

2.Classification

3.Structure

4.Multiplication

5.Physiopathologie

6.Epidémiologie de l'infection à HHV8

7.Pathologies Associées à l'infection à HHV8

8.Diagnostic au laboratoire de l'infection à HHV8

9.Traitement de l'infection HHV8

Deuxième partie : Séroprévalence de l'infection à HHV8

1.Cadre d'étude

2. Population d'étude

3.Matériel et méthodes

4.Résultats

5.Discussion

6.Conclusion

Bibliographie

Sommaire

INTRODUCTION

L'herpesvirus humain type 8, jadis appelé Herpes virus associé au sarcome de Kaposi est un virus qui appartient à la famille des *Herpesviridae*.

C'est un virus découvert par Chang et coll. en 1994 [14] dans les lésions du sarcome de Kaposi et son identification est basée sur sa biologie moléculaire.

Depuis, de nombreuses études moléculaires ont permis d'associer ce virus au Sarcome de Kaposi essentiellement mais aussi à d'autres affections tumorales comme la maladie de Castleman (hyperplasies ganglionnaires angiofolliculaires), les lymphomes diffus des séreuses et le myélome multiple.

L'épidémiologie de l'infection à Herpesvirus humain type 8 est établie par les données sur la séroprévalence ; la plupart de ces études a été effectuée sur des populations adultes.

La séroprévalence chez les enfants est très peu connue En Afrique les études disponibles ont été faites dans la partie centrale et australe ; cependant la partie occidentale ne dispose d'aucune donnée publiée à ce jour.

Devant une telle situation nous nous sommes proposés d'étudier une population de sujets de 0 à 20 ans pour :

- Déterminer la séroprévalence du HHV8 dans ce groupe.
- Déterminer les particularités de l'infection à HHV8 en fonction des paramètres étudiés
- Proposer des axes d'études qui permettront de mieux comprendre les modes de transmission du HHV8.

Après une revue de la littérature, nous exposerons les résultats de la séroprévalence de cette population.

PREMIERE PARTIE

RAPPELS SUR LE HUMAN HERPESVIRUS TYPE 8

C'est un virus appartenant à la famille des *Herpesviridae* qui comporte près d'une centaine d'Herpesvirus humains et d'un grand nombre d'espèces animales. Seuls huit Herpesvirus humains ont été décrits : ce sont les virus herpétiques humains dénommés de types 1 à 8.

Il s'agit d'un groupe de virus à symétrie cubique, à ADN bicaténaire linéaire enroulé autour d'une bobine protéique ; ils sont enveloppés et leur poids moléculaire varie entre 80.10^6 et 150.10^6 daltons. Entre l'enveloppe et la capside se trouve une structure fibrillaire de nature protéique appelée tégument.

Leur physiopathologie est caractérisée par un phénomène de latence et de récurrence.

1-DECOUVERTE

Depuis 1994, le virus herpétique type 8 (HHV8) est régulièrement retrouvé par amplification génique dans toutes les formes de sarcome de Kaposi, dans certains cas de maladie de Castleman et de lymphomes diffus des séreuses [14].

Son existence fut prouvée pour la première fois par Chang et coll. lors d'une étude utilisant une approche moléculaire particulière : l'analyse de la différence de représentation (RDA) décrite par Lisitsyn et coll. [51bis].

Pour mettre en évidence une séquence étrangère au niveau du génome cellulaire, séquence susceptible d'appartenir à un agent infectieux, Chang et coll. réalisèrent deux banques d'ADN obtenues respectivement à partir d'une lésion de maladie de Kaposi (sarcome de Kaposi-DNA) et de tissu sain du même sujet infecté par le VIH par amplification génique (PCR).

Les fragments d'ADN des deux banques ont d'abord été digérés par une enzyme de restriction : la Bam H-1. Une autre amplification génique fut réalisée à partir des fragments de restriction utilisant comme amorce les séquences NBam 12 et NBam 24 décrites par Lisitsyn et coll. [51bis]; après la PCR, les

amorces sont libérées par digestion enzymatique (Bam H1). Une autre PCR et une deuxième paire d'amorce (Jbam 12 et Jbam 24) sont utilisées uniquement avec les fragments issus de la banque sarcome de Kaposi-DNA.

Cette étape sert à mettre en évidence une ou des éventuelles séquences étrangères : le produit d'amplification est hybridé avec de l'ADN tissulaire normal. Après une nouvelle digestion enzymatique, il s'en suit une dernière amplification/hybridation utilisant comme amorces Rbam 12 et 24.

Le résultat a été la mise en évidence de deux fragments KS330 Bam et KS631 Bam spécifiques de sarcome de Kaposi-DNA qui, rappelons le, est le fragment d'ADN issu de lésion de sarcome de Kaposi d'un sujet infecté par le VIH. Ces séquences n'hybrident pas avec des échantillons d'ADN de lymphocytes infectées par l'EBV ni avec l'ADN de *Mycoplasma penetrans* qui ont été tous les deux incriminés comme agents du sarcome de Kaposi.

Une homologie a été néanmoins retrouvée entre les deux fragments spécifiques des lésions de Kaposi et le génome des virus herpétiques appartenant à la sous famille des γ *Herpesvirinae*.

Cependant, un lien entre la présence de ces fragments et le sarcome de Kaposi associé au Sida n'a pu être établi par les travaux de Chang et coll. qui ont quand même pensé qu'il s'agit d'un virus herpétique humain latent qui coloniserait volontiers les lésions de sarcome de Kaposi. Car, à la différence des travaux précédents, recherchant un agent associé au sarcome de Kaposi, cette étude a montré que ces fragments étaient présents dans tous les échantillons d'ADN de lésions de Kaposi chez un grand nombre de patients alors que chez ces mêmes patients, les tissus sains en contenaient peu [14].

Comme le suspectaient Chang et coll, d'autres auteurs Russo et coll en 1996 [77] puis Neipel et coll en 1998 [63] ont pu, par la suite, démontrer l'homologie entre les séquences KS 330 Bam et KS 631 Bam et certaines séquences des génomes de virus de la sous-famille des γ *Herpesvirinae* créant à coté des *Lymphocryptovirus* un nouveau genre, le genre *Rhadinovirus*

comprenant une seule espèce humaine : Herpesvirus associé au KS (Kaposi's sarcoma-associated Herpes-Like virus ou KSHV) maintenant dénommé *Human Herpesvirus* type 8 (HHV 8). Le virus herpétique simien, *Herpesvirus Saimiri* (HVS), appartient à ce nouveau genre.

2-CLASSIFICATION

Les virus sont classés selon 2 critères : leurs propriétés biologiques et la structure de leur génome.

2-1- Classification selon leurs propriétés biologiques [61]

Dans les propriétés biologiques, l'accent sera mis sur la spécificité d'hôte, la durée du cycle réplcatif, la *cytopathologie* et les caractères de l'infection. Ainsi les *Herpesviridae* sont classées en 3 sous-familles :

Les α *Herpesvirinae*, les β *Herpesvirinae* et γ *Herpesvirinae*.

2-1-1- Sous-famille des α *Herpesvirinae*

L'infection naturelle est de façon générale spécifique d'une espèce animale donnée mais on peut expérimentalement infecter d'autres espèces.

- Le cycle de réplcation virale est très rapide : < à 24 h. Les cellules infectées présentent un effet cytopathogène caractéristique.
- L'infection latente siège essentiellement *in vivo* dans les ganglions nerveux mais d'autres tissus peuvent également héberger le virus.

Les virus humains de cette sous-famille sont les suivants :

Tableau I : classification des virus de la sous-famille des α *Herpesvirinae*

Genre	Espèces	Noms courants	Abréviation
Simplexvirus	<i>Human Herpesvirus 1</i>	<i>Herpes simplexvirus 1</i>	HHV1 ou HSV1
	<i>Human Herpesvirus 2</i>	<i>Herpes simplexvirus 2</i>	HHV2 ou HSV2
Varicellovirus	<i>Human Herpesvirus 3</i>	<i>Varicella Zosterevirus</i>	HHV3 ou VZV

2-1-2-Sous-famille des β *Herpesvirinae*

L'infection naturelle est limitée à une espèce animale sensible (spectre d'hôte très étroit).

- Le cycle de réplication virale in « vitro » n'a lieu en général que dans les fibroblastes de l'espèce sensible à l'infection naturelle. Ce cycle de réplication est très long (plusieurs jours). Un effet cytopathogène peut être observé dans la cellule infectée ; cet effet cytopathogène se développe en foyers donnant de grandes cellules (cytomégalie) évoluant lentement vers la lyse. Il existe des inclusions nucléaires (inclusion de type A de Cowdry)
- L'infection latente siège « in vivo » au niveau de plusieurs tissus : glandes salivaires, ganglions, reins, lymphocytes.

Tableau II : classification des virus de la sous-famille des β *Herpesvirinae*

Genre	Espèces	Noms courants	Abréviations
Cytomegalovirus	<i>Human Herpesvirus 5</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	CMV ou HHV5
Roseolovirus	<i>Human Herpesvirus 6</i>	<i>Human Herpesvirus 6</i>	HHV6
	<i>Human Herpesvirus 7</i>	<i>Human Herpesvirus 7</i>	HHV7

2-1-3-Sous famille des γ *Herpesvirinae*

- Le spectre d'hôte est réduit à l'espèce sensible à l'infection naturelle ou à des espèces qui en sont proches ;
- Le cycle de réplication des virus de ce groupe n'a lieu « in-vitro » que dans les lymphocytes et dans certains cas dans les cellules épithéliales et les fibroblastes ;
- L'effet cytophagène n'est pas toujours évident.

Tableau III : classification des virus de la sous-famille des γ *Herpesvirinae*

Genre	Espèces	Noms courants	Abréviations
Lymphocryptovirus	<i>Human Herpesvirus 4</i>	<i>Epstein Barr virus</i>	HHV4 ou EBV
Rhadinovirus	<i>Herpesvirus Saimiri</i>	<i>Herpesvirus Saimiri*</i>	HVS

*exceptionnellement, nous avons cité un virus animal en l'occurrence un virus simien qui induit un lymphome chez les singes d'Amérique et qui va intervenir dans l'identification du dernier virus herpétique humain.

2-2-Classification selon la structure de leur génome

Tous les virus herpétiques possèdent au niveau de leurs génomes des séquences répétées. Il s'agit de séquences répétées inversées ou de répétition de séquences de même orientation.

Le groupement de ces séquences a permis de classer les *Herpesviridae* en 5 classes de A à E. Ces séquences ont été mises en évidence grâce à des images de microscopie électronique, et confirmées par la suite par des analyses à l'aide d'enzymes de restriction (tableau III).

Tableau IV : Classification des virus herpétiques humains selon leur groupe génomique

Désignation	Sous famille	G + C %	Groupe génomique
HHV 1	α	67	E
HHV 2	α	69	E
HHV 3	α	46	D
HHV 4	γ	59	C
HHV 5	β	58	E
HHV 6	β	44	B
HHV 7	β	62	E
HHV8	γ	85	C

3-STRUCTURE

3-1-Caractères morphologiques [19]

Différentes études, en particulier la microscopie électronique en coloration négative, ont permis de montrer qu'il s'agissait de virus enveloppé, d'un diamètre compris entre 120 à 200 nm. De l'intérieur vers l'extérieur, on trouve :

- Le noyau ou core qui est constitué par l'ADN du virus enroulé autour d'une structure protéique fibrillaire. Les terminaisons des fibres sont ancrées à la face interne de la capsid.
- La nucléocapside qui est de symétrie icosaédrique avec 162 capsomères (150 hexamères et 12 pentamères). Elle a un diamètre d'environ 110 nm.

- Le tégument qui est composé de matériel fibreux qui entoure la capsid et joue un rôle important de jonction entre l'enveloppe et la nucléocapsid.

L'enveloppe ou peplos donne enfin la taille définitive du virion. C'est un double feuillet dérivé des membranes cellulaires. Des glycoprotéines virales insérées dans l'enveloppe forment des projections (spicules) ; les anticorps neutralisants réagissent contre ces structures. L'enveloppe confère au virion sa grande fragilité, elle a une antigénicité spécifique pour chaque Herpesvirus et son intégrité conditionne l'infectivité de la particule virale.

3-2-Composition chimique

Les protéines de la capsid et les glycoprotéines d'enveloppe constituent 70% du poids du virion. On compte au moins 20 polypeptides différents.

L'ADN constitue 7% du poids du virion et leur GC% est compris entre 32 et 75% (voir tableau IV).

Les lipides représentent 22% de ce poids. Il s'agit de phospholipides dérivés de la membrane nucléaire de la cellule hôte.

Les hydrates de carbone constituent 2% du poids du virion.

Comme tous les virus enveloppés, le HHV8 est instable à la température ambiante (20°C) et est inactivé par les solvants des lipides (éther, Chloroforme).

3-3-Caractères du virus

Les travaux de Lijun Wu et coll. [97] ont permis d'obtenir la structure tridimensionnelle du HHV8 par cryomicroscopie électronique et reconstruction par ordinateur qui visualise une coque de capsid composée de 12 pentamères, 150 hexamères et 320 Triplex arrangés en icosaèdre. Cette capsid du HHV8

présente beaucoup de ressemblances structurales avec la capside de HSV1 à deux différences près qui sont :

- Ces hexamères ne présentent pas la forme de corne liée aux sous-unités des hexamères de HSV1,
- les Triplex de HHV8 apparaissent plus petits et moins allongés que ceux de HSV1.

Au moins 5 protéines principales vont probablement être impliquées dans l'assemblage de la capside de HHV8 y compris une protéine codée par l'ORF 17, la protéine principale de capside (codée /ORF 25) et 3 autres protéines de capside plus petites (codées /ORF 62,26,65).

Le fragment KS 330 Bam par sa phase de lecture ouverte n°26 (ORF 26) code pour une protéine ayant plus de 50% d'homologie avec la protéine de capside VP 23 de HVS. Le fragment a aussi une homologie d'environ 40% avec la protéine de capside de l'EBV (ORF BDLF 1) [12,56].

De même, le fragment KS 631 Bam code pour un fragment de protéine homologue de la protéine de tégument du HVS (ORF 75) et de l'EBV (ORF BH RF 1) [14,77].

A partir de banques d'ADN de sujets atteints de sarcome de Kaposi, d'autres fragments du génome de l'agent causal putatif ont été identifiés par hybridation avec les fragments initiaux. La caractérisation de ces fragments additionnels a confirmé la parenté avec le génome des *γ Herpesvirinae*. [45].

Un fragment adjacent au fragment KS 330 Bam code pour une protéine homologue à la protéine majeure de capside de HVS (ORF 25) et de l'EBV (ORF BCL F1).) [14].

Un fragment de 21 KB montre la succession des gènes viraux apparentés à ceux du HVS et de l'EBV en particulier ceux de la Thymidine Kinase de la protéine majeure de capside, de la glycoprotéine H, avec une organisation colinéaire à celle des génomes du HVS et de l'EBV) [12,54]. Un autre fragment de 12 KB qui code pour une protéine de membrane, une protéine homologue de

récepteurs cellulaires couplés aux protéines G et une protéine analogue des cyclines présentent les mêmes caractéristiques.

On a par ailleurs découvert des gènes viraux codant pour des analogues des protéines cellulaires interleukines 6 et Bcl-2.) [77].

Le génome du HHV8 a une taille comprise entre 165 et 170 KB ; GC% est de 85% et a une longueur 803 bp. Il comporte au moins 85 phases de lecture ouvertes dont 66 sont homologues à celles des autres virus herpétiques, les autres sont spécifiques au HHV8 et déterminent la région K qui joue un rôle fondamental dans la physiopathologie du HHV8 [97].

Comme pour le HVS, la région centrale unique de l'ADN était composée d'unités de tandems répétitives et qui sont non codantes. Ces unités riches en guanine et cytosine, présentent 35 à 45 répétitions. La répartition n'était ni uniforme ni symétrique au niveau des extrémités du génome viral mais leur nombre était fixe ; la présence de ces unités à l'extrémité 5' du génome du HVS laisse présager leur rôle important dans l'oncogénèse de ce virus. L'une des extrémités était plus riche en unités répétitives mais leur nombre était fixe. Lagunoff et Guanem [45] ont donc examiné la région codante correspondante dans le génome du HHV8) et ils ne trouvent pas d'homologie avec celle du HVS. Pour le HHV8, cette région porte un nouveau gène codant pour une protéine transmembranaire qui pouvait intervenir de façon régulée durant la phase précoce de la réplication lytique du virus. Cette région était nommée ORF K1.

Cette séquence fut l'objet de plusieurs recherches du fait de son implication dans la variabilité du virus. En effet c'est une région variable qui a même permis de décrire 3 des 4 sous - types (A, B, C, D) et 13 variantes du HHV8 [51,73]. Une équipe française [34] a de plus, identifié au sein de cette région qui comporte 289 acides aminés (aa), deux domaines hypervariables V1 (aa 52-92) et V2 (aa 191-228). Cette étude n'a pu associer sous-types et pathologie mais l'existence de ces variantes va être le support de l'épidémiologie moléculaire de

ce nouveau virus. Un travail réalisé avec des prélèvements zambiens par delà l'épidémiologie moléculaire relie les variantes à la virulence ou à la transmission du virus [29].

Lee et coll. [42,92] de leur côté, ont démontré les potentialités transformantes du gène K1 du HHV8 semblables à celle du gène STP (Saimiri Transforming Protein) du virus Saimiri bien qu'il n'ait pas été relevé d'homologies structurales entre les deux gènes. Ils ont créé un virus recombinant en remplaçant l'oncogène STP de HVS par le gène K1 de HHV8 ; ce virus immortalisait les lymphocytes T primaires et induisait un lymphome chez les marmousets.

D'autres phases de lecture ouvertes ont été étudiées pour leurs propriétés antigéniques qui font d'eux des candidats aux réactifs de diagnostic sérologique de l'infection au HHV8.

ORF65 code pour une protéine semblable à celle de l'EBV dénommée BFRF3. C'est une protéine de capside dont l'expression se fait pendant le cycle de réplication lytique du virus. Son poids moléculaire est de 18 KD, elle n'est donc pas tout à fait identique à une protéine du cycle lytique décrit antérieurement, antigénique et dont le poids moléculaire est de 40 KD [60,84] .

L'ORF 73 code pour une protéine hautement immunoréactive et analogue de [27,42,84] l'antigène nucléaire latent du virus Epstein-Barr (EBNK). Cette protéine est dénommée antigène nucléaire associé à la latence du HHV8 (Latency associated nuclear antigen ou LANA ou LNA). Son poids moléculaire est de 222-234 KD et elle comporte 1662 aa. Elle pourrait être enveloppée durant la réplication latente du génome viral au cours de la mitose de la cellule hôte en attachant l'épisome viral à des chromosomes hôtes. Le LANA est associé in vivo et in vitro à l'ATF4 (CREB2) dont il inhibe spécifiquement l'activité de réplication transcriptionnelle par liaison au domaine BZIP [51].

Le KSHV (HHV8) code pour la K-BZIP (ORF K8) qui appartient à la région basique leucine zipper, famille des facteurs transcriptionnels. Le KB-ZIP

s'associe avec le facteur cellulaire de transcription P53 directement in vitro et in vivo. Cette interaction nécessite le domaine B-ZIP de la région KB-ZIP et la partie carboxylique terminale de la P53. Le KB-ZIP bloque l'activité transcriptionnelle de la P53 qui est requis par l'apoptosis des cellules hôtes [38].

Des études faites par Lam et Coll ont montré que l'ORF K8.1 possède des peptides antigéniques qui présentent une bonne sensibilité et spécificité respectivement 96% et 99,4% [46].

L'ORF50 du HHV8 code un activateur transcriptionnel viral qui est lié au promoteur du HHV8 et stimule la transcription des gènes viraux précoces et tardifs, activant ainsi le cycle lytique du HHV8. L'ORF50 est lié aux protéines cellulaires CREB-Binding Protein (CBP) et Histone Déacétylase (HDAC) activant et réprimant respectivement la transcription virale de l'ORF50 active [99].

