



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 097

LE SARCOMME DE KAPOSI ASSOCIÉ AU SIDA.

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur Yasser HAJJI

Né le 15 Novembre 1997 à Tanger

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : sarcome de Kaposi, VIH/SIDA, HHV-8, traitement antirétroviral

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama Chadli

Professeur de Microbiologie

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Enseignant militaire

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[FMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)
Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)

*Enseignant militaire

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MOHSINE Raouf

Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBAH Farid

Pr. SEFIANI Yasser

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad.**

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*

Pr. AMRI Rachida

Pr. AOURLARH Aziz*

Meknès

Pr. BAMOU Youssef*

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Pr. BENZEKRI Laila

Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Pr. BERNOUSSI Zakiya

Pr. CHOHO Abdelkrim*

Pr. CHKIRATE Bouchra

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RAISS Mohamed

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie **Dir. HMI Moulaya Ismail-**

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Pédiatrie

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Générale **Dir. de l' ERPPLM**

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre*

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLOGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <u>Directrice du Méd. Phar.</u>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire

*Enseignant militaire

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

*Enseignant militaire

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (mise en disponibilité)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie

*Enseignant militaire

Pr. BOUATTAR Tarik
 Pr. BOUFETTAL Monsef
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique

*Enseignant militaire

Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES

Je dédie ce travail :

A Allah le plus grand et le tout puissant :

Qui m'a guidé pendant tout mon parcours, qui m'a fait part de sa grâce et qui m'a béni dans la vie avec la santé, la prospérité et la famille. Louanges pour votre miséricorde et clémence, et paix et salut sur son prophète Mohamed (SAW).

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصالحات

A ma raison de vivre, mes chères parents HAJJI

Abdenbi et TALIDI Mouna

- Pour tout votre amour, vos sacrifices, vos encouragements et votre bienveillance. Je remercie Allah jour et nuit qui m'a béni en me donnant des parents comme vous, vous êtes toute ma vie et je vous aime inconditionnellement. C'est grâce à vous que je suis là et c'est pour vous que je me bats tous les jours.

- Je pense à vous chaque matin quand je me lève, en ayant l'objectif d'être à la hauteur pour refléter votre éducation irréprochable. Ce travail ne vaudra jamais un atome de ce que vous avez fait pour moi, mais j'espère tout de même que vous êtes fière de moi.

A mon modèle dans la vie, ma sublime sœur Dr.

HAJJI Lina

- Tu as été pendant toute ma vie un symbole d'excellence, d'assiduité, de valeur et de générosité. Tu es ma sœur et mon sang par chance mais ma meilleure amie par choix. Tu as été là pour moi dans mes moments de faiblesse, tu as été ma lueur d'espoir qui a illuminé mes jours les plus sombres, et j'en suis absolument reconnaissant. Ce travail ne pourra jamais te remercier assez, je t'aime énormément.

A mon petit génie, mon frère HAJJI Youssef

*- Ta maturité, ton intelligence et ton sens de l'humour ne
cesserons jamais de m'impressionner. Je suis tellement fier de
toi et de la personne que tu deviens, toutes nos petites
chamailles, nos voyages de familles et nos souvenirs ensemble
ont accentué ce lien de fraternité. Ton avenir est aussi grand
que ton cœur, j'espère que tu es satisfait de ton grand frère.*

*A ma fierté, tous les membres de la famille TALIDI et
HAJJI : Mes grands-mères Belcaïd Fatima et El-
Kehil Zohra, mes oncles Khalid et Mohamed Talidi et
Mohammed et Khalid Hajji, ma tante Loubna Talidi*

...

*- Je tiens à exprimer ma plus sincère gratitude à tous les
membres de ma famille pour leur amour et leur soutien
permanents tout au long de mon parcours. Leurs
encouragements et leur foi en moi ont été une source
constante de motivation, et je n'aurais pas pu mener à bien ce
travail sans leurs efforts incessants pour m'aider à chaque
étape du processus. Leur sacrifice et leur dévouement à ma
réussite ont été une véritable source d'inspiration, et je suis
honorée de les avoir comme famille. Je me souviendrai
toujours de cette expérience avec de bons souvenirs et une
profonde reconnaissance pour leur amour et leur soutien. Que
le bon Dieu vous garde précieusement pour moi.*

*A mes confrères et mes frères, Dr. Ammari Moataz,
Dr. Anouk Naoufal, Dr. El Hadri Mohamed Yassine,
Dr. Handaoui Farouk, Dr. Kanboui Marouane et Dr.
MEGANE Omar*

*- Quelle chance d'avoir des amis comme vous entant que
collègues dans ce métier formidable. Tous nos moments passés
ensembles, nos repas tristes mais délicieux, nos matchs de
football, nos voyages et nos nuits de décalages ont rendu ce
parcours en médecine une promenade grâce à votre force,
soutient et encouragement. Vous êtes une partie cruciale de
mon parcours et je n'aurai jamais pu arriver à ce stade là sans
vous. Vous êtes ma deuxième famille, and the « wind of
change » will continue to carry us. Merci pour tout !*

*Jamais deux sans trois, à mes frères Ragala Reda et
Abdelouahed Soodi*

*Plus qu'une amitié, mais un lien de fraternité qui nous lie. Je
vous dédie ce travail qui symbolise une décennie
d'encouragement, d'amitié, de partage. Je suis extrêmement
reconnaisant de vous avoir connu, tous les moments qu'on a
partagé ensemble m'ont rendu l'homme que je suis
aujourd'hui. Je vous souhaite tout le bonheur du monde, je
suis fier de vous. Je vous ai dans mon cœur pour toujours,
our friendship and legacy will live on forever !*

A ma page Instagram préférée, Recette chirurgicale de

*Dr. Aragon Imane : le sang de la veine de l'artère rénale,
merci pour tout le soutien et le juice pendant ces années, notre
amitié est tellement précieuse pour moi. Tu as été une
découverte magnifique pendant ce parcours et j'espère que ce
travail aura un impact sur le tien. Et **Dr. Raddi Nada**, merci à
toi également pour ta complicité, ta gentillesse et ta joie de
vivre. Je vous souhaite toutes les deux plein de succès et de
réussite, merci pour tous nos moments passés ensemble.*

A tous mes autres camarades

- **Dr. Hannou Ikram** : qui a toujours été là pour moi, et qui est une grande source d'inspiration. Ton énergie et aura m'a toujours apporté un sentiment de sérénité et de confiance. Merci d'être à mes côtés, je te promets que je serai toujours auprès des tiens.

- **A mon trio de garde préféré, Dr. Mguil Yassine, Dr. El Omri Hiba et Dr. Qaddi Salma** : Les urgences avec vous avaient un gout très spécial, notre complicité et entraide ont permis de survivre ce chaos et à aider plusieurs patients. Vous êtes une équipe magnifique, ce fut un plaisir d'être parmi vous.

- **Dr. Zakari Ghita** : ma petite sœur, qui n'a jamais cessé de me soutenir et de m'encourager. J'admire énormément ton intelligence, ta patience et ton courage qui m'ont beaucoup influencé. Je suis très persuadé que tu seras un grand médecin.

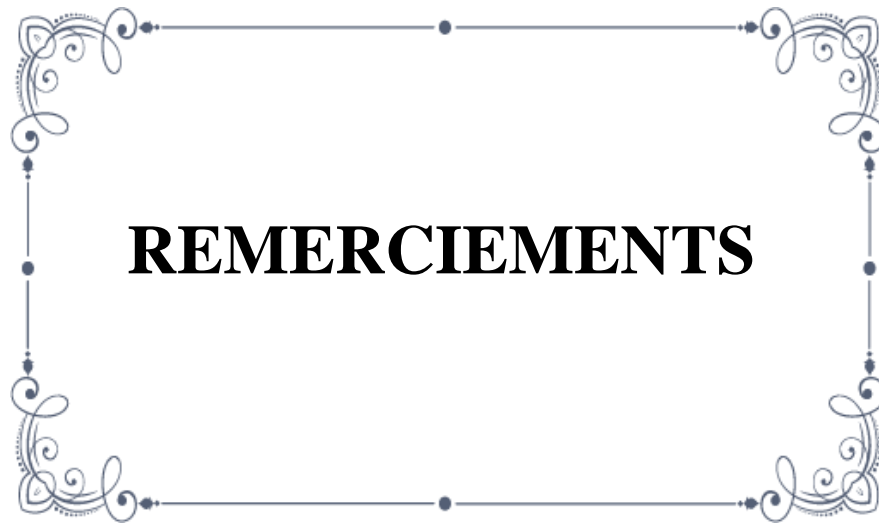
- **Dr. Bouharass Ibtissam** : ma meilleure amie d'enfance avec qui je tiens un lien très fort, des années sont passées et tu es toujours la même, ne change surtout pas. J'espère que cette amitié durera pour toute la vie.

A mes chers amis

- *Chami Jamil, Rossi Anass, Bahae Eddine Haïkal et Bakr Mhamdi*: loin des yeux mais près du cœur, vous avez été présents dès le départ et je tiens à vous remercier pour tous les moments où vous m'avez donné de la force et du courage grâce à vos paroles de motivation et d'encouragement. Plus que des amis, vous êtes le sang !

- *Mariam Ait Belhadj* : on n'a pas perdu contact malgré toutes les années et toutes les distances, preuve notre amitié est réelle. Notre groupe d'amis aura toujours une place spéciale dans mon cœur.

- *Et finalement à El Bouyahyaoui Salma* : pour toute ton énergie positive, ton soutien inconditionnel et tes encouragements tout au long de ces années, je tiens à te remercier du fond du cœur. Tu m'as beaucoup inspiré pour devenir meilleur et pour continuer à me battre. Tu es un énorme support system. J'ai eu la chance de croiser ton chemin, merci d'être aussi rayonnante !



REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse, monsieur le professeur
Gaouzi Ahmed, professeur de pédiatrie au CHU Ibn Sina de
Rabat*

*- Je suis honoré de vous avoir comme président et je suis
éternellement reconnaissant à mon cher professeur pour ses
conseils et son soutien au cours de ma thèse. Ses idées, ses
encouragements et ses conseils ont été inestimables pour moi,
et je n'aurais pas pu mener à bien ce projet sans son
dévouement et sa passion pour l'enseignement. Je suis honoré
d'avoir eu l'occasion de travailler avec un professeur aussi
exceptionnel et je garderai toujours un bon souvenir de cette
expérience.*

A mon encadrant et rapporteur de thèse, monsieur le professeur Zouhdi Mimoun, professeur et chef de service du laboratoire de bactériologie du CHU Ibn Sina de Rabat

- Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à mon cher encadrant, professeur Zouhdi Mimoun pour son soutien et ses conseils indéfectibles tout au long de mon parcours de thèse.

La richesse de ses connaissances et de son expertise a contribué à façonner mes recherches et ma rédaction de thèse et je lui suis reconnaissant du temps, du savoir et de l'énergie qu'il a consacré à ma croissance en tant qu'étudiant. Ses encouragements et ses commentaires constructifs m'ont incité à viser l'excellence et je suis fier d'avoir eu l'occasion d'apprendre d'un professeur aussi estimé.

*A notre maître et membre du jury, madame la professeur
TELLAL Saida, Professeur de Biochimie à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat*

*- J'aimerais prendre un moment pour exprimer ma plus sincère
gratitude à ma professeur pour son rôle dans ma thèse, et
j'aimerais la remercier d'avoir acceptée d'être un membre de
mon jury. Son expertise, ses encouragements et sa patience ont
été essentiels à ma croissance et à mon développement en tant
qu'étudiant, et je suis fier d'avoir eu l'occasion d'apprendre
d'une professeur aussi dévouée et compétente. Ses conseils et
son soutien ont été marquants pour moi et je lui suis
reconnaissant du temps et des efforts qu'elle a consacré à ma
réussite.*

*A notre maître et membre du jury, madame la professeur
CHADLI Mariama, Médecin Officier Féminin Hors Classe,
Spécialiste du Val de Grâce et Professeur de Microbiologie à
l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed 5 de Rabat*

*- Je suis extrêmement flatté et honoré de vous avoir entant
que jury et je suis profondément reconnaissant à ma
professeur pour son soutien et ses conseils tout au long de ma
thèse. Sa passion pour l'enseignement et son dévouement
envers leurs étudiants ont été une source constante
d'inspiration, et je suis fier d'avoir eu l'occasion d'apprendre
d'une professeur aussi exceptionnelle . Ses commentaires
constructifs et ses encouragements ont été essentiels pour
façonner mes recherches, et je lui suis reconnaissant du temps
et de l'énergie qu'elle a consacrée à ma réussite. Je me
souviendrai toujours de ses contributions et les apprécierai.*

Liste des abréviations :

- **ABV** : Adriamycine, bléomycine et vincristine
- **Ac** : Anticorps
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ADP** : Adénopathies
- **Ag** : Antigène
- **ANRS-CO4 FHDH** : cohorte hospitalière française multicentrique de personnes vivant avec le VIH
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ARV** : Traitement antirétroviral
- **BV** : Bléomycine et vincristine
- **cART** : Traitement antirétroviral combiné
- **CDC** : Centre for Disease Control and Prevention
- **CHU** : Centre Hospitalier Medicales
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **DLP** : Doxorubicine liposomale pégylée
- **ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **HHV-8** : Herpèsvirus humain type 8
- **HSH** : **Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes**
- **IF** : Inhibiteurs de fusion

- **IFN α** : Interféron alpha
- **Ig** : Immunoglobuline
- **INSTI** : Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase
- **INNTI** : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- **INTI** : Inhibiteurs nucléosidiques/ nucléotidiques de la transcriptase inverse
- **IP** : Inhibiteurs de protéase
- **IST** : Infection sexuellement transmissible
- **KS** : Sarcome de Kaposi
- **KSVH** : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus
- **NASBA** : Nucleic acid sequence based amplification
- **MMP** : Métalloprotéinases matricielles
- **ORF** : Open reading frames
- **PBMC** : Peripheral blood mononuclear cell
- **PCR** : Polymerase chain reaction
- **PDGF** : Facteur de croissance dérivé des plaquettes
- **PDGF-R** : Récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes
- **PrEP** : Prophylaxie pré-exposition
- **PSK** : Pseudo-Kaposi
- **RNAP II** : ARN polymérase II
- **RT** : Retrotranscriptase

- **SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise
- **SIRI** : Syndrome inflammatoire de reconstitution immune
- **SMG** : Splénomégalie
- **Tat** : Trans-Activator of Transcription
- **TDR** : Tests de détection rapide
- **VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- **VIH** : Virus d'immunodéficience humaine

Liste des tableaux :

Tableau I : Système de stadification de l'infection par le VIH selon les CDC	20
Tableau II : Corrélation immuno-clinique dans l'infection par le VIH/SIDA selon les CDC .	21
Tableau III : Système de stadification de l'infection par le VIH/SIDA selon l'OMS	22
Tableau IV : Les protéines virales détectables par Western-Blot et leurs natures	26
Tableau V : Bilan initial clinico-biologique recommandé chez un sujet infecté par le VIH .	32
Tableau VI :Les différentes familles des antirétroviraux approuvés par la FDA	36
Tableau VII : Les différents régimes antirétroviraux combinés en trithérapie	37
Tableau VIII : Les différentes formes du sarcome de Kaposi et leurs caractéristiques	42
Tableau IX : Caractéristiques générales du HHV-8.....	49
Tableau X : Le système de stadification du sarcome de Kaposi associé au SIDA du "AIDS Clinical Trials Group"	68

LISTES DES FIGURES :

