti-viraux par exemple, peuvent aussi être la cause d'atteintes hépatiques iatrogènes.

Chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite C, on a souvent observé des transaminasémies modérément élevées [10, 25, 42].

Chez les patients VIH-positifs porteurs du VHB (Ag HBs+ et/ou ADN-VHB+), on a rarement noté une corrélation entre l'activité répliquative élevée du VHB suivie d'une tolérance immunologique et l'élévation des transaminasémies [27]. Bien que chez les patients VHB/VHD positifs les hépatocytolyses soient souvent très fortes, on ne trouve pas toujours, chez les sujets porteurs à la fois du VIH, du VHB et du VHD, une corrélation entre des taux sériques élevés de transaminases et les prévalences des marqueurs sérologiques des virus infectants, même si ces virus sont par ailleurs très répliquatifs [24, 39]. Dans de pareilles conditions, le rôle d'un autre virus d'hépatite, en particulier le virus non A-non B devenu VHC, a été souvent très fortement soupçonné [24].

QUAN et coll. [51] ont étudié la relation entre l'infection par le VIH et la séropositivité pour le VHC. Ils ont observé que les taux sériques des transaminases étaient souvent plus élevés chez les sujets VIH-négatifs et VHC-positifs que chez ceux qui ne portaient que le VIH (61,1 % vs 26 %), avec une différence significative.

EYSTER et coll. [25] ont étudié les relations qui pouvaient exister entre les séroprévalences du VIH et/ou du VHC, l'hépatomégalie, la splénomégalie et la persistance des taux sériques élevés de transaminases sur une cohorte d'hémophiles A ou B. Ils ont constaté que 39 % des sujets (82/212) avaient des transaminasémies anormalement élevées, supérieures à deux fois la normale. Parmi ces hémophiles, il y avait:

- 2 sujets VIH-/VHC-,
- aucun individu VIH+/VHC-,
- 38 patients VIH-/VHC+,
- 60 hémophiles VIH+/VHC+.

En outre, 130 des 212 hémophiles avaient des taux sériques normaux de transaminases. Parmi eux, il y avait 45 individus VIH-/VHC-, 1 sujet VIH+/VHC-, 19 patients VIH-/VHC+ et 35 hémophiles VIH+/VHC+.

En d'autres termes, l'infection par le VIH n'est pas corrélée avec les perturbations enzymatiques hépatiques mais cette infection, du fait de l'immunodéficience induite, pourrait potentialiser l'action du virus de l'hépatite C sur le foie. En effet, l'analyse statistique des

différents profils des marqueurs sérologiques viraux et des perturbations biologiques a permis de montrer que la "chance" d'avoir des transaminasémies perturbées était:

- chez les sujets VIH-/VHC+ 5 fois plus élevée que chez les sujets VIH-/VHC-,
- chez les sujets VIH+/VHC+ identique à celle chez les sujets VIH-/VHC+,
- chez les sujets VIH+/VHC+ 4 fois plus élevée que chez les sujets VIH-/VHC+.

De même, l'hépatomégalie est 3 fois, la splénomégalie 8 fois plus fréquentes chez les sujets co-infectés par le VIH et le VHC.

Dans notre travail, la connaissance de la proportion de sujets VHC+/RNA-VHC+ aurait permis de savoir pourquoi c'est plutôt les sujets porteurs du VHB parmi les sujets VIH+ qui ont leurs transaminasémies plus souvent perturbées que les sujets infectés par le VHC. Aussi cette analyse aurait été plus complète si nous avions pu identifier chez les patients retenus dans notre étude les autres facteurs, viraux ou non, qui peuvent être impliqués dans les perturbations des fonctions hépatiques.

IV. - STADES CLINIQUES ET MARQUEURS DES HÉPATITES.

Dans une analyse fine, on devrait tenir compte du statut immunologique des sujets VIH+ -taux de CD4 et de β_2 microglobuline- pour percevoir les relations entre les stades cliniques et les marqueurs sérologiques des hépatites B ou C.

On peut remarquer simplement que dans chaque stade clinique, les sujets anti-VHC positifs parmi lesquels certains sont répliqueurs du virus, sont plus nombreux que ceux qui portent l'Ag HBs et donc le virus de l'hépatite B.

Toutefois, d'une manière générale, les marqueurs, quels qu'ils soient, sont d'autant plus fréquents que l'évolution clinique se trouve à un stade avancé. Mais il vaut mieux attendre des explorations plus poussées avant d'avoir une position tranchée.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans l'étude des interrelations entre les VIH et les virus des hépatites B, C et D, ce travail n'est qu'une contribution et il n'est qu'à son début.

Dans une infection par le VHB, le portage d'un VIH (VIH-1 ou VIH-2) semble favoriser le contact avec le VHB et le portage de l'Ag HBs comme il semble favoriser le profil atypique des anticorps anti-HBc isolés. Il n'est pas rare de rencontrer les trois marqueurs Ag HBs, anti-HBc et anti-HBs simultanément présents chez le même sujet VIH+/VHB positif alors que chez un sujet uniquement infecté par le VHB, ces trois marqueurs sérologiques de l'infection virale ne sont pas retrouvés ensemble. La recherche des marqueurs e, surtout l'Ag HBe, considéré comme un signe de répllication virale active, semble montrer ses limites en ce que les sujets anti-HBe+ ou sans aucun marqueur e ont été retrouvés ADN-VHB positifs. On est tenté de dire que le seul signe incontestable d'une activité répllicative du VHB reste la présence du génome viral dans le sérum ou les hépatocytes.