Cet ORF50 code aussi pour la protéine RTA qui est un activateur transcriptionnel à la fois nécessaire et suffisant pour perturber la latence virale et activer l'expression des gènes viraux d'aval. L'auto-activation du gène précoce *rtta* est une importante stratégie du HHV8 pour répondre aux stimuli environnementaux et activer de façon maximale le cycle lytique du virus[20] .

Des études récentes faites dans une population constituée de 14 patients Sud-africains ont permis d'identifier un nouveau sous-type : le B5 de l'ORF avec un taux de 59% [91].

On a noté chez les patients atteints de myélome multiple la présence d'un sous type C3 de HHV8 avec au niveau de l'ORF65 soit une seule délétion de paires de bases soit une substitution en position 112-197 de l'ORF65 [54].

4-MULTIPLICATION DU VIRUS

L'enveloppe du virus s'attache à des récepteurs de la membrane cytoplasmique de la cellule, puis après pinocytose ou fusion entre enveloppe virale et membrane cytoplasmique, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme.

La capside, en migrant à travers le cytoplasme, est dégradé par les enzymes lysosomiales et le nucléoïde pénètre dans le noyau cellulaire (peut être par les pores). C'est la phase d'absorption, pénétration et de décapsidation qui est suivie par celle de synthèse des acides nucléiques et des protéines du virus et d'encapsidation ou réplication ; synthèse indépendante de celle de l'ADN cellulaire. Elle prend place dans le noyau de la cellule infectée mais exige des enzymes d'information virale, en particulier la Thymidine Kinase (à l'exception du *Cytomegalovirus*). Et une ADN polymérase différente des enzymes homologues de la cellule normale. Par ces différences, les enzymes virales offrent une cible pour la chimiothérapie sélective, strictement antivirale, respectueuse de la synthèse de l'ADN cellulaire et est non cytotoxique.

La synthèse des protéines commence par celle des protéines très précoces (**Immediat Early**). Les enzymes nécessaires à la synthèse de ces protéines sont probablement synthétisées par des enzymes cellulaires mais on ne peut exclure que quelques enzymes soient incorporées dans les particules virales et amenées avec elles.

Puis nous avons les protéines précoces (**Early**). Ces protéines sont des enzymes et notamment des enzymes d'information virales qui règlent la synthèse d'ADN virale (Thymidine Kinase, ADN polymérase).

Enfin, les protéines tardives (**Late**) sont les protéines de structure du virion.

Une fois l'ADN synthétisé, l'assemblage de l'ADN et des protéines virales (synthétisées dans le cytoplasme et transportées dans le noyau) donne naissance

aux nucléocapsides. L'enveloppe se fait au travers du réticulum endoplasmique qui les transporte jusqu'à la surface de la cellule.

La marginalisation de la chromatine et les inclusions intranucléaires sont caractéristiques des cellules infectées par les Herpesvirus.

4-1-Multiplication « in vitro »

Nous avons relevé peu de données sur la biologie du virus et sa réplication du fait de la rareté des cellules permissives. Les lymphocytes B ayant subi une transformation sont les cellules sensibles et la multiplication du HHV8 nécessite l'ajout d'un stimulant.

Le système cellulaire utilisé par la plupart des auteurs est constitué par des cellules B de lymphome des cavités fréquemment associées au sarcome de Kaposi et contenant un très grand nombre de copies du génome du HHV8 : c'est la lignée BCBL-1 pour *Body Cavity-Based lymphomas*. Le traitement de BCBL-1 avec un phorbol ester : le 12 O-tétradécanoyl phorbol-13-acétate ou TPA a induit une croissance lytique du HHV8 avec une accumulation en grande quantité du génome viral dans le milieu. [27,45,74,75]

Une autre lignée similaire mais infectée à la fois par KSHV et EBV, la BCBL-2, permet l'étude précise du génome du HHV8 surtout en ce qui concerne sa taille. [74,77]

Moore et coll. en 1996 [62] ont pu utiliser une lignée de cellules HBL-6 qui sont des lymphocytes B dérivés de BCBL, infectés par HHV8 et par EBV.

4.2. Multiplication « in vivo »

Comme le virus Epstein-Barr, le virus herpétique humain type 8 est un virus lymphotrope dont la réplication se fait dans les lymphocytes B et emprunte 2 voies : cycle lytique et cycle de latence. Le HHV8, virus très voisin

du virus Epstein-Barr, se multiplie aussi au niveau de l'oropharynx dans la salive [43].

5-PHYSIOPATHOLOGIE

Le *Human Herpesvirus* type 8 est spécifiquement associé à trois maladies humaines caractérisées par des proliférations tumorales : le sarcome de Kaposi, la maladie de Castleman, les lymphomes diffus des séreuses.

Le HHV8 est non seulement présent dans les lésions, parfois en quantités très élevées, mais aussi dans les cellules sanguines de façon concomitante au développement de la tumeur ou même précédant la survenue de cette tumeur [14,43,81].

Des études de Chan-PK et coll. [78] effectuées en Chine dans des échantillons de tissus cérébraux de 30 patients pour détecter la présence de l'ADN HHV8 par PCR ont confirmé que le rôle potentiel du HHV8 dans la neuropathologie du tissu cérébral en particulier pendant sa réactivation ne peut être négligé et le fait que HHV8 soit retrouvé dans la majorité de la population adulte doit être considéré dans l'interprétation de sa signification pathologique.

Par ailleurs, la distribution de l'infection à HHV8 dans la population générale paraît être limitée à certaines populations à risque pour le sarcome de Kaposi.

Cependant, la perte de séquences de HHV8 lors de la mise en culture de lésions de sarcome de Kaposi est troublante. Elle pourrait traduire la perte ou la lyse viro-induite des cellules cibles du HHV8 aussi bien que la modification de la sécrétion de facteurs de croissance indispensables pour la multiplication virale [14,43,81].

De fortes corrélations entre l'IL6 et IL10 dans le plasma avec la charge virale à HHV8 ont suggéré que toutes ces deux cytokines peuvent être

impliquées dans la pathogénie du désordre lymphoprolifératif associé au virus [68].

Pour décrire une association temporelle entre la réactivation de HHV8 et le développement de fièvre, éruption cutanée et hépatite chez un patient italien, qui a reçu une lignée de cellules de sang périphérique, des chercheurs italiens tels que Marityphi ont combiné 2 approches techniques par PCR (ORF 26, ORF K) et des tests sérologiques.

Le fait que HHV8 soit détecté dans un certain nombre de cellules libres d'échantillons de sérum, collectés immédiatement avant ou de façon concomitante avec les symptômes cliniques mais non détectés dans un certain nombre d'échantillons de sérum collectés après la régression des symptômes et avant transplantation, montre un lien causal entre l'infection HHV8 et la réactivation survenue tôt (à peu près les premiers 30 jours) après la transplantation. La détection de fragments d'ADN HHV8 était éphémère et était associée à un pic mais limitée aux symptômes cliniques : fièvre, éruption cutanée et hépatite [52].

D'une manière générale, l'infection à HHV8 semble suivre le schéma général des infections à herpes virus humains, c'est-à-dire une infection chronique avec une primo-infection suivie d'une latence probablement entrecoupée par des épisodes de réactivation.

La primo-infection est souvent asymptomatique et ensuite le virus infecterait de façon latente un petit nombre de lymphocytes B CD19 positifs.

Dans le sarcome de Kaposi, la sécrétion de facteurs de croissance augmenterait ou activerait la multiplication virale dans les cellules tumorales et les cellules sanguines, alors même que la maladie se trouverait encore à un stade infraclinique. Plusieurs laboratoires ont d'ailleurs montré que le gène tat du HIV et les cytokines produites par l'infection rétrovirale faciliteraient la croissance du KSHV dans les cultures cellulaires de même que l'immunodépression [73,96].

Dans le cas des néoplasies associées au HHV8 (lymphomes diffus des séreuses et la maladie de Castleman), le virus infecte les cellules tumorales elles-mêmes et participe ainsi directement au processus néoplasique codant pour des analogues d'oncogènes humains notamment un analogue BCL2 ayant une activité anti-apoptique, un analogue de la cycline D capable de phosphoryler la protéine du rétinoblastome et donc de dérégler le cycle cellulaire ; un récepteur couplé aux protéines G constitutivement actives, un analogue inhibiteur de la protéine IRF (interferon response factor), normalement responsable de la transmission du signal de l'interféron [79,81,85]. Cet IRF viral supprime l'induction par l'interféron B de la protéine P21 et favorise ainsi une prolifération cellulaire incontrôlée.

Au contraire dans le cas du myélome multiple, le mécanisme de transformation proposé serait de nature paracrine.

Le HHV8, absent des cellules myélomateuses, infecterait au contact des plasmocytes tumoraux des cellules de l'environnement tumoral qui produiraient entre autre de l'IL6.

Les cellules infectées sont présentes en faible quantité dans les aspirations médullaires où elles sont indétectables mais s'amplifient fortement in vivo. Elles peuvent ensuite passer dans le sang [79,88].

Dans tous les cas, le génome du HHV8 a en son extrémité 5, le gène K1 qui est similaire à la région STP du HSV et qui serait la région « transformante » du virus. Ce gène K1 code pour un produit ayant des caractéristiques d'une glycoprotéine membranaire et pourrait avoir un rôle dans la traduction du signal viral de même que dans la transmission et le développement de l'infection à HHV8 [39,81].

6-EPIDEMIOLOGIE

6-1-Transmission

Le mode de transmission du HHV8 a suscité de nombreuses polémiques dans le milieu de la recherche.

6-1-1-Voie sexuelle

Plusieurs études indiquent que HHV8 est sexuellement transmissible : Rosamaria Tedeschi et coll. [89] montrent entre autres cette voie de transmission après une étude faite sur des femmes suédoises ayant plusieurs partenaires sexuels

Cette voie de transmission serait possible d'après les études de Brambilla et coll. faites chez des hétérosexuels [11]. Les travaux de Martin [56] de 1998 indiquent que la transmission sexuelle a été prouvée chez les homosexuels développant des anticorps latents associés à des infections sexuellement transmissibles.

En effet, les travaux de R.Tedeschi et coll.[89] révèlent aussi que la transmission sexuelle est possible mais semble être liée à un haut risque d'IST.

Cette transmission sexuelle nécessite des contacts intimes tels que les contacts oro-anaux surtout décrits chez les Américains et les Méditerranéens homosexuels ou bisexuels [6,29,30,81,85].

Le HHV8 peut être également transmis par le sperme, mais cette voie de transmission du HHV8 est émise avec des réserves [41,81,94,43].

Donc plusieurs études ont montré que la transmission sexuelle est possible et semble être liée au nombre de partenaires sexuels, aux types de pratiques sexuelles et à la précocité des ces actes. Mais elle n'est pas la seule voie de dissémination du virus ; il existe d'autres voies de transmission[57] .

6-1-2-La transmission horizontale

La séroprévalence élevée chez les enfants et les adolescents africains, montre que l'infection à HHV8 pourrait avoir une voie de transmission autre que sexuelle : la transmission horizontale [94].

En effet, des anticorps à HHV8 ont été détectés chez des petits enfants d'Afrique orientale et centrale par Mayama et coll. en 1998 [58]; Gessain et coll. en 1999[29]. Et aussi parmi des enfants américains bien que la séroprévalence ait augmenté après la puberté comme l'ont révélé Lennette et Coll. en 1996 [50] . En Ouganda, la transmission de HHV8 se fait largement avant l'âge de la puberté et la séroprévalence est élevée

(1 enfant sur 9 a des anticorps anti HHV8). Ce constat permet à Mayama et coll. de considérer une transmission horizontale du HHV8 [58].

6-1-3- La salive

Le HHV8 infectieux est généralement trouvé dans la salive ce qui suggère aussi que la transmission non sexuelle peut être importante dans la diffusion de l'infection HHV8 [57] .

Blackbown et coll. [7] ont suggéré au cours d'études que les glandes salivaires pouvaient être des sites de réplication par conséquent de transmission du HHV8.

Cette source de transmission est surtout observée chez les enfants. Chez l'adulte, la transmission par la salive nécessite un contact intime tel que les relations oro-génitales [6,58].

Des études faites dans une population d'Espagne ont montré que la voie orale constitue l'une des principales voies de transmission du HHV8 dans les pays à faible endémicité du virus.

En effet, les études faites par John Pauk et coll. [72] chez des homosexuels montrent que l'exposition orale à la salive infectieuse serait un facteur de risque potentiel pour l'acquisition de l'infection à HHV8. L'ADN du HHV8 résisterait au traitement par la DNASE salivaire. La réplication du HHV8 dans les cellules normales de l'oropharynx est une source de dissémination du virus par la salive [43].

6-1-4- Transmission iatrogène

La transmission iatrogène est surtout observée chez les transplantés d'organes, les multitransfusés (hémophile) et les drogués mais les mécanismes de cette voie de transmission parentérale ne sont pas encore élucidés [50].

Une haute prévalence à HHV8 a été notée chez des patients drogués HIV positif comparée à des homosexuels qui étaient plus exposés [70].

Des études basées sur la transmission après transplantation d'organes ont été menées par Mario Luppi et coll. [53]. Jusqu'ici les études de cette voie de transmission sont sérologiques. Mario Luppi en utilisant des méthodes moléculaires montre que cette voie de transmission est bien possible. Elle a été prouvée grâce à la variabilité de haut niveau observé avec le gène ORF K1 et le polymorphisme du gène ORF73 du génome HHV8.

On a retrouvé chez tous les patients transplantés une identité de 100% des nucléotides de la plupart des régions variables du virus et la présence du gène ORF 73[53] .

Des études faites chez des patients après transplantation d'organes ont montré que le HHV8 jouerait un rôle de réactivation dans la survenue de pathologie après greffe [37].

6-2-Facteurs de dissémination du virus

Les conditions socio-économiques peuvent être la cause d'une dissémination du HHV8 en Afrique comme c'est le cas avec l'hépatite B [81,58]. Ces conditions de vie socio-économiques, associées aux facteurs environnementaux, à la promiscuité (contamination sous le toit), peuvent expliquer la haute séroprévalence de HHV8 en Afrique [9,16,29,103,86].

6-3- Répartition géographique

D'une manière générale, le HHV8 est un virus à ADN récemment découvert qui est présent dans le monde entier, mais avec une variation géographique [47].

Les différences observées entre les auteurs résulteraient des particularités locales des populations, de l'échantillonnage, des tests utilisés et de l'interprétation des résultats. En Occident, le HHV8 est fortement répandu dans la zone méditerranéenne ; les taux peuvent aller jusqu'à 50% par rapport aux autres localités : Malte (9-54%)[24]. En Italie, la séroprévalence du HHV8 varie géographiquement avec des prévalences plus élevées au sud [16,95]. Donc, conformément à la répartition du sarcome de Kaposi, l'infection à HHV8 est fréquente dans le bassin méditerranéen mais rare dans certaines zones comme les Etats Unis d'Amérique, excepté chez les sidéens, les immuno-déprimés et les transplantés d'organes [64,103]. En Amérique du nord et dans d'autres parties de l'Europe, la fréquence est faible allant de 3 à 10% selon les régions [95].

Nous avons aussi relevé des prévalences dans certains pays sans que la population étudiée ne soit précisée : Haïti (29%), République Dominicaine (13%) et Guatemala (10%) pour les anticorps lytiques.

En Jamaïque, cette séroprévalence varie essentiellement avec le sexe et l'âge : les hommes sont deux fois plus atteints par le HHV8 que les femmes (sexe ratio : 2/1). L'âge moyen des sujets atteints est d'environ 40 ans dans les deux sexes [50,55].

En Afrique, les données concernent plus les zones d'endémie de sarcome de Kaposi (Afrique centrale et de l'est).

Une étude faite récemment par Engels et coll.[24] en Afrique subsaharienne notamment au Congo démocratique et au Botswana a relevé les résultats indiqués dans le tableau suivant :

POPULATION	NOMBRE	SEROPREVALENCE %		
		ORF65	IFA	K8.1EIA
Congo	321	79(74-83)	69(63-75)	82(78-87)
Botswana (indigènes)	155	61(53-68)	86(81-92)	87(81-93)
Botswana (bantou)	161	49(41-57)	80(73-86)	76(69-84)

Le test utilisant le K.8.1EIA évalué a montré une haute sensibilité (91-100%) et spécificité (92-100%).

Les deux autres tests (IFA) et (ORF65) ont une sensibilité et une spécificité variables selon la population. Les études sont faites sur une population de jeunes adultes mais les chercheurs commencent à s'intéresser de plus en plus aux zones à faible endémie du sarcome de Kaposi.

Ariyoshi et coll. [2] ont trouvé une prévalence de 79% chez les femmes enceintes gambiennes de statut sérologique VIH connu : 73% chez les HIV1 et 83% pour les HIV2. Des études faites au Sénégal sur la même population ont révélé des résultats de loin inférieurs : une séroprévalence de 14.3 % [28].

Les tests ont recherché les anticorps anti-antigènes latents.

7- PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION AU VIRUS HERPETIQUE DE TYPE 8 (HHV8)

7-1- Le Sarcome de Kaposi

Il s'agit d'une tumeur vasculaire décrite pour la première fois par le dermatologue Moritz Kaposi en 1872 [60]. C'est l'une des néoplasmes les plus fréquemment retrouvées chez les patients sidéens. A sa découverte il fut considéré comme une maladie rare, indolore et affectant surtout les sujets méditerranéens [15].

Plus tard, le sarcome de Kaposi fut retrouvé chez les sujets africains dans certaines régions de l'Afrique en particulier Afrique orientale en 1960. Le sarcome de Kaposi a été rapporté comme représentant environ 10% des néoplasmes. Le sarcome de Kaposi est aussi connu au Etats Unis d'Amérique et en Europe avant l'ère du sida, notamment chez les immunodéprimés et les transplantés [15,73].

Sur le plan clinique, le sarcome de Kaposi peut se manifester sous forme d'atteinte cutanée souvent au premier plan constituée de plaques érythémato-angiomateuses et de tuméfactions papulo-nodulaires plus ou moins angiomateuses [85]. Cependant, des manifestations extra-cutanées liées aux différentes atteintes viscérales et/ou ganglionnaires peuvent être rencontrées [73].

Pour évaluer le lien entre la charge virale de HHV8 du sang périphérique et l'évolution du sarcome de Kaposi, des sujets ont été recrutés parmi les patients en consultation dermatologique à l'hôpital Parirenyatwa de Harare au Zimbabwe pendant Mai et Juin 1998. Après consentement des patients, deux tubes de sang ont été collectés pour deux tests en vue de retrouver de l'ADN HHV8 dans le plasma et dans les cellules mononucléées du sang périphérique après amplification par la technique du PCR (ORF 26).

L'évolution du sarcome de Kaposi a été déterminée par rapport au point clinique.

- **Stade 1** : Point indolore local ;
- **Stade 2** : Lésions cutanées localement agressives avec ou sans nodule local inclus ;
- **Stade 3** : Lésions cutanées multiples ou des nodules inclus sans sarcome de Kaposi visible ou une évidente radiographie pulmonaire de sarcome de Kaposi ;
- **Stade 4** : Palatal sarcome de Kaposi ou sarcome de Kaposi viscéral.

Cinq femmes américaines séronégatives travaillant dans des laboratoires (29 ans de moyenne) ont été recrutées comme contrôle pour le bas risque de l'infection à HHV8.

Dans cette étude, au total 31 patients séropositifs qui présentent en même temps le HHV8 ont été examinés dont 26 cas de sarcome de Kaposi (25 sujets stade 3 et 4 ; 1 sujet au stade de sarcome de Kaposi (stade 2) et 5 patients séropositifs sans présentation de sarcome de Kaposi avec (LANA+ / SK).

De l'ADN à HHV8 a été trouvé dans le plasma des sujets infectés à HHV8 tandis que chez les 5 sujets à HIV-/SK-, aucun fragment de l'ADN à HHV8 n'a été trouvé et chez le sujet au stade 2 des fragments d'ADN à HHV8 ont été trouvés mais avec un taux au dessous de la moyenne (taux < 250 cp/ml).

