



Article Original

Virus de l'Herpès Humain-6 et Variations Cytokiniques chez les Femmes Enrôlées pour une Fécondation in Vitro

Human Herpes Virus-6 and Cytokine Variations in Women Enrolled for in Vitro Fertilization

Voundi-Voundi Esther^{1, 2}, Nguefack-Tsague Georges¹, Noa Ndoua Claude^{1, 2}, Belinga Etienne^{1, 2}, Ngonou Vanina², Nyada Serge^{1, 2}, Kasia Boris², Mbacham Sharon², Nyimbe Mviena Louise², Sahmo Simon Stevensen², Toukam Michel^{1, 2}

1 Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé, Cameroun
2 Centre Hospitalier de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et Reproduction Humaine, Cameroun

Auteur correspondant :

Voundi Voundi Esther
Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé, Cameroun

Email : esther.voundi@fmsb-uy1.cm
Tel : 00237 655 95 75 59

Mots-clés : HHV-6, Epidémiologie, Réactivation, Variations cytokiniques, Fécondation *in vitro*.

Keywords: HHV-6, Epidemiology, Reactivation, Cytokine variations, *In vitro* fertilization

Article history

Submitted: 28 February 2024
Revisions requested: 28 April 2024
Accepted: 1 May 2024
Published: 15 May 2024

RÉSUMÉ

Introduction. Le Virus de l'Herpès Humain-6 (HHV-6) a été retrouvé impliqué dans l'infertilité féminine. L'objectif de notre étude était d'évaluer le profil virologique du HHV-6 et les variations cytokiniques y associées chez les femmes enrôlées pour une fécondation *in vitro*. **Méthodologie.** Une étude transversale analytique a été menée au Centre Hospitalier de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et en Reproduction Humaine du 01 Mai 2021 au 30 Avril 2022 soit 12 mois. Au total, 92 participantes ont été incluses consécutivement. Les variables ont été comparées à l'aide d'un test de Chi² ou le test T de Student grâce au logiciel SPSS version 27 avec pour seuil statistiquement significatif, $p < 0,05$. **Résultats.** Dans notre étude, 63/92 (68,5%) étaient en latence, 17/92 (18,4%) en réactivation systémique et 1/92 femme (1,1%) en réactivation locale. Aucune donnée clinique n'était associée à l'infection par le HHV-6 ($p \geq 0,05$). Du jour du transfert au jour du test de grossesse, il y avait une augmentation d'IL-10 en cas de réactivation du HHV-6 (3,66 [1,27-17,41]) et une diminution en cas de non-réactivation (-0,54 [-4,45-2,66]) ($p = 0,010$). Par contre, les variations de l'IFN-Gamma n'étaient pas associées à un profil du HHV-6. **Conclusion.** La réactivation du HHV-6 systémique était retrouvée dans 2/10 cas et la locale dans 1/10 cas. Elle était associée à une augmentation de l'IL-10 du jour de transfert au jour du test de grossesse. L'impact de ce virus en Assistance Médicale à la Procréation reste à démontrer.

ABSTRACT

Introduction. Human Herpes Virus-6 (HHV-6) has been found to be involved in female infertility. The objective of our study was to evaluate the virological profile of HHV-6 and the associated cytokine variations in women enrolled for in vitro fertilization. **Methodology.** An analytical cross-sectional study was carried out at the Hospital Center for Research and Application in Endoscopic Surgery and Human Reproduction from May 1, 2021 to April 30, 2022, i.e. 12 months. In total, 92 participants were included consecutively. The variables were compared using a Chi square test or the Student's T test using SPSS version 27 software with a statistically significant threshold of $p < 0.05$. **Results.** In our study, 63/92 (68.5%) were in latency, 17/92 (18.4%) in systemic reactivation and 1/92 women (1.1%) in local reactivation. No clinical data were associated with HHV-6 infection ($p \geq 0.05$). From the day of transfer to the day of pregnancy testing, there was an increase in IL-10 in case of HHV-6 reactivation (3.66 [1.27-17.41]) and a decrease in case of no -reactivation (-0.54 [-4.45-2.66]) ($p = 0.010$). On the other hand, variations in IFN-Gamma were not associated with an HHV-6 profile. **Conclusion.** Systemic HHV-6 reactivation was found in 2/10 cases and local in 1/10 cases. It was associated with an increase in IL-10 from the day of transfer to the day of the pregnancy test. The impact of this virus on Medically Assisted Reproduction remains to be demonstrated.

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé en 2020, 48 millions de couples et 186 millions de personnes sont touchés dans le monde par l'infertilité [1, 2] ; ce qui en fait un véritable problème de santé publique [1] particulièrement en Afrique subsaharienne où la

procréation est considérée comme un élément essentiel de la vie en société [3-5]. Cette dernière est une affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers [2, 6].