Figure 1 : Chronologie et histoire du SIDA	3
Figure 2 : Prévalence globale de l'infection par le VIH selon l'OMS	5
Figure 3 : Prévalence de l'infection par le VIH en Afrique en 2021	6
Figure 4 : Distribution des cas de VIH/SIDA par région au Maroc.....	8
Figure 5 : Classification des sous-familles des rétrovirus.....	9
Figure 6 : Groupes et sous-types des VIH.....	10
Figure 7 : Structure du VIH	11
Figure 8 : Cycle de réplication du VIH depuis l'entrée du virus dans la cellule jusqu'à la formation et la libération de nouveaux virus.....	14
Figure 9 : Les modes de transmission du VIH.....	16
Figure 10 : Evolution naturelle clinico-biologique d'un patient infecté et non traité par le VIH	19
Figure 11 : Séquences d'apparition des marqueurs biologiques au cours de l'infection par le VIH en fonction du temps	23
Figure 12 : Bandelette de nitrocellulose permettant de mettre en évidence différentes protéines virales	26
Figure 13 : Algorithme de diagnostic de l'infection par le VIH proposé par l'OMS chez les populations à faible prévalence (< 5%).....	29
Figure 14 : Algorithme de diagnostic de l'infection par le VIH proposé par l'OMS chez les populations à haute prévalence ($\geq 5\%$)	30
Figure 15 : Sites d'action des antirétroviraux	35
Figure 16 : Taux d'incidence du sarcome de Kaposi en 2020.....	45
Figure 17 : Schéma qui représente le génome viral du HHV-8	48
Figure 18 : Schéma représentatif de la création de l'environnement inflammatoire-angiogénique	52
Figure 19 : Lésion du sarcome de Kaposi présentant des caractéristiques similaires à celles du granulome pyogénique, incluant une gouttière périphérique et une surface brillante et friable.	55

Figure 20 : Lésion typique du sarcome de Kaposi du pied et de la jambe inférieure, avec tendance à saigner après un traumatisme mineur.....	55
Figure 21 : Œdème caractéristique du membre inférieur chez un patient atteint d'un sarcome de Kaposi précoce. De petites plaques sont visibles dans la zone œdémateuse.....	56
Figure 22 : Le patient présente des lésions limitées à un seul doigt, l'aspect suggérant un possible tophus goutteux.	57
Figure 23 : Les plaques violettes du sarcome de Kaposi précoce mais disséminé ont un large diagnostic différentiel et nécessitent une biopsie pour établir le diagnostic.	58
Figure 24 : Lésion de sarcome de Kaposi sur la jambe d'une jeune femme. La tumeur s'infiltré dans la veine, produisant un motif réticulé.	59
Figure 25 : Lymphœdème des cuisses et des organes génitaux, avec de multiples petits nodules de sarcome de Kaposi.	59
Figure 26 : Multiples petites papules du sarcome de Kaposi de la cuisse, évoquant un lymphangiome.....	59
Figure 27 : Grande lésion du sarcome de Kaposi sur le palais sans obstruction pharyngée. ...	60
Figure 28 : Enfant présentant un sarcome de Kaposi défigurant des cuisses et de la région génitale.	62
Figure 29 : Lésion histologique du sarcome de Kaposi au stade maculeux avec signe du promontoire qui est la pénétration des néovaisseaux de la tumeur.	64
Figure 30 : Lésion histologique au stade de plaque, les flèches indiquent un phénomène « d'autolumination » avec des vacuoles paranucléaires contenant des érythrocytes.	65
Figure 31 : Lésion histologique du sarcome de Kaposi au stade nodulaire montrant une composante périphérique à un grossissement plus élevé, qui rappelle un hémangiome caverneux.	65
Figure 32 : Lésions anaplasiques du sarcome de Kaposi.	66

Sommaire

Introduction :	1
Rappels VIH/SIDA :	2
I- INTRODUCTION ET HISTORIQUE :	2
II. EPIDEMIOLOGIE :	4
1. Répartition géographique de l'infection par le VIH.....	4
1.1 Situation de l'épidémie VIH/sida à l'échelle mondiale :	4
1.2 Situation en Afrique :.....	5
1.2 Situation au Maroc :	7
III. CARACTERISTIQUES DU VIRUS	8
1. Caractéristiques générales et classifications :.....	8
2. Structure du VIH :	11
3. Propriétés biologiques et physico-chimiques du virus :.....	12
4. Cycle de réplication du VIH :.....	12
IV. MODALITES DE TRANSMISSION VIH :	15
1. Transmission par voie sexuelle :	15
2. Transmission par voie sanguine :	15
3. Transmission matérno-fœtale :.....	16
V. ETUDE CLINIQUE	17
1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH :.....	17
1.1 Phase aigüe de primo-infection:.....	17
1.2 Phase asymptomatique ou phase de latence clinique :.....	17
1.3 Phase symptomatique/infections opportunistes stade SIDA :.....	18
VI. CLASSIFICATION DES STADES D'INFECTION AU VIH :	19
1. Classification des CDC (Centers for disease Control) d'Atlanta (USA) :	19
2. Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :	21
VII. METHODES DE DIAGNOSTIC DU VIH :	23
1. Diagnostic indirect ou sérologique :.....	24

1.1 Test de dépistage sérologique :	24
1.1.1 Test ELISA ou « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay »:.....	24
1.1.2 Tests de détection rapide :	24
1.2. Tests de confirmation : Western-blot ou immuno-blot :	25
2. Diagnostic direct.....	27
2.1. Détection de l'antigène p24 :	27
2.2. Détection des acides nucléiques viraux ADN/ARN :	27
2.3. Isolément du virus en culture cellulaire :	28
3. Algorithmes de diagnostic selon la prévalence de l'infection au VIH proposés par l'OMS :	28
VIII. Traitement :.....	31
1. Bilan pré thérapeutique :.....	31
2. Buts et objectifs du traitement :.....	33
3. Moyens thérapeutiques et indications :	34
IX. Prévention :.....	38
1. Prévention à l'échelle individuelle:	38
2. Prévention à l'échelle collective [72] :.....	39
3. Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :.....	40
LE SARCOMME DE KAPOSI LIE AU SIDA :.....	41
I. INTRODUCTION ET CLASSIFICATION :	41
II. Epidémiologie :.....	43
1. Incidence dans le monde :	44
2. Facteurs de risque :.....	46
3. Mortalité :	47
III. Physiopathologie :	47
1. L'infection par HHV-8 :.....	47
2. Caractéristiques du virus :	48
3. Prévalence virale :	49
4. Transmission :.....	50
5. Techniques de diagnostic :	51

6. Pouvoir oncogène du virus :	51
IV. ETUDE GLOBALE CLINIQUE, PARACLINIQUE ET HISTOLOGIQUE :	53
1. Caractéristiques cliniques du sarcome de Kaposi lié au SIDA :	53
1.1. Atteinte cutanée :	54
1.2. Atteinte de la muqueuse oro-buccale :	60
1.3 Atteinte ano-génitale :	60
1.4 Atteinte viscérale :	61
1.5. Atteinte ganglionnaire :	62
2. Formes cliniques chez l'enfant :	62
3. Biologie :	63
4. Immunologie :	63
4.1. Sérologie HHV-8 :	63
4.2. Statut ou état immunitaire :	63
5. Histologie :	64
6. Diagnostic et diagnostic différentiel :	66
V- Evolution et pronostic :	68
VI. Traitement :	69
1. Moyens thérapeutiques et indications :	69
1.1. Thérapies locales :	69
1.1.1. Traitement topique :	70
1.1.2. Chimiothérapie intra-lésionnelle :	71
1.1.3. Radiothérapie :	72
1.1.4. Autres thérapies locales :	72
1.2. Traitement systémique :	73
1.2.1. Traitement antirétroviral :	73
1.2.2. La chimiothérapie :	75
a. Les anthracyclines liposomales :	76
b. Les taxanes :	78
1.2.3. L'immunothérapie :	79
1.2.4. Thérapie moléculaire ciblée :	80

a. Le traitement anti-angiogénique :	80
b. Autres alternatives thérapeutiques :	82
2. Algorithme traitement :	83
3. SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE :	84
VII. PREVENTION :	85
Conclusion :	86
Résumé	87
Références :	90

Introduction :

- Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) constituent un problème de santé publique majeur depuis plusieurs décennies. Le virus attaque le système immunitaire, rendant les individus vulnérables à diverses infections opportunistes et à des cancers. Le sarcome de Kaposi, un cancer vasculaire, est l'un des cancers les plus fréquemment associés au VIH et au SIDA. Ce cancer, autrefois rare, est devenu plus fréquent depuis l'émergence de l'épidémie du VIH et a attiré l'attention du public lorsque les CDC l'ont classé comme maladie définissant le SIDA.

- Malgré les progrès réalisés dans le traitement du VIH et du SIDA, le sarcome de Kaposi reste un défi clinique important, en particulier dans les régions à ressources limitées où la prévalence du VIH et du SIDA est élevée. Par conséquent, la compréhension de l'association entre le VIH et le sarcome de Kaposi est cruciale pour une prise en charge efficace des patients atteints du VIH et du SIDA, notamment pour la prévention, la détection précoce et le traitement du sarcome de Kaposi.

- Cette thèse a pour but de passer en revue et d'analyser les données actuelles sur l'épidémiologie, les manifestations cliniques, la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge du sarcome de Kaposi chez les patients atteints du VIH et du SIDA.

Rappels VIH/SIDA :

I- INTRODUCTION ET HISTORIQUE : [1]

- Le **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** est un lentivirus, appartenant à la famille des Retroviridae, transmissible par le sang et d'autres liquides organiques. La réplication continue du VIH à un niveau élevé dans le corps humain entraîne la destruction, à la fois par le virus et par le système immunitaire, de la principale cellule effectrice du système immunitaire, le lymphocyte CD4. Avec le temps, le déclin des lymphocytes CD4 entraîne des infections opportunistes, qui définissent le **syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)**, notamment le **sarcome de Kaposi**.

- Le SIDA a été reconnu pour la première fois en **1981**, et le VIH a été identifié comme sa cause en **1983**. La plus ancienne infection au VIH prouvée a été trouvée dans le plasma d'un homme adulte à Kinshasa, en République démocratique du Congo, en **1959**. Le séquençage moléculaire ultérieur a indiqué que l'épidémie du VIH a probablement débuté en Afrique centrale au début du **20^{ème} siècle**, lorsque de multiples événements de transmission inter-espèces d'un lentivirus similaire ont eu lieu des primates aux humains, très probablement par le biais des pratiques de chasse.

- Les premiers traitements contre le VIH étaient limités et la plupart des patients mouraient. Cependant, plus de trois décennies d'études ont fourni une mine d'informations sur l'histoire naturelle du VIH, permettant le développement d'une **thérapie antirétrovirale** efficace. La thérapie antirétrovirale a radicalement amélioré le pronostic des patients vivant avec le VIH, ce qui signifie une espérance de vie normale ou quasi normale, en particulier lorsque le diagnostic est posé avant l'apparition de complications liées au VIH.



Figure 1 : Chronologie et histoire du SIDA [2]

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Répartition géographique de l'infection par le VIH

1.1 Situation de l'épidémie VIH/sida à l'échelle mondiale :

- Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), jusqu'en **2021**, le VIH/sida aura tué environ **40,1 millions** de personnes avec **84.2 millions** de personnes atteintes depuis le début de l'épidémie. [3,4]
- Il y a eu environ **770 000** décès dus au VIH/SIDA en **2018** [4] et **680 000** décès en **2020**. [3]
- Selon l'étude sur la charge mondiale de morbidité (Global Burden of Disease Study) en **2015**, l'incidence mondiale de l'infection par le VIH a atteint un pic en **1997**, avec **3,3 millions** de personnes atteintes par an. Cette incidence a rapidement diminué entre **1997** et **2005**, pour atteindre environ **2,6 millions** par an. [5]
- Environ **37,9 millions** de personnes vivaient avec le VIH dans le monde en **2018**, et **24,5 millions** d'entre eux recevaient un traitement antirétroviral. [4]
- L'incidence du VIH a continué de baisser, diminuant de 23 % entre **2010** et **2020**, les progrès étant dominés par les diminutions en Afrique orientale et en Afrique australe, régions où l'épidémie est la plus prédominante. [6]
- À compter de **2020**, il y a environ **1,5 million** de nouvelles infections par le VIH par an dans le monde. [7]

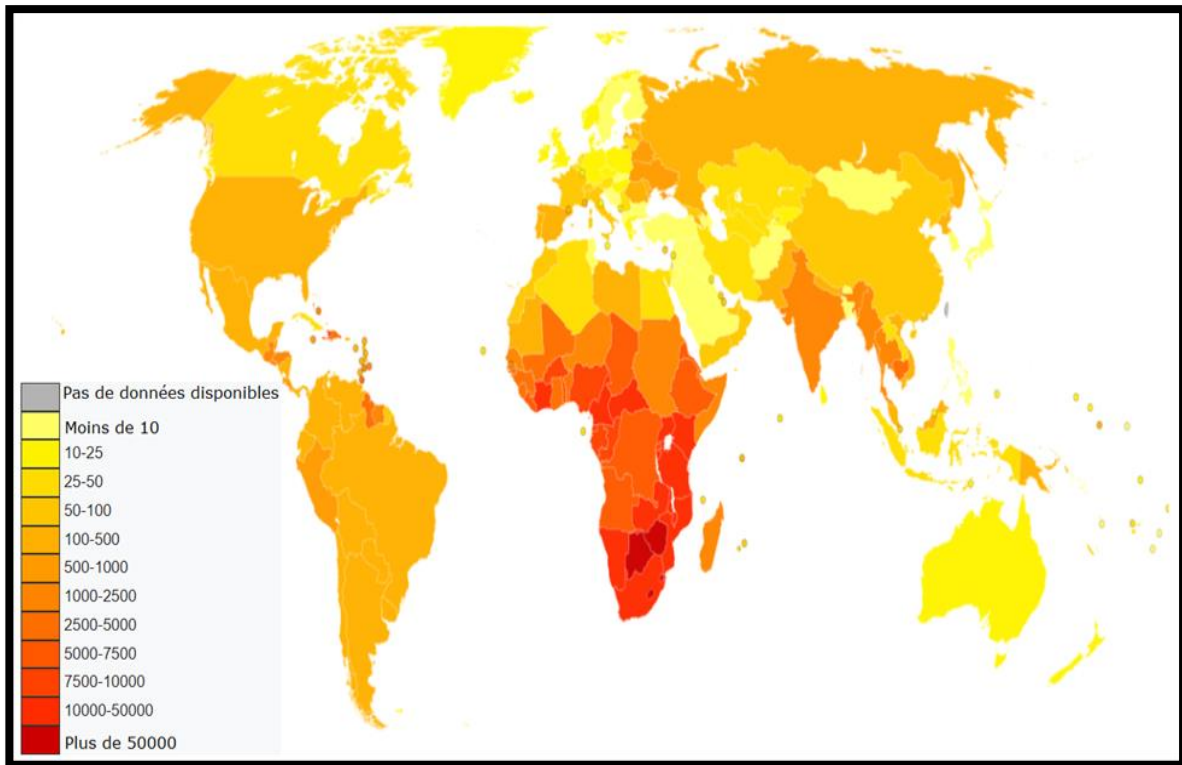


Figure 2 : Prévalence globale de l'infection par le VIH selon l'OMS [8]

1.2 Situation en Afrique :

- Le VIH/SIDA est apparu en Afrique au début du XXe siècle et constitue un problème de santé publique majeur, il est l'une des causes de décès les plus fréquents dans de nombreux pays africains. Les taux de personnes atteintes par le SIDA varient considérablement d'un pays à l'autre, mais la majorité des cas sont concentrés en Afrique australe. Bien que le continent abrite environ 15,2 % de la population mondiale, plus des deux tiers du total des personnes infectées dans le monde - soit environ **35 millions** de personnes - étaient des Africains, dont **15 millions** sont déjà morts. [9]

- À elle seule, l'Afrique orientale et australe comptait, selon les estimations, 60 % de toutes les personnes vivant avec le VIH et 70 % de tous les décès dus au SIDA en **2011**. [10]