Par contre, les autres 30 sujets avaient un taux entre $2.7-1.4 \times 10^5$ cp/ml c'est-à-dire supérieure à la moyenne. Cependant, le niveau de l'ADN à HHV8 chez les sujets sans sarcome de Kaposi (moyenne 25/2 copies/ml) était similaire comparé aux sujets présentant le sarcome de Kaposi (moyenne 3467 et 3236 cp/ml) pour stade 3 et 4 et le niveau de l'ADN à HHV8 dans le plasma n'était pas relié à l'évolution du sarcome de Kaposi.

Pour être certain du lien entre la charge virale du sang périphérique de HHV8 et l'évolution des signes cliniques du sarcome de Kaposi, Campbell TB.

et coll. ont utilisé des cellules mononucléées du sang périphérique pour détecter l'ADN à HHV8 par la technique de la Polymerase Chain Reaction en utilisant les mêmes patients que pour le premier test. Les résultats sont les suivants :

- 20% des 5 patients HIV+/SK- présentaient des fragments d'ADN à HHV8 avec une moyenne < 5 copies/ μ g ;
- 82% des patients stade 3 de sarcome de Kaposi présentaient des fragments de l'ADN HHV8 avec une moyenne de 6 copies/ μ g. ;
- 100% des patients stade 4 de sarcome de Kaposi présentaient des fragments d'ADN à HHV8 avec une moyenne égale à 479 copies/ μ g.

Le plus bas niveau a été détecté chez l'un des 5 patients HIV négatif contrôlé dans les cellules mononucléées du sang périphérique [12].

Ces études ont été répétées chez 15 Zimbabwéens et le niveau de l'ADN à HHV8 dans les cellules mononucléées du sang périphérique était étroitement lié au statut clinique du sarcome de Kaposi des personnes infectées par le HHV8. Toutes les personnes au stade 4 avaient un niveau élevé de fragments d'ADN à HHV8 dans les cellules mononucléées du sang périphérique. Puis on observait une différence significative par rapport au niveau d'ADN à HHV8 dans les cellules mononucléées du sang périphérique pour le stade 3 par rapport au stade 4 (6 copies contre 479 copies/ μ g CMSP)

Donc, un lien net a été établi pour le stade 3 des échantillons plasmatiques et des cellules mononucléées du sang périphérique.

Partant de ces résultats, Campbell T. B. et coll. ont fini par conclure qu'il y avait une forte corrélation entre le charge virale à HHV8 des CMSP et la pathogénie du sarcome de Kaposi [12].

D'autres études, en particulier celles de Zago et coll. [100], sont venues confirmer les résultats de Campbell T. coll.

En effet, Zago et coll. ont pu évaluer la séroprévalence du HHV8 et son association avec le sarcome de Kaposi au Brésil, en utilisant un test d'immunofluorescence dans 1044 échantillons de sérums dont 747 donneurs de sang, 73 présentations au service des urgences et 224 patients suivant un traitement des IST dans des cliniques de sida dont 88 des 224 patients étaient séropositifs (HIV +) (40 SK + , 48 SK-) et 136 patients séronégatifs (HIV -).

Les anticorps anti-LANA à HHV8 ont été trouvés chez 34 donneurs de sang (4.6%) et chez 7 patients présentés aux services des urgences soit 9.6%. Cependant, le pourcentage le plus élevé a été trouvé dans le groupe des infections sexuellement transmissibles ; 32 des 40 patients SK positifs avaient des anticorps anti-lana soit 80% et 7 patients SK négatif soit 14.6%.

Après ces travaux, Zago et coll. ont conclu que la présence de HHV8 chez les patients séropositifs a été fortement corrélée au sarcome de Kaposi chez les hommes, les homosexuels et ceux atteints d'hépatite B mais pas avec les autres IST qui ont été examinés[100].

Olsen et coll. En 1998 avaient détecté des souches de HHV8 dans 100% de biopsies prélevées chez des enfants zambiens souffrant de Sarcome de Kaposi endémique de l'enfance. Ils avaient proposé cela comme la première démonstration que HHV8 pouvait être considéré comme une infection commune de l'enfance [69].

Au cours de cette même année, les résultats de cette équipe furent confirmés par Mayama l'analyse de séquences de souches de HHV8 provenant d'enfants à la fois HIV négatifs et présentant des sarcomes de Kaposi endémique de l'enfance. Ils ont noté une importante variation au niveau de la glycoprotéine K1 des souches de HHV8 identifiées[58].

Iscoyich J et coll. [35] affirmèrent en 2000 suite à leurs travaux sur les cas de Sarcome de Kaposi rencontrés en Europe, en Amérique et en Afrique que plusieurs facteurs indubitables ont une signification étiologique et pathogénique dans le développement du sarcome de Kaposi classique ; quoique l'interaction

entre ces facteurs ait compliqué la compréhension correcte de l'importance de chaque facteur dans l'induction et le développement de la maladie.

Comme dans le cas des autres virus à ADN humains transformant les cellules, l'infection par HHV8 seul est insuffisante pour le développement du Sarcome de Kaposi, il faut l'addition d'autres facteurs [35]. Des études récentes ont montré que le développement du sarcome de Kaposi lié à la présence du HHV8 associe d'autres facteurs du virus tels que sa biologie et sa prévalence dans différentes populations d'étude [35].

Sur le plan épidémiologique, le sarcome de Kaposi est classé en sarcome de Kaposi classique, sarcome de Kaposi africain, sarcome de Kaposi associé au SIDA et sarcome de Kaposi associé à l'immunodépression.

7-1-1-La forme classique ou « Européenne »

C'est une forme sporadique et relativement rare. Elle représente moins de 1% des cancers et son incidence est de l'ordre de 300.000 par an en Europe occidentale et aux Etats-Unis [2]. Cette incidence est beaucoup plus élevée autour du bassin méditerranéen (Afrique du Nord, Turquie, Italie) et en Europe Centrale (Autriche, Pologne, Russie de l'Ouest). De même en Italie cette incidence est notée surtout dans le sud (Sardaigne) [95].

7-1-2-La forme endémique ou « africaine »

Elle se rencontre surtout en zone équatoriale : Nord-Est et Est de l'ex-Zaïre où elle représente jusqu'à 13% des tumeurs malignes de l'homme.

Sa fréquence relative varie entre 2 et 9% avec au Rwanda et au Burundi 9,1%, 9% en Ouganda, 6,5% en République Centrafricaine, 4,5% en Tanzanie et 2,9% au Kenya [in 65]. Cette forme endémique est plutôt localisée au centre de l'Afrique. A l'Est et au Sud, les taux sont plus bas, 1,8% en Afrique du Sud. A

l'Ouest, les données sont rares. Nous avons un chiffre très ancien, relevé en 1958 par Camain et coll. **[in 65]** qui ne notèrent que 0,4% de sarcome de kaposi parmi les tumeurs malignes. Une étude effectuée en Afrique du Sud sur 3293 cancéreux par Sitas et coll. **[86]** a montré que la prévalence de HHV8 n'a été mise en évidence de façon significative que chez ceux qui présentaient un sarcome de Kaposi, chez les malades présentant d'autres types de cancers, cancer de la prostate inclus, la séroprévalence du HHV8 était négligeable **[85]**. En Afrique du Nord, rappelons qu'il s'agit du sarcome de Kaposi européen et non de la forme africaine endémique.

7-1-3- La forme liée à l'immunodépression iatrogène

En 1996, la maladie de kaposi était le cinquième des cancers qui sont survenus chez les receveurs d'allogreffe d'organe **[65]**. En effet d'après les travaux de Peterman et coll., **[73]** chez ces malades, le cancer est développé en peu de temps au début de la thérapeutique ; dans 6% des cas et dans 3,2% des cas, il s'agissait de sarcome de Kaposi. De plus, nous notons que ce sarcome est plus observé chez les transplantés que dans la population générale **[4]**.

Lorsque l'agent immunosuppresseur est éliminé, les lésions de sarcome de Kaposi régressent et peuvent même disparaître complètement **[4]**. Les drogues immunodépressives en général associées au sarcome de Kaposi sont des corticostéroïdes utilisés chez les transplantés d'organes. Le sarcome de Kaposi peut aussi être observé chez les transplantés d'organe utilisant à d'autres fins, ces corticostéroïdes accélérant la progression du sarcome de Kaposi chez les sujets sidéens. D'autres agents immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine et le cyclosporine, peuvent être associés au sarcome de Kaposi, mais à un taux inconnu **[4bis]**.

7-1-4-La forme liée à l'infection à VIH

Le sarcome de Kaposi est plus fréquent chez les sujets sidéens que dans la population générale.

Des études ont montré que le sarcome de Kaposi est environ 200 fois plus retrouvé chez les sidéens que chez la population générale, ce sarcome de Kaposi associé au SIDA, est 300 fois plus élevé que celui retrouvé chez les immunodéprimés, lié à une étiologie autre que le SIDA (par exemple, immunodepression iatrogène) [2,31].

En Afrique, l'incidence du sarcome de Kaposi au cours du SIDA est vraisemblablement sous-estimée du fait de la brève survie des patients après l'apparition des premières manifestations opportunistes. Ainsi, sa prévalence est faible dans la plupart des pays africains, 4 à 6% selon les séries hormis l'Afrique centrale où elle peut atteindre jusqu'à 41% des sidéens en Zambie [65].

Il faut cependant souligner que bien que les formes de sarcome de Kaposi diffèrent sur le plan clinique et épidémiologique, toutes les lésions observées au cours du sarcome de kaposi sont historiquement similaires. La tumeur est composée de multiples types de cellules appelées « cellules en fuseaux » qui paraissent avoir une origine mésenchymateuse ou endothéliale [73].

Le virus est détecté dans les cellules mononuclées sanguines des sujets atteints de sarcome de Kaposi et la présence du virus dans ces cellules avant la survenue du sarcome de Kaposi est prédictive de la survenue de cette maladie [15].

Renwick N et coll. [76] étudièrent en 2001 l'association entre le sarcome de Kaposi ou le HHV8 et l'ADC (AIDS Dementia Complex) sur une population de 599 homosexuels infectés au VIH. Ils arrivèrent à la conclusion que le sarcome de Kaposi ou le HHV8 n'a pas d'influence significative sur le risque de développement de l'ADC dans un groupe avec un risque uniforme de développer le sarcome de Kaposi.

5-2-Myélome multiple

Le myélome multiple qui représente environ 1% des cancers en France est une néoplasie B maligne affectant une cellule plasmocytaire immature de la moelle osseuse productrice d'une immunoglobuline monoclonale.

L'équipe de Santanelli en Italie a suspecté le HHV8 comme facteur étiologique du myélome multiple [79]. En effet, elle a pu mettre en évidence la présence du HHV8 dans les cultures de plusieurs semaines de cellules dendritiques stromales médullaires (CD68+ et CD83+) chez tous les patients atteints de myélome multiple et chez une partie des patients atteints de gammopathies monoclonales de signification inconnue (MGUS) alors qu'il était indécélable dans les aspirations médullaires au moment de la mise en culture [3]

Après une analyse quantitative du HHV8 et son expression génétique chez des patients chinois atteints de myélome multiple, Dong Y et coll. montrent qu'il existe un lien entre la pathogénie du myélome multiple et l'infection à HHV8. Ces résultats ont été obtenus après analyse quantitative du HHV8 et son expression génétique chez des patients chinois atteints de Myélome Multiple [102]. Des études de Gao et coll. [27] ont montré un lien sérologique de HHV8 chez les patients atteints de gammopathies monoclonales à signification indéterminée (MGUS) et sa progression vers le myélome multiple dans 81% des cas en utilisant la méthode d'immunoblot des antigènes LANA. De telles conclusions ont fait l'objet de controverses et plusieurs chercheurs comme

Alblashi et coll. [1] n'étaient pas convaincus du rôle évident de HHV8 dans la progression de Gammopathies monoclonales à signification indéterminée vers le myélome multiple.

Devant l'impossibilité de détecter le virus KSHV directement dans les aspirations médullaires, ce qui faisait envisager un artefact dû à la culture des prélèvements, l'équipe américaine de Berenson a recherché le virus dans les biopsies osseuses dans lesquelles l'ensemble des cellules stromales médullaires est présent[88].

Le KSHV a été détecté par hybridation in situ dans 2 à 10 % des cellules chez 17/20 patients myélomateux contre 0/21 patients souffrant de lymphome et leucémie et 0/4 sujets anormaux.

En outre, le virus était absent chez 3 patients dont la réponse au traitement était complète. Chez l'un d'entre eux, KSHV n'était pas décelable après greffe alors qu'il l'était avant traitement. Ce dernier résultat conduit à penser que le virus HHV8 pourrait jouer un rôle tout au long de l'évolution clinique du myélome multiple[3].

Une équipe française a confirmé en partie ces résultats en retrouvant le virus dans 18/20 biopsies osseuses de patients myélomateux contre 0/20 biopsies osseuses de sujets souffrant d'autres affections, malignes ou non, sans précision sur la nature et le pourcentage de cellules infectées ni sur le stade clinique des patients[81]

Cependant, plusieurs équipes ont contesté les résultats de l'équipe de Berenson et invitent à considérer l'hypothèse du HHV8 dans le myélome multiple avec prudence, tant sur la base d'arguments séro-épidémiologiques que devant la difficulté de reproduire les résultats initiaux [30,88].

7-3-Maladie de Castleman

La maladie de Castleman est une atteinte du tissu lymphoïde associant des lésions d'hyperplasie angiofolliculaire et un tableau clinique réunissant fièvre, adénopathie, splénomégalie. Elle est fréquemment observée chez les sujets atteints de sarcome de Kaposi [31].

La maladie de Castleman multicentrale est un type particulier de désordre lymphoprolifératif associé aux symptômes inflammatoires et à la dysrégulation de l'IL6. Dans le contexte de l'infection à HIV, la maladie de Castleman est associée à l'infection à HHV8.

Une faible présence du HHV8 a été notée après une étude faite sur des patients japonais HIV négatifs atteints de la maladie de Castleman [90].

Puis une charge virale élevée a pu être détectée chez des patients séropositifs présentant en même temps la maladie de Castleman [68].

Ces données ont été confirmées par une autre étude qui établissait une distinction entre le type plasmocytaire (caractérisé par une polyadénopathie et correspondant à la définition classique) et le type hyalino-vasculaire (caractérisé par une infiltration pseudo-tumorale du médiastin ou de l'espace rétropéritonéal) et la maladie de Castleman.

Le HHV8 serait associé uniquement au premier type. Il a été également retrouvé dans les cellules mononucléées sanguines au cours de la maladie de Castleman [30,55,79]

7-4-Les Lymphomes diffus des séreuses.

Le HHV8 a été récemment détecté dans des cas de lymphomes diffus des séreuses (ou BCBL pour *Body Cavity-Based lymphomas*) qui est un des rares lymphomes des cellules B fréquemment associés au SIDA.

Dans une étude menée par Gessain et coll. en France, sur une série de 250 cellules B et T provenant de patients ayant un cancer lymphoprolifératif (232 non associés au SIDA, 18 associés au SIDA), les séquences d'ADN du HHV8 ont été décelées seulement chez 3 patients. Les 2 patients qui étaient des homosexuels HIV positif depuis 1985 et souffraient également de BCBL (l'un ayant une tumeur pleurale, l'autre une tumeur péritonéale), avaient un taux d'ADN élevé.

Contrairement aux autres, chez le troisième patient qui avait un lymphome immunoblastique non associé au SIDA, le niveau de séquence du HHV8 était assez bas.

Chez les deux patients BCBL, les cellules clonales B infectées par le HHV8 étaient immatures avec un phénotype non déterminé et ont été aussi infectées par l'EBV [30].

Cette étude a également démontré que les séquences d'ADN de HHV8 étaient beaucoup plus fréquentes dans les cellules tumorales et dans les biopsies cutanées de sarcome de Kaposi tandis qu'aucune séquence d'ADN de HHV8 n'a été détectée dans les lymphocytes du sang périphérique.

Les résultats de cette étude ont également rapporté que la BCBL associée au HHV8 était fréquemment rencontré en Europe chez les patients sidéens et ont confirmé la charge virale élevée du HHV8 dans les cellules tumorales de ce cancer.

Cependant, le HHV8 semble ne pas jouer un rôle pathogénique dans des néoplasies lymphoïdes malignes des cellules T ou B.

Ce qui est fortement contesté par d'autres chercheurs (Cesarman et coll.) qui soutiennent que le HHV8 participe fortement au développement de la BCBL et qu'il est un virus transformant dans un groupe de virus exceptionnels associés au lymphome plus SIDA [13].

8- DIAGNOSTIC DE L'INFECTION AU VIRUS HERPETIQUE HUMAIN TYPE 8

Au plan biologique, le diagnostic de l'infection à HHV8 comprend deux volets : un diagnostic direct qui mettra en évidence tout ou une partie du virus et un diagnostic indirect où l'on mettra en évidence les anticorps spécifiques.

8-1-Diagnostic direct

8-1-1-Prélèvement

Le HHV8 est détecté dans les lésions tissulaires de malades atteints de sarcome de Kaposi, de lymphomes diffus des séreuses et de la maladie de Castleman. Ce virus est également retrouvé dans les tissus sains de ces malades.

Le virus a été retrouvé dans les lymphocytes CD19 positifs c'est-à-dire les lymphocytes B et pas dans les lymphocytes T CD8 positifs. Le virus est rarement retrouvé dans la salive. Pour le sperme, les résultats sont contradictoires : dans un cas le virus est absent ; dans une autre publication il est retrouvé dans 91% des échantillons venant de sujets homosexuels HIV positif et 23% des échantillons venant de sujets témoins [8,26].

8-1-2-La Culture

Elle est possible mais elle n'est pas utilisée pour le diagnostic. [27,34,62,74,75,77]

8-1-3-L'amplification génique ou *Polymerase Chain Reaction*

La PCR est une méthode de détection directe du génome du virus ; c'est une méthode applicable aux biopsies tissulaires, aux liquides biologiques (salive, sperme...) et a été utilisée pour la première fois par Chang et coll. en 1994[39,80].

La PCR classique

La région du génome qui sera amplifiée est la région K1 qui permettra aussi de réaliser le génotypage du virus, base de l'épidémiologie moléculaire.

Après l'amplification génique, le fragment K1 est cloné à l'aide d'un plasmide et d'une bactérie (*Escherichia coli*). Le produit de clonage est ensuite étudié par séquençage [44].

La PCR en temps réel

La PCR-RT est une nouvelle méthode pour la quantification de l'ADN du HHV8 dans les spécimens cliniques et dans les cellules mononucléés du sang périphérique et également dans les biopsies du sarcome de Kaposi [34]. Il s'agit d'une technique de PCR qui se focalise sur la phase exponentielle de la réaction.

8-2-Diagnostic indirect

On recherchera les anticorps anti-antigènes lytiques ou anti-LANA.

Pour les premiers, un test immuno-enzymatique est volontiers utilisé et l'antigène réactif est une protéine recombinante p18 pour Simpson et coll. et p40 pour Miller et coll. [60].

Pour les seconds, l'antigène est une protéine nucléaire associée à la latence virale et le test utilisé est le plus souvent une immunofluorescence indirecte ; [42,84] l'immunoblot a été utilisé ainsi que le western-blot [27,42].

8-3-Interprétation des résultats

Les tests sérologiques sont plus sensibles que l'amplification génique effectuée sur les cellules sanguines mononuclées [27]. En comparant les 2 tests sérologiques, il ressort après les résultats de Lennette et coll [50]. que l'immunofluorescence (recherche des anti-LANA) ne donnait pas de réponse positive chez les sujets à faible risque (population générale) alors que l'on avait une réponse anticorps lytiques.

Calabro et coll., en revanche, trouvaient l'immunofluorescence très sensible et spécifique [16].

9- TRAITEMENT DE L'INFECTION AU HERPES VIRUS HUMAIN TYPE 8 (HHV8)

Le sarcome de Kaposi étant une des principales causes de mortalité chez les sidéens, son association avec l'infection à HHV8 étant maintenant établie, un traitement antiviral s'avère être une nécessité, voire une urgence pour les chercheurs.

Certaines données témoignent d'une régression des lésions ou un ralentissement de la réplication du virus sous phosphonoformate [32,95,98].