Dans notre étude, les sujets VIH+ ne sont pas, significativement, plus porteurs des marqueurs delta que les témoins. Toutefois, il semble que le principal effet de l'infection par le VIH sur les marqueurs du VHD est de prolonger une antigénémie d'habitude fugace.

Pour n'avoir fait que des études sérologiques des premiers prélèvements des sujets recrutés, il ne nous est pas possible de nous prononcer sur ce phénomène.

Comme pour le VHB, l'infection par le VHC est plus fréquente chez les VIH+ que chez les VIH-. Mais les sujets VHC+/VIH+ répliquent-ils plus activement le virus de l'hépatite C que les sujets VIH-/VHC+ ? La réponse à cette question ne pourra être apportée que par la recherche du génome du VHC dans le sérum et/ou les cellules plasmatiques mononucléées; travail en cours dans le Service de Virologie du C.H.R.U. de Limoges.

Compte tenu de nombreux groupes à risque communs, les polyinfections virales VHB/VHC sont plus fréquemment observées chez les sujets atteints par le virus du SIDA. Le fait d'être homme ou femme n'influence que très peu l'infection par les différents virus des hépatites. Les différences comportementales vis-à-vis des différents facteurs de risque, différences inhérentes au sexe (pratiques sexuelles, risques liés au sang) interviennent. Les liens entre le sujet et les prévalences des différentes infections virales étudiées restent, à notre avis, le statut VIH+.

Il est encore confirmé ici que la sexualité reste dans l'ensemble des facteurs de risque le plus prépondérant dans le contagage des virus B, C, D et des VIH. Et si dans les pratiques sexuelles l'homosexualité reste en tête des déterminants des risques liés à la transmission par le sexe, l'hétérosexualité est en très nette progression. Toute campagne de sensibilisation bien pensée ne devrait plus pointer le doigt que sur les risques sexuels dans leur globalité. Quant aux risques liés au sang et à ses dérivés, les toxicomanes par voie veineuse sont toujours les plus touchés. Et compte tenu de la multiplication des recherches des marqueurs des virus des hépatites et des rétrovirus avant toute transfusion du sang ou dérivés ou avant toute greffe ou transplantation, les risques sanguins dans les différentes infections virales (VIH, VHB, VHC, VHD) devraient diminuer considérablement dans les pays industrialisés. Les toxicomanes par voie veineuse apparaissent dès lors comme devant constituer la cible principale de toute prévention d'infection virale par voie sanguine.

En outre, les infections virales, quelles qu'elles soient, paraissent plus fréquentes entre 20 ans et au plus 49 ans. Il est aussi apparu dans cette étude que les infections par le VHC se font principalement mais non exclusivement par voie sanguine; chez les sujets non infectés par le virus du SIDA, les transmissions du virus de l'hépatite C par voie sexuelle sont plus importantes que chez les porteurs du VIH.

Nous avons également noté que dans les co-infections VIH/VHB et VIH/VHC (Ag HBs+ et/ou anti-HBc+), c'est plus dans le premier cas que les transaminasémies sont le plus souvent perturbées. Dans les autres cas, il semble important de rechercher des facteurs viraux autres (HSV, CMV, ...) ou non (traitements anti-viraux, toxicomanie, alcoolisme, ...).

Pour mieux percer les secrets des interrelations entre les virus des hépatites B, C, D et les VIH, de nombreuses explorations complémentaires restent nécessaires et indispensables. Entre autres, il faudra étudier les corrélations entre les réplifications virales (VHB, VHC, VIH) et l'ampleur des lésions hépatiques. Cela nécessitera, d'une part la recherche de l'ARN-VHC dans le sérum par différentes techniques (bDNA, PCR classique, PCR nichée, RT-PCR) et d'autre part celle du VHB-DNA par hybridation certes, mais peut-être également par PCR. Il conviendra enfin de procéder à des études histopathologiques, voire virologiques sur des biopsies hépatiques. Il faudra aussi corréler les lésions hépatiques au statut immunitaire du sujet (taux de lymphocytes CD4 et de β_2 microglobuline) ainsi qu'au stade clinique de l'infection par le VIH.