POINTS SAILLANTS

Ce qui est connu du sujet

Le HHV-6 a été retrouvé dans l'endomètre utérin en cas d'infertilité inexplicée.

La question abordée dans cette étude

Quels sont le profil et la réponse cytokinique de l'infection par le HHV-6 chez les femmes suivies pour infertilité de couple

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. La réactivation du HHV-6 systémique et localisée est présente chez les femmes enrôlées pour une FIV associée à une augmentation de l'IL-10.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Etudier l'effet de la réactivation du HHV-6 sur la FIV

Selon une étude menée au Cameroun, la prévalence de l'infertilité de couple a été estimée à 19,2% [7]. La proportion élevée des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) explique la forte incidence de l'infertilité en Afrique [6]. Certaines études ont révélé l'impact des virus autant chez la femme que chez l'homme [10, 11]. Un de ces virus, le Virus de l'Herpès Humain-6 ou *Human Herpes Virus-6* (HHV-6) a été retrouvé impliqué dans l'infertilité féminine [12-14]. La plupart des personnes sont infectées par ce virus dans la petite enfance. La séroprévalence du virus HHV-6 est de plus de 90 % [15-16]. Le virus se réplique préférentiellement dans les lymphocytes T CD4+, mais possède un tropisme cellulaire étendu *in vivo* [13]. Comme tous les autres virus de l'herpès, le HHV-6 persiste indéfiniment dans l'organisme infecté, établissant une infection latente après l'infection active. Cette latence virale peut être entrecoupée d'épisodes de réactivation, il y a alors reprise du cycle de réplication et production de particules infectieuses [17]. Les réactivations fréquentes et asymptomatiques chez les sujets immunocompétents sont contrôlées par l'immunité et peuvent être graves chez les immunodéprimés [18, 19]. Les phénomènes de latence et de réactivation virales, notamment au sein de l'utérus, semblent être des prérequis pour expliquer de nombreuses conditions, immunitaires et inflammatoires induisant des pathologies telles que celles liées à la grossesse [20-22] en plus de l'infertilité. Chez 43% de femmes ayant une infertilité inexplicée, l'ADN de HHV-6A a été retrouvé dans des biopsies d'endomètre suggérant une réactivation locale [12]. Un statut immunologique cytokinique a été associé à cette localisation endométriale du HHV-6. En effet, une augmentation de l'IL-10 et une diminution de l'IFN-Gamma ont été décrites [12]. L'objectif général de notre étude était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de l'infection à HHV-6 chez les femmes enrôlées pour une fécondation *in vitro*.

MATERIEL ET MÉTHODES

Type, lieu et durée d'étude

Une étude transversale analytique a été menée au Centre Hospitalier de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et en Reproduction Humaine (CHRACERH). Le recrutement des participantes a été fait du 01 Mai 2021 au 30 Avril 2022 soit 12 mois. Les analyses moléculaires ont été effectuées au Laboratoire de

Recherche en Santé Publique Biotechnologies et les analyses immunologiques au laboratoire du CHRACERH.

Population d'étude

Notre population cible a été constituée de femmes suivies pour infertilité enrôlées pour une FIV. Ont été incluses toutes les femmes dont les résultats aux sérologies virologiques usuelles (virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites B et C) étaient négatifs, avec un transfert d'embryon(s) atraumatique et ayant donné leur consentement éclairé.

Matériel biologique

Les prélèvements sanguins ont été réalisés les jours de la ponction ovarienne, du transfert d'embryon(s) et du test de grossesse. Les échantillons de sang ont été d'abord prélevés dans un tube sans anticoagulant puis centrifugés pendant 5 minutes à 3000 tours/min et enfin le sérum stocké à -20°C en attente des analyses. Dans le processus de la FIV, le seul moment où l'accès à l'endomètre est possible est lors du transfert d'embryon(s). Les cellules épithéliales ont été collectées par décharge du bout de cathéter de transfert dans une cupule contenant un milieu de transport pour virus. Tous les prélèvements ont été effectués dans le respect des règles d'asepsie

Procédure

Les femmes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne ont été approchées le premier jour de la stimulation. Le but de l'étude leur a été présenté ainsi que les avantages et les contraintes à y participer, principalement le risque d'être retirée de l'étude car n'ayant pas bénéficié d'un transfert d'embryon(s) pendant notre période de collecte pour diverses raisons telles que les échecs de recueil des gamètes mâles ou femelles, de fécondation, la non réceptivité endométriale évaluée par le taux de progestérone le jour du déclenchement (si P4 > 1,5 ng/mL). Les autres femmes ont été approchées le jour du don d'embryon(s) ou d'ovocyte(s). Elles pouvaient être retirées de l'étude en cas d'échec de fécondation. Les informations nécessaires à l'étude ont été obtenues suite à un entretien avec les participantes et une étude de dossiers médicaux. Concernant le transfert d'embryon(s), il s'effectuait par un médecin du centre, en position gynécologique, vessie pleine, sous contrôle échographique, à l'aide d'un cathéter souple type Ellios (un cathéter rigide si il y avait une difficulté), après préparation de l'embryon par le biologiste. L'embryon a été positionné à 1,5 cm du fond de la cavité utérine de façon atraumatique après une désinfection vaginale et aspiration de la glaire cervicale. Après le transfert, le cathéter a été contrôlé pour vérifier l'absence d'embryon restant.