L'équipe de Enrique A. a démontré que le phosphonoformate est un inhibiteur spécifique de l'ADN polymérase des Herpesvirus et que son effet thérapeutique bénéfique dans les affections SIDA-sarcome de Kaposi peut être important.

Il peut être un inhibiteur de la transmission de l'ADN de HHV8 dans les lymphomes diffus des séreuses [59].

Une étude américaine prospective sur des sujets séropositifs au HIV fait état d'une diminution significative du risque de sarcome de Kaposi avec un traitement par le phosphonoformate alors que l'acycloguanidine n'a aucun effet sur ce risque [67].

Cependant une équipe française travaillant sur une population comparable n'a pas trouvé cet effet du phosphonoformate.

Une étude a été faite aussi sur l'impact d'une molécule qui est le liposomal doxorubicin sur le HHV8 chez des patients séropositifs au HIV avec le sarcome de Kaposi.

Une diminution significative de la virémie à HHV8 a été constatée par l'équipe de Maria Nunez pendant le traitement avec la dite molécule bien qu'il n'y ait pas eu de corrélations entre la réponse clinique et la clairance à HHV8.

L'utilisation des alcaloïdes de la vinca est également préconisée : la Vinblastine et la Vincristine [98].

L'acide rétinoïque a un effet inhibiteur sur l'IL6 qui peut entraîner une prolifération des cellules infectées par le HHV8 par un phénomène d'autorégulation. Ce même acide rétinoïque a un effet antiprolifératif sur les lignées cellulaires infectées par le virus.

Aussi, l'utilisation des « Highly Active Anti-Retroviral Therapies » (HAART) avec inhibiteur de la protéase du VIH comme l'indinavir, le saquinavir dans les affections SIDA-sarcome de Kaposi peut être très important dans le traitement de l'infection au HHV8 [67].

Approches hormonales :

Plusieurs études ont montré que l'infection à HHV8 était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Ceci est démontré par Wernig et coll. en 1995 [93,98] qui prouve l'existence d'un facteur dans les urines des femmes enceintes qui bloque la croissance des lignées cellulaires du virus HHV8. Ce facteur était le HCG (Human Chorionic Gonadotropin).

Le traitement de l'infection à HHV8 peut également utiliser les radiations ; mais ici les résultats sont partiels et les effets secondaires non négligeables.

D'une manière générale, on peut utiliser le traitement local, le traitement avec les interférons alpha (TNF- α) ou avec les agents chimiques toxiques.

Les thérapies locales utilisent les radiations, la cryothérapie, les infections intra-lésionnelles et les applications de drogues variées.

Mais la thérapie de l'infection à HHV8 est fréquemment limitée par une neutropénie [98].

En ce qui concerne la prévention, connaissant les différentes modalités de transmission du virus, la prévention de l'infection à HHV8 passe obligatoirement par :

- le dépistage des personnes à risque à savoir les prostituées et les homosexuels
- le dépistage systématique des donneurs de sang.
- Une prise en charge des personnes séropositives au HHV8 pourrait permettre de mieux surveiller l'évolution et la propagation de la maladie.

SEROPREVALENCE DE L'INFECTION A HHV8 CHEZ LES ENFANTS

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- Déterminer la séroprévalence de l'infection à HHV8 chez les sujets de 0 à 20 ans consultant dans 2 établissements de santé public à Dakar.
- Déterminer les particularités de l'infection chez les enfants en faisant la corrélation séroprévalence paramètres épidémiologiques.

Cadre d'étude

1 - Présentation de l'hôpital A. LE DANTEC

L'hôpital Aristide le DANTEC est, depuis la réforme de 1998, un hôpital de niveau 3 (hôpital national). Il a une capacité de 750 lits effectifs (1000 lits théoriques). De plus, il constitue un haut lieu de formation pour les étudiants en Médecine, Pharmacie, Odonto-Stomatologie et aussi pour les élèves des écoles paramédicales (infirmier, sage-femme d'état, technicien de laboratoire). C'est l'une des structures hospitalières les plus importantes de la sous région.

On y trouve différents services cliniques de Médecine et de Spécialités Médicales, de Chirurgie et Spécialités chirurgicales, mais aussi les services communs (laboratoires et services de radiologie) dont le laboratoire de Bactériologie-Virologie cadre de notre étude.

2 - Le laboratoire de Bactériologie-Virologie

Ce laboratoire est un service hospitalo-universitaire qui a pour vocation le diagnostic biologique des infections bactériennes et virales, la recherche et la formation dans les domaines de la Bactériologie et de la Virologie. C'est un centre de référence en matière d'infections. Sexuellement transmissibles et un centre collaborateur ONU/SIDA. L'hôpital Aristide Le Dantec siège du Réseau Africain de Recherche sur le Sida (Afrique de l'Ouest et du Centre), le laboratoire abrite aussi l'observatoire des résistances aux anti-rétroviraux et le programme de recherche sur les vaccins anti-VIH en Afrique.

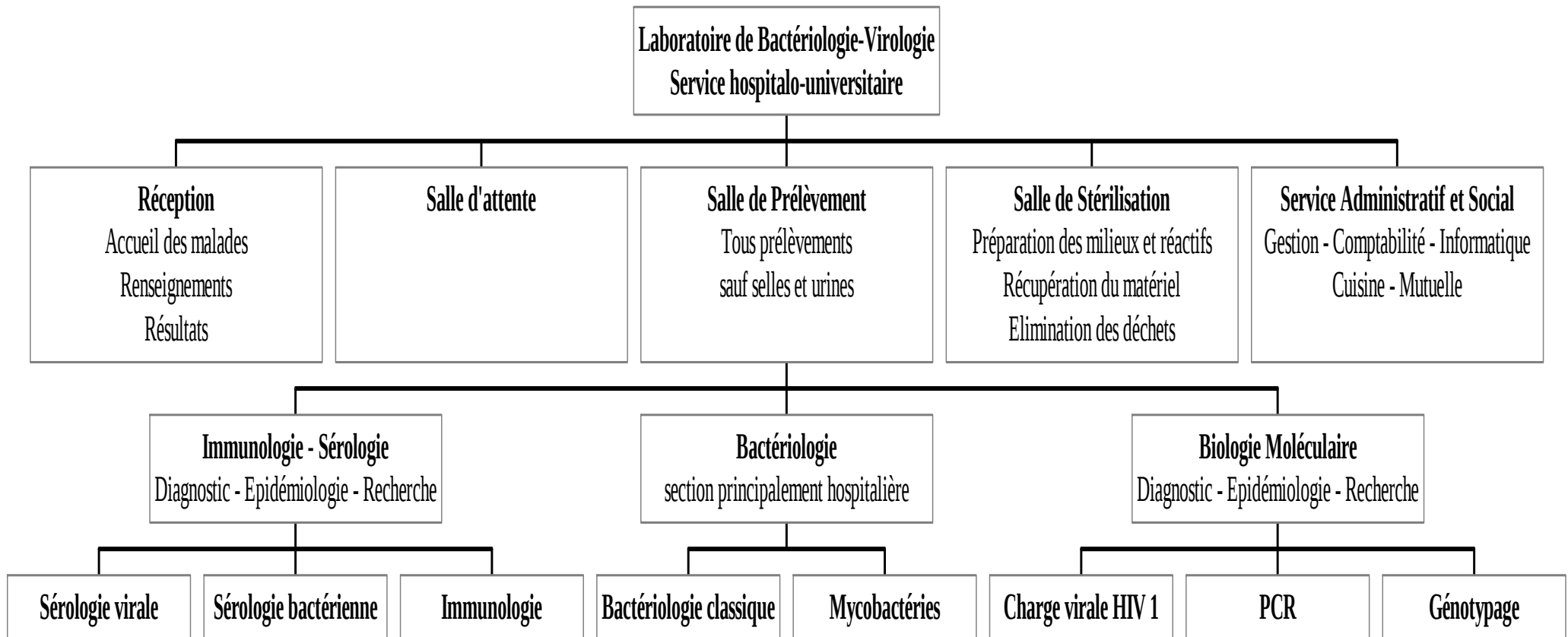
Ce programme de recherche est géré par une équipe constitué de :

- personnel médical
 - 12 pharmaciens biologistes dont 3 professeurs d'université parmi lesquels le chef de service, 2 assistants de faculté, 1 biologiste des hôpitaux et 6 internes
 - 1 médecin-biologiste et 3 médecins cliniciens
- personnel technique :
 - techniciens supérieurs, techniciens et aides techniques, infirmières d'état, garçons et filles de laboratoire
 - personnel de maintenance pour l'entretien de l'équipement.

Comme le montre l'organigramme de la page ci-après, ce laboratoire comprend principalement trois unités : l'unité de Bactériologie, l'unité d'Immunologie-Sérologie et l'unité de Biologie Moléculaire. Nous allons pour des raisons pratiques, présenter uniquement les sections dans lesquelles nous avons travaillé :

- accueil
- unité de bactériologie
- unité de stérilisation
- unité d'immuno-sérologie
- unité de biologie moléculaire

Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar - Sénégal



2 – 1- L'accueil

On y trouve un guichet, un bureau et des placards où sont rangés les feuilles de travail, les feuilles de « listing » et un ordinateur qui fonctionne en réseau avec les autres ordinateurs de l'Unité de Bactériologie.

C'est à ce niveau que s'établit le premier contact avec le malade : il y trouvera les renseignements sur les analyses, les conditions d'analyse et la tarification. Le patient est enregistré avec un numéro de code manuellement (listing) et sur l'ordinateur (fichier « Accueil »). Ce local sert aussi de secrétariat car on y remplit les feuilles de travail pour les différentes analyses à effectuer. On y délivre les résultats sous pli fermé aux malades externes ; les agents des services cliniques viennent y chercher les résultats des patients hospitalisés.

Après l'enquête le malade patiente au niveau de la salle d'attente avant d'être reçu au niveau de la salle de prélèvement.

La salle de prélèvement comprend 3 boxes : un premier où l'on effectue les prélèvements de sang et deux autres contigus, munis d'une fenêtre donnant directement sur le laboratoire de Bactériologie, où sont réalisés tous les autres prélèvements à l'exception des selles et des urines pour lesquels des toilettes, situées dans la cour du service, sont spécialement conçues.

2 – 2 L'unité de Bactériologie

Il est divisé en plusieurs paillasse destinées au traitement de tous les produits pathologiques. Nous avons la paillasse des prélèvements génitaux, celle de l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU), la paillasse des liquides céphalorachidiens, des selles et des hémocultures, et celle des « Divers » où se fait le traitement de tous les autres produits pathologiques (pus, ascite, liquides d'épanchement, expectoration ...) et enfin la paillasse des antibiogrammes qui

permet de tester la sensibilité aux antibiotiques de toutes les souches bactériennes isolées et identifiées.

2 – 3 La salle de stérilisation

C'est une unité incontournable. A ce niveau s'effectuent :

- la préparation des milieux de culture et des réactifs, leur conditionnement et leur stérilisation ;
- la décontamination du matériel et des produits biologiques avant leur récupération ou élimination selon le cas.
- le nettoyage du matériel avant le recyclage.

2 – 4 L'unité d'Immunologie-Sérologie

C'est l'unité de diagnostic de l'infection à VIH principalement. Mais on y effectue aussi d'autres sérologies virales (Hépatites B, A et C, Rubéole, Cytomégalo virus etc....), l'immunologie cellulaire avec la détermination des taux de CD4 et CD8 et, pour ce qui nous concerne, la sérologie bactérienne notamment la sérologie de *Chlamydia trachomatis* et la sérologie de la syphilis (RPR, TPHA).

POPULATION D'ETUDE, MATERIEL ET METHODES

1-POPULATION D'ETUDE

1-1 Prélèvement

Nous avons collecté les prélèvements de sujets âgés de 0-20 ans sans distinction de sexe. Les prélèvements étaient acheminés vers le laboratoire de Biologie de l'hôpital Albert Royer de Fann et les laboratoires de Biochimie et de Bactériologie-Virologie de l'Etablissement Public de santé A. Le Dantec pour les malades hospitalisés depuis les services où ils étaient internés au niveau des structures hospitalières ou effectués sur place pour les patients externes.

Nous avons également recueilli les résultats des analyses biologiques pour étudier une éventuelle corrélation entre ces paramètres et la sérologie HHV8.

Ainsi nous avons recueilli les résultats des analyses biologiques effectuées par les patients :

35 patients venus initialement pour la détermination de la bilirubinémie totale

24	Bilirubinémie indirecte
35	Bilirubinémie directe
9	Cholestérolémie totale
179	Créatininémie
28	Magnésémie
12	des phosphatases alcalines
5	phosphorémie
3	Fer sérique
28	sérologie HIV
8	sérologie HBS
172	glycémie
116	calcémie
41	protidémie

15	uricémie
23	TGO
24	TGP
2	Widal
2	Aslo
2	CPK
3	Sérologie Chlamydiae
1	Sérologie Toxoplasmose
5	Triglycérides
8	albuminémie
22	Natrémie
22	Potassémie
76	CRP
164	Urée
91	GSRh
159	Globules Rouges
159	Globules Blancs
58	d'hémoglobine
59	d'hématocrite
158	Plaquettes
114	Test d'Emmel

Les différents prélèvements ont été réalisés en tubes secs ou avec anticoagulant selon la ou les analyse (s) initiale (s), le sérum ou le plasma correspondant a été obtenu après centrifugation et ensuite conservés –20°C.

2- Matériel et réactifs

2-1- Matériel

Le matériel est composé essentiellement de :

- Pipettes multicanaux réglables
- Micropipettes réglables (P10, P20, P100)
- Embouts jaunes
- Pipette distributrice + embouts (multipette + combitips)
- Flacons stock de 500 et 1000 millilitres
- Pissettes de 250 et 125 millilitres
- Plateaux pour lames
- Lamelles couvre objets (24x50mm)
- Réservoir pour la distribution des réactifs
- Pompe à vide
- Bacs à déchets
- Etuve à 37° C
- Chambre humide
- Bac de coloration
- Agitateur pour bac de coloration (agitateur tri-dimensionnel)
- Cahier de paillasse
- Boîtes de rangement et conservation des lames
- Microscope à fluorescence
- Crayons papier 2B
- Marqueurs indélébiles
- Papier aluminium
- Papier buvard
- Gants

- Sacs poubelles autoclavables.

2-2-Réactifs

Nous avons utiliser le kit HHV8 IFA IgG des laboratoires « Avance Biotechnologies Incorporated » (ABI réf. 15-330-000) qui comprend :

- Lames à 10 puits sur lesquels ont été apposées des cellules infectées par le HHV8. Après apposition, les lames ont été fixées à l'acétone à +4°C.
- Sérum de contrôle négatif
- Sérum de contrôle positif : contenant des anticorps IgG anti HHV8 obtenus à partir de sujets atteint de Sarcome de Kaposi.
- Anticorps IgG conjugué avec le FITC
- Solution de montage : glycérine tamponnée
- Solution de lavage
- Eau distillée stérile

3-Méthodes

3-1 Sérologie HHV8

Pour cette recherche, nous avons utilisé le kit HHV8 IFA IgG de ABI qui est un procédé de mise en évidence de la fraction IgG des anticorps anti-Human Herpesvirus type 8 par immunofluorescence indirecte (IFI).

3-1-1- Principe du test

Le procédé consiste à effectuer deux phases :

- Dans la première phase, le sérum à tester est mis en contact avec des cellules infectées par HHV8. Il s'agit de cellules de la lignée KS-1 provenant d'un lymphome des cavités d'un sujet VIH séronégatif. Intentionnellement, 30 % de cellules non infectées sont ajoutées pour constituer un contrôle interne de réaction. Les anticorps mis en évidence sont ceux dirigés contre les antigènes latents. Si le sérum contient des anticorps (Ac) spécifiques de HHV8, il y a formation de complexe antigène-anticorps (Ag-Ac).

Si le sérum ne contient pas d'anticorps spécifiques de HHV8, il n'y aura pas formation de complexe et tous les composants du sérum seront entraînés dans le liquide de lavage.

- Dans la seconde phase, on ajoute un anticorps anti-immunoglobuline humaine conjugué à la fluorescence. La présence d'anticorps anti-HHV8 (réaction positive) se traduira par une fluorescence vert-pomme au microscope à fluorescence.

Si l'anticorps recherché est présent (réaction positive), on obtient une fixation de cet anticorps fluorescent sur le complexe Ag-Ac déjà formé et on aura une fluorescence verte qui sera observée à l'aide de microscope à fluorescence.

3-1-2- Technique

La préparation des sérums

Les sérums sont d'abord dilués au 1/40 dans du solvant de lavage reconstitué.

20µl de sérum de contrôle positif sont placés dans le puits n° 1 de la lame qui en comporte 10.

20µl de sérum de contrôle négatif sont placés dans le puits n° 2 et 20µl de la solution de lavage dans le puits 3.

Les sérums à tester sont distribués dans les puits restants, à raison d'un sérum par puits.

Les lames sont rangées dans une chambre humide qui est couverte avec délicatesse.

L'incubation se fait à 37°C pendant 30 minutes.

Au bout des 30 minutes d'incubation, on procède au lavage des lames, d'abord par un rinçage doux à l'aide d'une pissette ; puis les lames sont plongées dans un bac de coloration contenant du liquide lavage et déposé sur un agitateur tridimensionnel pendant 5 à 10 minutes.

Après cette phase de lavage, les lames sont retirées du bac de coloration et leur surface est séchée délicatement par aspiration du surplus de liquide à l'aide de la pompe à vide.

La deuxième phase de la réaction est la distribution de 20µl de conjugué anti -IgG humaine par puits.

Les deux étapes suivantes (incubation et lavage) sont identiques à celles de la première phase.

Pour l'observation microscopique, 10µl de liquide de montage sont ajoutés à chaque puits ; les lames sont alors couvertes d'une lamelle et le « screening »

se fait avec l'objectif 160x

Si la lecture doit être différée, la lame montée est placée en chambre humide à +4°C.

3-1-3- Interprétation des résultats

Le témoin positif HHV8 devra montrer une fluorescence vert - pomme diffuse ou limitée des cellules infectées. Les cellules non infectées du même puits développeront une coloration rouge - orange. Il en sera de même pour le contrôle négatif et le blanc.

2-2- Exploitation des résultats

Le logiciel File Maker Pro 4.0 a permis la gestion des données nécessaires à l'exploitation des résultats.

Cette exploitation a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS version 10.0

(Statistical Package for the Social Sciences), Epi info version 2000 et Epi table version 6.4.

Pour la comparaison des proportions, le test du χ^2 a été utilisé avec un intervalle de confiance de 95% c'est à dire que la différence est statistiquement significative si la valeur de p était inférieure à 0,05.

Les corrélations sont faites par le calcul du Odds ratio à un intervalle de confiance de 95%, et selon la formule non corrigée ; facteur de risque et HHV8 étaient liés si Odds ratio supérieur ou égal à 1 avec une valeur de p inférieure à 0,05.

RESULTATS

1-POPULATION D'ETUDE

L'étude a porté sur 369 sujets de 0 à 20 ans provenant de 2 structures hospitalières.

1-1-Répartition de la population d'étude selon l'origine du prélèvement.