- Le nombre de personnes séropositives en Afrique recevant un traitement antirétroviral en **2012** était plus de sept fois supérieur au nombre de personnes recevant un traitement en **2005**, près d'un million ayant été ajouté l'année précédente. [11, 12]
- Entre **2000** et **2018**, les nouvelles infections au VIH ont chuté de 37 %, et les décès liés au VIH ont diminué de 45 %, avec **13,6 millions** de vies sauvées grâce au **traitement antirétroviral** au cours de la même période.
- Les rapports indiquent que **1,1 million** de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en **2018**. [13]
- On estime à **420 000 [340 000-530 000]** le nombre de personnes décédées en Afrique de causes liées au VIH en **2021**, ce qui indique que la mortalité a chuté de près de 55 % depuis **2010**. [14]

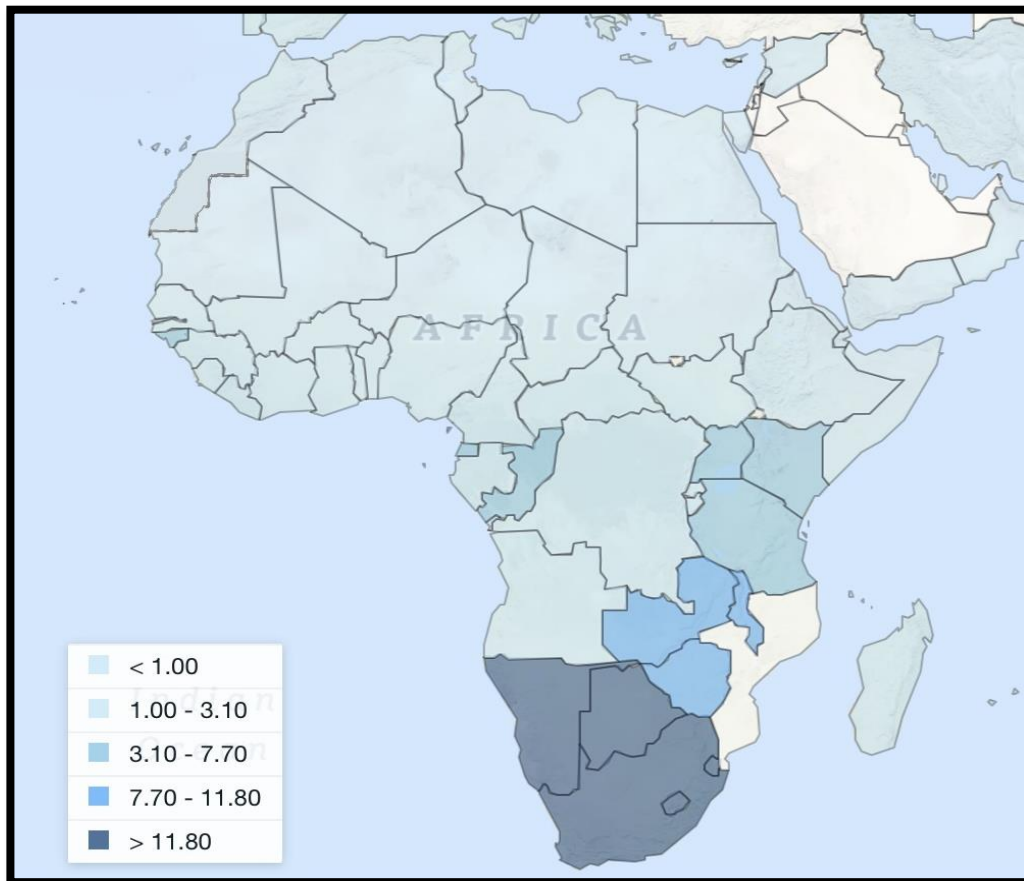


Figure 3 : Prévalence de l'infection par le VIH en Afrique en 2021 [15]

1.2 Situation au Maroc :

- En fin de l'année **2017** le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au Maroc est estimé à **20 000 personnes** dont 8000 femmes ce qui représente 40%, 1 000 cas de nouvelles infections et **700 personnes** décédées. Les sujets entre 15 ans et 44 ans représentent la tranche d'âge la plus touchée. [16]
- Depuis le début de l'épidémie en **1986** à **2017**, le nombre total déclaré de sujet atteint est de **14000 personnes**. [17]
- Dans la population générale, la prévalence est relativement faible avec 0.1%. Cette épidémie est surtout prédominante chez les populations exposées au risque d'infection telles que les professionnelles du sexe féminin (1.4%), les hommes ayant des rapports sexuelles avec des hommes (4.3%) et les toxicomanes via voie injectable (8%). [17]
- Les régions les plus touchées sont : la région de Souss-Massa (25%), la région de Marrakech-Safi (21%) et la région de Casablanca (20%) [16]

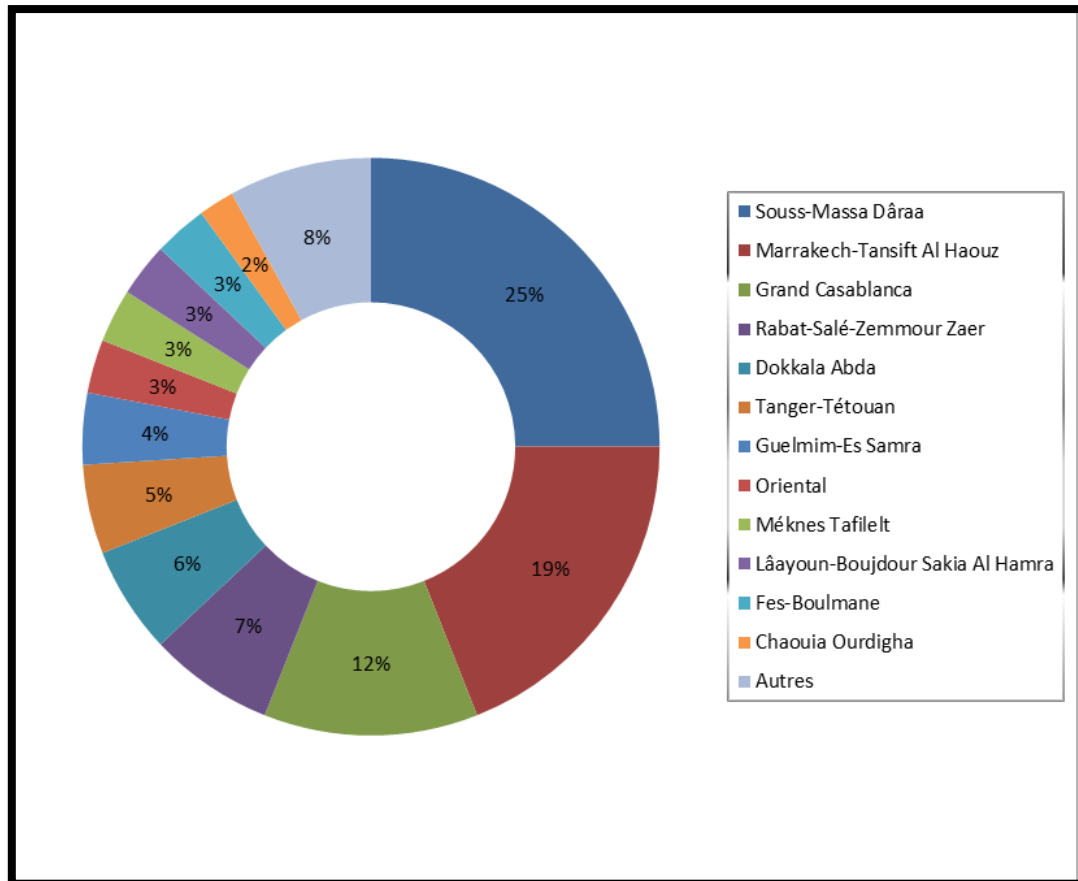


Figure 4 : Distribution des cas de VIH/SIDA par région au Maroc [18]

III. CARACTERISTIQUES DU VIRUS

1. Caractéristiques générales et classifications :

- Les **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** font partie de la famille des **Rétroviridae**, mis à part le syndrome d'immunodéficience humaine ou le SIDA, les rétrovirus sont responsables de plusieurs affections notamment des sarcomes, leucémies, lymphomes [19] ... La caractéristique principale des rétrovirus est leur capacité d'inverser le sens de l'information génétique [19], grâce à une enzyme dénommée la transcriptase inverse, cette dernière va transformer l'information génétique à ARN en un ADN simple brin puis

double brin qui va éventuellement s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte et qui va s'appeler ADN pro viral.

- Il existe trois sous familles dans la grande famille des rétrovirus [19] :

1/ **Les oncovirus** : ce sont des virus oncogènes responsables d'affections tel que les leucémies ou les sarcomes.

2/ **Les lentivirus** : sont des virus cytopathogènes, qui incluent le VIH-1 et le VIH-2, ces virus détruisent les cellules qu'elles infectent. [20]

3/ **Les spumavirus** : cette sous famille est la moins bien caractérisée, elle ne sont associée à aucune maladie.

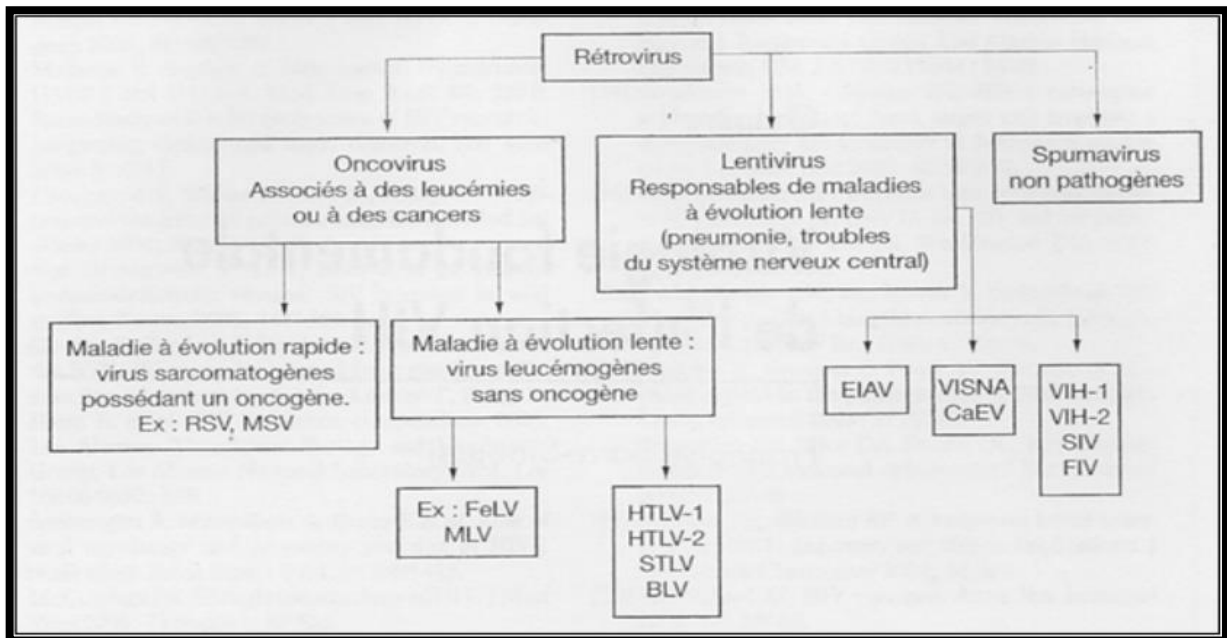


Figure 5 : Classification des sous-familles des rétrovirus [21]

- Le VIH se caractérise par une **grande variabilité** parmi laquelle on trouve des erreurs de codage, la recombinaison génétique et le réarrangement génomique. [22] La diversité génétique est un paramètre primordial à souligner pour les VIH, car c'est l'obstacle majeur à la fabrication d'un vaccin préventif et pose souvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

On identifie 2 groupes de VIH [20, 23] :

- **VIH-1**, qui est proches des chimpanzés qui se trouvent en Afrique, subdivisés en :
 - + Groupe M (major) : qui est le groupe majoritaire et dominant avec une grande diversité génétique dans ce groupe avec plusieurs sous-types dénommée de A à K avec une répartition géographique et une infectiosité donnés pour chaque sous-type [20,23].
 - +Groupe O (outlier) et groupe N (Cameroun) plus rares.
- **VIH-2**, qui est épidémique à l'Afrique de l'ouest, avec une clinique plus ou moins similaire aux VIH-1 mais avec un taux de transmission moindre. [24]

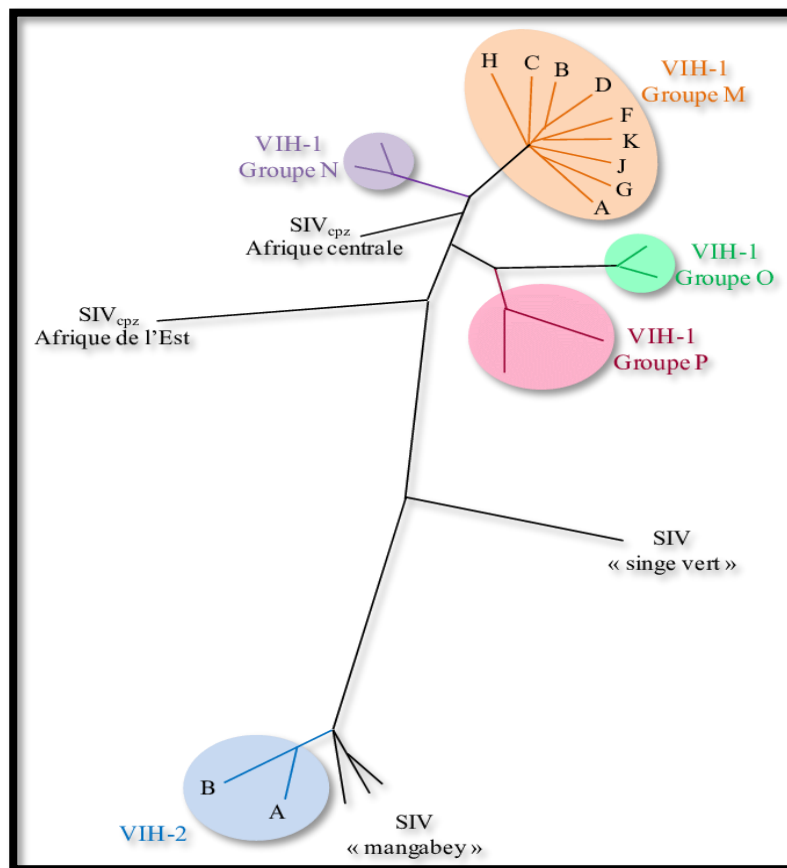


Figure 6 : Groupes et sous-types des VIH [25]

2. Structure du VIH :

- Le VIH fait partie de la sous famille des lentivirus, il mesure 0.1 μm de diamètre, dans sa capsid est contenue [22]: la transcriptase inverse, la protéase, l'intégrase, la ribonucléase en plus de deux molécules d'ARN qui sont identiques et qui sont enveloppées par la nucléocapside.
- Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est constitué de l'extérieur vers l'intérieur comme suit [26] :
- Une enveloppe qui est constituée de glycoprotéines : gp120 (la gp120 pour le VIH-1 et la gp110 pour le VIH-2), gp41 en plus d'une double couche de phospholipides. Ces glycoprotéines permettent la liaison à la membrane de la cellule à infecter puis leur fusion et finalement le déversement du contenu du virus à l'intérieur de la cellule infectée.
- Une matrice protéique tapissant la face interne de l'enveloppe constituée de protéine P17 (P17 pour le VIH-1 et P16 pour le VIH-2).
- Une capsid virale, formée principalement de la protéine P24 (P24 pour le VIH-1 et p26 pour le VIH-2), à l'intérieure de cette capsid se trouve les protéines de la nucléocapsid P16, l'intégrase, la transcriptase inverse et les deux brins d'ARN viral monocaténares. [27]