Il nous semble important de continuer à mieux explorer les interrelations entre VHC et VIH, entre VHB/VHD et VIH, notamment sous l'angle de la répllication virale et de leurs expressions clinico-physiopathologiques. Un suivi de cohortes est vivement souhaité.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLAIN, J.P., HODGES, W., EINSTEIN, M.H., GEISLER, J., NEILLY, C., DELANEY, S., HODGES, B., LEE, H.
Antibody to HIV-1, HTLV-1, and HCV in three populations of rural Haitians.
J. AIDS, 1993, 5, 1230-1236.
- 2 - AUDOUIN, C.
Interaction entre les virus B et D et les virus du Sida.
Thèse Doct. Pharmacie, Limoges, 1989, n° 35, 181 p.
- 3 - BARIN, F., DUBOIS, F., DENIS, F., LEONARD, G., MOUNIER, M., SANGARE, A., GERSHY-DAMET, G.M., PETAT, E., KOCHLEFF, P., KADENSE, P., GOUDEAU, A.
Coexposure to HIV and hepatitis virus prevalence in Africa and influence of HIV infection on the markers of active hepatitis viruses replication.
In: "AIDS and associated cancers in Africa", II Int. Symp., Naples, 1987.
CLUMECK, N.; GIRALDO, G., BETH-GIRALDO, E., GHARBI, M.R., KYALWASI, S.K., G. de thé ed. Kargel, Basel, 1988. 272-277.
- 4 - BARIN, F., GOUDEAU, A.
Le virus associé au syndrome d'immunodéficience acquis: HTLV III/LAV.
Cours C.E.S. Bactériologie Virologie Cliniques, Tours, 1985-1986.
- 5 - BECHERER, P., WHITE, G., McMILLAN, C., LEMON, S.M.
Hepatitis B and HIV coinfection in hemophiliacs.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract MAP 45.

- 6 - BEYLOT, J., BENEZECH, M., LACOSTE, D., RAGER, P., DOUTRE, M.S., BUESTEL, M.L., TURNER, K.
Les infections à HBV et à HIV en milieu carcéral.
Concours Médical, 1988, **110**, 775-778.
- 7 - BIANCHI, F.B.
Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus.
J. Hepatol., 1993, **18**, 273-275.
- 8 - BOUSLAMA, K., KNANI, L., CABANE, J., PICARDO, LEBAS, S., POUPON, R., IMBERT, J.C.
Réactivation d'une hépatite B chez un patient anti-HBs positif au cours d'une co-infection par le VIH.
Ann. Méd. Int., 1991, **142**, 63-68.
- 9 - BROWN, L.S., KREEK, M.J., TREPO, C., CHU, A., AJULUCHUKWU, D., PHILLIPS, R.
Seroepidemiology of human immunodeficiency virus type 1 and viral hepatitis infection in New-York city intravenous drug users (IVDU).
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract A 550.
- 10 - BUFFET, C., GAGNEPAIN, A., HAGEGE, H., BALIAN, B., ESPINOZA, P.
Les infections à virus B et Delta et à virus de l'immunodéficience humaine chez les toxicomanes.
Presse Méd., 1988, **17**, 1533-1537.
- 11 - CASTILLO, I., BARTOLOME, J., MARTINEZ, M.G., MADESON, A., PORRES, J.C., CARRENO, V.
Influence of HIV infection in hepatitis delta chronic carriers.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract MBP 221.
- 12 - CHUNG, D.C., KO, Y.C., CHEN, C.J., CHEN, E.R., WU, C.C., WU, P.S.
Seroepidemiology of hepatitis B virus, hepatitis D virus, and human immunodeficiency virus infections among parenteral drug abusers in southern Taiwan.
J. Med. Vir., 1989, **28**, 215-218.
- 13 - DARNIS, F.
Contribution à l'étude des rapports entre le virus de l'hépatite B et le virus de l'immunodéficience humaine.
Bull. Acad. Nat. Méd., 1988, **172**, 769-776.
- 14 - DARNIS, F.
Fréquence actuelle de la coinfection par le virus de l'hépatite B et le virus de l'immunodéficience humaine: causes et conséquences.
Méd. Hyg., 1989, **47**, 618-624.

- 15 - DENIS, F.
SIDA et hépatites.
Méd. Chir. Dig., 1990, **19**, 11-12.
- 16 - DENIS, F., MARTIN, Ph., RANGER, S.
Diagnostic virologique des infections par le virus de l'hépatite C.
Eurobiol., 1992, **26**, 231-243.
- 17 - DENIS, F., M'BOUP, S., SANGARE, A., LEONARD, G., VERDIER, M., RANGER, S.
Les virus de l'immunodéficience humaine. Structure, organisation génétique, réplication.
In: "SIDA, infection à VIH, aspects en zone tropicale", ROSENHEIM, M., ITOUAN-GAPORO, A., GENTILINI, M. éd. Ellipses/AUPELF, Paris, 1989, 12-34.
- 18 - DENIS, F., RANGER, S.
Les virus des hépatites.
Eurobiol., 1992, **26**, 117-149.
- 19 - DENIS, F., RANGER-ROGEZ, S.
La transmission mère-enfant des rétrovirus (HIV et HTLV). Suivi virologique et prévention.
Eurobiol., 1993, **27**, 177-182.
- 20 - DIAZ, R.S., SILVA, A.E., FERRAZ, M.L., SADER, M.S., CASTILHO, M.P., LEWI, D.S.
The prevalence of the hepatitis B virus (HBV) markers in patient carriers of anti-HIV in Sao-Paulo Brazil.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract B 525.
- 21 - ELFASSI, E., BACHELERIE, F., HAZAN, V., AZENZANA-SEISDEDAS, F., MUNNIER, A., MICHELSON, S., VIRELIZIER, J.L.
Analysis of the transactivation of the HIV-1 and HIV-2 LTR by two fragment opportunistic viruses in AIDS.
In: "Retroviruses of human AIDS and related animal diseases. II Colloque des Cent Grades". GIRARD, M., VALETTE, L. éd. Marnes-la-Coquette, 1987, 91-98.
- 22 - ESKILD, A., MAGNUS, P., PETERSEN, G., SOHLBER, G.C., JENSEN, F., KITTELSEN, P., SKAUG, K.
Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS.
J. AIDS, 1992, **6**, 571-574.
- 23 - ESPINOZA, P., BALIAN, P., BLANCHARD, I.
Étude des risques de contamination par les virus de l'hépatite B, du VIH-1 en milieu carcéral.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract MAO 40.