Tableau V : Répartition de la population d'étude selon l'origine du prélèvement :

Hôpital	Nombre	%
Dantec	168	45.5
Albert Royer	201	54.5
Total	309	100.0

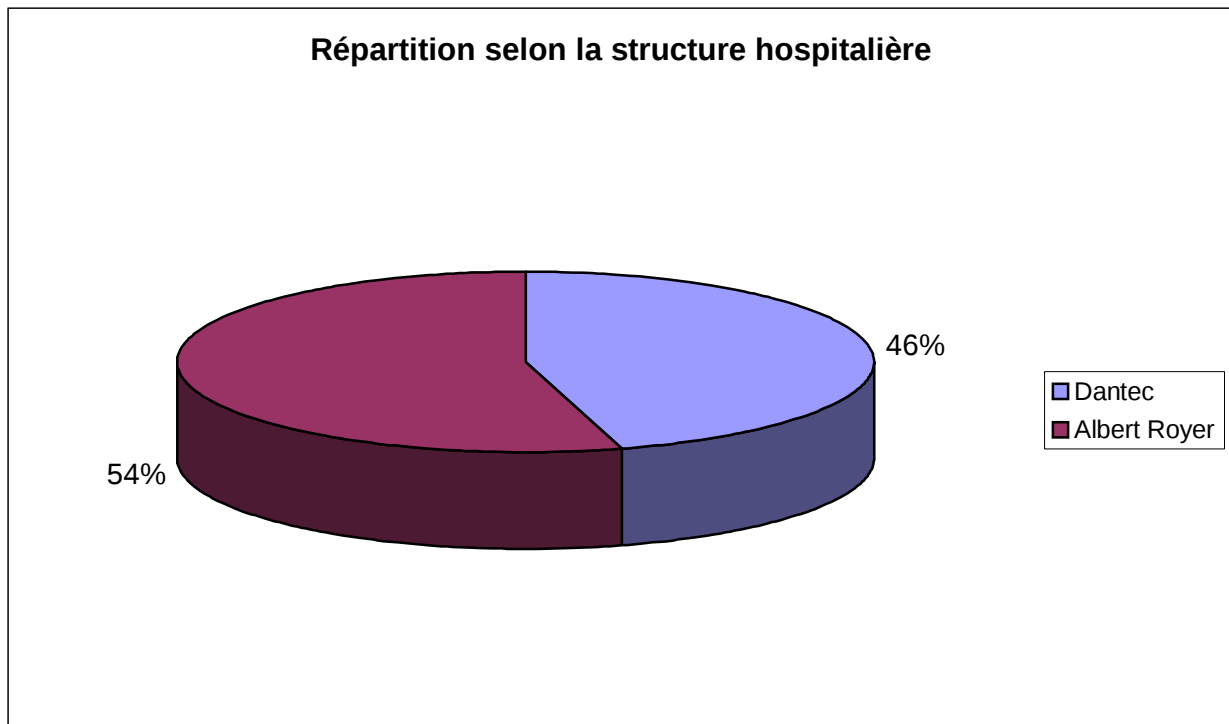


Figure 1 : Répartition de la population d'étude selon l'origine du prélèvement

1-2-Répartition de la population d'étude selon l'âge.

Tableau VI : Répartition de la population d'étude selon l'âge

Age	Nombre	%
0-5 ans	95	25.7
6-10 ans	99	26.8
11-15 ans	100	27.1
16-20 ans	75	20.3
TOTAL	369	100.0

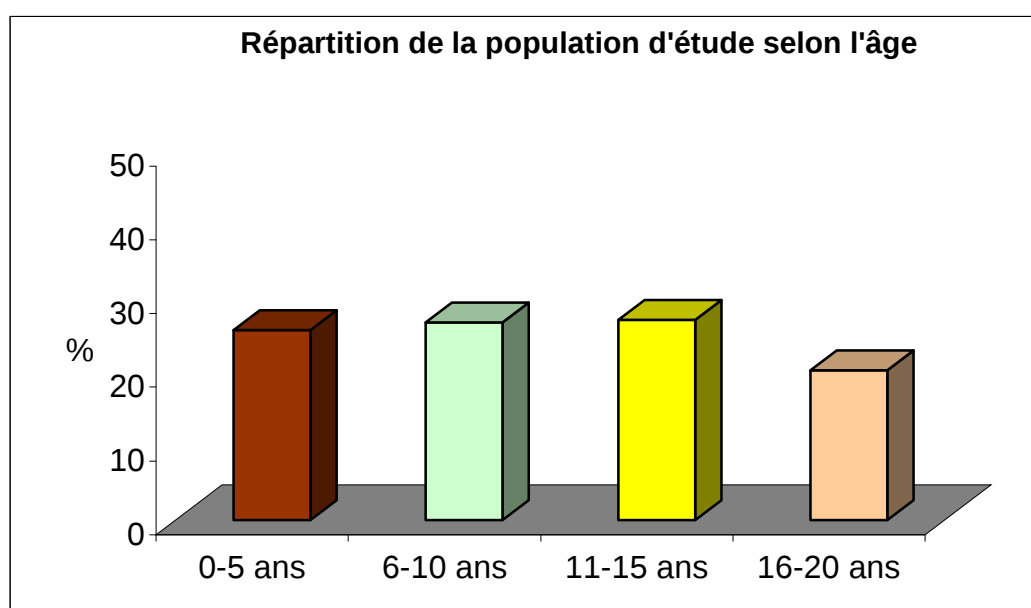


Figure 2 : Répartition de la population d'étude selon l'origine du prélèvement

Ces enfants se répartissent en 4 groupes de taille relativement voisine.

1-3- Répartition de la population d'étude selon origine hospitalière et âge

Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon origine hospitalière et âge

Hôpital	Dantec		HEAR	
Age	Nbre	%	Nbre	%
0-5 ans	6	3.8	89	44.3
6-10 ans	40	23.8	59	29,3
11-15 ans	47	28.0	53	26.4
16-20 ans	75	44,6	0	0.0
TOTAL	168	100.0	201	100.0

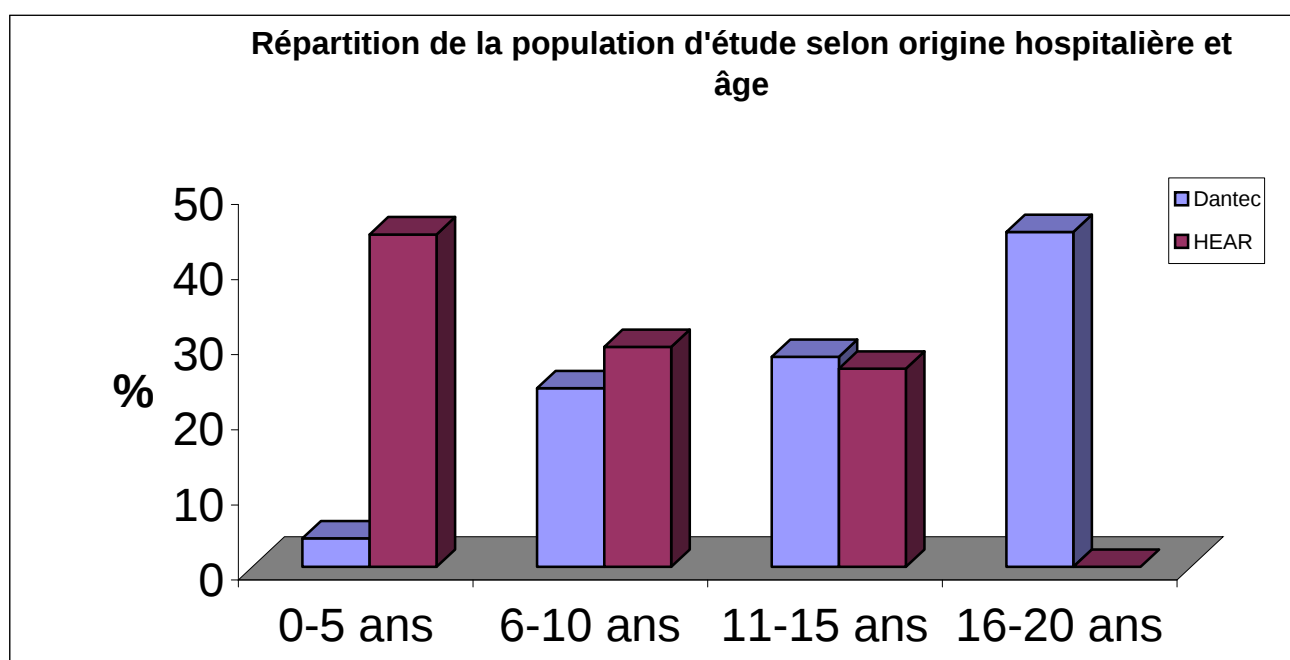


Figure 3 : Répartition de la population d'étude selon l'origine du prélèvement

Les sujets de 0-15 ans furent majoritairement recrutés à Albert Royer
 Les 16-20 ans furent exclusivement recrutés à Le Dantec

1-4-Répartition de la population d'étude selon le sexe

Tableau VIII : Répartition de la population d'étude selon le sexe

Sexe	Nombre	%
Masculin	204	55.3
Féminin	165	44.7
TOTAL	369	100.0

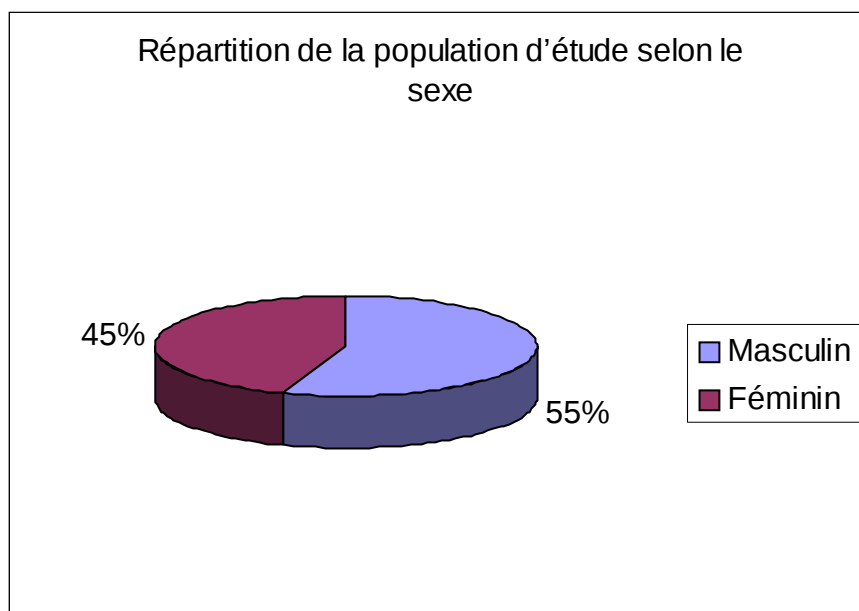


Figure 4 : Répartition de la population d'étude selon le sexe

Les sujets de sexe masculin sont plus nombreux, 55,3 % pour 44,7 % de sujets de sexe féminin.

1-5- Répartition de la population d'étude selon l'hospitalisation

Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon le titre interne ou externe

Hospitalisation	Nombre	%
OUI	234	63.4
NON	135	36.6
TOTAL	369	100.0

La majorité des sujets était hospitalisée avec 234 cas soit 63,4 %.

1-6- Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence

Tableau X : Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence

Adresse	Nombre	%
Non précisé	59	16
Dakar	252	68.2
Saint-Louis	9	2.4
Louga	7	1.9
Diourbel	20	5.4
Thiès	13	3.5
Casamance	3	1.6
Kaolack-Fatick	6	1.6
TOTAL	369	100

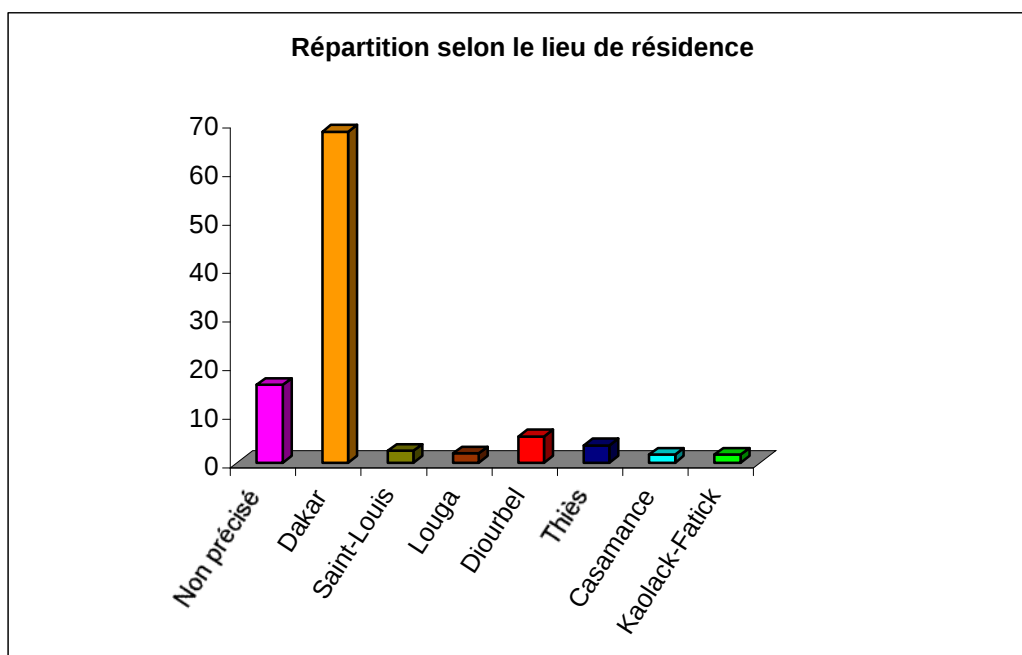


Figure 5 : Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence

Compte tenu du lieu de résidence à Dakar de la majorité de nos patients recrutés nous avons considéré notre population d'étude par rapport à Dakar.

1-7- Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence à Dakar

Tableau XI : Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence à Dakar

Adresse	Nombre	%
Quartiers populaires	230	91,3
Quartiers résidentiels	6	2.4
Quartiers urbanisés	16	6.3
TOTAL	252	100.0

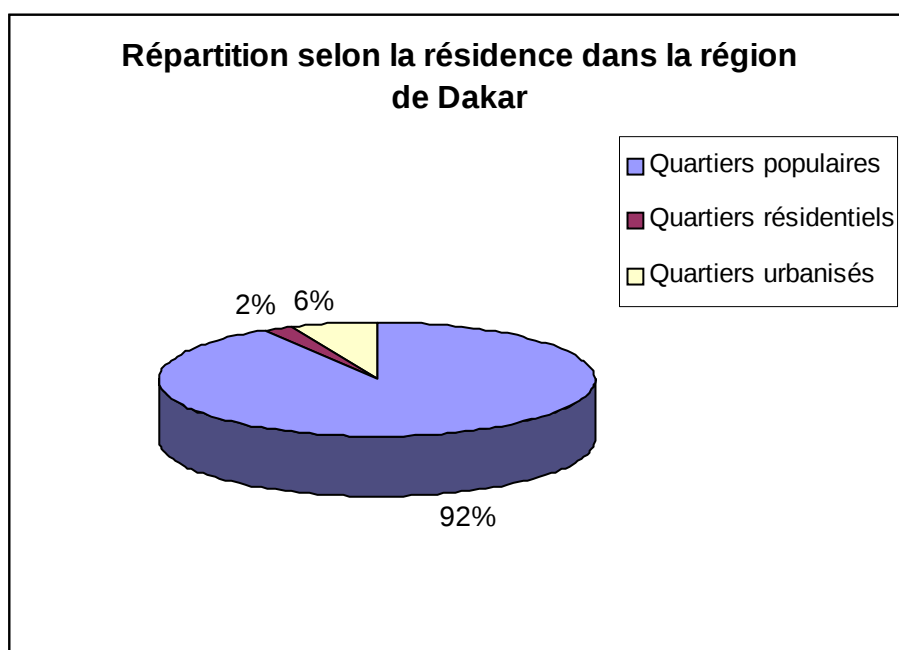


Figure 6 : Répartition de la population d'étude selon la résidence dans la région de Dakar

Nos patients sont largement issus des quartiers populaires.

1-8- Répartition de la population d'étude selon la profession du père

Tableau XII : Répartition de la population d'étude selon la profession du père

Profession	Nombre	%
<i>Non précisé</i>	92	24.9
Sans emploi	34	9.2
Cultivateur	36	9.8
Mécanicien-menuisier	59	16.0
Cuisinier-vendeur	9	2.4
Retraité	20	5.4
Agent d'administration	16	4.3
Agent d'entreprise	22	6.0
Cadre	11	3.0
Commerçant	39	10.6
Emigrés	1	5.7
TOTAL	369	100.0

Une large gamme de professions a été retrouvée allant des cadres aux sans-professions.

Compte-tenu de la forte proportion de sujets dont la profession du père est non précisée, nous allons reconsidérer notre population d'étude par rapport à ceux dont la profession de père est connue.

Tableau XIII : Répartition de la population d'étude selon la profession du père connue

Profession	Nombre	%
Sans emploi	34	12.8
Cultivateur	36	13.0
Mécanicien-menuisier	59	21.3
Cuisinier-vendeur	9	3.2
Retraité	20	7,2
Agent d'administration	16	5.8
Agent d'entreprise	22	8.0
Cadre	11	4.0
Commerçant	39	14.1
Emigrés	1	0.3
TOTAL	277	100.0

Comme le montre le tableau, les ouvriers viennent en tête, suivis des commerçants et des cultivateurs

1-9- Répartition de la population d'étude selon la profession de la mère

Tableau XV : Répartition de la population d'étude selon la profession de la mère

Profession	Nombre	%
<i>Non précisé</i>	86	23.3
Sans emploi/ménagère	227	61.5
Cultivatrice	9	2.4
Artisane	4	1.1
Vendeuse	11	3.0
Ouvrière	2	0.5
Emigrée	2	0.5
Agent d'administration	7	1.9
Agent d'entreprise	5	1.4
Cadre	2	0.5
Commerçante	14	3.8
TOTAL	369	100.0

Tableau XVI : Répartition de la population d'étude selon la profession connue de la mère

Profession	Nombre	%
Sans emploi/ménagère	227	80.2
Cultivatrice	9	3.2
Artisane	4	1.4
Vendeuse	11	3.9
Ouvrière	2	0.7
Emigrée	2	0.7
Agent d'administration	7	2.5
Agent d'entreprise	5	1.8
Cadre	2	0.7
Commerçante	14	4.9
TOTAL	283	100.0

Les enfants de mère sans emploi ou ménagère constitue la majorité de nos patients (80.2%).

1-10-Répartition de la population d'étude selon le diagnostic

Tableau XVII : Répartition de la population d'étude selon le diagnostic

Motif	Nombre	%
Bilan clinique	111	30.1
Pneumopathie	22	6.0
Cardiopathie	32	8.7
Néphropathie	24	6.5
Pneumopathie	36	9.8
Malnutrition	11	3.0
Endocrinopathie	8	2.2
Gastroentéropathie	20	5.4
Syndrome infectieux	82	22.2
Néonathopathologie	7	1.9
Neuropathie	11	3.0
Tumeur	5	1.4
TOTAL	369	100.0

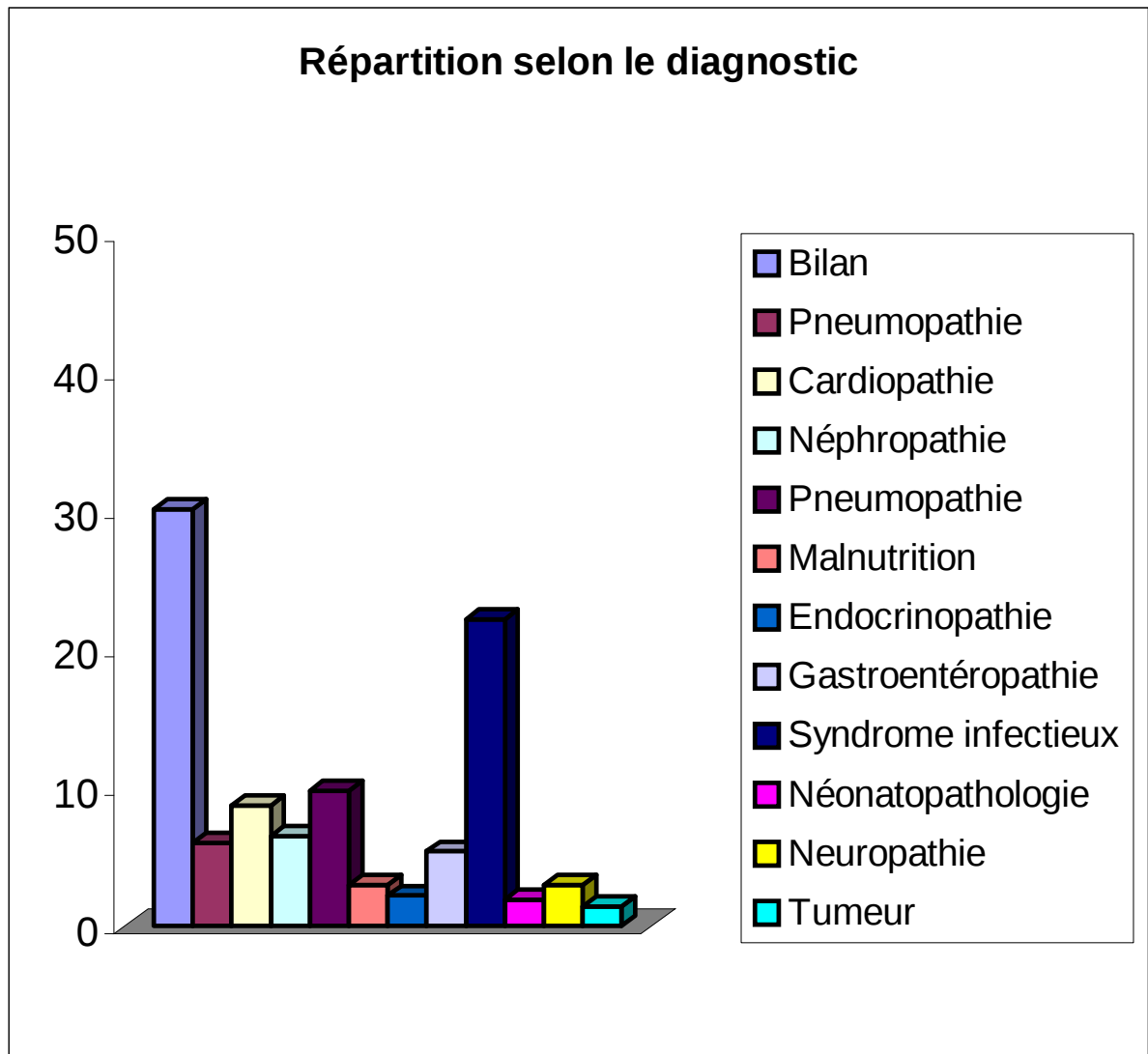


Figure 7 : Répartition de la population d'étude selon le diagnostic

Le bilan clinique est le motif d'exploration le plus souvent rencontré (30,1 %) suivi du syndrome infectieux 22,2 %.