Analyses au laboratoire

Extraction de l'ADN viral

L'ADN viral a été extrait de 300 µl d'échantillons selon la procédure manuelle du 'AccuPure Viral DNA/RNA Manual Kit Handbook' pour la purification de l'ADN/ARN viral à partir de plasma, de sérum, de fluides corporels acellulaires, de surnageants de culture cellulaire

et de tissus animaux. Pour le contrôle de qualité, le dosage de l'ADN extrait a été réalisé sur 10 échantillons sélectionnés au hasard par la spectrophotométrie qui mesure l'absorbance des acides nucléiques à 260 nm grâce au NanoDrop Microvolume Spectrophotometer. Les préparations d'ADN ainsi effectuées ont été stockées à -80°C jusqu'à utilisation.

PCR nichée

Elle a été réalisée selon la procédure décrite par Seccherio et al en 1995 avec révélation par électrophorèse sur gel d'agarose et visualisation à l'aide d'un transilluminateur. Les amorces oligonucléotidiques ont été synthétisées et purifiées par chromatographie liquide haute pression échangeuse d'anions (Inqaba Biotec Central Africa Ltd.). Les deux ensembles d'amorces nichées utilisées sont provenus de différentes régions du génome du HHV-6. Le premier ensemble a été dérivé d'une séquence hautement conservée correspondant au gène majeur de la protéine de capside. Il se compose d'une paire d'amorces externes, EX I et EX2, et d'une paire d'amorces internes, IN3 et IN4. Les amorces EX I et EX2 définissent une séquence cible de 520 pb, tandis que IN3 et IN4 amplifient un fragment de 258 pb. Les étapes de la PCR ont été définies comme suit : 2 µL de l'échantillon d'ADN extrait ont été ajoutés à 10 µL d'un mélange contenant du tampon PCR (50 mM KCL 10 mM TRIS-HCl, pH 8,3, 15 mM MgCl₂, 0,01 % de gélatine), 0,2 mM de chaque dNTP et 2,5 unités d'ADN polymérase AmpliTaq (Inqaba Biotec Central Africa Ltd.). Pour amplification EX I/EX2, la concentration des amorces était de 0,5 µM et la réaction a été effectuée pendant 35 cycles (dénaturation à 92°C pendant 1 min, anelage à 50°C pendant 1 min et extension à 72°C pendant 1 min) dans un appareil programmable Thermocycleur d'ADN. Pour la deuxième étape, 1 µL du produit de PCR du premier cycle a été encore amplifié en utilisant IN3/IN4 dans les mêmes conditions ont été utilisées. Pour éviter une éventuelle contamination des mélanges de PCR, toutes les réactions ont été effectuées dans des conditions strictes en suivant les recommandations de Kwok et Higuchi. De plus, à au moins 4 contrôles négatifs ont été traités en parallèle dans chaque expérience, parmi lesquels les réactifs d'extraction d'ADN et les réactifs de PCR

Techniques immunologiques

Le dosage des cytokines (Interleukine 10 et IFN-Gamma) a été réalisé par la méthode immuno-enzymatique, Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay ou ELISA grâce aux Kits DuoSet Human IL-10 (2027) et DuoSet Human IFN-Gamma (2027) de R&D Systems. Quant à la recherche des anticorps anti-HHV-6, les kits utilisés étaient le Human herpesvirus 6 antibody IgG (HHV6-IgG) ELISA Kit (2023) et le Human herpesvirus 6 antibody IgM (HHV6-IgM) ELISA Kit (2023) du laboratoire Sunlong Biotech Co., Ltd.

Variables d'étude

Les données relatives à l'infection à HHV-6 étaient les présences des anticorps et de l'ADN viral dans l'endomètre ainsi ont été définies le contact avec le virus comme la présence d'IgG anti-HHV-6, la réactivation

systémique comme la présence d'IgM anti-HHV-6 en présence d'IgG anti-HHV-6, la réactivation locale comme la présence d'ADN du HHV-6 dans l'endomètre et l'absence de contact comme la non réactivité de tous ces marqueurs virologiques. Par ailleurs les données sociodémographiques, cliniques et cytokiniques ont été évaluées. Les variations des cytokines du jour de la ponction ovarienne au jour du transfert d'embryon(s) puis du jour du transfert au jour du test de la grossesse ont été analysées compte tenu des autres potentielles pathologies pouvant impacter sur le système immunitaire.