- 24 - ESPINOZA, P., BOUCHARD, I., BUFFET, C., THIERS, V., PILLOT, J., ETIENNE, J.P.
Forte prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et le virus HIV chez les toxicomanes français incarcérés.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1987, **11**, 288-292.
- 25 - EYSTER, M.E., DIAMONDSTONE, L.S., LIEN, J.M., EHMANN, J.C., QVAN, S., GOEDERT, J.J.
Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus.
J. AIDS, 1993, **6**, 602-610.
- 26 - FAINBOIM, H., BENETUCCI, J., ASTARLOA, L., GOMEZ, N., CASTELLO, T., SCHULKINS, S., COMPAGNUCCI, A., DA BOUZA, J., CORTI, M., DIARZ-LESTEM, M.
Prevalence of HBV and HDV markers in patients infected with HIV in Buenos-Aires.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract A 586.
- 27 - FAVRE, O., HEYRAUD, J.P., CHOSSEGROS, P., RETORNAZ, G., OUZAN, D., NEYRAT, M., TRÉPO, C.
Influence de l'infection à VIH sur l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients homosexuels.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1989, **13**, 696-700.
- 28 - FAY, O., BIGLIONE, J., FERNANDEZ, E., GALINDEZ, J., GUAGNIM, L., NAVARRET, N.
Viral hepatitis B (HBV) and AIDS in risk communities in the North-East of Argentina (NEA).
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract A 582.
- 29 - FERRAZI, M., DE RINALDIS, M.L., VONESCH, N., STURCHIO, E., CAMELLA, E., PEZELLA, M.
HBV infection in HIV infected subjects.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract C 747.
- 30 - FRICOUT, V.
Relations entre virus de l'hépatite B et virus du SIDA.
Thèse Doct. Pharmacie, Limoges, 1988, n° 303, 333 p.
- 31 - GERBERDING, J.L., HOPEWELL, P.C., KAMINSKY, L.S., SANDE, M.A.
Transmission of hepatitis B without transmission of AIDS by accidental needlestick.
N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 96.
- 32 - GOUDEAU, A.
Les marqueurs sériques et tissulaires du virus B: intérêt diagnostique et pronostique.
Cours CES Bactériologie-Virologie cliniques, Tours, 1985-1986.

- 33 - GOUDEAU, A., AU, A., DUBOIS, F.
Le diagnostic étiologique d'une hépatite B en 1987.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1987, **11**, 277-282.
- 34 - GOUDEAU, A., DUBOIS, F., LETURCQ, D.
L'hépatite delta.
Notice technique Diagnostics Pasteur, Laborama, 1987, **25**, 4-8.
- 35 - GRAHAM, R.F., HOWARD, C.T.
Hepatitis and other liver disease in patients with HIV infection.
HIV Adv. Res. Ther., 1992, **2**, 19-24.
- 36 - GURTNER, L., LIOMBA, N.G., EBERLE, J., NTABA, H.M., DEINHARDT, F.,
REHLE, T.
Comparison of the age distribution of anti-HIV-1 and anti-HBc in an urban population
from Malawi.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract WGO 29.
- 37 - HART, G.J., DAWSON, J., FITZPATRICK, R.M., BOULTON, M., McLEAN, J.,
BROOKES, M., FARRY, J.V.
Risk behavior anti-HIV and anti-hepatitis B core prevalence in clinic and non clinic
samples of gay men in England, 1991-1992.
J. AIDS, 1993, **7**, 863-869.
- 38 - HESS, G., ROSSOL, S., VOTH, R., WEBER, K.C., MEYER, Z., BÜSCHENFELDE,
K.H.
Modification of the immune response against hepatitis B virus by the human
immunodeficiency virus.
Rhumatol. Int., 1989, **9**, 175-179.
- 39 - HOMANN, C., KROGSGAARD, K., PEDERSEN, C., ANDERSSON, P., NIELSEN,
J.O.
High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection
in patients with advanced HIV infection.
J. AIDS, 1991, **4**, 416-420.
- 40 - KOBLIN, B., MAC CUSKER, J., LEWIS, B., SULLIVAN, J., PATASHNIK, B.,
BIRCH, F.
HIV and hepatitis B infection associated with different risk behaviors.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract TAP 29.
- 41 - LAKE-BAKAAR, G., BHAT, K., GOVINDARAJAN, S.
HIV infection and delta hepatitis in intravenous drug addicts.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract MBP 218.