2-RESULTATS DE LA SEROLOGIE

2-1 Séroprévalence globale du HHV8

Sur 369 sujets testés pour une sérologie de *Human Herpesvirus* type 8, 40 ont été positifs ce qui correspond à une prévalence de 10,8 %.

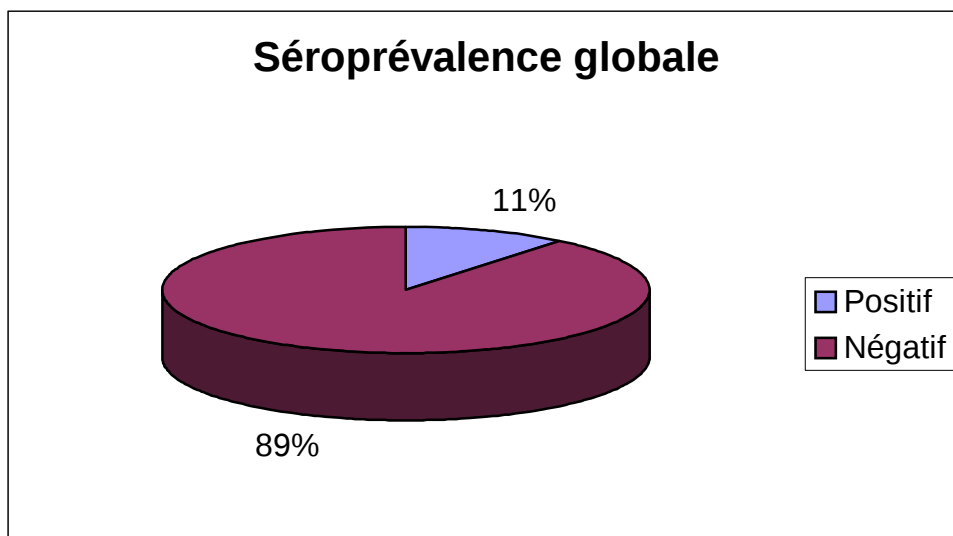


Figure 8 : séroprévalence globale

Cette séroprévalence globale sera étudiée par rapport aux paramètres épidémiologiques. Secondairement elle a été comparée aux résultats aux résultats biologiques.

2-2- Séroprévalence selon le sexe

Tableau XVIII : Séroprévalence de HHV8 selon le sexe

	HHV8 +		HHV8-		OR	p
Sexe	Nbre	%	Nbre	%		
Masculin	31	77.5	173	52.6	3.11	0.0027
Féminin	9	22.5	156	47.4		
TOTAL	40	100.0	329	100.0		

Nous constatons que les enfants de sexe masculin représentent 77,5 % des séropositifs au HHV8. Une bonne corrélation a été retrouvée entre sexe masculin et séroprévalence positive de HHV8 avec une valeur p de 0,0027.

2-3- Séroprévalence en fonction de l'âge

Tableau XIX : Séroprévalence du HHV8 selon l'âge

Age	HHV8+		HHV8-		OR	p
	Nbre	%	Nbre	%		
0-5 ans	5	12.5	90	27.4	0.38	0.4245
6-10 ans	9	22.5	90	27.4	0.77	0.5128
11-15 ans	17	42.5	83	25.2	2.19	0.0203
16-20 ans	9	22.5	66	20.1	1.16	0.7173
TOTAL	40	100.0	329	100.0		

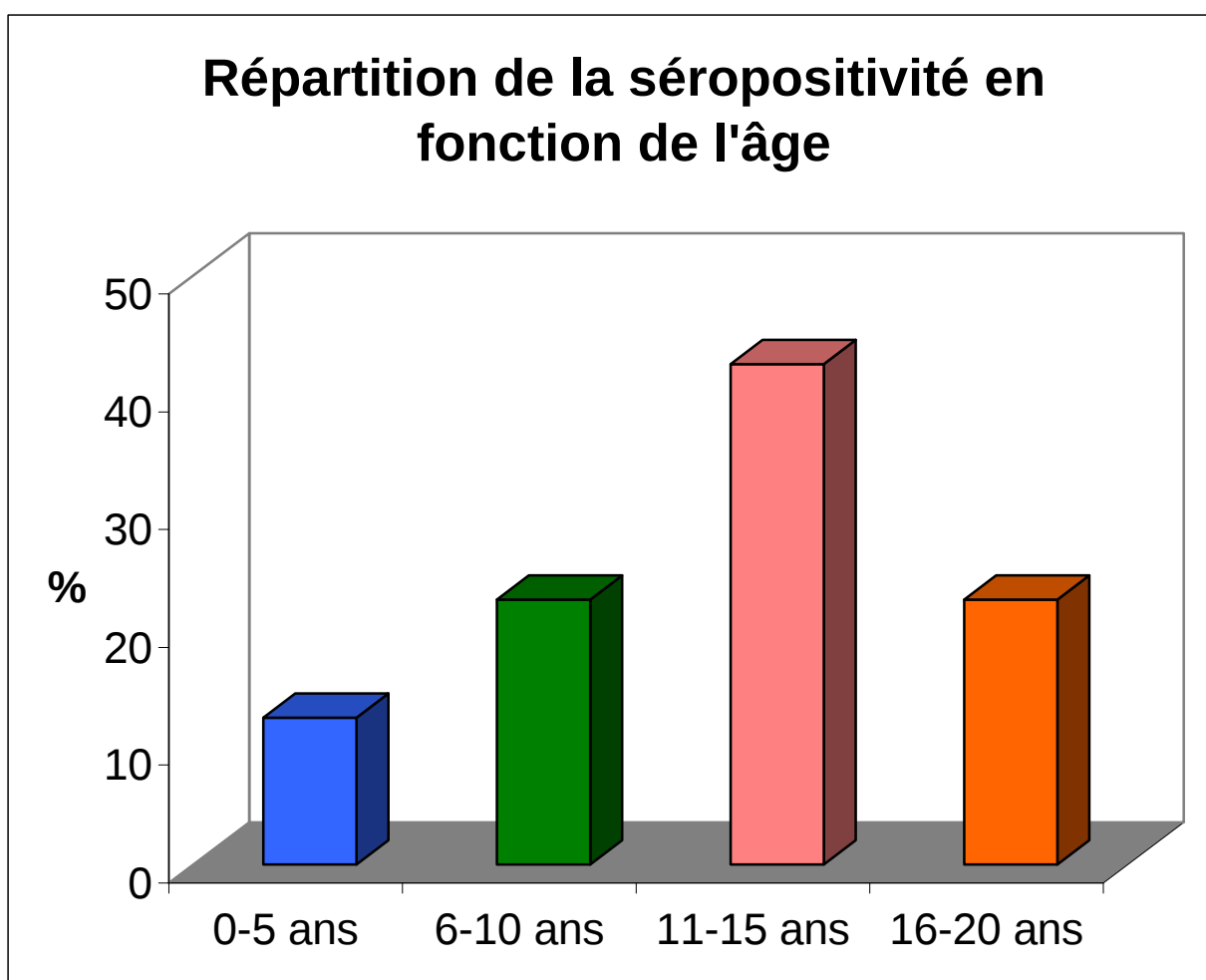


Figure 9 : Répartition de la séropositivité en fonction de l'âge

Nous constatons dans notre population d'étude une augmentation de la proportion de sujets séropositifs de 0 à 15 ans .La prévalence qui est de 12,5 % chez les 0-5 ans passe 22,5% chez les 6-10 ans puis à 42,5 % chez les 11-15 ans ensuite on note un fléchissement chez les 16-20 ans avec 22,5 %.

La séroprévalence la plus élevée a été retrouvée dans la tranche d'âge de 11-15 ans avec une $p = 0,0203$.

Répartition de la séroprévalence réelle dans les tranches d'âge

Tableau XX: Séroprévalence réelle du HHV8 dans les tranches d'âge

Age	Nbre		
		Positif	%
0-5 ans	95	5	5,3
6-10 ans	99	9	9
11-15 ans	100	17	17
16-20 ans	75	9	12
TOTAL	369	40	10.8

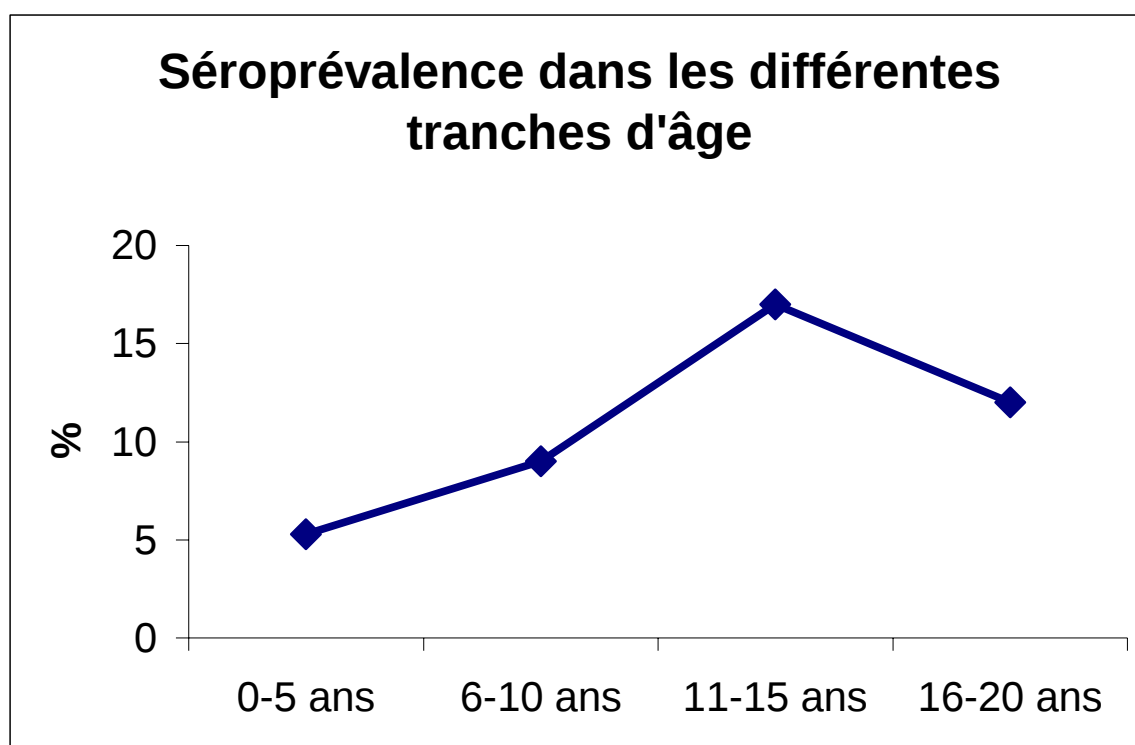


Figure 10 : Séroprévalence du HHV8 dans les tranches d'âge

2-4 Séroprévalence du HHV8 selon le lieu de résidence

Tableau XXI : Répartition du HHV8 selon le lieu de résidence

Adresse	Total		HHV8+	
	Nbre	%	Nbre	%
N.P	59	16.0	6	15.0
Dakar	252	68,2	28	70.0
St Louis	9	2.4	0	0.0
Louga	7	1.9	1	2.5
Diourbel	20	5.4	0	0.0
Thiès	13	3.5	2	5.0
Kao-Fati	6	1.6	2	5.0
Casam.	3	0.8	1	2.5
TOTAL	369	100.0	40	100.0

Ce tableau montre qu’au niveau de la région de Dakar se trouve le plus fort taux de séroprévalence.

Exemple :Séroprévalence du HHV8 selon le lieu de résidence à Dakar

Tableau XXII : Répartition du HHV8 selon le lieu de résidence à Dakar

Adresse	Total		HHV8+	
	Nbre	%	Nbre	%
Q.P.	230	91.3	26	92.9
Q.R	6	2.4	0	0.0
Q.U	16	6.3	2	7.1
TOTAL	252	100.0	28	100.0

La quasi totalité des sujets séropositifs ont été recrutés dans les quartiers populaires.

2-5- Séroprévalence du HHV8 selon la profession

2-5-1- Séroprévalence du HHV8 selon la profession du père

Concernant la profession du père parmi les 40 cas positifs, 10 professions n'ont pas été précisées. Le reste constitue une gamme de professions répertoriées allant des sans emploi, retraité aux agent d'entreprise.

2-5-2- Séroprévalence du HHV8 selon la profession de la mère

Les ménagères représentant la plus forte proportion avec 62,5 % .

2-6- Séroprévalence du HHV8 et diagnostic

Tableau XXIII : Répartition du HHV8 selon le diagnostic

Motif con	HHV8 +		HHV8-		TOTAL	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bilan clinique	13	32.5	98	29.8	111	30.1
Pneumopathie	1	2.5	21	6.4	22	6.0
Cardiopathie	4	10.0	28	8.5	32	8.7
Néphropathie	3	7.5	21	6.4	24	6.5
Hémopathie	8	20.0	28	8.5	36	9.8
Malnutrition	0	0.0	11	3.3	11	3.0
Endocrinologie	1	2.5	7	2.1	8	2.2
Gastro-entérite	0	0.0	20	6.1	20	5.4
Syndrome infectieux	8	20.0	74	22.5	82	22.5
Néonatalog. patholog.	1	2.5	6	1.8	7	1.9
Neuropathie	0	0.0	11	3.3	11	3.0
Tumeur	1	2.5	4	1.2	5	1.4
TOTAL	40	100.0	329	100.0	369	100.0

Ce tableau montre que le portage de HHV8 peut coexister d'autres pathologies. Ainsi les pourcentages les plus élevées ont été retrouvées pour les

motifs de consultation comme le bilan clinique, les hémopathies, le syndrome infectieux et les cardiopathies.

2-7 Séroprévalence du HHV8 et hospitalisation

Le portage du HHV8 a été étudié en fonction de l'hospitalisation ou non des patients et aucune différence n'a été retrouvée comme le montre le tableau XIX

Tableau XXIV: Séroprévalence du HHV8 selon l'hospitalisation.

Hospitalisation	HHV8 +		HHV8-		OR	p
	Nbre	%	Nbre	%		
Non	16	40.0	119	36.2	1.18	0.6349
Oui	24	60.0	210	63.8		
TOTAL	40	100	329	100.0		

2-8 Autres paramètres biologiques

Comme indiqué dans la méthodologie la plupart des patients ont eu également d'autres analyses biologiques ; ainsi la séropositivité a été étudiée par rapport à ces différents paramètres. Cependant la taille des échantillons selon les différentes analyses effectuées ne permettait pas de conclure pour la plupart.

En outre, nous avons noté pour la glycémie sur 131 patients testés :

- Sur 39 présentant une hyperglycémie, 4 sujets avaient une sérologie HHV8 positive soit (10.3%).
- Sur 14 patients présentant une hypoglycémie, 4 avaient une sérologie HHV8 positive soit (28.6%).
- Enfin 118 sujets ont eu une glycémie normale dont 4 ont eu aussi une sérologie HHV8 positive (3.4%).

DISCUSSION

Notre étude a porté sur 369 sujets de 0 à 20 ans tout venant dont le recrutement s'est effectué durant la période allant de Juillet à Novembre 2001 au laboratoire de Biologie de l'Hôpital d'Enfants Albert ROYER et aux laboratoires Biochimie et de Bactériologie de l'Etablissement Public de Santé Aristide Le DANTEC. Nous avons recueilli les sera ou plasma de ces patients qui y étaient initialement orientés pour diverses analyses et y avons recherché la séroprévalence du virus herpétiques type 8.

Nous avons utilisé la réaction d'Immunofluorescence Indirecte avec le kit des laboratoires ABI : un test rapide, sensible et d'une grande efficacité.

Les anticorps (Ac) recherchés ont été les Ac anti Antigènes latents.

La plupart de nos patients ont été recrutés à l'hôpital Albert ROYER dans le groupe des 0-15 ans par contre le groupe 16-20 ans a été exclusivement recruté à l'Etablissement Public de Santé Aristide LE DANTEC.

Pour cette étude une séroprévalence globale de 10,8% a été retrouvée. Celle-ci a montré une augmentation linéaire en fonction de l'âge suivi d'un fléchissement à partir de l'âge de 15 ans. Cette observation rejoint les travaux menés en Afrique centrale par Gessain [29] au Cameroun en 1999 dans lesquels il a montré qu'après la transmission passive des IgGs maternels, la séroprévalence diminue pour ré-augmenter vers l'âge de 12 ans Ceci justifie qu'il existe probablement en Afrique un autre mode de transmission non sexuelle pendant l'enfance comme le suggère également Olsen en 1998 dans son étude en Zambie [69]. Ce mode de transmission serait due à la promiscuité et à la précarité Cette hypothèse rejoint le travail de Mayama mené en Ouganda en 1998 où il a montré que la transmission pouvait être facilitée par les conditions de vie comme décrit pour le cas de la transmission du virus l'hépatite B[58] . L'influence de la précarité-du niveau socio-économique dans la transmission du HHV8 est également relaté dans les résultats de l'étude de Sitas F et Newton R en 2001 en Afrique du Sud [86]

En dehors du continent africain, Baillargeon en 2002 a montré une transmission non sexuelle chez des enfants texans de 4 à 13 ans. [4]

Après l'âge de 15 ans on retrouve la séroprévalence l'adulte dans notre étude pour cette tranche d'âge une prévalence de 12% a été retrouvée confirmant celle de Gaye-Diallo réalisée à Dakar chez les femmes enceintes et qui avait révélé une séroprévalence de 14,3%. [28]

Notre population d'étude était majoritairement constituée de sujets de sexe masculin et il est apparu une corrélation franche ($p=0,0027$) entre la séropositivité HHV8 et le sexe masculin. Ce qui est en accord avec les travaux de Amir H. en 2001 en Zambie [1bis] a montré sur des cas de sarcomes de Kaposi pédiatriques colligés de 1968 à 1995 (28ans) que le sarcome de Kaposi était le plus souvent retrouvé chez le jeune garçon (84%). Dans ce même travail, il a montré que le sarcome de Kaposi a été le plus souvent retrouvé chez les 0-5ans. Il a également étudié l'influence du HIV sur le sarcome de Kaposi ; ainsi il a trouvé qu'avec l'avènement du Sida, le nombre de sarcome de Kaposi a augmenté avec $p=0,003$.