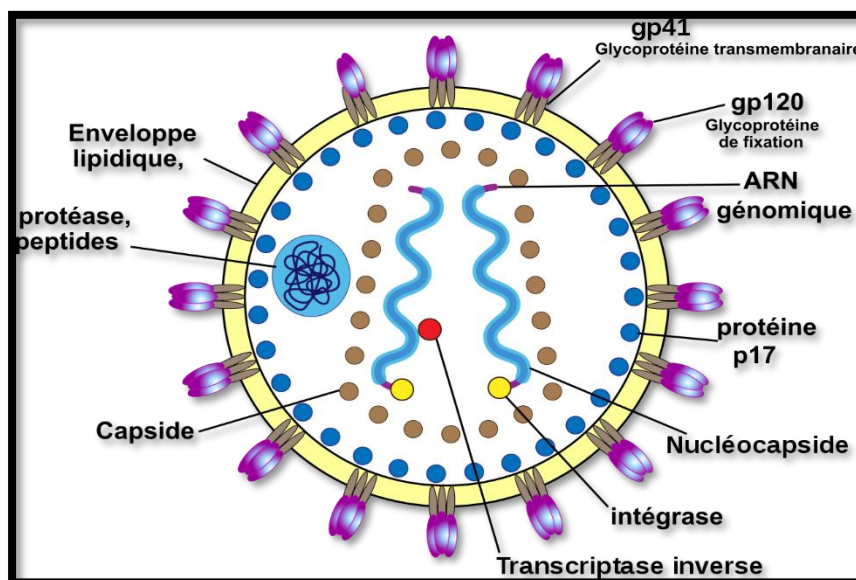


Figure 7 : Structure du VIH [28]

3. Propriétés biologiques et physico-chimiques du virus :

Les VIH ont plusieurs **propriétés biologiques**, on en cite :

- La transcriptase inverse qui est l'enzyme virale qui permet la conversion de l'ARN viral simple brin en ADN double brin.
- La capacité de cet ADN viral à s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.
- La sélectivité pour l'infection des lymphocytes T auxiliaire/helper ou CD4+. [29]

Pour les **propriétés physico-chimiques** du virus, on peut conclure que c'est un virus très fragile qui ne peut pas survivre en dehors du sang de l'organisme, il est tué [29, 30] :

- En 30min par la chaleur (55°C)
- En 20min par l'alcool éthylique à 70°
- En 20 min par l'eau de javel à 1/10^{ème}
- En 10 min par la glutaldéhyde à 0,10%
- En 30 sec par le cytéal dilué au 1/10^{ème}

4. Cycle de réplication du VIH :

- Le VIH est un rétrovirus classé dans la sous famille des Lentivirus, sa pathologie est caractérisée par une phase de latence entre l'infection et le début des manifestations cliniques.
- On peut identifier deux types de virus : le **VIH-1** qui est globalement présent dans le monde entier et le **VIH-2** qui concerne principalement les pays d'Afrique de l'ouest. Le VIH a un tropisme pour les lymphocytes TCD4+ helper ou CD4. [19]
- Le cycle de réplication du VIH peut être divisé en 2 étapes [31] :
 - **La première étape** est réalisée à l'aide des enzymes virales et aboutit à l'intégration du virus dans le génome de la cellule cible.

-**La deuxième** correspond à la multiplication du virus et la formation de nouveaux virions.

- L'enchaînement détaillé de ces étapes s'effectue comme ci-dessous :

+L'entrée du virus dans la cellule :

- Grâce à sa glycoprotéine gp120, le virus s'attache à la membrane cellulaire au niveau d'un récepteur spécifique CD4 de la cellule cible. La fusion des membranes est rendu possible grâce aux corécepteurs CCR5 et CXCR4. [19]

+La retro transcription et l'intégration :

- Après l'entrée du virus dans la cellule hôte, commence la retro transcription de l'ARN viral qui est à ce stade toujours associé à des protéines de capsid en ADN qui est complémentaire par la RT. Cet ADN qui est rendu bi-caténaire par la RT, s'intègre à l'ADN chromosomique grâce à l'intégrase virale après être entré dans le noyau de la cellule hôte. [19]

+La transcription et la synthèse des protéines virales :

- L'ARN polymérase II (RNAP II) de l'hôte va permettre la transcription de l'ADN pro viral en ARN messenger. Ces derniers vont permettre de coder pour la synthèse de protéines virales. [19]

- La synthèse des protéines virales est poursuivie de l'encapsidation et la dimérisation de l'ARN viral.

- La suite se fait vers la maturation de ces protéines virales formées puis bourgeonnement à la surface cellulaire et libération dans le milieu extracellulaire sous forme de nouvelles particules virales. [32]

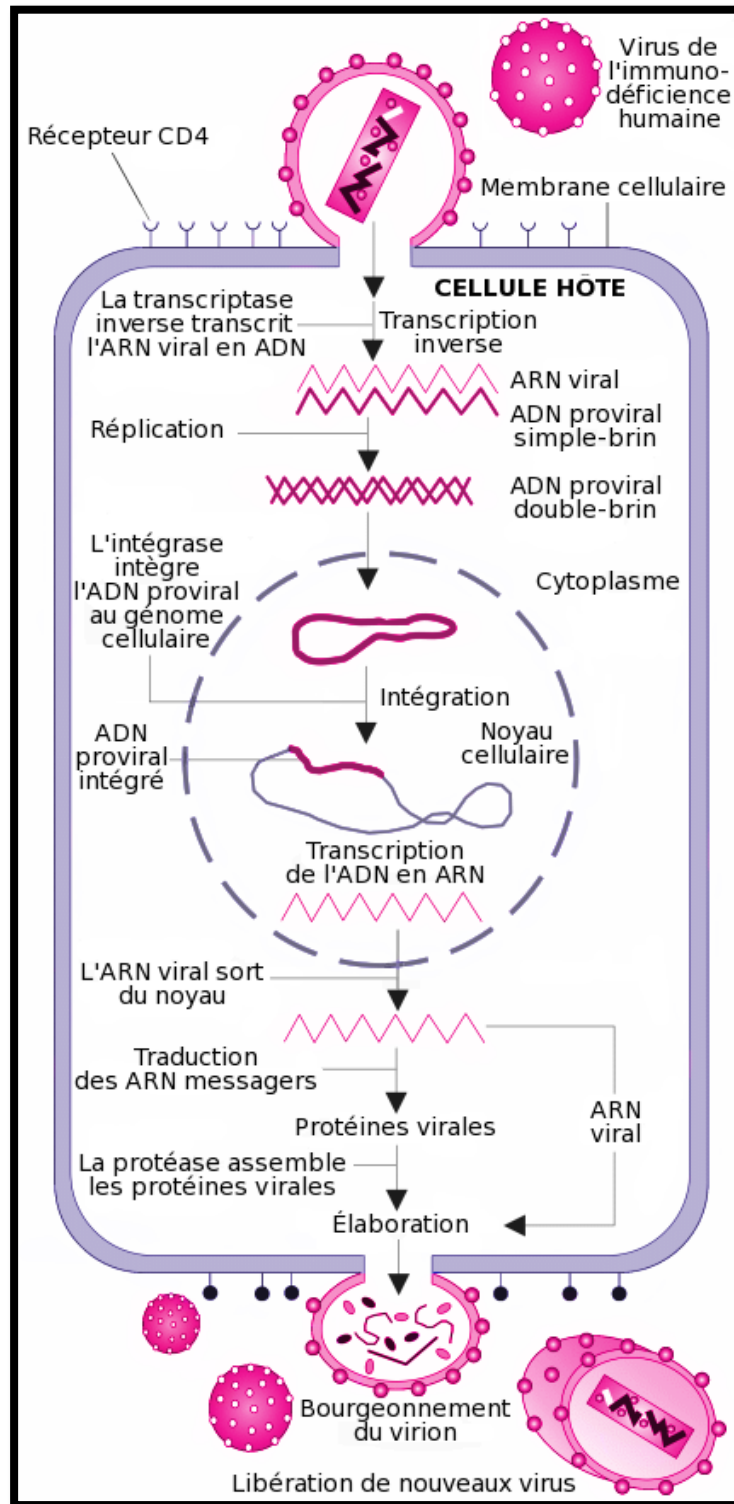


Figure 8 : Cycle de réplication du VIH depuis l'entrée du virus dans la cellule jusqu'à la formation et la libération de nouveaux virus [33]

IV. MODALITES DE TRANSMISSION VIH :

Le virus est trouvé chez les sujets infectés dans **le sang** et différents autres **liquides biologiques** tels que : les sécrétions génitales et notamment le sperme, le lait maternel, le liquide amniotique, le liquide céphalo-rachidien, le liquide broncho-alvéolaire ou encore le liquide pleural. On peut aussi trouver le virus dans les urines, la salive ou les larmes mais dans des quantités très faible pour être source de contamination [34]. A travers ces informations on peut déduire les **modes de contamination** :

1. Transmission par voie sexuelle :

C'est la modalité de transmission la plus fréquente dans le monde, le VIH est considéré comme une **IST**. Environ 80% à 85% de cette transmission se fait à travers des **rapports sexuels non protégés** d'une personne infectée à son ou sa partenaire via muqueuses génitales, rectales ou buccales quand elles sont en contact avec des sécrétions génitales ou du sang contaminés. [31, 35]

Le risque de transmission du virus dépend du type de rapport sexuel, de la charge virale au stade de l'infection (le risque est majoré de 20 fois lors de la primo-infection) et de la présence ou non de coinfections. [36]

2. Transmission par voie sanguine :

Ce mode de transmission se fait à travers le **sang infectés** (transfusion de sang et dérivés), mais le risque de contamination par cette voie a considérablement diminuer grâce à l'amélioration de la sélection des donneurs et de la sensibilité des tests de dépistage. [37]

La toxicomanie intraveineuse et les pratiques de partages de seringues permettent l'inoculation de sang par voie intraveineuse d'une personne infectée à une autre conduisant ainsi à la transmission de l'infection à VIH. [37,38]

Il existe aussi des contaminations professionnelles, dans les cas d'expositions accidentelles par blessure ou piqûre à du sang ou des liquides contaminés. [39,40]

3. Transmission materno-fœtale :

Ce mode de transmission peut survenir à différentes étapes de la grossesse ; elle peut être in utero dans les deux mois avant l'accouchement, intra-partum au moment de l'accouchement ou à travers le lait maternel par l'allaitement à l'occasion de microlésion.

A cause de la virulence et de la charge virale du VIH-1, ce dernier se transmet plus que le VIH-2 pour la **transmission materno-fœtale** [41, 42].

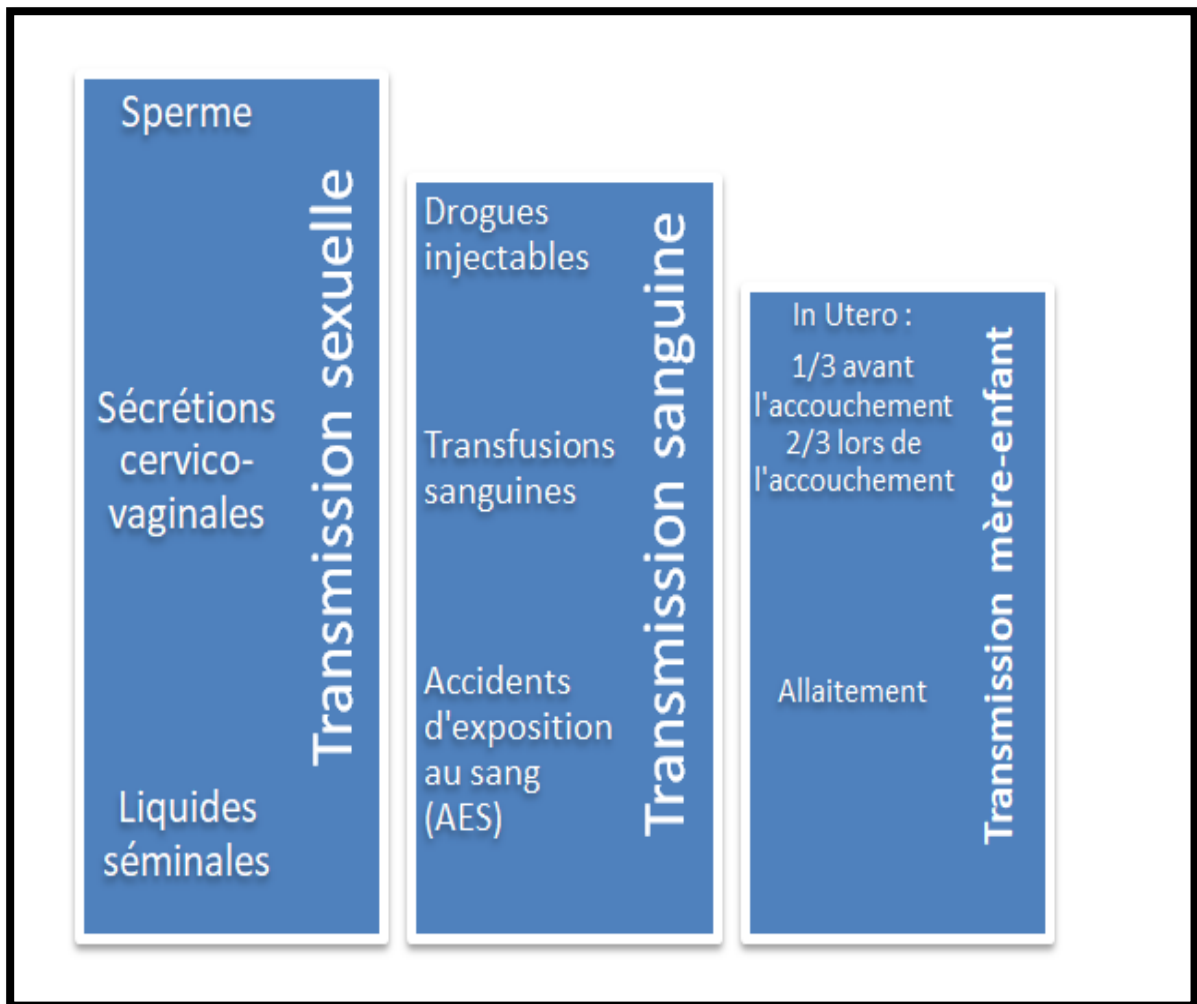


Figure 9 : Les modes de transmission du VIH [43]

V. ETUDE CLINIQUE

1. Histoire naturelle de l'infection par le VIH :

- L'évolution clinique naturelle de l'infection par le VIH se fait essentiellement en **3 temps** :

1.1 Phase aigüe de primo-infection:

- Quelques semaines après la contamination par (3 à 6 semaines), les anticorps sont détectables dans le sang des malades, ce stade peut s'accompagner de **manifestations cliniques non spécifiques**, on peut trouver un syndrome pseudo grippal 10 à 15 jours après la contamination dans plus de 20% des cas avec fièvre, frissons, sueurs et malaise général associé à des éruptions cutanées le plus souvent morbiliformes, une angine érythémateuse, des troubles digestifs avec diarrhées, douleurs abdominales et vomissements. [44]

- Dans quelques cas on peut aussi retrouver des manifestations neurologiques isolées : méningite lymphocytaire, une polyneuropathie, méningite. [45, 46]

- L'examen physique peut montrer la présence d'ADP voire même une SMG.

- Sur le plan biologique on trouve un syndrome mononucléosique.

- L'ensemble de ces signes disparaissent après environs 10 jours et le malade entre dans une phase de latence qui dure plus longtemps, c'est la phase asymptomatique.

1.2 Phase asymptomatique ou phase de latence clinique :

- Si sur le plan clinique cette phase est silencieuse, elle est active sur le plan **biologique**. Le virus continue sa réplication et détruit progressivement le système immunitaire de son hôte, ce qui va par la suite déterminer l'apparition des signes cliniques lors de la phase symptomatique.