Analyses statistiques

Les données recueillies ont été enregistrées et analysées par les logiciels Epi Info version 3.5.4 et Excel 2013. Les variables quantitatives ont été décrites par les médianes et les espaces interquartiles. Les variables qualitatives étaient exprimées sous forme d'effectifs et de proportions et comparées à l'aide d'un test de Chi² ou le test T de Student quand cela était indiqué. La force d'association était mesurée par l'Odd Ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95%). Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

Considérations éthiques

Nous avons obtenu une autorisation de recherche du CHRACERH, associée à une clairance éthique du comité éthique de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de Yaoundé (FMSB). Les informations collectées ont été exploitées exclusivement dans le cadre de cette étude et dans le strict respect de la déontologie et les principes de la déclaration d'Helsinki de 1964 révisée en Octobre 2013. L'anonymat des couples recruté a été respecté tout au long de notre l'étude.

RÉSULTATS

Statut du HHV-6 chez les femmes enrôlées en FIV

Concernant le statut virologique du HHV-6 dans notre population d'étude, 63/92 (68,5%) étaient en latence, 17/92 (18,4%) en réactivation systémique et seulement 1/92 femme (1,1%) en une réactivation locale. Chez 11 femmes (12,0%), nous avons noté une absence de contact (voir figure 1).

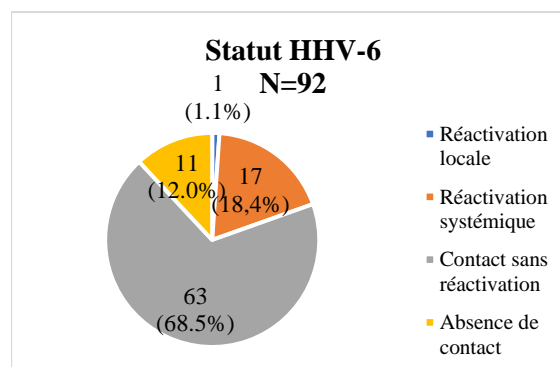


Figure 1 : distribution du statut biologique du HHV-6 chez les femmes enrôlées en FIV de l'étude

Contact avec le HHV-6 chez les femmes enrôlées en FIV

Chez les femmes ayant eu un contact avec le HHV-6, la majorité des femmes était âgée de moins de 42 ans (52/81 ; 64,2%), mariée (60/81 ; 74,1%) et avait un niveau d'instruction universitaire (52/81 ; 64,2%), un emploi (65/81 ; 80,2%), était d'obédience chrétienne (75/81 ; 92,6%) et Camerounaise (73/81 ; 90,1%). Concernant les données cliniques des femmes ayant eu un contact avec le HHV-6, les antécédents médico-chirurgicaux retrouvés étaient principalement les chirurgies pelviennes (42/81 ; 51,8%) suivies des IST (38/81 ; 46,9%). L'infertilité secondaire était plus représentée (50/81 ; 61,7%). Au moins un facteur féminin était retrouvé dans 85,2% (69) des cas. Aucune donnée sociodémographique ni clinique n'a été retrouvée associée au contact avec le HHV-6 dans notre étude ($p \geq 0,05$) (voir tableau I).

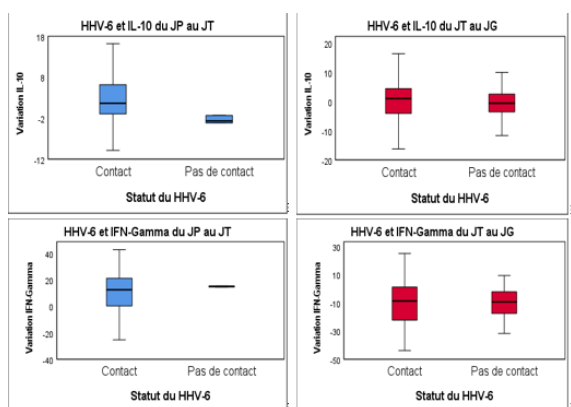


Figure 2 : Variations cytokiniques et contact avec le HHV-6 JP : Jour de ponction ; JT : Jour de transfert ; JG : Jour du test de grossesse

Pour la variation des cytokines du jour de la ponction au jour du transfert en cas de contact avec le HHV-6, il n'y avait pas de différence statistiquement significative. Il en était de même à propos de la variation des cytokines du jour de transfert au jour du test de grossesse ($p \geq 0,05$) (voir figure 2).

Chez les femmes ayant eu une réactivation du HHV-6, la majorité était âgée de moins de 42 ans (10/18 ; 55,6%), mariée (14/18 ; 77,8%), avait un niveau d'instruction universitaire (12/18 ; 66,7%), un emploi (15/18 ; 83,3%), était d'obédience chrétienne (17/18 ; 94,4%) et Camerounaise (15/18 ; 83,3%). Concernant les données cliniques, les antécédents médico-chirurgicaux retrouvés étaient principalement les chirurgies pelviennes (9/18 ; 50,0%) et les IST (9/18 ; 50,0%). L'infertilité secondaire était plus représentée (11/18 ; 61,1%). Au moins un facteur féminin était retrouvé dans 94,4% (17/18) des cas.