- 42 - MACCABRUNI, A., CASELLI, D., MONDELLI, M., DEGIOANNI, M., CERINO, A.
Vertical transmission of hepatitis C virus and HIV.
J. AIDS, 1993, 7, 1024-1025.
- 43 - MACK, D.A., SNINSKY, J.J.
A sensitive method for the identification membrane characterized virus related to lesion virus groups. HepaDNAvirus model system.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85, 6977-6981.
- 44 - MEULEN, J.T., WITTKOWSKI, K.M., KIDENYA, J.J., PÖLLATH, M., DÖRRIES, R., FLEISCHER, K., DIETZ, K., MEULEN, V.T.
Evaluation of seroepidemiological associations between HIV-infection, hepatitis B and other sexually transmitted diseases in African patients.
Eur. J. Epidemiol., 1989, 5, 158-163.
- 45 - MILLER, R.H.
Retrovirus like organization of the hepatitis B virus genome.
In: "Viral hepatitis and liver diseases", ZUCKERMANN, A.J. ed. Alan R. Liss, New-York, 1988, 301-302.
- 46 - MONNO, L., ANGARANO, G., SANTANTONIO, T., MILLELLA, M., CARBONARA, S., FIORE, J.R., FICO, C., PASTORE, G.
Lack of HBV and HDV replicative activity in HBs-Ag-positive intravenous drug addicts with immune deficiency due to HIV.
J. Med. Virol., 1991, 34, 199-205.
- 47 - MONTAGNIER, L., BRUNET, J.B., KLATZMANN, D.
Le SIDA et son virus.
La Recherche, 1985, 26, 750-760.
- 48 - NOVICK, D.M., FARCI, P., CROXSON, T.S., TAYLOR, M.B., SCHNEEBAUM, C.W., LAI, M.E., BACH, N., SENIE, R.T., GELB, A.M., KREK, M.J.
Hepatitis D virus and human immunodeficiency virus antibodies in parenteral drug abusers who are hepatitis B surface antigen positive.
J. Inf. Dis., 1988, 158, 795-803.
- 49 - OUATTARA, S.A., MEITE, M., ARON, Y., AKRAN, V., GODY, M., MANLAN, L.K., DE THE, G.
Increase of the prevalence of hepatitis B virus surface antigen related to immunodeficiency inherent in acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
J. AIDS, 1990, 3, 282-286.
- 50 - POYNARD, T.
Le SIDA et le foie: atteintes hépatiques au cours de l'infection par le HIV-1.
Concours Médical, 1989, 38, 3365-3370.

- 51 - QUAN, C.M., KRAJDEN, M., GRIGORIEW, G.A., SALIT, I.E.
Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus.
Clin. Inf. Dis., 1993, **17**, 117-119.
- 52 - RANGER, S., AUSSEL, L., WEINBRECK, P., LOUSTAUD, V., ROGUES, A.M., MOUNIER, M., DELPEYROUX, C., DENIS, F.
Séroprévalence de l'hépatite C chez les sujets contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine.
Path. Biol., 1991, **39**, 126-130.
- 53 - RANGER, S., MOUNIER, M., DENIS, F., ALAIN, J., BAUDET, J., TABASTE, J.L., DELPEYROUX, C., ROUSSANNE, M.C.
Prévalence des marqueurs des virus des hépatites B (Ag HBs, Ag HBe, ADN) et delta chez près de dix mille femmes enceintes à Limoges (France).
Path. Biol., 1990, **38**, 694-699.
- 54 - RICHARD, L., PELLEGRIN, J.L., BARBEAU, P., BROSSARD, G., LENG, B., FLEURY, H.J.A.
HIV-1 and HCV co-infected patients: detection of active viral expression using a nested polymerase chain reaction.
Mol. Cel. Probes, 1993, **7**, 405-410.
- 55 - ROINGEARD, Ph., DENIS, F., RANGER, S.
Diagnostic virologique des infections par le virus de l'hépatite delta.
Eurobiol., 1992, **26**, 227-285.
- 56 - ROZENBAUM, W., ALIZAN, M., RAGUIN, G.
SIDA: Guide pratique, 1987.
Impact Praticien, 1987, 134.
- 57 - SALVAGGIO, A., CONTI, M., ALBANO, A., PIANETTI, A., MUGGIASCA, M.L., RE, M., SALVAGGIO, L.
Sexual transmission of hepatitis C virus and HIV-1 infection in female intravenous drug users.
Eur. J. Epidemiol., 1993, **9**, 279-287.
- 58 - SASSOU-GUESSEAU, E.I.
Les marqueurs du virus de l'hépatite B et des rétrovirus (VIH et HTLV-1) chez les lépreux en République Populaire du Congo.
Thèse Doct. Médecine, Brazzaville, 1989.
- 59 - SETO, E., YEN, T.S.B., PETERLIN, B.M., OU, J.H.
Transactivation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat by the hepatitis B virus X protein.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, **85**, 8286-8290.