- Plusieurs facteurs interviennent dans l'évolution de la maladie, on trouve les facteurs viraux, immunologiques, génétiques et environnementaux :

- L'âge et le mode de transmission : les patients âgés de plus de 60ans, les enfants et les sujets ayant été contaminés par transfusion sont de mauvais pronostic.
 - Prédisposition génétique par la présence du gène HLA-DR5
 - La présence d'autres infections concomitantes : CMV, Herpes, réexposition au VIH
 - La malnutrition, particulièrement en Afrique, qui présente un facteur favorisant de la maladie. [47]
- Lors de la phase asymptomatique, le taux de lymphocytes T CD4+ se diminue progressivement en quelques années de $500/\text{mm}^3$ à $350/\text{mm}^3$. Ensuite vient une phase dite de progression où on remarque une accélération de la chute du taux des CD4 pour arriver en quelques mois au-dessous de $200/\text{mm}^3$. A ce niveau, la charge virale est au maximum et cela présente un facteur pronostique majeur d'évolution vers de stade SIDA. [48]

1.3 Phase symptomatique/infections opportunistes stade SIDA :

- A ce stade le système immunitaire est franchement affaibli avec la diminution rapide des lymphocytes T-CD4 (le risque d'infections opportunistes augmente quand le taux diminue en dessous de **$200/\text{mm}^3$**

) [49,50].

- Cette phase peu duré quelques mois à quelques années, et c'est lors de cette phase que surviennent un nombre **d'infections opportunistes** et des néoplasies en rapport avec le déficit immunitaire tels que : les mycoses (aspergillose, les candidoses digestives), les pneumocystoses, la tuberculose, les infections à CMV, les lymphomes et **le sarcome de Kaposi**, et même quelques manifestations neurologiques par atteinte du système nerveux central (abcès, encéphalite, tumeurs cérébrales) [51, 52,53]

- Le **SIDA** est le stade avancé de l'infection par le VIH. Dans la pratique on utilise généralement deux marqueurs pronostiques, ce sont : Le nombre de lymphocytes T-CD4 et la charge virale ou le taux d'acide ribonucléique ARN-VIH plasmatique. [48]

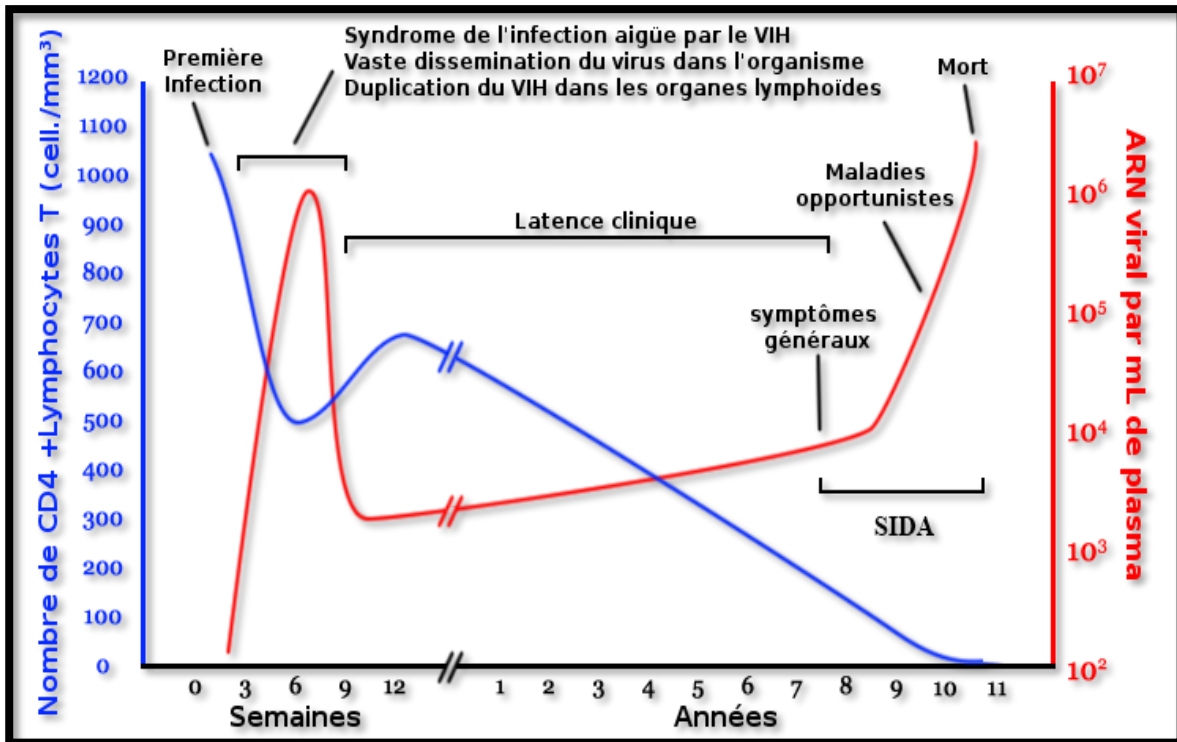


Figure 10 : Evolution naturelle clinico-biologique d'un patient infecté et non traité par le VIH [54]

VI. CLASSIFICATION DES STADES D'INFECTION AU VIH :

On utilise **deux classifications différentes** pour déterminer la progression de l'infection par le VIH, ce sont des classifications **clinico-biologiques** :

1. Classification des CDC (Centers for disease Control) d'Atlanta (USA) :

- La définition du SIDA proposée par **les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC)** avec l'OMS a été révisée en 1987 pour y inclure les adolescents et les adultes qui sont VIH-positifs, étant symptomatiques ou non, avec un taux de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$. Cette définition a aussi été mise à jour pour prendre en considération trois autres pathologies indicatrices qui sont la tuberculose pulmonaire, les pneumonies récidivantes dans la même année et le cancer invasif du col. [55,56]

- Elle a été mise en place aux USA en 1993, et comprends **trois stades** :

Tableau I : Système de stadification de l'infection par le VIH selon les CDC [56]

CATEGORIE A	CATEGORIE B	CATEGORIE C
<p>- La catégorie A comprend une ou plusieurs des affections énumérées ci-dessous chez un adolescent ou un adulte (âgé de 13 ans ou plus) dont l'infection par le VIH est documentée. Les affections énumérées dans les catégories B et C ne doivent pas être survenues.</p>	<p>Elle correspond aux stades cliniques 2 et 3 de la classification de l'OMS. La catégorie B comprend les affections symptomatiques chez un adolescent ou un adulte infecté par le VIH qui ne sont pas incluses dans les affections énumérées dans la catégorie clinique C et qui répondent à au moins un des critères suivants :</p> <p>a) Les affections sont attribuées à l'infection par le VIH ou sont indicatives d'un défaut de l'immunité à médiation cellulaire ; ou</p> <p>b) Les affections sont considérées par les médecins comme ayant une évolution clinique ou nécessitant une prise en charge compliquée par l'infection par le VIH. Les exemples d'affections de la catégorie clinique B comprennent, sans s'y limiter, les suivantes :</p>	<p>-Correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Les critères cliniques sont similaires que ceux du stade clinique 4 de l'OMS. Lorsqu'un patient présente une des pathologies de cette liste, il est définitivement classé dans la catégorie C :</p>
<p>- Infection au VIH asymptomatique</p> <p>- Lymphadénopathie généralisée persistante</p> <p>- Infection aiguë (primaire) par le VIH avec maladie accompagnatrice ou antécédents d'infection aiguë par le VIH</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Angiomatose bacillaire - Candidose oropharyngée (muguet) - Candidose vulvo-vaginale ; persistante, fréquente ou ne répondant pas bien au traitement. - Dysplasie cervicale (modérée ou grave)/carcinome cervical in situ - Symptômes constitutionnels, tels que fièvre (38,5 C) ou diarrhée durant plus d'un mois - Leucoplasie orale chevelue - Herpès zoster (zona), impliquant au moins deux épisodes distincts ou plus d'un dermatome. - Purpura thrombocytopénique idiopathique - Listériose - Maladie inflammatoire pelvienne, en particulier si elle se complique d'un abcès tubo-ovarien - Neuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> -Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ; -Candidose œsophagienne ; -Cancer invasif du col ; -Coccidioïdomycose ; -Cryptococcose extrapulmonaire ; -Cryptosporidiose intestinale Infection à cytomégalovirus (autre que foie, rate, ganglions) ; -Rétinite à cytomégalovirus (avec perte de la vision) ; -Encéphalopathie due au VIH ; -Infection herpétique, ulcères chroniques -Histoplasmose disséminée ou -extrapulmonaire ; Isosporidiose intestinale chronique -Sarcome de Kaposi ; -Lymphome de Burkitt ; -Lymphome immunoblastique ; -Lymphome cérébral primaire ; -Infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> -Infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Infection à mycobactérie -Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> -Pneumopathie bactérienne récurrente -Leuco-encéphalopathie multifocale progressive -Septicémie à salmonelle -Syndrome cachectique dû au VIH.

- Cette classification inclus aussi **3 catégories** qui sont définies par le taux de CD4 par mm³ :

Tableau II : Corrélation immuno-clinique dans l'infection par le VIH/SIDA selon les CDC [56]

TAUX DE CD4 par mm ³	STADE A	STADE B	STADE C
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

2. Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :

- Le groupe d'experts épidémiologiques du Centre européen pour la surveillance épidémiologique du SIDA (CESES), le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe et un grand nombre de pays européens n'ont pas accepté d'inclure les critères biologiques définis par les CDC dans la définition du SIDA pour l'Europe, mais ont estimé que l'inclusion des trois maladies indicatrices supplémentaires était fondée. Le CESES a par conséquent modifié cette définition du SIDA de 1987 pour y inclure les trois pathologies : la tuberculose pulmonaire, la pneumonie récurrente et le cancer invasif du col de l'utérus. Une définition commune à tout le continent européen facilite par la suite les études comparatives (1993). [57]

- Cette classification comporte **4 stades cliniques** :

Tableau III : Système de stadification de l'infection par le VIH/SIDA selon l'OMS [57]

Classification de l'OMS	stade clinique 1	stade clinique 2	stade clinique 3
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patient asymptomatique ■ Adénopathies persistantes généralisées ■ Degré d'activité 1 : activité normale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Perte de poids < 10% du poids corporel ■ Zona (au cours des 5 dernières années) ■ Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) ■ Infections récidivantes des voies aériennes supérieures ■ Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Perte de poids > 10% du poids corporel ■ Diarrhée inexplicée >1 mois ■ Fièvre prolongée > 1 mois ■ Candidose buccale ■ Leucoplasie orale chevelue ■ Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente ■ Infection bactérienne sévère ■ Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50% du temps
	stade clinique 4		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Syndrome cachectisant dû au VIH ■ Pneumocystose ■ Toxoplasmose cérébrale ■ Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois ■ Cryptococcose extrapulmonaire ■ Cytomégalovirose ■ Herpes virale cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale ■ Leucoencéphalite multifocale progressive ■ Mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidioidomycose) ■ Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire ■ Mycobactériose atypique disséminée ■ Septicémie à salmonelle mineure ■ Tuberculose extrapulmonaire ■ Lymphome malin ■ Sarcome de Kaposi ■ Encéphalopathie à VIH ■ Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50% du temps 		

VII. METHODES DE DIAGNOSTIC DU VIH :

- Le diagnostic du VIH est établi en deux temps ; premièrement le **dépistage** généralement par des tests **ELISA** ou dans quelques cas par des tests de dépistage rapide et puis ensuite la **confirmation** par **Western-Blot**. L'infection par le VIH est prouvée si le résultat de l'analyse de confirmation est positif et si il y'a une concordance entre les résultats obtenus sur deux prélèvements différents.

- Ces méthodes d'analyse et de suivi du VIH ont pour objectif le dépistage et le traitement le plus précocement possible des patients infectés, réduisant par la suite le taux de morbidité et de mortalité de l'infection chronique par le VIH [55].

- Les bases biologiques sur lesquelles reposent ces méthodes de diagnostic du VIH sont représentées dans la figure suivante :

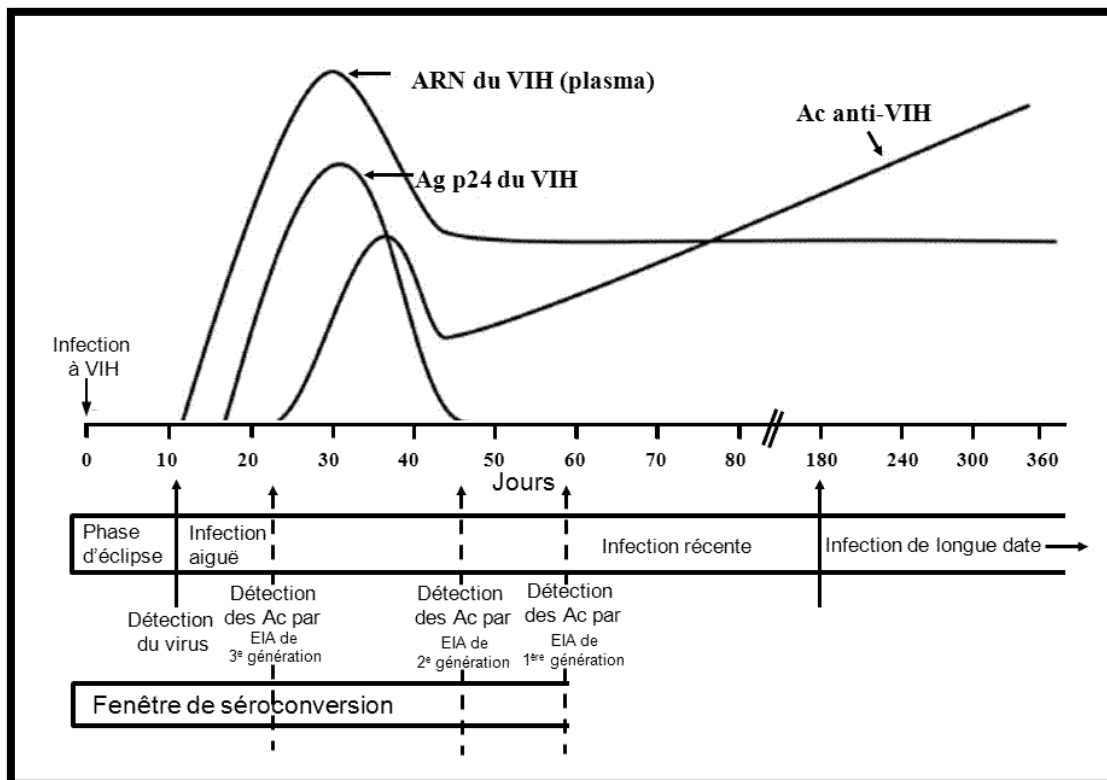


Figure 11 : Séquences d'apparition des marqueurs biologiques au cours de l'infection par le VIH en fonction du temps [58]

1. Diagnostic indirect ou sérologique :

1.1 Test de dépistage sérologique :

1.1.1 Test ELISA ou « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay »:

- C'est une technique qui met en jeu un procédé d'immuno-absorption enzymatique avec une réaction entre les anticorps spécifiques du VIH dans le sérum d'un patient infecté et des antigènes viraux déposés sur des puits d'une microplaque **ELISA**. Cette technique permet la détection des anticorps dirigés contre les antigènes viraux du VIH. [59] Malgré l'utilisation ces dernières années de tests de dépistage rapides du VIH-1 qui utilisent la salive comme liquide biologique, le sérum reste la méthode de référence.

- On distingue selon les antigènes viraux utilisés et l'isotype de l'anticorps qui est détecté, des tests ELISA de 1^{ère}, de 2^{ème}, de 3^{ème} et de 4^{ème} génération. [59,60]

- Les tests ELISA les plus utilisés récemment sont ceux de la quatrième génération, ce sont des tests mixtes qui permettent de détecter à la fois les anticorps anti VIH-1 et les anticorps anti VIH-2, et combinés, c'est-à-dire qu'ils permettent de détecter des anticorps IgG et anticorps IgM dirigés contre l'antigène P24 (seuil de détection minimale entre 30-50 pg/ml), le VIH-1 et le VIH-2.