Aucune donnée sociodémographique ni clinique n'était associée à la réactivation du HHV-6 ($p \geq 0,05$) (voir tableau II).

Pour la variation des cytokines du jour de la ponction au jour du transfert, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p \geq 0,05$). Les variations de l'IL-10 du jour de transfert au jour du test de grossesse en cas de réactivation ou non du HHV-6 étaient statistiquement différentes ($p=0,010$). En effet, il y avait une augmentation en cas de réactivation du HHV-6 (3,66 [1,27-17,41]) et une diminution en cas de non-réactivation (-0,54 [-4,45-2,66]). Pour l'IFN-Gamma du jour de transfert au jour du test de grossesse, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p=0,582$) (voir figure 3).

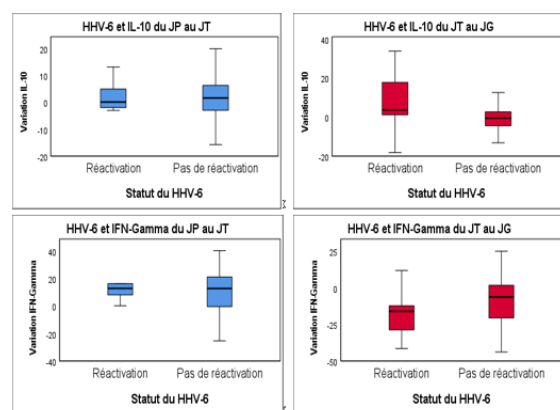


Figure 3 : variations cytokiniques et réactivation du HHV-6 dans notre étude



Tableau I: contact avec le HHV-6 et données sociodémographiques et cliniques des femmes enrôlées en FIV de l'étude

Variables	Statut du HHV-6		OR [IC95%]	p
	Contact N=81	Pas de contact N=11		
Age (ans)				
Moins de 25	5 (6,2)	0 (0)	NA	0,890
Moins de 35	22 (27,2)	2 (18,2)	1,68 [0,34-8,38]	0,788
Moins de 42	52 (64,2)	7 (63,6)	1,02 [0,28-3,80]	0,767
Statut matrimonial				
Union libre	21 (25,9)	4 (36,4)	0,61 [0,16-2,30]	0,714
Mariée	60 (74,1)	7 (63,6)		
Niveau d'instruction				
Universitaire	52 (64,2)	7 (63,6)	1,02 [0,28-3,80]	0,767
Secondaire	26 (32,1)	3 (27,3)	1,26 [0,31-5,14]	0,982
Primaire	3 (3,7)	1 (9,1)	0,38 [0,04-4,06]	0,973
Emploi				
Secteur public	31 (38,3)	6 (54,5)	0,52 [0,14-1,84]	0,483
Secteur privé	34 (42,0)	4 (36,4)	1,27 [0,34-4,67]	0,977
Travailleuse	65 (80,2)	10 (90,1)	0,41 [0,05-3,41]	0,661
Religion				
Christianisme	75 (92,6)	10 (90,1)	1,25 [0,14-11,48]	0,685
Musulmane	6 (7,4)	1 (9,1)		
Nationalité				
Camerounaise	73 (90,1)	11 (100)	NA	0,605
Autre	8 (9,9)	0 (0)		
Lieu de résidence				
Yaoundé	43 (53,1)	7 (63,6)	0,65 [0,17-2,38]	0,738
Cameroun	70 (86,4)	11 (100)	NA	0,422
Antécédents médico-chirurgicaux				
Infection sexuellement transmissible	38 (46,9)	5 (45,4)	1,06 [0,30-3,75]	0,818
Maladie chronique non infectieuse	3 (3,7)	1 (9,1)	0,38 [0,04-4,06]	0,973
Chirurgie pelvienne	42 (51,8)	8 (72,7)	0,40 [0,10-1,63]	0,329
Infections génitales				
Ureaplasma urealyticum	33 (40,7)	4 (36,4)	1,20 [0,33-4,44]	0,960
Mycoplasma hominis	12 (14,8)	1 (9,1)	1,74 [0,20-14,86]	0,960
Gardnerella vaginalis	37 (45,7)	4 (36,4)	1,47 [0,40-5,42]	0,796
Candida albicans	13 (16,0)	2 (18,2)	0,86 [0,17-4,45]	0,800
Chlamydia trachomatis	28 (34,6)	2 (18,2)	2,38 [0,48-11,76]	0,459
Infertilité du couple				
Primaire	31 (38,3)	3 (27,3)	1,65 [0,41-6,71]	0,708
Secondaire	50 (61,7)	8 (72,7)		
Facteur féminin d'infertilité				
Présence	69 (85,2)	10 (90,9)	0,57 [0,07-4,91]	0,960
Diminution de la réserve ovarienne	40 (58,8)	9 (90,0)	0,16 [0,02-1,32]	0,123
Syndrome des ovaires polykystiques	7 (10,3)	0 (0)	1,16 [1,06-1,28]	0,640
Obstruction tubaire	24 (35,3)	4 (40,0)	0,82 [0,21-3,19]	0,950
Hydrosalpinx	7 (10,3)	3 (30,0)	0,27 [0,06-1,28]	0,220
Accolement tubo-ovarien	7 (10,3)	1 (10,0)	1,03 [0,11-9,41]	0,599
Myomes	28 (41,2)	3 (30,0)	1,63 [0,39-6,87]	0,744
Endométriose	2 (2,9)	0 (0)	NA	0,604
Statut au moment de la collecte				
Ponctionnée	47 (58,0)	6 (54,5)	1,15 [0,32-4,09]	0,916
Receveuse	34 (42,0)	5 (45,5)		