Comme nos patients ont été recrutés à la suite d'autres examens biologiques , des associations avec les paramètres biologiques ont été effectués et aucune association statistique n'a été retrouvée pour la plupart. Cependant pour la glycémie une certaine corrélation avec l'hypoglycémie semble se dessiner. Une étude réalisée au Texas par [38] chez des enfants a recherché une éventuelle corrélation entre HHV8 et l'Histiocytose des cellules de Langherans incriminée n'a pu être concluante du fait du faible nombre de patients.

L'infection à HHV8 sur le plan épidémiologique a montré que chez les moins de 15 ans l'existence d'un mode de transmission non encore clairement déterminé ; il serait intéressant de disposer d'une cohorte de nouveaux-nés séronégatifs et de le suivre dans le temps pour étudier les éventuels modes de transmissions et les différents facteurs associés .

CONCLUSION

Les études sur les infections à Herpesvirus humain type 8 au Sénégal dans un travail préliminaire chez les femmes enceintes ont montré une séroprévalence de 14,3% du HHV8 ; mais par contre la séroprévalence chez les sujets de 0 à 20 ans et surtout chez les enfants de 0 à 15 ans demeure inconnue au Sénégal.

Nous avons entrepris de mener une étude transversale chez cette population afin de :

- Déterminer la séroprévalence du HHV8 dans cette population
- Déterminer les particularités de l'infection à HHV8 en fonction des paramètres étudiés
- Proposer des axes d'études qui permettront de mieux comprendre les modes de transmission du HHV8.

C'est un travail réalisé au laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'établissement public Aristide Le Dantec.

La séroprévalence HHV8 na été déterminé par une méthode d'immunofluorescence indirecte utilisant un kit des Laboratoires ABI (ABI référence : 15-330-000)

Toutes les données statistiques ont été calculées avec un intervalle de confiance de 95% (Chi², Odds Ratio, p)

Notre population d'étude est constituée de 369 sujets de 0 à 20ans réparties en 4 groupes :

- 0 à 5 ans avec 95 sujets
- 6 à 10 ans avec 99 sujets
- 11 à 15 ans avec 100 sujets et
- 16 à 20 ans avec 75 sujets

Les prélèvements sont majoritairement recrutés au laboratoire de biologie l'Hôpital d'Enfants Albert ROYER (HEAR) pour les (0-15 ans) et exclusivement des laboratoires de biochimie et de bactériologie-Virologie de l'Etablissement Public de Santé Aristide LE DANTEC pour les 16-20ans.

Nous avons parallèlement recueillies renseignements épidémiologiques et le résultat des analyses pour lesquelles les patients furent initialement orientés vers ces services.

La séroprévalence globale retrouvée a été de 10,8 %.

Nous avons noté une croissance de la séropositivité du HHV8 chez les (0-15ans) où elle passe de 12,5% à 42,5% chez les (11-15ans) puis un fléchissement chez les (16-20ans) à 22,5%.

De plus, on a une corrélation franche entre la séropositivité positive HHV8 et l'âge dans la tranche de (11-15ans), ce qui nous a fait conclure qu'une partie de la séroprévalence HHV8 dans la tranche d'âge de 0-5 ans est liée à la transmission passive des IgGs maternelle (mère-enfants) et dans les tranches d'âge suivantes à une transmission horizontale non sexuelle.

L'étude de la séroprévalence selon le lieu de résidence, la profession des parents et le diagnostic n'a pas montré de corrélation toutefois, le recrutement majoritaire des sujets séropositifs au HHV8 dans les quartiers populaires, dans les couches moyennes à défavorisées avec un niveau d'instruction nul à moyen suggère une implication du niveau socio-économique dans la transmission horizontale de HHV8.

La corrélation de la séroprévalence en fonction des paramètres biologiques semble montrer une association avec la glycémie.

Les résultats issus de ce travail suggèrent de procéder à des études ultérieures en affinant les paramètres d'investigation de façon :

- A mettre en évidence une éventuelle transmission sous le toit du HHV8 en suivant une cohorte d'enfant dès la naissance
- Confirmer l'influence des conditions socio-économiques comme facteur de risque
- Corréler la séropositivité au HHV8 à certaines pathologies.

En outre du fait de l'acuité croissante que va avoir le virus herpétique type 8 compte tenu de la pandémie du Sida il serait aussi judicieux de systématiser le

dépistage au même titre que l'infection au VIH/Sida, que l'hépatite B chez la femme enceinte, les donneurs de sang et les polytransfusés de façon et aux autres sujets à haut risque afin :

- d'en juguler l'impact sur la santé publique,
- d'en limiter la propagation en particulier chez les enfants et
- d'envisager des mesures de prévention telles que la vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

**1- ABLASHI DV., CHATLYNNE L., THOMAS D., BOURBOULIA D.,
RETTIG MB., VESCIO RA., VIZA D., GILL P., KYLE RA.,
BERENSON JR., WHITMANN JE.**

Lack of serologic association of HHV8 in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance with and without progression to multiple myeloma.

Blood. 2000 ; 96 (6) : 2304-6

1-bis AMIR H, KAAYA EE, MANJI KP, KWESIGABO G, BIBERFELD P
Kaposi's sarcoma before and during a human immunodeficiency virus epidemic in Tanzanian children.

Pediatr Infect Dis J 2001 May; 20(5): 518-21

**2- ARIYOSHI K. SCHIM VANDER LOEFF M., COOK P., CORRAH T.,
JAFFAR S. CHAM F., SABALLY S., O'DONOVAN D., WEISS R.A.,
SCHULZ T.F., AND WITTLE H.**

Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa is less frequent in Human Immunodeficiency virus type 2 than Human Immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of Human Herpesvirus 8.

J. Human Virol. 1998 ; 1 (3) : 193-9.

**3- AZZI A. FANCI R., DE SANTIS R., CIAPPI S., PACI C., LONGO G.,
FERRINI P.R.**

HHV8 and multiple myeloma : ORF 26 and ORF K1 sequences detection in bone marrow stromal cells.

XXIIIrd meeting of the European Tumor Virus Group, Inst. Pasteur, Paris, France 9-12 June, 1999 ; abstract 10/67.

4- BAILLARGEON J, LEACH CT, DENG JH, GAO SJ, JENSON HB

High prevalence of human herpesvirus (HHV-8) infection south Texas children.

J Med Virol 2002 ; 67 (4) : 542-8

4bis- BERAL V., PETERMAN T.A., BERKELMAN R.L., JAFFE H.W.

Kaposi's sarcoma among persons with AIDS : a sexually Transmitted infection ?

Lancet 1990 ; 335 : 123-28.

**5-BESTETTI G. RENON G., MAUCHERE P., RUFFIE A., KEOU F.X.M.,
PARRA VICINI C., EME D., CORBELLINO M., DE THE G., AND
GESSAIN A.**

High seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in pregnant women and prostitutes from Cameroon.

J. AIDS 1998 ; 12 (5) 19 : 541-3.

6-BLACKBOWN D.J., OSMONO D., LEVY J.A., AND LENNETTI E.T.,
Increased Human Herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who
have multiple sex contacts with different partners.
J. infect. Dis. 1999 ; **179** : 237-9.

**7-BLACKBOWN D.J., LENNETTI E.T., AMBROZIAK J., MOURICH
D.V. AND LEVY J.A.**
Human Herpesvirus 8 detection in nasal secretions and saliva.
J. Infect. Dis. 1998 ; **177** : 213-6.

8-BLACKBOWN D.J. AND LEVY A.J.
Herpesvirus 8 in semen and Prostate.
J. AIDS 1997 ; **11** : 249-50.

9-BOULANGER E.
Human Herpesvirus 8 (HHV8) : caractérisation et épidémiologie.
Ann. Biol. Clin. 1998 ; **56 (6)** : 643-50.

**10-BOURBOULIA D., WHITBY D., BOSHOF C., NEWTON R., BERAL
V., CARRARA H., LANE A., SITAS F.**
Serologic evidence for mother-to-children transmission of Kaposi sarcoma-
associated Herpesvirus infections.
JAMA, 1998 ; **280 (1)** : 31-2.

**11-BRAMBILLAL L. , BONESHI V. , FERRUCCI S. , TAGLIONI M. ,
BERTI E.**
HHV8 among heterosexual partners of patients with Classical Kaposi's Sarcoma
Br.j.dermatol.2000 ; 143(5) :1021-25

**12-CAMPBELL TB. , BOROK M. , GWANZURA L. , MA WHINNEY S.,
WHITE IE. , NDEMERA B., GUDZA I., SCHOOLEY RT.**
Relationship of HHV8 peripheral blood virus load and Kaposi's sarcoma clinical
stage
AIDS.2000 ; 14 (14) : 2109-16

**13-CESARMAN E., CHANG Y., MOORE P.S., SAID J.W., AND
KNOWLES D.M.**
Kaposi's sarcoma – associated Herpesvirus like DNA sequences in AIDS –
related Body Cavity – Based Lymphomas
N. Engl. J. Med 1995 ; **332 (18)** : 1186-90.

14-CHANG Y., CESARMAN E., PESSIN M.S., LEE F., CULPEPPER J., KNOWLESS D.M., MOORE P.S.

Identification of Herpesvirus –like DNA sequences in AIDS – Associated kaposi’s sarcoma.

Science. 1994 ; **266** : 1865-9.

15-CHUCK S. GRANT R.M., MBIBDE E.K., CONANT M., GANEM D.

Frequent presence of a novel Herpesvirus genome in lesions of Human Immunodeficiency Virus – Negative Kaposi’s sarcoma.

J. Infect. Dis. 1996 ; **173** : 248-51

16-COLABRO M.L., SHELDON J., FAVERO A., SIMPSON G.R., FIORE R., GOMES E., ANGARANO G., CHIECO – BIANCHI L. AND SCHULZ T.F.

Seroprevalence of Kaposi’s sarcoma associated Herpesvirus / Human Herpesvirus 8 in several regions of Italy.

J. Human. Virol. 1998 ; 1 (3) : 207-13.

17-COMITE SCIENTIFIQUE GROUPE SEROEPIDEMIOLOGIQUE DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA AU SENEGAL.

Bulletin Epidémiologique HIV (SIDA)

Juin 1999 ; 7 : 36 p.

18-COMITE SCIENTIFIQUE GROUPE SEROEPIDEMIOLOGIQUE DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA AU SENEGAL.

Bulletin Epidémiologique HIV (SIDA)

Décembre 1997 : 6 : 35 p.

19-COURS DE VIRIOLOGIE MEDICALE : 2^{ème} édition 1989.

Les Herpesviridae : Généralités 109-12.

20-DENG H. , YOUNG A. , SUN R.

Auto-activation of the rta gene of hhv8.

j.gen. virol. 2000 ; 81 (12) : 3043-48

21-DESROSIERS R.C., SASSEVILLE V.G., CZAJAK S.C., ZHANG X., MANS FIELD K.G., KAUR A., JOHNSON R.P., LACKNER A.A., AND JUNG J.U.

A Herpesvirus of Rhesus Monkeys Related of the human kaposi’s sarcoma – associated Herpesvirus.

J. Virol. 1997 ; **71** (12) : 9764-9.

22-DUPON M., MASQUELIER B., CAZORLA C., CHENE G., DUMON B., RAGNAUD J.M. de FLEURY HJ.

Acquired immunodeficiency syndrome associated kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 DNA detection in serial peripheral blood mononuclear cell samples.

Res. Virol. 1997 ; **148 (6)** : 417-25.

23-DUPIN N., GRANDADAM M., CALVEZ V., GORIN I., AUBIN J.T., HAWARD S., LAMY F., LIEBOWITCH M., HURAUX J.M., ESCAUDE J.P., AGUT H.

Herpesvirus – like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma.

Lancet 1995 ; **345 (8952)** : 761-2.

24-ENGELS EA., SINCLAIR MD., BIGGAR RJ., WHITBY D. , EBBESSEN P. , GOEDERT JJ. , GASTWIRTH JL.

Latent class analysis of human herpes virus 8 assay performance and infection prevalence in Sub-Saharan Africa and MALTA.

Int.J. cancer. 2000 ; **88 (6)** : 1003-08

25-GALLO ROBERT C.

HIV-1, HHV8, and Kaposi's sarcoma.

J. Human. Virol. 1998 ; **1 (3)** : 185-186.

26-GAO S.J., KINGSLEY L., LI M., ZHENG U., PARRAVICINI C., ZIEGLER J., NEWTON R., RINALDO C.R., SAAN A., PHARI J., DETELS R., CHANG Y. AND MOORE P.S.

KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma.

Nature Med. 1996 ; **2 (8)** : 925-8.

27-GAO S.J., KINGSLEY L., HOOVER D.R., SPIRA T.J., RINALDO C.R., SAAM A., PHAIR J., DETELS R., PARRY P., CHANG Y., MOORE S.P.

Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma – associated Herpesvirus Related Latent Nuclear antigens before the Development of kaposi's sarcoma.

N. Engl. J. Med. 1996 ; **335 (4)** : 233-41.

28-GAYE DIALLO A., TOURE A.T., GESSAIN A., GUEYE-NDIAYE A., N'DOUR A.N., TOURE-KANE N.C., DIA M.C., DE THE G. AND MBOUP S.

Preliminary study of Human Herpesvirus type 8 infection in antenatal clinic attendees in Dakar.

Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94, 3, 231-34

29-GESSAIN A., MAUCLERE P., BEVEREN M.V., PLEUCOULAIN S., AYOUBA A., ESSAME-OYONO J.L., MARTIN P.M.V., AND DE THE G.

Human Herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, central Africa.

J. Nat. Cancer 1999 ; 189-192.

30-GESSAIN, A., BRIERE J., ANGELIN-DUCLOS C., VALEUSI F., MERLE BERAL H., DAVI F., NICOLA M.A., SUDAKA A., FOUCHARD N., GABARRE J., TROUSSARD X., DULMENT E., AUDOUIN J., DIEBOLD J., AND THE G.

Human Herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma herpesvirus) and malignant lymphoproliferations in France : a molecular study of 250 cases including two AIDS-associated body cavity based Lymphomas.

Leukemia 1997 ; 11 :266-72.

31-GRANDADAM M., DUPIN N., CALVEZ V., GORIN I., BLUM L., KERNBAUM S., SICARD D., BUISSON Y., AGUT H., ESCANDE JP., HURAUX JM.

Exacerbations of clinical symptoms in human immunodeficiency virus type-1 infected patients with multicentric Castleman's disease are associated with a high increase in Kaposi's sarcoma Herpesvirus DNA load in peripheral blood mononuclear cells.

J. Infect. Dis 1997 ; 175 (5) :1198-01.

32-GREENBLATT RM.

Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8.

Infect. Dis. Clin. North Am. 1998 ;12 (1) :63-82.

33- HONG A., LEE. CS

The emerging role of the HHV8 in human neoplasia

Pathology. 2001 ; 33 (4) : 461 –8

34-IRENE E. WHITE AND CAMPBELL T.B.

Quantitation of cell-free and Cell associated Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus DNA by real time PCR

Journal of Clinical Microbiology. 2001 ; 38 (5) : 1992 –1995

35-ISCOVICH U ; BOFFETTA P ; FRANCESCHI S ; AZIZIE ; SARID R.
CLASSIC KAPOSI sarcoma : epidemiology and risk factors.
Cancer. 2000, 88 (3) : 500 – 17

36-IH-JEU S., SHIAU S.Y., CHANG Y., WANG I. W.
Herpesvirus-like DNA sequence in Kaposi's sarcoma from AIDS and non-AIDS patients in Taiwan.
Lancet 1995 ;345 (8951) :722-3.

37-JENKINS FJ., HOFFMAN LJ., LIEGEY. S., DOUNGALL A.
REACTIVATION OF AND PRIMARY infection with HHV8 among solid-organ transplant recipients.
J. infect. Dis 2002 ; 185 (9) : 1238 – 43

38- JENSON HB, MCCLAIN KL, LEACH CT, DENG JH, GAO SJ.
Evaluation of human herpesvirus type 8 infection in childhood langerhans cell histiocytosis.
Am J Hematol 2000 ; **64(4)** :237-41

38-bis JUNSOO P. , TAEGUN S. , SEUNGMIN H. , DEYOUP L. ,
YOUSANG G. , JOONHO C.
The k-bZIP protein from Kaposi's sarcoma-associated herpes virus interacts with p 53 and represses its transcriptional activity
J. virol. 2000 ; 74 (24) : 11977-82

39-KASOLO F-C., MONZE M., OBEL N., ANDERSON R.A., FRENCH C., AND GOMPELS U.A.
Sequences analyses of Human herpesvirus 8 strains from both Africa Human Immunodeficiency Virus negative and positive childhood endemic Kaposi's sarcoma show a close relationship with strains identified in febrile children and high variation in the K11 glycoprotein.
J.General. Virol 1998 ;79 : 3055-65.

40-KEDES, DEAU H., GANEM, AMELI, NILOUFAR, BACCHETTI, PETER, GREENBLATT, RUTH.
The prevalence of serum antibody to Human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma associated Herpesvirus) among HIV seropositive and High risk HIV seronegative women.
JAMA 1997 ; 277 (6) : 478-81.

41-KEDES D.M., OPERSKALSKI E., BUSCH M., KOHN R., FLOOD J., AND GANEM D.

The seroepidemiology of human Herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus) : Distribution of infection in sarcoma de Kaposi risk groups and evidence for sexual transmission.

Nature Med. 1996 ;2 (8) : 918-24.

42-KELLAM P., BOSHOF C., WHITBY D., MATTHEWS S., WEISS R.A., AND TALBOT S.J.

Identification of a Major Latent Nuclear Antigen, LNA-1, in the Human Herpesvirus 8 Genome.

J. Human Virol. 1997 ;1 (1) :19-29.

43-KOELLE D.M., HUANG M.L., CHANDRAN B., VIEIRA J., PIEPKORN M., AND COREY L.

Frequent detection of Kaposi's sarcoma Associated herpesvirus (Human Herpesvirus 8) DNA in saliva of human Immunodeficiency Virus infected men : clinical and immunology correlates.

J. Infect. Dis. 1997 ;176 :94-102.

44-LACOSTE V., JUDDE J.G., BRIERE J., TUILIEZ M., GARIN B., COUPIE P., CLYTI E., VILA J.F., DELMER A., MAUCHERE P. and GESSAIN A.

Genetic variability of KHSV K1 gene according to diseases and geographical origin : a study of 50 new strains.

XXIIIrd meeting of the European tumor-Virus Group, Inst. Pasteur, Paris, France 9-12 June, 1999 ; abstract 10/65.

45-LAGUNOFF M. AND GANEM D.

The structure and coding organization of the Genomic Termini of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human Herpesvirus 8).

J. Virol 1997 ; 236 :147-54.

46-LAM LL., PAU CP., DOLLARD SC., PELLET PE., SPIRA TJ.

Highly sensitive assay for HHV8 antibodies that uses a multiple antigenic peptide derived from open reading frame K 8.1

J. Clin. Microbiol. 2002 ; 40 (2) : 325 – 9

47-LEAO JC., PORTER S. , SCULLY C.

human herpes virus and oral health care : An update.

Oral surg oral Med oral pathol oral Radiol Endod. 2000 ; 90 (6) : 694-704

48-LEE H., GUO J., LIM., CHOL J.K., DEMARIA M., ROSENZWEIG M., AND JUNG J.U.

Identification of an immunoreceptor tyrosine-based Activation Motif of K1 Transforming Protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.
Mol. Cell. Biol 18 (9) : 5219-28.

49-LEE H., VEAZEY R., WILLIAMS D., GUO J., M., NEIPEL F., FLECKEINSTEIN B., LACKNER A., DESROSIERS R.C., AND JUNG J.U. Deregulation of cell growth by the K1 gene of Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus.

Nature Med. 1998 ;4 (4) :435-40.

50-LENETTE E.T., BLACKBOWN D.J., LEVY J.A.

Antibodies to Human Herpesvirus type 8 in the general population and in the Kaposi's sarcoma patients
Lancet 1996 ;348 :858-61.

51-LIM C. , SOHN H. , GWACK Y. , CHOE J.