- 60 - SINICCO, A., VALLE, M., SANTORO, A., SCOLFARO, C., CARTI, G.
Correlation between HIV and HBV infections.
V Int. Conf. AIDS, Montreal, 1989, abstract MBP 219.
- 61 - SMILOVICI, W., DUCOS, J., MARINIÈRE, A.
Anti-HBc testing is reliable for blood donor screening.
Lancet, 1984, *i*, 1024.
- 62 - SOLOMON, R.E., KASLOW, R., PHAIR, J., LYTER, D., VISSCHER, B., LYMAN, D., VAN RADEN, M., GERIN, J.
Human immunodeficiency virus and hepatitis delta virus in homosexual men.
Ann. Int. Med., 1988, **108**, 51-54.
- 63 - SOLOMON, R.E., VAN RADEN, M., KASLOW, R.A., LYTER, D., WISSCHER, B., FARZADEGAN, H., PHAIR, J.
Association of hepatitis B surface antigen and core antibody with acquisition and manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.
Am. J. Publ. Hlth, 1990, **80**, 1475-1478.
- 64 - SOUBEYRAND, J., NIAMKEY, E.K., OUATTARA, S.A., DIALLO, D., LELEU, J.P., BEDA, B.Y.
Séropositivité VIH 1 et virus B et D en Afrique de l'Ouest.
Path. Biol., 1990, **38**, 889-902.
- 65 - TAYLOR, P.E., STEVENS, C.E., RODRIGUEZ de CORDOBA, S., RUBINSTEIN, P.
Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus: possible interactions.
In: "Viral Hepatitis and Liver Disease", ZUCKERMANN, A.J., ed. Alan R. Liss Inc., New-York, 1988, 198-200.
- 66 - TIOLLAIS, P., DEJEAN, A.
Le virus de l'hépatite B.
La Recherche, 1985, **16**, 1324-1333.
- 67 - VAN AMEIJEN, E.J.C., VAN DEN HOEK, J.A.R., MEINTJES, G.H.C., COUTINHO, R.A.
A longitudinal study on the incidence and the transmission of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam.
Eur. J. Epidemiol., 1993, **9**, 255-262.
- 68 - VENTO, S., DIBERRI, G., LUZZATI, R., CRUCIANI, M., GAROFANO, T., MENGOLI, G., CONCIA, E., BASSETTI, D.
Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs positive patients with AIDS.
Lancet, 1989, *ii*, 332-333.

- 69 - WAITE, J., GILSON, R.J.C., WELLER, I.V.D., LACEY, C.J.N., HAMNLING, M.H., HAWKINS, A., BRIGGS, M., TEDDER, R.S.
Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection.
J. AIDS, 1988, 2, 443-448.
- 70 - WANG-LONG, C., MASAO, O., TOSHIKI, E., OSAMU, Y., MASAO, O.
Concentrating missense mutations in core gene of hepatitis B virus evidence for adaptative mutation in chronic hepatitis B virus infection.
Dig. Dis. Sci., 1993, 38, 594-600.
- 71 - WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Global statistics.
J. AIDS, 1993, 7, 297-298.
- 72 - YELSCH, P.
Influence des virus du SIDA sur les profils sérologiques des sujets infectés par le virus de l'hépatite B.
Thèse Doct. Médecine, Limoges, 1989, n° 177, 142 p.

ANNEXE

Marqueurs	Sujets VIH+		Sujets VIH-	
	Femmes 130	Hommes 371	Femmes 348	Hommes 639
Ag HBs+	14	55	10	19
Anti-HBc+	66	251	15	90
Ag HBs et/ou anti-HBc+	66	262	24	92
Sans marqueur B	56	100	367	534
Anti-VHC+	117	40	8	18
VHB+/VHC+	35	90	4	10

Tableau A 1.
Répartition des marqueurs B et C en fonction du sexe.

Groupes	Marqueurs		Tranches d'âge (ans)					
			≤ 19	20-29	30-39	40-49	50-59	> 59
VIH+	VHB	Ag HBs+	10	22	24	6	5	2
		Anti-HBc+	15	19	122	40	15	6
Ag HBs et/ou Anti-HBc+		19	121	125	40	15	8	
	VHC	Anti-VHC+	10	66	62	8	4	7
VIH-	VHB	Ag HBs+	1	17	6	2	-	-
		Anti-HBc+	5	41	31	15	10	3
		Ag HBs et/ou anti-HBc+	6	50	32	15	10	3
	VHC	Anti-VHC+	1	9	14	2	0	0

Tableau A 2.
Répartition des marqueurs B et C en fonction de l'âge des sujets VIH+ et VIH-.

	Sujets VIH+				Témoins VIH-			
	Ag HBs	Anti-HBc+	Ag HBs+ et/ou anti-HBc+	Anti-VHC+	Ag HBs+	Anti-HBc+	Ag HBs+ et/ou anti-HBc+	Anti-VHC+
SEXE	46	146	155	4	28	95	105	16
- Homosexualité	16	68	68	2	4	34	34	1
- Bisexualité	12	33	39	1	8	19	20	1
- Hétérosexualité	18	45	48	1	16	42	51	14
SANG	21	158	160	151	1	10	11	10
- Toxicomanie	17	132	132	122	-	2	2	5
- Transfusions	4	26	28	29	1	8	9	5
AUTRES RISQUES	2	13	13	2	0	0	0	0
- Mère-enfant	1	4	4	1	-	-	-	-
- Voyages	1	9	9	1	-	-	-	-

Tableau A 3.
Répartition des marqueurs B et C en fonction des facteurs de risque.