Tableau II: réactivation du HHV-6 et données sociodémographiques et cliniques des femmes enrôlées en FIV de l'étude

Variables	Statut du HHV-6		OR [IC95%]	p
	Réactivation N=18	Pas de réactivation N=74		
Age (ans)				
Moins de 25	1 (5,6)	4 (5,4)	1,03 [0,11-9,81]	0,581
Moins de 35	5 (27,8)	19 (25,7)	1,11 [0,35-3,54]	0,907
Moins de 42	10 (55,6)	49 (66,2)	0,64 [0,22-1,82]	0,570
Statut matrimonial				
Union libre	4 (22,2)	21 (28,4)	0,72 [0,21-2,44]	0,818
Mariée	14 (77,8)	53 (71,6)		
Niveau d'instruction				
Universitaire	12 (66,7)	47 (63,5)	1,15 [0,39-3,41]	0,981
Secondaire	5 (27,8)	24 (32,4)	0,8 [0,26-2,51]	0,922
Primaire	1 (5,6)	3 (4,1)	1,39 [0,14-14,23]	0,717
Emploi				
Secteur public	7 (38,9)	30 (40,5)	0,93 [0,32-2,68]	0,889
Secteur privé	8 (44,4)	30 (40,5)	1,17 [0,42-3,32]	0,972
Travailleuse	15 (83,3)	60 (81,1)	1,17 [0,3-4,59]	0,907
Religion				
Christianisme	17 (94,4)	68 (91,9)	1,5 [0,17-13,31]	0,898
Musulmane	1 (5,6)	6 (8,1)		
Nationalité				
Camerounaise	15 (83,3)	69 (93,2)	0,36 [0,08-1,68]	0,386
Autre	3 (16,7)	5 (6,8)		
Lieu de résidence				
Yaoundé	10 (55,6)	40 (54,1)	1,06 [0,38-2,99]	0,882
Cameroun	15 (83,3)	66 (89,2)	0,61 [0,14-2,56]	0,779
Antécédents médico-chirurgicaux				
Infection sexuellement transmissible	9 (50)	34 (45,9)	1,18 [0,42-3,3]	0,964
Maladie chronique non infectieuse	1 (5,6)	3 (4,1)	1,39 [0,14-14,23]	0,717
Chirurgie pelvienne	9 (50)	41 (55,4)	0,8 [0,29-2,26]	0,882
Infections génitales				
Ureaplasma urealyticum	6 (33,3)	31 (41,9)	0,69 [0,23-2,05]	0,694
Mycoplasma hominis	2 (11,1)	11 (14,9)	0,72 [0,14-3,56]	0,974
Gardnerella vaginalis	7 (38,9)	34 (45,9)	0,75 [0,26-2,14]	0,784
Candida albicans	2 (11,1)	13 (17,6)	0,59 [0,12-2,87]	0,758
Chlamydia trachomatis	5 (27,8)	25 (33,8)	0,75 [0,24-2,35]	0,837
Infertilité du couple				
Primaire	7 (38,9)	27 (36,5)	1,11 [0,38-3,19]	0,934
Secondaire	11 (61,1)	47 (63,5)		
Facteur féminin d'infertilité				
Présence	17 (94,4)	62 (83,8)	3,29 [0,4-27,12]	0,434
Diminution de la réserve ovarienne	8 (47,1)	41 (67,2)	0,43 [0,15-1,29]	0,219
Syndrome des ovaires polykystiques	1 (5,9)	6 (9,8)	0,57 [0,06-5,11]	0,980
Obstruction tubaire	4 (23,5)	24 (39,3)	0,47 [0,14-1,63]	0,363
Hydrosalpinx	2 (11,8)	8 (13,1)	0,88 [0,17-4,61]	0,794
Accolement tubo-ovarien	2 (11,8)	6 (9,8)	1,22 [0,22-6,68]	0,827
Myomes	6 (35,3)	25 (41)	0,79 [0,26-2,4]	0,886
Endométriose	1 (5,9)	1 (1,6)	3,75 [0,22-63,3]	0,912
Statut au moment de la collecte				
Ponctionnée	11 (61,1)	42 (56,8)	1,2 [0,42-3,43]	0,945
Receveuse	7 (38,9)	32 (43,2)		