Latency-associated nuclear antigen of HHV8 binds ATF4/CREB 2 and inhibits its transcriptional activation activity
J.gen.Virol.2000 ; 81(11) : 2645-52

51bis-LISITSYN NIK., LISITSYN NAT., WILGLER M.

Cloning the difference between two complex genomes.
Science 1993; 259 (5097):946-51

52-LUPPI M. , BAROZZI P. , SCHULZ TF. , TROVATOR R. , DONELLI A. , NARNI F. , SHELDON J. , MARASCAR. , TORELLI G.

Nonmalignant disease associated with HHV8 reactivation in patients who have undergone autologous peripheral blood stem cell transplantation
Blood.2000 ; 96(7) : 2355-7

53-LUPPI M. , BARROZI P. , SANTAGASTINO G. , TROVATO R. , SCHULZ TF. , MARASCA R. , BOTTALICO D. , BIGNARDI L. , TORRELLI G.

Molecular evidence of organ-related transmission of HHV8 in transplant patients.
Blood. 2000 ; 96 (9) ; 3279-81

54-MA. HJ. , SJAK- SHIE NN. , VESCIO RA. , KAMINSKY M. , MIKAIL A. , POLD M. , BEKSAC M. , BELSON D. , BERENSON JR.
HHV8 ORF 26 and ORF 65 of Myeloma multiple patients.
Clin. Cancer. Res. 2000 ; 6 (11) : 4226-33

55-MANN A., STRICKLER H.D., HANCHARD B., MANASSARAM D.M., WATERS D., ABLASHI D.V.
Age – and –sex-specific seroprevalence of human herpesvirus 8 in Jamaica.
J. Nat. Cancer Inst. 1998 ; 90 (14) : 1102-3.

56-MARTIN J.N., GANEM D.E., OSMOND D.H., PAGE-SHAFFER K.A., MACRAE D., KEDES D.H.
Sexual transmission and the natural history of Human herpesvirus 8 infection N.
Engl. J. med. 1998 ; 338 : 948-54.

57-MASINI C., ABENI DD., CATTRUZZA MS., CAPUANO M., FADDA G., CATTANI P.
Antibodies against HHV8 in subjects with non-veneral dermatological conditions.
Br.j. dermatol.2000 ; 143 (3) : 484-90

58-MAYAMA S., CUEVAS L.E., SHELDON J., OMAR H.O., SMITH D.H., OKONG P., SILVEL B., HART C.A., AND SCHULZ T.F.
Prevalence and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (Human Herpesvirus 8) in Ugandan children and adolescents.
J. Nat. Cancer Inst. 1998 ; 77 817-20.

59-MESRI E.A., CESARMAN E., ARVANITAKIS C., RATII S., MOORE M.A.S., POSNETT D.N., KNOWLES D.M., AND ASCHA.S.
Human Herpesvirus-8 / Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a new transmissible virus that infects B cells.
J.Med. 1996 ; 183 :2385-90.

60-MILLER G., RIGSBY M.O., LEE H., GROGAN E., REU S., CRAIG M., LEVY J.A., SHOU J.G., CHANG Y., MOORE P.
Antibodies to butyrate-inducible antigens of Kaposi's sacroma-Associated Herpesvirus in Patients with HIV –1 Infection.
N. Engl. J. Med. 1996 ; 334 (20) : 1292-7.

61-MILLER M.J.
Viral taxonomy
Clin. Infect. Dis. 1995 ; 21 : 279-80.

62-MOORE P.S., GAO S.J., DOMINGUEZ G., CESARMANT E., LUNGU O., KNOWLES D.M., GARBER R., PELLETT P.E., MC GEOCH D.J., AND CHANGY.

Primary characterization of a Herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma.

J. Virol. 1996 ; 70 (1) :549-58.

63-NEIPEL FRANK, ALBRECHT J-C AND FLECKEUSTEIN B.

Human Herpesvirus 8 the first Human Rhadinovirus.

J. Nat. Cancer Inst. 1998;23:73-7

64-NEIPEL, ALBERCHT J-C AND FLECKEUSTEIN B.

Cell-homologous Genes in the Kaposi's sarcoma- Associated Rhadinovirus Human Herpesvirus 8 Determinants of its pathogenicity.

J. Virol 1997 ;71 :4187-92.

65- NIANG A.

La maladie de kaposi à Dakar.

Thèse Med. Dakar 1997 ;42.

66-NICHOLAS I., ZONG J.C., ALCENDOR D.J., CINGO D.M., POOLE L.J., SARISKY R.T., CHIOU C.J., ZHANG X. , WAN X., GUO H.G., REITZ M.S., HAYWARD G.S.

Novel organizational features, captured cellular genes, and strain variability within the genome of KSHV/HHV8.

J. Nat. Cancer Inst. 1998 ;23 :79-88.

67-NUNEZ M., MACHUCA A., SORIANO V., PODZAMOZER D., GONZALEZ-LAHOZ J.

Clearance of HHV8 viraemia in HIV-1-positive patients with Kaposi's sarcoma treated with liposomal doxorubicin

AIDS . 2000 ; 14 (8) : 913-9

68-OKSENHENDLER E., CARCELAIN G., AOKI Y., BOULANGER E., AGBALIKA F.

High level of HHV8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemans disease in HIV-infected patients

Blood. 2000 ; 96 (6) 2069-73

69-OLSEN SJ ; CHANG Y, MOORE PS ; BIGGAR RJ ; MELBYE M.

Kaposi's sarcoma associated herpes Virus seroprevalence with age in a highly Kaposi's sarcoma endemic region, Zambia in 1985.

AIDS 1998 ; 12 (14) : 1921 – 5

70-PARISI SG., SARMATI L., PAPPAGALLO M., MAZZI R., CAROLO G. , FARCHI F. , NICASTRI E., CONCIA E., REZZA G., ANDREANI M ;

Prevalence trend and correlates of HHV8 infection in HIV infected patients

J.Acquir-Immune Defic Syndr 2002 ; 29 (3) : 295- 9

71-PARRAVICINI C., POLI F., BESTETTI G., LAURI E., SIRCHIA C., BERTI E., PIAZZA M., SCALAMOGNA C., MORONI M., GALLI M. and CORBELLINO M.

Risk of Kaposi's sarcoma development in renal transplant patients from Northern Italy.

XXIIIrd meeting of the European Tumor Virus Group, Inst. Pasteur, Paris, France 9-12 June, 1999 ; abstract 10/64.

72-PAUK J. , HUANG ML ; BRODIE SJ. , WALD A. , KOELLE DM. , SCHAKER T. , CELUM C. , SELKES. , COREY L.

Mucosal Shedding of HHV8 in Men.

N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 (19) : 1369-77

73-PETERMAN T.A., JAFFE H.W. AND BERAL V.

Epidemiologic clues to the etiology of Kaposi's sarcoma.

AIDS 1993. 7 : 605-11.

74-REANE R., LAGUNOFF M., ZHONG W., AND GANEM D.

The size and conformation of Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) DNA in infected cells and virions.

J. Virol. 1996 ;70 (11) :8151-4.

75-RENNE R., ZHONG W., HERNDIER B., MCGRATH M., ABBEY N., KEDES D., AND DON GANEM.

Lytic Growth of Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) in culture.

Nature Med. 1996 ;2(3) :342-6.

76-RENWICK N ;WEVERLING GJ ; HALABY T ; PORTEGIES P ; BAKKER M ; SCHUL TF ; GANDSMIT J.

Kaposi's sarcoma and HHV8 infection do not protect HIV-1 infected homosexual men from AIDS dement Complex.

AIDS. 2000 ; 15 (16) : 2165 – 9.

77-RUSSO J.R., BOHENZKY R.A., CHIEN M.C., CHEN J., YAN M., MADDALLNA D., PANY J.P., PERUZZI D., EDELMA I., CHANG Y., AND MOORE P.

Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma associated Herpesvirus (HHV8)
Proc. Natl. Acad. Sci. 1996 ;93 :4862 –7.

78-SAINT PAUL KS. , KO-KEUNG NG. , CHEUNG LK. , AUGUSTINE F.
HHV8, un nouveau membre du genre rhadinovirus dans la sous-famille des
gamma herpes virinae.

J. clin microbiol. 2000 ; 38 (7)

79-SANTARELLI R., ANGELONI A., FARINA A., GONELA R., GENTILE G., MARTINO P., PETRUCCI M.T., MANDELLI F., FRATI L., FAGGIONI A.

Lack of serologic association between Human Herpesvirus-8 infection and
Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies of undermined significance.
J. Nat Cancer Inst. 1998 ;90 (10.) :781-2.

80-SCHALLING M., EKMAU M., KAAYA E.E., LINDE A., AND BIBERFELD P.

A role for a new Herpesvirus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma.
Nature Med. 1995 ;1 (7) :707-8.

81-SCHULZ T.F., AND MOORE P.S.

Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus a new human tumor virus, but now ?
Microbiol. 1999 ;7 (5) :196-200.

82-SCHULZ T.F., COOK P.M., GLEEN M., RAINBOW L., WHITBY D., CALABO M.L., LUPPI M., KAKOALA D. and DAVIDSON A.

Variability of KHSV/HHV8 in different genomic regions in Europe and Africa.
XXIIIrd meeting of the European Tumor Virus Group, Inst. Pasteur, Paris,
France 9-12 June, 1999 ; abstract 9/61.

83-SERRAINO Δ ; TOMO L ; ANDREONI M ; BUTTO S ; TCHANGMENA O ; SALMATO L ; MONINI P ; FLANCESCHI S ; EUSOLI B ; REZZA G.

A seroprevalence study of HHV8 in eastern and Central Africa and in the
Mediterranean area

Eur.J. epidemiol. 2001 ; 17 (9) : 871 – 6

84-SIMPSON G.R., SCHULZ T.F., WHITBY D., COOD P.M., BOSHOF C., RAINBOW L., HOWARD M.R., GAO S-J., BOHEUZKY R.A., SIMMONDO P., WELLER I.V.D., WEISS R.A., MOORE P.S.

Prevalence of Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen.

Lancet 196 ;349 :1133-38.

85-SITAS F., CARRARA H., BERAL V., NEROTON R., REEVES G., BULL D., NORMAN R.P., BOURBOULIA D., WHITBY D., BOSHOF C., AND WEISS R.

Antibodies against Human herpesvirus 8 in Black south Africa patients with cancer.

N. Engl. J. Med. 1999 :340 (24) :1863-71.

86-SITAS F ; NEWTON R

Kaposi's sarcoma in South Africa

J. Nat. Cancer.inst.Monogr 2001 ; (28) : 1 – 4

87-SMITH M.S., BLOOMER C., HORVAT R., GOLDSTEIN E., CASPARIAU JM., CHANDRAN B.

Detection of Human Herpesvirus 8 DNA in Kaposi's sarcoma lesions and peripheral blood of human immunodeficiency virus-positive patients and correlation with serologic

J. Infect. Dis. 1997 Jul. ;176 (1) : 84-93.

88-TARTE K ., BERNARD K.

Le Myelome Multiple : un nouveau cancer induit par un virus ?

Med/Science 1998 ;14 :736-41.

89-TEDESHI R. , CAGGIARI L. , SILINS I. , KALLINGS I. , ANDERSSON-ELLSTROM. A. , DE PAOLI P. , DILLNER J.

Seropositivity to HHV8 in relation to sexual history and risk of sexually transmitted infections among women.

Int j. cancer.2000 ; 87 (2)

90-THODA S., MURAKAMI N., NARA N

HHV8 DNA in HIV-negative Japanese patients with multiple centric Castleman's disease and related diseases

Int. J. mol. Med. 2001 ; 8(5) : 549- 51

91-TREURNICHT FK., ENGEL BRECHT S ;, TAYLOR MB., SCHEIDER JW., VANREN'SBURG EJ.

HHV8 subtypes in South Africa : identification of a case suggesting a novel B variant

J.med Virol. 2002 ; 66 (2) : 235- 40

92-TROVATO R., LUPPI M., BAROZZI P., DA PRATO L. MAIORANA A., LICO S., MARASCA R., TORRICELLI P., TONELLI G., AND CECCHERINI- NELLI L.

Cellular localization of Human Herpesvirus 8 in Non neoplastic lymphadenopathies and chronic interstitial Pneumonitis by in situ polymerase chain reaction studies.

J. Human. Virol. 1999 ;2 (1) :38-44.

93-WERNIG F., LANG M.E., ROTH B., FIORELLY V., SEPP N., ENSOLI B. AND SCHWARZ S.

Pregnancy urine-hCG preparations for treatment of AIDS – Kaposi's sarcoma XXIIIrd meeting of the European Tumor Virus Group, Inst. Pasteur, Paris, Paris, France 9-12 June, 1999 ; abstract 10/66.

94-WHITBY D., SMITH N.A., MATTHEWS S., O'SHEAS S., SABIN C.A., KULASEGARAM R., BOSHOF C., WEISS R.A, RUITER A. DE, AND BEST J.M.

Human Herpesvirus 8 : seroepidemiology among women and detection in the J. Infect. Dis. 1999 ;179 :234-6.

95-WHITBY D., LYPPI M., BAROZZI P., BROSHOFF C., WEISS R.A., TORELLI G.

Human Herpesvirus 8 : seroprevalence in Blood Donors and lymphoma Patients from different regions of Italy.

J. Nat. Cancer Inst. 1998 ; 90 (5) : 396-7.

96-WHITBY D., HOWARD M.R., TENTANT-FLOWERS M., BRINK N.S., COPAS A., BOSHOF C., HATZIOANNOUNT T., SUGGETT 103-F.E.A., ALDAM D.M., DENTON A.S., MILLIER R.F., WELLER I.V.D., WEISS R.A., TEDDER R.S., SHULZ T.F.

Detection of Kaposi sarcoma associated Herpesvirus in peripheral blood of HIV infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma.

Lancet 1995 ; 346 :799-02.

97-WU L. ; LO P., YU X., STOOPS JK., FORGHANI B., ZHOU ZH.

Three dimensional structure of HHV8 capsid

J. virol. 2000 ; 74 (20) : 9646-54

98-YARCHOAM R.

Therapy for Kaposi's sarcoma : recent advances and experimental approaches.
J. AIDS 1999 ;2166-73.

99-YOUSANG G. , HYEWON B. , SEUNGMIN H. , CHUNCHUN L. , JOONHO C.

CreB- Binding protein and histone deacetylase regulate the transcriptional activity of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus open reading frame 50.
J. virol. 2001 ; 75 (4) : 1909-17

100-ZAGO A. , BOURBOULIA D. , VIANA MC. , COLLANDRE H. , DIETZE R. , BOSHOF C. , KELLER R.

Seroprevalence of HHV8 and its association with sarcoma Kaposi in Brasil.
Sex.transm.dis. 2000 ; 27 (8) : 468-72.

101-ZHONG W., WANG H., HERNDIER B., AND GANEM D.

Restricted expression of Kaposi sarcoma associated herpesvirus (human Herpesvirus 8) genes in Kaposi sarcoma.
Proc. Natl. Acad. Sci. 1996 ; 93 :6641-6.

102-ZHONGHNA YI.,

Quantitative analysis of HHV8 and expression of its genes in patients with multiple myeloma.
Xue Zhai. 2001 ; 81/20) : 1230 – 3

103-ZONG J.C., CINGO D.M., ALCENDOR D.J., WAN X., NICOLAS J., BROWING P.J., RADY P.L., TYRING S.K., ORENSTEIN J.M., RABKIN C.S., SUI-J., POWELL K.F., CROXSON M., FOREMAN K.E., NICKOLOFF B.J., ALKAN S., AND HAYWARD G.S.

High-level variability in the ORF-K1 Membrane Protein Gene at the left end of the Kaposi's sarcoma-associated variants or Clades in different Human population.
J. Virol. 1999 ;73 (5) :4156-70.

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	22
RAPPELS SUR LE HUMAN HERPESVIRUS TYPE 8	23
1-DECOUVERTE	23
2-CLASSIFICATION	25
2-1- Classification selon leurs propriétés biologiques [61]	25
2-1-1- Sous-famille des α <i>Herpesvirinae</i>	25
2-1-2-Sous-famille des β <i>Herpesvirinae</i>	26
2-1-3-Sous famille des γ <i>Herpesvirinae</i>	27
2-2-Classification selon la structure de leur génome	27
3-STRUCTURE	28
3-1-Caractères morphologiques [19]	28
3-2-Composition chimique	29
3-3-Caractères du virus	29
4-MULTIPLICATION DU VIRUS	34
4.2. Multiplication « in vivo »	35
5-PHYSIOPATHOLOGIE	36
6-EPIDEMIOLOGIE	39
6-1-Transmission	39
6-1-1-Voie sexuelle	39
6-1-2-La transmission horizontale	40
6-1-3- La salive	40
6-1-4- Transmission iatrogène	41
6-2-Facteurs de dissémination du virus	42
6-3- Répartition géographique	42
7- PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION AU VIRUS HERPETIQUE DE TYPE 8 (HHV8)	24
7-1- Le Sarcome de Kaposi	44
7-1-1-La forme classique ou « Européenne »	48
7-1-2-La forme endémique ou « africaine »	48
7-1-3- La forme liée à l'immunodépression iatrogène	49
7-1-4-La forme liée à l'infection à VIH	50
5-2-Myélome multiple	51
7-3-Maladie de Castleman	53
7-4-Les Lymphomes diffus des séreuses	53
8- DIAGNOSTIC DE L'INFECTION AU VIRUS HERPETIQUE HUMAIN TYPE 8	55
8-1-Diagnostic direct	55
8-1-1-Prélèvement	55
8-1-2-La Culture	55
8-1-3-L'amplification génique ou <i>Polymerase Chain Reaction</i>	56
8-2-Diagnostic indirect	56
8-3-Interprétation des résultats	57

9- TRAITEMENT DE L'INFECTION AU HERPES VIRUS HUMAIN TYPE 8 (HHV8).....	57
SEROPREVALENCE DE L'INFECTION A HHV8 CHEZ LES ENFANTS	60
Cadre d'étude	61
1 - Présentation de l'hôpital A. LE DANTEC	62
2 - Le laboratoire de Bactériologie-Virologie	62
2 – 1- L'accueil	65
2 – 2 L'unité de Bactériologie	65
2 – 3 La salle de stérilisation	66
2 – 4 L'unité d'Immunologie-Sérologie	66
POPULATION D'ETUDE, MATERIEL ET METHODES.....	67
1-POPULATION D'ETUDE	68
1-1 Prélèvement.....	68
2- Matériel et réactifs	70
2-1- Matériel	70
3-Méthodes.....	71
3-1 Sérologie HHV8.....	71
3-1-1- Principe du test.....	72
3-1-3- Interprétation des résultats	74
2-2- Exploitation des résultats.....	74
RESULTATS	75
1-POPULATION D'ETUDE	76
1-1-Répartition de la population d'étude selon l'origine du prélèvement.	76
1-2-Répartition de la population d'étude selon l'âge.	77
1-3- Répartition de la population d'étude selon origine.....	78
hospitalière et âge	78
1-4-Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	79
1-5- Répartition de la population d'étude selon l'hospitalisation.....	80
1-6- Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence	81
1-7- Répartition de la population d'étude selon le lieu de résidence à Dakar	82
1-8- Répartition de la population d'étude selon la profession du père....	83
1-9- Répartition de la population d'étude selon la profession de la mère .	85
1-10-Répartition de la population d'étude selon le diagnostic.....	87
2-RESULTATS DE LA SEROLOGIE.....	89
2-1 Séroprévalence globale du HHV8	89
2-2- Séroprévalence selon le sexe	90
2-3-Séroprévalence en fonction de l'âge	90
2-4 Séroprévalence du HHV8 selon le lieu de résidence	93
2-5- Séroprévalence du HHV8 selon la profession	94
2-5-1- Séroprévalence du HHV8 selon la profession du père	94
2-5-2- Séroprévalence du HHV8 selon la profession de la mère	94

2-6- Séroprévalence du HHV8 et diagnostic.....	94
2-7 Séroprévalence du HHV8 et hospitalisation	95
2-8 Autres paramètres biologiques.....	95
DISCUSSION	96
CONCLUSION.....	100