- La spécificité de ces tests a augmenté grâce à l'utilisation des peptides de synthèse et de protéines virales recombinantes. Ces tests ont permis la réduction significative de la fenêtre sérologique lors de la primo-infection.

1.1.2 Tests de détection rapide :

- Ces **tests de dépistage rapides (TDR)** sont réalisés en moins de 30 min et permettent la mise en évidence des anticorps de la même efficacité que les tests ELISA. Ils peuvent être réalisés sur le sérum, le plasma, le sang total ou même la salive [61].

- Leur sensibilité et spécificité sont comparables à ceux des tests ELISA avec une sensibilité plus élevée chez les tests ELISA lors de la phase de séroconversion, ils sont alors à proscrire durant cette phase donc dans les 3 mois [62].

- Les tests de détection rapide sont des tests immuno-chromatographique qui se base sur la chromatographie d'un plasma, sérum ou salive sur membrane qui a été sensibilisée au préalable par des antigènes recombinants des VIH-1 et 2.

- On retient 3 critères essentiels pour définir un test rapide :

- 1- Le résultat doit être obtenu dans quelques minutes.
- 2- Le test doit être possible a réalisé auprès du patient.
- 3- Il doit être possible de l'utiliser en test unitaire à raison de l'absence d'automatisation et détection des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2.

- Le test de détection rapide doit impérativement être utilisé par un professionnel de santé dans un cadre professionnel au sein d'une structure d'offre de soins avec le consentement explicite du patient [55].

- Si le résultat du test de dépistage rapide est positif, il est obligatoire de compléter par **un test de confirmation** ; le western-blot ou immuno-blot. La séropositivité ne peut être établie que si le test de confirmation est positif [63].

1.2. Tests de confirmation : Western-blot ou immuno-blot :

- Pour la **confirmation**, on utilise soit le **Western-blot** ou **l'immuno-blot** qui vont aussi permettre de préciser la spécificité des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 présent dans le sérum du patient [55].

- La technique du Western-blot utilise un procédé d'électrophorèse pour séparer les protéines virales avant qu'elles ne soient transférées (blotting) sur membrane de nitrocellulose [64]. La mise en évidence des anticorps spécifiques du VIH-1 se fait grâce à une réaction enzymatique qui se manifeste par une bande colorée dans la protéine virale démarquée. On juge le résultat de négatif lorsqu'aucune bande ne correspond à une protéine virale [65]. D'un autre côté, un contrôle positif permet l'apparition d'un ensemble de bandes qui correspondent à des protéines virales notamment les glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), aux protéines codées par le gène gag (p55, p24, p17) et aux enzymes codées par le gène pol (p66, p51, p31).

- Pour juger de la positivité d'un test, il est impératif de détecter dans le sang du patient au minimum 2 réactivités par rapport d'au moins 2 glycoprotéines virales de l'enveloppe (gp120, gp160) et un anticorps ciblé contre une des protéines codées par le gène gag (p55, p24, p17) ou codées par le gène pol (p66, p51, p31)[66].

- Les tests immuno-blot approuvés entant que réactifs de confirmation sont comparables aux Western-blots, sauf que les protéines recombinantes et les peptides synthétiques sont déposés en bandes séparées sur des supports ou des membranes [65].

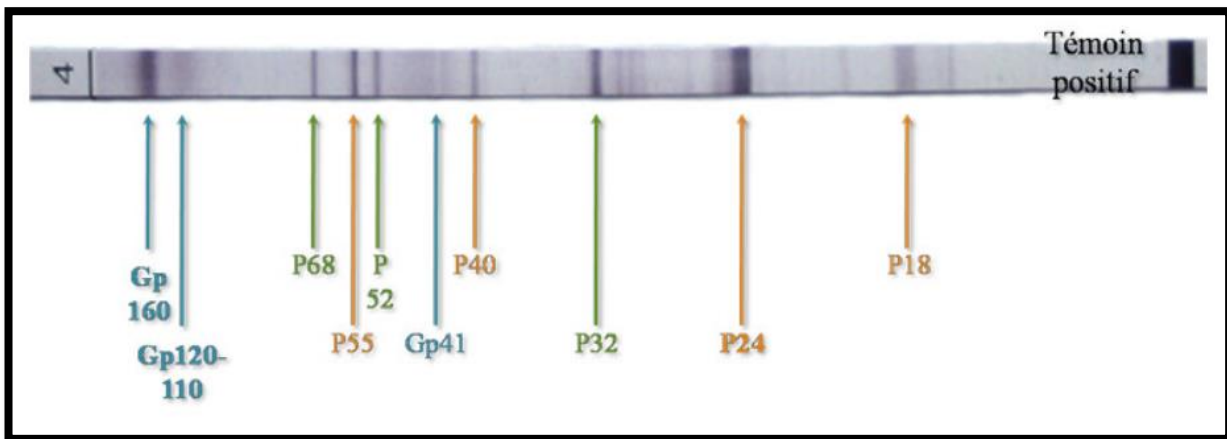


Figure 12 : Bandelette de nitrocellulose permettant de mettre en évidence différentes protéines virales [67]

Tableau IV : Les protéines virales détectables par Western-Blot et leurs natures [67]

Protéines	Gène	Nature
GP160	ENV	GP précurseur de GP110-120 + GP41
GP110-120	ENV	GP enveloppe externe (attachement)
P68	POL	Sous unité de la transcriptase inverse
P55	GAG	Précurseur de protéines internes
P52	POL	Sous unité de la transcriptase inverse
GP41	ENV	GP transmembranaire (fusion)
P40	GAG	Précurseur de protéines internes
P32	POL	Intégrase
P24	GAG	Protéine interne capsid
P18	GAG	Protéine interne matrice

2. Diagnostic direct

2.1. Détection de l'antigène p24 :

- Des tests faciles standardisés permettent de **détecter l'antigène viral p24** dans le plasma, le sérum ou le liquide céphalo-rachidien du patient.
- Les tests ELISA « Sandwich » ou tests combinés permettent de détecter l'antigène p24 et les anticorps Ac-anti-VIH simultanément, ce qui est intéressant pour le diagnostic d'une infection à VIH lors de la phase aiguë de la primo-infection où l'antigène p24 est présent en quantités élevées en contraste aux Ac-anti-VIH qui ne sont pas encore apparus [68]. Cependant, l'absence de l'antigène viral p24 associée à une sérologie négative n'exclut pas le diagnostic.

2.2. Détection des acides nucléiques viraux ADN/ARN :

- L'ADN proviral qui est intégré dans le génome cellulaire et l'ARN génomique viral sont détectés par l'amplification génique de type « **PCR** » (Polymerase chain reaction) ou l'amplification de type isotherme « **NASBA** » ou « nucleic acid sequence based amplification ». On utilise ces dosages après test sérologique basé sur la recherche d'anticorps ou pour l'évaluation du traitement.
- L'ADN branché (bDNA) est une technique de biologie moléculaire qui permet de calculer la charge virale peut aussi être utilisée [69]. Cette technique se base sur l'utilisation de sondes ramifiées dont le branchement successif permet de multiplier les signaux émis, ces derniers sont proportionnels à la quantité de la cible génique [70].
- La technique de l'agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) consiste à amplifier le gène LTR par la technique **RT-PCR** en temps réel, un test de référence pour détecter plusieurs génotypes du VIH-1 et qui se base sur une référence de quantification à l'échelle internationale stable [71].

2.3. Isolément du virus en culture cellulaire :

- Cette technique consiste à isoler le virus en culture **PBMC** (ou peripheral blood mononuclear cell) à partir du sang infecté des patients, c'est une technique qui est assez longue et coûteuse et qui nécessite des laboratoires de confinement spécialisés qui sont de haute sécurité.
- L'isolement est effectué par la mise en culture des échantillons avec la présence de cellules mononuclées du sang sain d'un donneur qui vont être utilisées comme support permettant au virus de se multiplier, ceci se fait à partir des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC). Cette multiplication du virus va être mise en évidence grâce au dosage dans le milieu de culture de l'Ag-p24 [68].
- Les indications de cette techniques sont par contre très limitées : soit dans le cas d'une infection qui est atypique sur le plan biologique, clinique et épidémiologique et qui n'a pas pu être identifiés par les techniques classiques de biologie moléculaire ou dans le but de mettre en place ou de suivre quelques essais cliniques à visé de recherche.

3. Algorithmes de diagnostic selon la prévalence de l'infection au VIH proposés par l'OMS :

- Les algorithmes qui suivent ont pour but le décrire la séquence mais également le nombre de tests qui doivent être effectués (**A1** ou Assay 1, **A2** ou Assay 2, **A3** ou Assay3).
- Ce sont **3 tests sérologiques** différents : Le A1 doit avoir la meilleure sensibilité, les tests qui sont de 2eme génération ne permettent de détecter que les IgM, ceux de la 3eme génération permettent aussi de détecter les IgG, ceux de la 4eme génération détectent à leur tour l'Ag-p24.

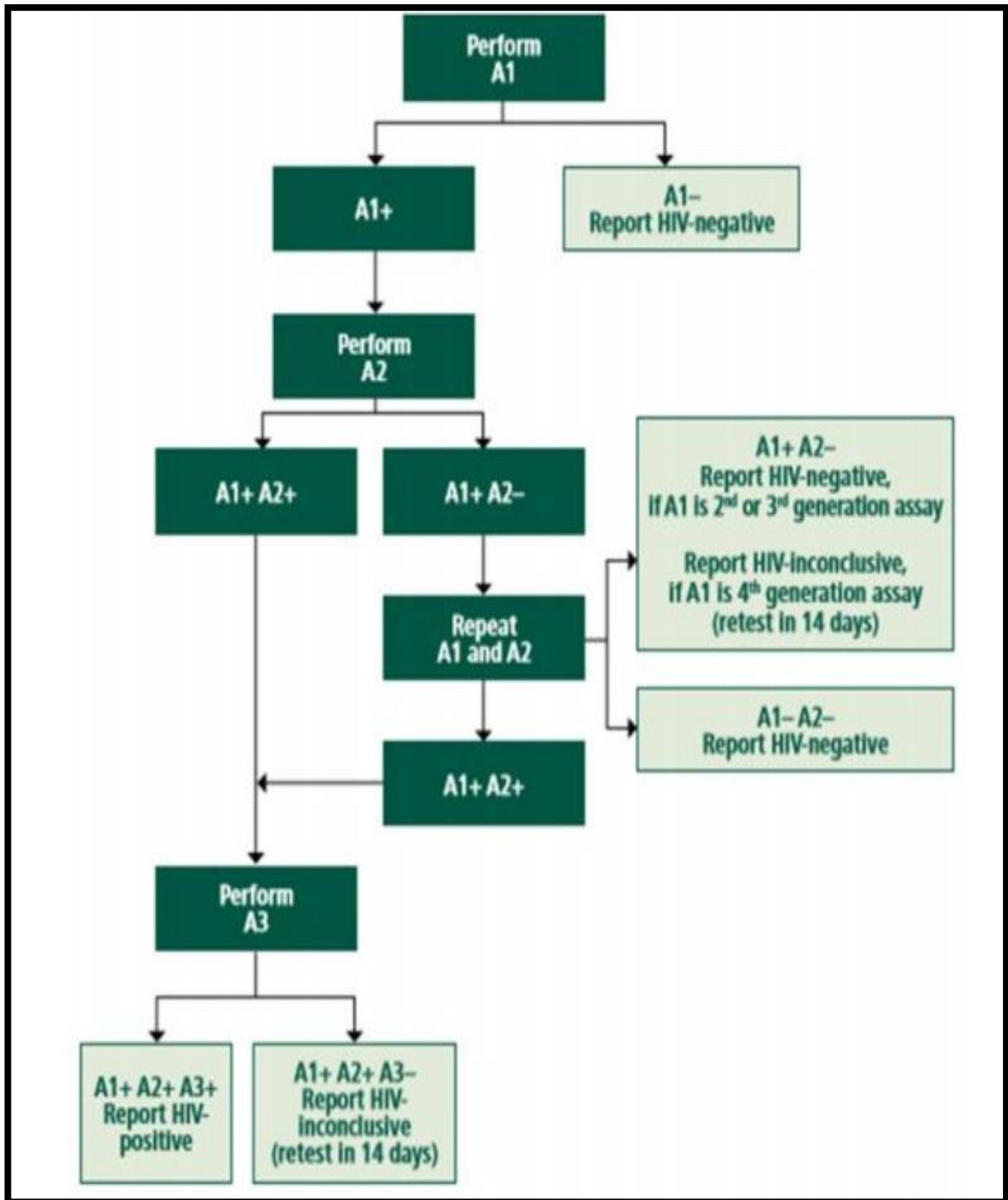


Figure 13 : Algorithme de diagnostic de l'infection par le VIH proposé par l'OMS chez les populations à faible prévalence (< 5%) [72]

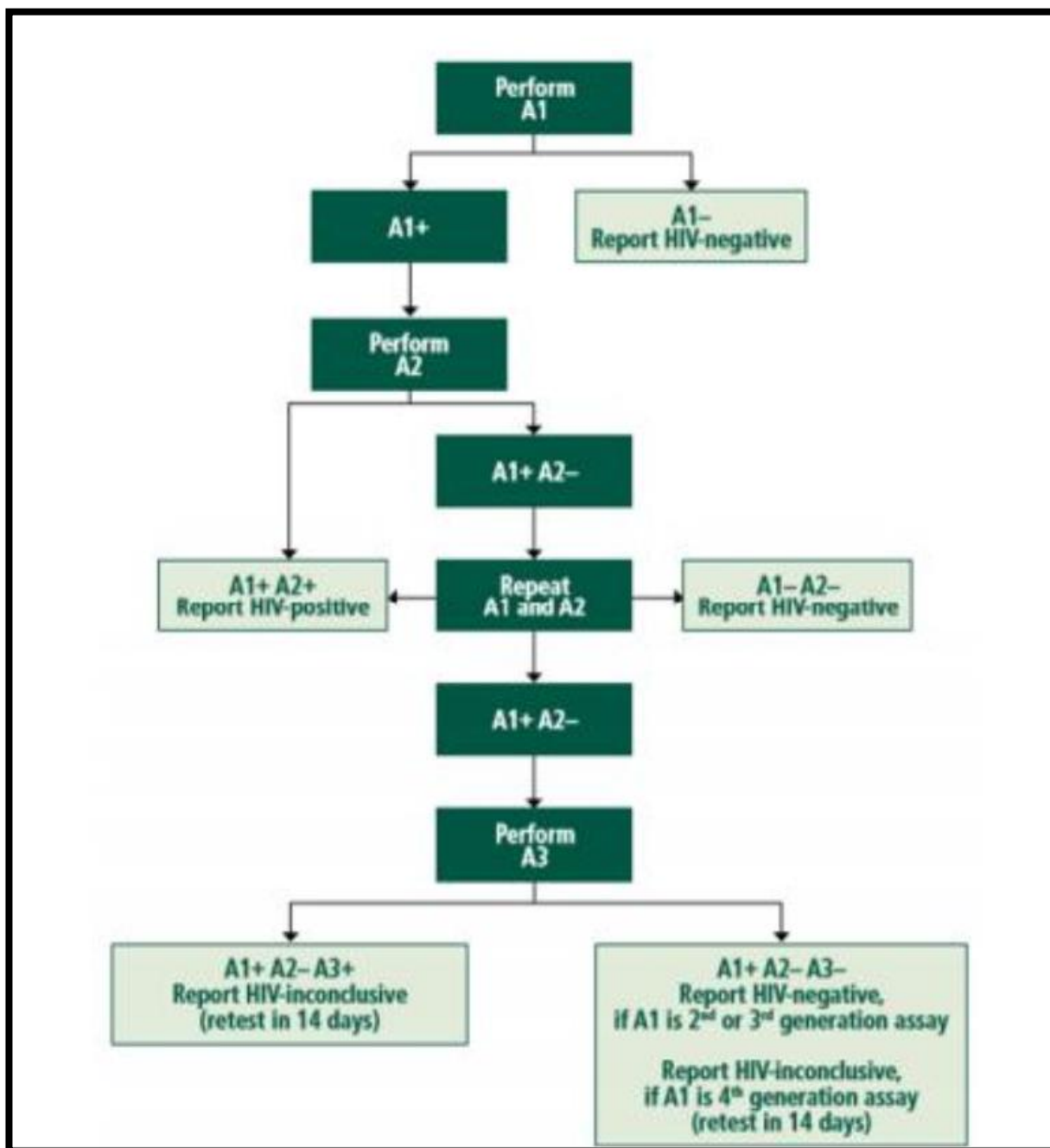


Figure 14 : Algorithme de diagnostic de l'infection par le VIH proposé par l'OMS chez les populations à haute prévalence ($\geq 5\%$) [72]

VIII. Traitement :

- Les **antirétroviraux** sont le pilier principal du traitement de l'infection par le VIH. Ces médicaments ne sont pas virucides ; ils ne permettent pas l'éradication du virus mais plutôt l'inhibition de la réplication virale dans différentes étapes du cycle de réplication virale: ils sont virostatiques. Selon le site d'action on peut classer plusieurs familles thérapeutiques des antirétroviraux (Figure 15).