DISCUSSION

Au terme de notre étude dont l'objectif général était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de l'infection à HHV-6 chez les femmes enrôlées pour une fécondation *in vitro*, la séroprévalence du HHV-6 était de 86,9%. Ce taux est proche des 90%

retrouvés dans la littérature [16]. Par ailleurs, nous avons noté que moins de 20% de femmes étaient en réactivation locale ou systémique. L'ADN du HHV-6 a été retrouvé dans 43% des biopsies d'endomètre de femmes présentant une infertilité inexpliquée [12]. Notre étude ayant considérée tous les types d'infertilité féminine, cette

différence pourrait par conséquent s'expliquer. L'infertilité inexpliquée représente entre 15 à 30 % des types d'infertilité de couple soit en moyenne 2 femmes sur 10. Nous avons retrouvé 1 femme ayant une infertilité inexpliquée présentant de l'ADN dans l'endomètre sur les 92 enrôlées. Par extrapolation, nos résultats ne semblent pas différents de ceux retrouvés dans la littérature [24]. Les tranches d'âge les plus représentées chez les femmes étaient celles de moins de 42 ans soit plus de 60% ; ce qui est en accord avec le résultat d'Adedigba et al au Nigéria en 2020 qui démontrait que le groupe d'âge 31-35 ans avait la fréquence la plus élevée d'infertilité [25]. Ceci pourrait s'expliquer par le retard de désir de grossesse de la femme lié aux priorités sociales telles que le désir de faire carrière, l'instabilité du marché du travail qui mène les femmes à programmer de plus en plus tard leur grossesse. L'infertilité secondaire était plus représentée (50/81 ; 61,7%). Au moins un facteur féminin était retrouvé dans 85,2% (69) des cas. Ce qui est en accord de ce qui a été relevé dans une revue de littérature faite sur l'infertilité en Afrique où la proportion d'infertilité primaire et secondaire est à peu près égale [26]. Aucune association n'a été retrouvée entre le HHV-6 et l'infertilité féminine. Pour approfondir notre travail, l'analyse de la variation de l'IL-10 et de l'IFN-Gamma a été faite. Ces deux cytokines ont été choisies car retrouvées associées à la localisation endométriale du HHV-6. En effet, une augmentation de l'IL-10 et une diminution de l'IFN-Gamma ont été décrites [12]. Dans notre étude, nous avons relevé une augmentation de l'IL-10 du jour du transfert au jour du test de grossesse soit 12 jours environ en cas de réactivation, alors qu'il y avait une diminution en cas d'absence de réactivation. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'IFN-Gamma. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que nous avons effectué une analyse systémique de ces cytokines tandis que l'autre étude évaluait la réponse localisée. Par contre, nous relevons que l'IL-10 semblerait varier pareillement localement que systématiquement. Notre étude a été réalisée dans un seul centre donc les résultats ne pourront pas être généralisés, cependant le CHRACERH est l'Hôpital de référence pour la prise en charge des couples infertiles désireux d'avoir des enfants. Le mode de recrutement rétrospectif consiste également une limite dans le recueil des données.

CONCLUSION

Concernant le statut virologique du HHV-6, plus de 8/10 femmes avaient été en contact avec ce virus, 18,4% en réactivation systémique et seulement 1,1% en une réactivation locale. Autant en cas de contact ou de réactivation du HHV-6, l'infertilité secondaire était plus représentée avec majoritairement au moins un facteur féminin. La réactivation du HHV-6 était associée à une augmentation significative de l'IL-10 du jour de transfert au jour du test de grossesse.

CONFLIT D'INTERETS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Voundi Voundi Esther et Toukam Michel ont conçu l'étude. Nyimbe Mviena Louise et Sahmo Simon Stevensen ont procédé à la collecte des données. Ngono Vanina, Nyada Serge, Kasia Boris ont procédé à l'analyse statistique. Voundi Voundi Esther, Nguefack-Tsague Georges et Toukam Michel ont rédigé le manuscrit. Noa Ndoua Claude, Belinga Etienne, Mbacham Sharon ont procédé à la lecture critique du manuscrit. Tous les auteurs ont donné leur approbation pour la publication.