Marqueurs		Sujets VIH+ (501)	Témoins VIH- (1.037)
VHB	Ag HBs+	69	28
	Ag HBs+ isolés	11	11
	Anti-HBc+	317	105
	Anti-HBc isolés	88	9
	Ag HBs+ et/ou anti-HBc+	328	116
	Ag HBe+	33	8
	Anti-HBe+	19	9
	ADN-VHB+	35	Non réalisé
	Sans marqueur B	156	901
	Anti-VHC+	157	26
VHC	Ag δ	13	4
	Anti- δ	2	2
VHD	Au moins un marqueur D	15	6
	Ag HBs+/VHC+	17	0
VHB et VHC	Anti-HBc+/VHC+	122	14
	Ag HBs+ et/ou Anti-HBc+/VHC+	125	14
	Anti-VHC-/VHB-	153	901

Tableau A4.
Répartition des marqueurs B, C et D chez les sujets VIH+ et VIH-.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER : Généralités	3
I. - Le virus de l'hépatite B (VHB)	3
A. Rappels virologiques	3
1. Classification	3
2. Morphologie	3
3. Structure du virus	5
4. Constitution antigénique	9
B. Diagnostic virologique d'une infection à virus B. Évolution des marqueurs	11
1. Diagnostic direct	11
2. Diagnostic sérologique	12
C. Modes de transmission du VHB	15
1. Transmission sexuelle	15
2. Transmission sanguine	15
3. Transmission verticale	20
4. Facteurs de risque	20

	Pages
D. Physiopathologie de l'hépatite B	22
E. Évolution clinique	22
II. - Le virus de l'hépatite C	24
A. Rappels virologiques	24
1. Classification	24
2. Morphologie	24
3. Structure du virus	24
4. Constitution antigénique	24
B. Diagnostic virologique d'une infection par le VHC	26
1. Diagnostic direct	26
2. Diagnostic sérologique	28
C. Modes de transmission du VHC	29
D. Physiopathologie de l'hépatite C	32
E. Évolution clinique	32
III. - Le virus de l'hépatite D	32
A. Rappels virologiques	32
1. Classification	32
2. Morphologie	32
3. Structure du virus	34
4. Constitution antigénique	34
B. Diagnostic virologique	34
1. Diagnostic direct	34
2. Diagnostic sérologique	37
C. Modes de transmission du VHD	39
D. Physiopathologie	39
E. Évolution clinique	39
IV. - Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	40
A. Rappels virologiques	40
1. Classification des VIH	40
2. Morphologie des VIH	40
3. Structure des VIH	40

	Pages
4. Constitution antigénique	44
B. Diagnostic virologique d'une infection à VIH	47
1. Diagnostic direct	47
2. Diagnostic sérologique	49
3. Le dépistage des marqueurs des VIH	53
C. Les modes de transmission	53
D. Modifications immunitaires au cours du SIDA	55
E. Évolution clinique	57
V. - Répliqués comparés des virus VIH et VHB	59
A. Réplication du VHB	59
1. Phase initiale de la réplication	59
2. Phase d'intégration du DNA viral	61
B. Réplication des rétrovirus (VIH-1 et VIH-2)	61
C. Comparaison des répliqués des VIH et du VHB	63
 CHAPITRE DEUXIÈME: Interrelations entre les virus des hépatites	
et les virus de l'immunodéficience humaine	66
I. - Épidémiologie du VHB	66
A. Répartition géographique	66
B. Modes de transmission	69
II. - Épidémiologie du VHC	69
A. Répartition géographique	69
B. Modes de transmission	70
III. - Épidémiologie du VHD	70
A. Répartition géographique	70
B. Modes de transmission	70
C. Réservoirs du virus	70
IV. - Épidémiologie des VIH	72
A. Données épidémiologiques actuelles	72
B. Modes de transmission	72
V. - Épidémiologies comparées des VHB, VHC, VHD et VIH	74

	Pages
A. Les virus VHB, VHD et VIH	74
1. Modes de transmission	74
2. Les réservoirs de virus	74
3. conséquences	74
B. Le VHC et le VIH	87
VI. - Interactions entre VHB, VHC, VHD et VIH	91
A. Interactions entre VHB et VIH	92
1. Interactions entre VHB surinfecté par les VIH	92
2. Interactions entre VIH surinfectés par le VHB	93
B. Interactions entre VHD et VIH	95
C. Interactions entre VHC et VIH	95
CHAPITRE TROISIÈME: Matériel et méthodes	97
I. - Les cas et les témoins	97
II. - Les tests sérologiques et biochimiques	98
A. Sérologie VIH	98
1. Dépistage	101
2. Confirmation des tests positifs	103
B. Sérologie VHB	104
1. Recherche des antigènes HBs et HBe	107
2. Recherche des anticorps anti-HBs	109
3. Recherche des anticorps anti-HBc et anti-HBe	112
4. Recherche de l'ADN du VHB (ADN-VHB)	115
C. Sérologie VHD	117
1. Recherche de l'antigène δ	117
2. Recherche des anticorps anti- δ	119
D. Sérologie VHC	121
1. Dépistage	121
2. Confirmation	123
III. - Autres tests utilisés.	128
IV. - Analyse statistique	128