RÉFÉRENCES

- 1- WHO. Infertility. Available at: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (consulté le 18 Mai 2021)
- 2- Organisation mondiale de la Santé (OMS). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018.
- 3- Tabong PT, Adongo PB. Understanding the social meaning of infertility and childbearing: a qualitative study of the perception of childbearing and childlessness in Northern Ghana. *PLoS One*. 2013;8(1):e54429.
- 4- Hess RF, Ross R, Gililand Jr JL. Infertility, psychological distress, and coping strategies among women in Mali, West Africa: a mixed-methods study. *African journal of reproductive health*. 2018;22(1):60-72.
- 5- Okafor NI, Joe-Ikechebelu NN, Ikechebelu JI. Perceptions of Infertility and In Vitro Fertilization Treatment among Married Couples in Anambra State, Nigeria. *Afr J Reprod Health*. 2017;21(4):55-66.
- 6- Obajimi GO, Saanu O, Ilesanmi AO. Expanding access to assisted reproductive technology in a developing country: getting more for less. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2021;50(2):171-175.
- 7- Egbe TO, Mbaki CN, Tendongfor N, Temfack E, Belley-Priso E. Infertility and associated factors in three hospitals in Douala, Cameroon: a cross-sectional study. *African Health Sciences*. 2020;20(4) : 1985-1995.
- 8- Belley PE, Tchenté Nguefack C, Nguemgne C, Nana Njamen T, Taila W, Banag E. L'infertilité à l'hôpital général de Douala : Aspects épidémiologiques et radiologiques (à propos de 658 cas). *Journal Afrique imagerie médicale*. 2015;2(7):16-23.
- 9- Guena MN, Ketcha ST, Zilbinkai FA, Fotsing JG. Profil épidémiologique, clinique, échographique et hystérosalpingographique de l'infertilité féminine à l'Hôpital Régional de Ngaoundéré. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*. 2019;10(4).
- 10- Voundi JEV, Ndoua CN, Voundi EV, Belinga E, Nyada S, Ngono V, Nyimbe Mviena L, Ayangma CR, Kamga Nogue R, Nguefack Tsague, Toukam M. Hepatitis B virus seroprevalence and impact on fertility in couples at the Gynaecological Endoscopic Surgery and Human Reproductive Teaching Hospital, Cameroon. *Journal of Advance Research in Medical & Health Science*. 2022;8(4):10-16.
- 11- Voundi JV, Belinga E, Voundi EV, Ndoua CN, Nyada S, Ngono V, Sahmo SS, Mviena LN, Tsague N, Toukam M. Seroprevalence of the Human Immunodeficiency Virus and impact on fertility in couples at the Gynaecological Endoscopic Surgery and Human Reproductive Teaching

- Hospital, Cameroon. *Journal of Advance Research in Pharmacy & Biological Science*. 2022;8(4): 9-14.
- 12- Coulam CB, Bilal M, Salazar Garcia MD, Katukurundage D, Elazzamy H, Fernandez EF, Kwak-Kim J, Beaman K, Dambaeva SV. Prevalence of HHV-6 in endometrium from women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12862.
 - 13- Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, Cultrera R, Marci R, Di Luca D, Rizzo R. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells affects immune profile and trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(4):e13174.
 - 14- Marci R, Gentili V, Bortolotti D, Lo Monte G, Caselli E, Bolzani S, Rotola A, Dario Di Luca D, Rizzo R. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PloS One*. 2016;11(7):e0158304.
 - 15- Bodemer C. Exanthèmes fébriles de l'enfant : orientation diagnostique. Vers les étiologies les plus fréquentes. 2007;10(5):318-325.
 - 16- Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020;176:104720.
 - 17- Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. *Liver Int*. 2018;38(2):210-223.
 - 18- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(2):313-35.
 - 19- Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020;176:104720.
 - 20- Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, Yatsuya H, Nishizawa H, Kurahashi H, Yoshikawa T. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *J Infect Dis*. 2021 May 28;223(10):1717-1723.
 - 21- Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Chaiworapongsa T, Erez O, Dong Z, Hassan SS, Yeo L, Yoon BH, Mor G, Barzon L, Franchin E, Militello V, Palù G. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(10):2002-13.
 - 22- Bortolotti D, Gentili V, Santi E, Taliento C, Vitagliano A, Schiuma G, Beltrami S, Rizzo S, Lanza G, Rizzo R, Gafà R, Greco P. Late-onset intrauterine growth restriction and HHV-6 infection: A pilot study. *J Med Virol*. 2021;93(11):6317-6322.
 - 23- Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, Benedetti L, Crowley RW, Komaroff AL, Gallo RC, Lusso P. Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;171(2), 273-280.
 - 24- Bosselut H, Paulmyer-Lacroix O, Gnisci A, Bretelle F, Perrin J, Courbiere B. Facteurs pronostiques des chances de naissance vivante en fécondation in vitro pour infertilité inexplicée : étude de cohorte. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2021; 49(7-8), 601-607.
 - 25- Adedigba JA, Idowu BM, Hermans SP, Ibitoye BO, Fawole OA. The relationship between hysterosalpingography findings and female infertility in a Nigerian population. *Pol J Radiol*. 2020;13(85):e188-e195.
 - 26- Abebe MS, Afework M, Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertil Res Pract*. 2020;6(1):20.