	Pages
CHAPITRE QUATRIÈME: Résultats personnels	129
I. - Les résultats globaux	129
A. Marqueurs du VHB	129
1. Sur l'ensemble des sujets étudiés	131
2. Pour les sujets ayant eu un contact avec le VHB	133
B. Marqueurs delta (VHD)	135
C. Marqueurs du VHC	135
D. Les doubles contages	136
II. - Influence des paramètres démographiques et des facteurs de risque	137
A. Le sexe	137
1. Pour le VHB	137
2. Pour le VHC	139
3. Pour le double contage VHB/VHC	139
B. L'âge	139
C. Les facteurs de risque	141
1. Pour le VHB	143
2. Pour le VHC	144
3. Distribution des marqueurs B et C selon les facteurs de risque et le sexe	145
III. - Relations entre les marqueurs des hépatites et les taux des transaminases chez les seuls sujets VIH-positifs	148
IV. - Relations entre les marqueurs des hépatites et le stade clinique des séropositifs .	150
CHAPITRE CINQUIÈME: Discussion	154
I - Fréquence des marqueurs et profils sérologiques	154
A. Marqueurs du VHB	154
B. Profils sérologiques du VHB	155
C. Les marqueurs D	159
D. Fréquence des marqueurs VHC	161
E. Les doubles expositions aux virus des hépatites	163
II - Influence des paramètres démographiques	164

	Pages
A. Le sexe	164
1. Marqueurs du VHB	164
2. Marqueurs du VHC	165
3. Marqueurs de la double exposition VHB/VHC	165
B. L'âge	165
C. Les facteurs de risque	166
1. Pour le VHB	166
2. Pour le VHC	168
III - Les marqueurs des hépatites B ou C et les transaminasémies chez les sujets VIH-positifs	170
IV - Relations entre les marqueurs des hépatites et le stade clinique des séropositifs	173
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES	174
BIBLIOGRAPHIE	177
ANNEXE	186

-oOo-



TITRE: CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES INTERRELATIONS ENTRE LES VIRUS DES HÉPATITES B, C, D ET LES VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE. ÉTUDE DE 1.538 SUJETS AU C.H.U. DE LIMOGES. Par C.C. ADJIDÉ.

Après avoir étudié les marqueurs sérologiques des virus B, C et D chez 501 patients VIH-positifs et 1.037 témoins VIH-séronégatifs, nous avons constaté que:

- 65,5 % des sujets VIH+ et 11,2% des témoins ont eu un contact infectieux avec le virus de l'hépatite B (VHB) et sont donc porteurs de l'antigène HBs et/ou de l'anticorps anti-HBc.

- 13,8 % des sujets VIH+ et 2,7 % des témoins sont porteurs de l'antigène HBs tandis que l'anticorps anti-HBc est présent chez 63,3 % des sujets VIH+ et 10,1 % des témoins.

- l'anticorps anti-HBc isolé est retrouvé chez 17,6 % des sujets VIH+ et 0,9 % des témoins.

L'infection par le VHB, le portage de l'antigène HBs, les profils atypiques avec des anticorps anti-HBc isolés sont plus fréquents chez les sujets porteurs d'un virus du SIDA.

Parmi les sujets porteurs de l'antigène HBs, nous avons remarqué que:

- l'antigène HBe est présent chez 47,8 % des sujets VIH+ et 28,4 % des témoins. Quant aux anticorps anti-HBe, 27,5 % des sujets VIH+ et 32,1 % des témoins en sont porteurs.

- 46,4 % des sujets VIH+/Ag HBs+ sont ADN-VHB+ tandis que 69,9 % sont Ag HBe et/ou ADN-VHB+. Le génome viral (ADN-VHB) reste le signe irréfutable de la réplication virale. Les marqueurs en ont montré leurs limites.

- 21,7 % des sujets VIH+ et 21,4 % des témoins sont porteurs au moins d'un marqueur delta (Ag δ et/ou Ac anti- δ). L'infection par le virus de l'hépatite D (VHD) ne semble pas corrélée avec la séropositivité pour le VIH.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est, comme celle par le VHB, plus fréquente chez les sujets VIH+ que chez les témoins (31,3 % contre 2,5 %).

De même, les polyinfections virales VHB/VHC, voire VHB/VHD/VHC restent fortement liées au statut VIH+: 24,9 % des sujets VIH+ et 1,3 % des témoins portent simultanément des marqueurs B et C.

Le sexe, masculin ou féminin, du sujet influence très peu l'infection par ces différents virus; il induit une confusion sur les différences comportementales qui existent entre les hommes et les femmes vis-à-vis des différents facteurs de risque, différences qui influencent les contacts avec les virus des hépatites B, C, D et les VIH. Dans tous les cas, les infections virales étudiées restent fortement liées au statut du sujet vis-à-vis des virus du SIDA quel que soit son sexe.

Parmi les facteurs exposant au risque de contagion avec les virus des hépatites B, C et D et les VIH, la sexualité est prépondérante dans la transmission. Les risques liés au sang ou à ses dérivés s'identifient de plus en plus à la toxicomanie par voie veineuse. De plus, l'infection par le VHC se fait principalement par cette voie sanguine.

Les sujets VIH+ porteurs de l'antigène HBs ont leurs transaminasémies plus souvent perturbées que ceux qui sont porteurs de marqueurs C.

Il reste que d'autres études, notamment celles des répliquions virales et de leurs expressions clinico-physiopathologiques, et le suivi de cohortes restent nécessaires et indispensables pour mieux cerner les interrelations entre les virus des hépatites B, C et D et les virus de l'immunodéficience humaine acquise.

MOTS CLÉS: Épidémiologie. Infection VIH. Interrelation. Virus des hépatites B, C et D.