- Aujourd'hui, le traitement initial standard consiste en une prise orale quotidienne de **trois médicaments** composée de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse de type analogue nucléosidique (**INTI**) en association avec un troisième médicament, soit un inhibiteur de l'intégrase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase. Plus de **23 millions de personnes**, à l'heure actuelle, prennent un traitement **ARV** dans le monde. Un traitement antirétroviral efficace de l'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection, permettant une espérance de vie essentiellement normale pour les personnes qui peuvent suivre un traitement et qui l'observent, tant dans les pays développés [73,74] que dans les pays en développement [75].

- Le traitement par antirétroviraux doit être précédé d'un **bilan pré-thérapeutique**, avec des mesures adjuvantes puis complété par un suivi et une surveillance rapprochés [76].

1. Bilan pré thérapeutique :

- Avant d'initier un traitement antirétroviral chez les patients atteints de VIH, il est recommandé d'effectuer un **bilan pré thérapeutique clinico-biologique** :

Tableau V : Bilan initial clinico-biologique recommandé chez un sujet infecté par le VIH [77]

<p>Données cliniques</p>	<p>Préciser le contexte de vie. Rechercher les facteurs de risque cardiovasculaire personnels et familiaux, la consommation d'alcool, de substances illicites. Préciser les antécédents médicaux et les traitements en cours. Préciser les signes fonctionnels liés à l'infection à VIH. Préciser à l'examen clinique : poids, taille, IMC, tension artérielle et certaines manifestations évocatrices de l'infection à VIH.</p>
<p>Examens immuno-virologiques</p>	<p>Numération des lymphocytes CD4 et CVP (ARN VIH).</p>
<p>Examens biologiques</p>	<p>NFS avec plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, Gamma-GT, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides à jeun).</p>
<p>Examens sérologiques</p>	<p>Marqueurs de l'hépatite virale B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc), sérologie de l'hépatite virale C, sérologie CMV, sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL), sérologie de toxoplasmose.</p>
<p>Autres examens</p>	<p>Radiographie pulmonaire, IDR à la tuberculine, FO si troubles visuels ou taux des CD4 < 50/mm³, ECG si risque cardiovasculaire, consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervical chez la femme, examen proctologique chez les HSH.</p>

2. Buts et objectifs du traitement :

- Le traitement par antirétroviraux a pour objectif principal **de limiter la progression de la maladie vers le stade SIDA** et éventuellement le décès, en diminuant la charge virale plasmatique (50copies/mL) et en maintenant, ou en restaurant le **nombre de TCD4** supérieur à 500/mm³ et en **améliorant son statut immunitaire** [78].
- Plusieurs autres objectifs peuvent s'ajouter à cette efficacité immunologique, on peut citer [72] :
 - L'empêchement de l'apparition des infections opportunistes.
 - La limitation de la toxicité des traitements à court, à moyen et à longs termes.
 - L'amélioration et la préservation de la qualité de vie des malades.
 - La prévention du développement des résistances du virus aux antirétroviraux.
 - La diminution de la transmission du virus.
- Après avoir commencer le traitement antirétroviral, la charge virale doit être indétectable en six mois (inférieur à 50 copies/ml). Ce délai est aussi long que la charge virale initiale est élevée.
- Dans les premiers mois du traitement, il est préférable de faire des mesures de la charge virale pour suivre l'efficacité virologique :
 - Généralement lors du premier mois M1, la charge virale se voit baissée d'au moins 2 logs copies/ml.
 - En arrivant au troisième mois du traitement (M3), la charge virale se voit baissée à 400 copies/ml.
 - Lors du sixième mois du traitement antirétroviral (M6), la charge virale devient indétectable avec qui devient 50 copies/ml.
- Si ces objectifs ne sont pas atteints, il est impératif de chercher une cause sous-jacente et de la corriger dans les plus brefs délais, à savoir : une mauvaise observance, une interaction médicamenteuse avec les ARV ou un sous-dosage du traitement ARV.

- Dans certains cas, où la charge virale initiale du patient est au-dessus de 100 000 copies/ml ou le taux de CD4 est au-dessous de 200/mm³, ces objectifs ne sont pas atteints dans ces délais et la charge virale n'est alors indétectable qu'après plus de 6 mois de traitement antirétroviral [79].

3. Moyens thérapeutiques et indications :

- A l'heure actuelle, il existe **32 médicaments antirétroviraux** approuvés par la Food and Drug Administration américaine (**FDA**) pour le traitement de l'infection par le VIH (Tableau VI) [80].

- Les antirétroviraux se répartissent en sept classes ciblant différentes étapes du cycle de vie du VIH (Figure 15) :

1- Inhibiteurs d'entrée post-attachement CD4

2- Antagonistes des récepteurs CCR5 (**anti-CCR5**)

3- Inhibiteurs de fusion (**IF**)

4- Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (**INTI**)

5- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (**INNTI**)

6- Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase (**INSTI**)

7- Inhibiteurs de protéase (**IP**)

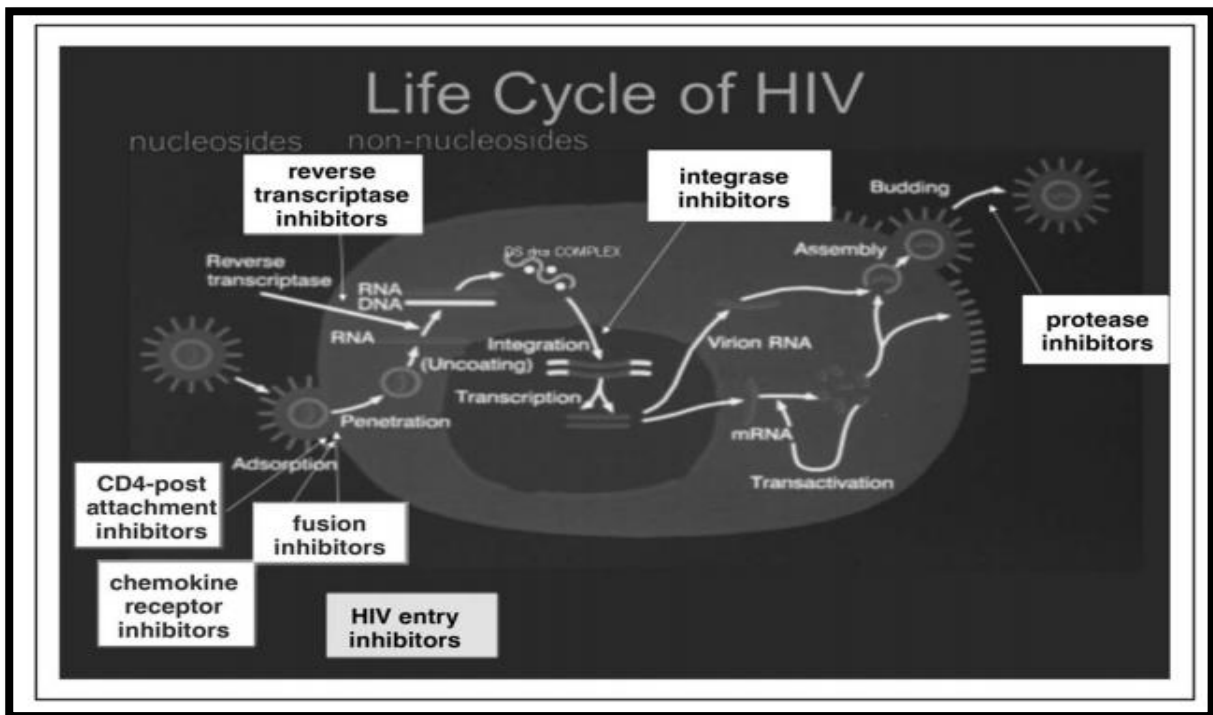


Figure 15 : Sites d'action des antirétroviraux [80]

Tableau VI :Les différentes familles des antirétroviraux approuvés par la FDA [80]

Drug class	Generic name	Abbreviation(S)	Trade name	Year of US FDA approval	
Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	zidovudine	ZDV, AZT	Retrovir	1987	
	didanosine	ddI	Videx	1991	
	zalcitabine	ddC	Hivid ^a	1992	
	stavudine	d4T	Zerit	1994	
	lamivudine	3TC	Epivir	1995	
	abacavir	ABC	Ziagen	1998	
	tenofovir disoproxil fumarate	TDF	Viread	2001	
	emtricitabine	FTC	Emtriva	2003	
	tenofovir alafenamide	TAF	Descovy ^b	2015	
Non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	nevirapine	NVP	Viramune	1994	
	delavirdine	DLV	Rescriptor	1997	
	efavirenz	EFV	Sustiva	1998	
	etravirine	ETR	Intelence	2008	
	rilpivirine	RPV	Edurant	2011	
	doravirine	DOR	Pifeltro	2018	
Protease inhibitors (PIs)	saquinavir	SQV	Invirase	1995	
	ritonavir	RTV	Norvir	1996	
	indinavir	IDV	Crixivan	1996	
	nelfinavir	NFV	Viracept	1997	
	amprenavir	APV	Agenerase ^a	1999	
	lopinavir/ritonavir	LPV/r	Kaletra	2000	
	atazanavir	ATV	Reyataz	2003	
	fosamprenavir	FPV	Lexiva	2003	
	tipranavir	TPV	Aptivus	2005	
	darunavir	DRV	Prezista	2006	
Entry inhibitors (EIs)					
	Fusion inhibitor	enfuvirtide	ENF, T-20	Fuzeon	2003
	CCR5 antagonist	maraviroc	MVC	Selzentry	2007
	CD4 post-attachment inhibitor	ibalizumab	IBA	Trogarzo	2018
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)	raltegravir	RAL	Isentress	2007	
	elvitegravir	EVG	Vitekta	2012	
	dolutegravir	DTG	Tivicay	2013	
	bictegravir	BIC	Biktarvy ^f	2018	

- La norme actuelle de soins pour le traitement initial de l'infection par le VIH, fondée sur des essais cliniques démontrant des avantages cliniques, virologiques et immunologiques, est un régime quotidien à trois médicaments **ou trithérapie par voie orale** comprenant deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) en association avec un troisième médicament : soit un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase (INSTI), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de la protéase (IP) [81, 82, 83, 84] . Les régimes antirétroviraux combinés à dose fixe à prise unique quotidienne, approuvés pour la première fois en 2006, sont populaires auprès des prestataires et des patients et comprennent au moins neuf formulations actuelles à trois médicaments (Tableau VII).

Tableau VII : Les différents régimes antirétroviraux combinés en trithérapie [80]

TDF/FTC/EFV (Atripla; 2006)
TDF/FTC/RPV (Complera; 2011)
TDF/FTC/EVG/cobicistat (Stribild; 2012)
ABC/3TC/DTG (Triumeq; 2014)
TAF/FTC/EVG/cobicistat (Genvoya; 2015)
TAF/FTC/RPV (Odefsey; 2016)
TAF/FTC/BIC (Biktarvy; 2018)
TAF/FTC/DRV/cobicistat (Symtuza; 2018)
TDF/3TC/DOR (Delstrigo; 2018)

- Sur la base de l'activité virale, de la tolérabilité et de la commodité, les directives actuelles recommandent le plus souvent un régime composé de l'association de deux INTI, à savoir le **ténofovir** [soit l'ancienne formulation de fumarate de disoproxil (TDF), soit la nouvelle formulation d'alafénamide (TAF)], la **lamivudine** ou **l'emtricitabine**, et un inhibiteur d'intégrase qui ne nécessite pas de renforcement pharmacologique : **bictegravir**, **dolutegravir** ou **raltegravir** [81, 82, 83].

-L'association alternative d'INTI abacavir/lamivudine est utilisée moins fréquemment et nécessite le dépistage d'un marqueur génétique HLA-B5701 qui est associé à une réaction d'hypersensibilité pouvant mettre la vie en danger [85]; la zidovudine/lamivudine est aujourd'hui peu utilisée en raison de ses effets secondaires et de sa toxicité. Les troisièmes médicaments alternatifs comprennent les INNTI doravirine, efavirenz et rilpivirine ; les IP pharmacologiquement renforcés atazanavir et darunavir ; et les INSTI boostés pharmacologiquement elvitégravir [81, 82, 83]. En plus des régimes initiaux à trois médicaments par voie orale, des stratégies alternatives comprennent des régimes à deux médicaments par voie orale en associant dolutégravir/lamivudine [86, 87], et darunavir pharmacologiquement renforcé en combinaison avec lamivudine, emtricitabine ou un inhibiteur d'intégrase (dolutégravir ou raltegravir) [88, 89].

- Des essais cliniques récents sur les schémas thérapeutiques de première intention actuels ont montré des taux de suppression virologique de près de 90 % à 48 semaines [90, 91]. En pratique clinique, les schémas thérapeutiques initiaux actuels permettent généralement d'obtenir des taux de suppression virologique de 80 % ou plus dans le monde entier, tant dans les pays développés que dans les pays en développement.

- L'OMS recommande l'utilisation de la trithérapie antirétrovirale chez tout adulte de plus de 19 ans vivant avec le VIH indépendamment du stade clinique OMS et du nombre de CD4 [71].

IX. Prévention :

1. Prévention à l'échelle individuelle [72] :

- Elle consiste à :

- Utiliser les **préservatifs** lors de tout rapport sexuel quel que soit le statut sérologique du patient (séropositif ou statut non connu), le préservatif reste le seul moyen efficace et le plus économique pour la protection contre les IST.

- Utiliser des seringues à usage unique et personnel chez les toxicomanes avec prise en charge et suivi chez ces personnes (Programmes de sevrage, traitement substitutif des opiacés...)
- Protéger les professionnels de santé contre les contaminations accidentelles : gants et masques de protections, lunettes lors des examens invasifs, protection contre les piqûres accidentelles avec prise en charge immédiate si un accident d'exposition au sang (AES) a eu lieu.
- Informer et éduquer les patients séropositifs sur les risques de transmission.
- Encourager et sensibiliser les gens à la démarche de dépistage chez les sujets à risque.

2. Prévention à l'échelle collective [72] :

- Elle consiste à:
 - Dépister les sujets contacts.
 - Dépister dans les centres de transfusion les donneurs de sang et améliorer la politique de la sécurité transfusionnelle.
 - Assurer la confidentialité des résultats des personnes à risque.
 - Imposer une stérilisation stricte pour les différents matériels à usage unique, les matériels d'injection ou d'endoscopie.
 - Promouvoir les campagnes de sensibilisation et informer les groupes à risques : les utilisateurs de drogues injectables, les personnes qui pratiquent des rapports non protégés, les professionnels de santé à risque d'exposition accidentel.

3. Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :

- La **prophylaxie pré-exposition ou PrEP** est proposé par l’OMS à titre préventif pour les personnes non infectées par le VIH mais ayant un risque d’exposition, elle sollicite l’utilisation de médicaments antirétroviraux notamment la **ténofovir** [92].
- La PrEP a démontré son efficacité sur le plan individuel et collectif, elle est devenue un pilier important sur le plan global pour renforcer la protection contre l’infection par le VIH [93], c’est un outil à part entière de la stratégie préventive contre le VIH [94].
- Il est essentielle d’évaluer le niveau ou le risque d’exposition au VIH mais également d’identifier les contre-indications au traitement à travers une consultation médicale d’initiation. Il est également conseillé d’accompagner, de conseiller et de soutenir les patient entament la PrEP dans le cadre d’une démarche de santé sexuelle globale [95].

LE SARCOME DE KAPOSI LIE AU SIDA :

I. INTRODUCTION ET CLASSIFICATION :

- Le **sarcome de Kaposi** est une tumeur mésoenchymateuse touchant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le sarcome de Kaposi (KS) a été décrit pour la première fois en 1872 par Moritz Kaposi, médecin et dermatologue hongrois. Il a décrit plusieurs cas d'un sarcome pigmenté multifocal de la peau chez des hommes européens âgés, qui sont tous décédés dans les deux ans [96].

- **Quatre formes épidémiologiques** principales du sarcome de Kaposi sont maintenant largement reconnues (Tableau VIII) :

- La forme du sarcome initialement identifiée par Kaposi est connue sous le nom de **sarcome ou maladie de Kaposi classique ou sarcome de Kaposi sporadique**. La maladie de Kaposi classique survient principalement chez les hommes âgés d'origine méditerranéenne ou juive et, contrairement aux cas décrits à l'origine par Kaposi, présente généralement une évolution clinique indolente et prolongée et affecte principalement la peau des jambes.
- À partir de 1947, plusieurs rapports ont documenté des cas de sarcome en Afrique, y compris une forme ganglionnaire du sarcome chez les enfants [97-99] ; cette forme de sarcome est maintenant généralement appelée **sarcome endémique**.
- Le sarcome de Kaposi a été porté à l'attention du public au début de l'épidémie du SIDA, et le premier rapport de sarcome hautement agressif affectant de jeunes hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)[100], en 1981, est survenu juste avant que l'on se rende compte que ces hommes étaient gravement immunodéprimés et affectés par des infections opportunistes. Ce type de sarcome est maintenant connu sous le nom du **sarcome de Kaposi lié au SIDA ou sarcome de Kaposi épidémique**, c'est la tumeur la plus fréquente chez les patients infectés par le VIH et constitue une **maladie définissant le SIDA** selon les directives des Centers for Disease Control (CDC).

- Le sarcome de Kaposi survient également chez les personnes présentant une immunodéficience iatrogène, comme celle observée chez les receveurs de greffes d'organes ; ce type de sarcome est connu sous le nom de **sarcome iatrogène** [101-103].
- Enfin, il convient de noter que de nombreux cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des HSH non infectés par le VIH [104], et que **le sarcome chez les HSH non infectés par le VIH** est de plus en plus reconnu comme une cinquième forme distincte possible de sarcome [105-107].

Tableau VIII : Les différentes formes du sarcome de Kaposi et leurs caractéristiques [108]

Forme du sarcome de Kaposi	Présentation clinique	Facteurs de risque	Evolution
Le sarcome de Kaposi associé au SIDA (forme épidémique)	Lésions cutanées multiples sur les membres, le tronc et le visage. Les lésions muqueuses sont fréquentes (identifiées chez 20 % des patients) et une atteinte viscérale est observée chez 15 % des patients. Les patients peuvent également présenter un œdème associé à la tumeur.	Le risque du sarcome de Kaposi augmente avec la diminution du nombre de cellules CD4 et diminue avec l'utilisation d'un traitement antirétroviral.	Peut suivre une évolution indolente, mais l'atteinte viscérale n'est pas rare et peut être agressive. Elle peut régresser avec un traitement antirétroviral efficace.
Forme iatrogénique	Se manifeste le plus souvent par des lésions cutanées du sarcome de Kaposi, avec rarement une atteinte des muqueuses et des viscères.	Se produit après une allogreffe d'organe solide ; le risque de survenue est corrélé au niveau d'immunosuppression. Par conséquent, le risque de survenue est plus élevé dans les cas de greffes de plusieurs organes et en cas d'incompatibilité HLA plus importante.	Généralement localisée mais peut toucher des organes. Elle peut régresser avec la réduction de l'immunosuppression ou avec la modification du régime immunosuppresseur.
Forme endémique	Les enfants présentent souvent des adénopathies multiples	Se produit le plus souvent en Afrique subsaharienne chez des	Chez les enfants, l'évolution est souvent agressive avec des

	avec œdème et une histoire naturelle très agressive de la maladie, y compris une dissémination viscérale. Les adultes présentent des lésions aux membres inférieurs qui ressemblent au sarcome de Kaposi classique.	personnes séronégatives pour le VIH.	adénopathies étendues et une atteinte viscérale. Chez l'adulte, l'évolution est indolente ou localement invasive, avec parfois une atteinte viscérale.
Forme classique	Typiquement confiné aux membres inférieurs avec peu de lésions. Les atteintes viscérales et muqueuses sont rares et concernent généralement le tractus gastro-intestinal.	Elle survient chez les personnes d'âge moyen et les personnes âgées et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Les groupes ethniques des régions où la prévalence de l'herpèsvirus HHV-8 est élevée (Moyen-Orient, Europe de l'Est et Méditerranée) présentent un risque plus important.	Généralement indolent ; rarement agressif et disséminées
Forme chez les hommes ayant des relations avec des hommes sans infection par le VIH	Peut se manifester sur n'importe quel site cutané, avec généralement peu de lésions. Les atteintes viscérales et muqueuses sont rares.	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes sans infection par le VIH, jeunes ou d'âge moyen et non immunodéprimés.	Généralement indolent, bien qu'une forme disséminée a été décrite.

II. Epidémiologie :

- Depuis le tout début de **l'épidémie du VIH/SIDA** et depuis la première description du sarcome de Kaposi dans un groupe de jeunes hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [109], le sarcome a été associé au **VIH/SIDA**. Le sarcome de Kaposi a été considéré comme une maladie définissant le SIDA par les Centers for Disease Control (CDC) en **1982** et plus tard [110]. Avec le lymphome non hodgkinien et le cancer invasif du col de l'utérus,

le sarcome de Kaposi est l'un des trois cancers définissant le SIDA selon la classification révisée du SIDA de **1993** [111].

- Avant l'introduction d'un **traitement antirétroviral** efficace en **1996**, (qui a radicalement changé le cours de l'infection par le VIH chez les personnes vivant avec le VIH en augmentant leur espérance de vie et en réduisant l'incidence des maladies opportunistes) le sarcome de Kaposi faisait partie des maladies définissant le SIDA les plus courantes chez les personnes vivant avec le VIH. En **1989**, **15 %** des patients atteints du SIDA aux États-Unis déclarés au CDC étaient atteints du sarcome de Kaposi [112]. En France, le sarcome de Kaposi a été la première maladie définissant le SIDA chez 13,9% des patients atteints du SIDA entre **1993** et **1995** [113] et il était de 17,2% en Australie [114] en 1991.

1. Incidence dans le monde :

- Avec l'arrivée du traitement antirétroviral combiné (cART) en **1996**, et le contrôle virologique et immunologique de l'infection par le VIH qui en a résulté, le taux d'incidence du sarcome de Kaposi a considérablement **diminué** au fil du temps [115, 116,120-123]. La réduction relative de l'incidence du sarcome de Kaposi entre l'ère pré et post-cART a été de plus de 60% [116, 123], passant de **plus de 3000 à moins de 100/100 000 années-personnes** [122, 123]. La baisse a été plus marquée au cours des premières périodes de disponibilité du traitement antirétroviral et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [119-122]. Entre **1996** et **2003**, la réduction relative dans la cohorte ANRS-CO4 FHDH [119] était d'environ 70% chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et de 60% chez les autres. Le risque a diminué plus fortement pour le sarcome de Kaposi avec atteinte viscérale que pour le sarcome sans atteinte viscérale (>50% et 30%, respectivement) [119].

- En Afrique subsaharienne, le sarcome de Kaposi reste l'un des cancers **les plus fréquents** [117,118] et la charge du sarcome a augmenté depuis le début de l'épidémie de VIH [117]. Par exemple, l'incidence du sarcome de Kaposi au Zimbabwe a augmenté chez les deux sexes : elle a été multipliée par 7,6 chez les hommes et par 23,9 chez les femmes entre **1963-1972** et **2011-2015** [117]. Ceci s'explique par le manque d'accès au traitement antirétroviral dans ces régions.

- Entre **1987** et **1999**, au Maroc, une étude [124] réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca a objectivé que parmi 696 patients infecté par le VIH **7%** ont présenté un sarcome de Kaposi concomitant, une autre étude entre **2005** et **2014** du même hôpital a remarqué la diminution de cette prévalence à **1.7%** [125].
- Les données les plus récentes en provenance des États-Unis indiquent que le risque de sarcome de Kaposi continue de diminuer [122, 123]. Dans une analyse complète des tendances du sarcome de Kaposi parmi les personnes vivant avec le VIH aux États unis entre **2008** et **2016**, une baisse continue significative a été rapportée au niveau national (-3,2 % par an) mais a également montré une stagnation de cette baisse dans certains États et chez les personnes vivant avec le VIH plus jeunes et noires, probablement expliquée par un accès inégal aux soins médicaux pour le VIH, appelant à un effort continu vers le diagnostic précoce et le traitement du VIH [123].
- En Afrique, l'incidence a également été considérablement réduite grâce à la thérapie antirétrovirale [126]. Cependant, le sarcome de Kaposi reste le deuxième cancer le plus fréquent chez les patients infectés par le VIH dans les pays occidentaux et demeure un **problème de santé publique** en Afrique sub-saharienne [127,128].

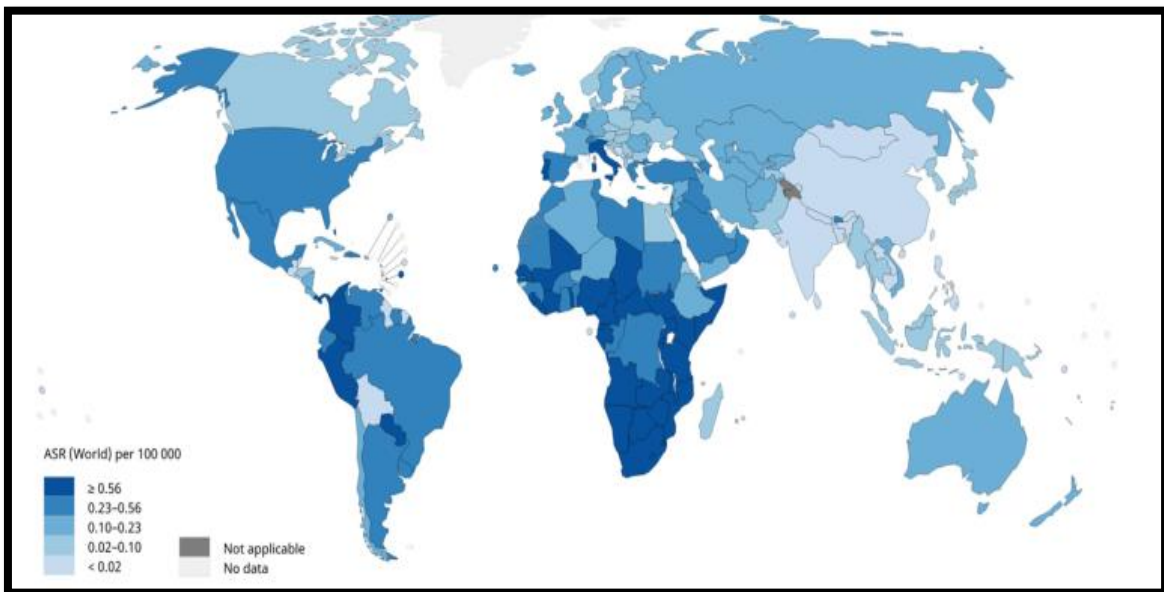


Figure 16 : Taux d'incidence du sarcome de Kaposi en 2020 [122]

2. Facteurs de risque :

- Le sarcome de Kaposi est fortement associé à **l'immunodéficience** chez les personnes vivant avec le VIH [129-132]. Il est également associé de manière indépendante à la **charge virale** (CV) du VIH [129-132]. Certaines études [116], qui ont étudié l'incidence des cancers chez **plus de 50 000 personnes** vivantes avec le VIH suivies en France entre **1998 et 2006**, et ont montré que le risque de sarcome de Kaposi augmentait régulièrement à mesure que le nombre de cellules CD4 récentes diminuait et que la réplication virale récente augmentait. Une telle association avec les valeurs récentes des CD4 et de la charge virale indique que l'immunosuppression et l'infection par le VIH peuvent être impliquées dans le développement tardif du sarcome de Kaposi. Les facteurs de risque du sarcome de Kaposi ont évolué au fil du temps pour les personnes vivant avec le VIH qui commencent un traitement antirétroviral, la charge virale du VIH devenant de plus en plus importante [115]. Récemment, une étude nord-américaine [132] a montré une association indépendante entre la charge virale cumulée et le risque de sarcome de Kaposi, ce qui suggère que l'infection par le VIH peut également favoriser les phases précoces du développement du sarcome.

- Bien que le risque de sarcome de Kaposi ait diminué au fil du temps dans tous les groupes de transmission, il est encore **300 à 500 fois plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH** que dans la population générale [116, 123, 133]. Même chez les personnes vivant avec le VIH et dont l'immunité a été restaurée (c'est-à-dire des taux de CD4 > 500/mm³), de nombreuses études ont montrées que le risque de sarcome de Kaposi reste élevé. Par rapport à la population générale, le risque est 60 fois plus élevé chez les patients ayant un taux de CD4 récent > 500/mm³ [132] et 35 fois plus élevé chez les patients ayant à la fois un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ pendant deux ans et une charge virale VIH < 500 cp/mL [116]. Le risque est plus de 50 fois plus élevé pour les personnes vivant avec le VIH avec une suppression virale à long terme (c'est-à-dire > 2 ans) que pour la population non infectée [134]. De plus, certaines études ont rapporté la présence de sarcomes de Kaposi chez des patients avirémiques [135].

- Chez les personnes vivant avec le VIH, le risque de sarcome de Kaposi est légèrement associé à un **âge** plus élevé en Europe et en Amérique du Nord et à un âge plus bas en Afrique du Sud et en Amérique latine [115].

- En Afrique, les facteurs de risque de sarcome de Kaposi lié au VIH sont l'absence de traitement antirétroviral, le sexe masculin, un faible taux de CD4 et, dans une moindre mesure, l'âge [126, 127].

3. Mortalité :

- La mortalité du sarcome de Kaposi associé au SIDA a diminué de façon spectaculaire. Dans les pays occidentaux, la survie cumulée à 24 mois varie de 71 % pour les patients dont le nombre de cellules CD4 est inférieur à 300/mm³ au moment du diagnostic du sarcome de Kaposi à **94 %** pour ceux dont le nombre de cellules CD4 est supérieur à 300/mm³ [136]. Cela va sans dire que le facteur principal pour la baisse de ces taux est l'instauration du **traitement antirétroviral** dans la prise en charge du sarcome de Kaposi lié au SIDA.

III. Physiopathologie :

1. L'infection par HHV-8 :

- Le sarcome de Kaposi se caractérise par une **néoangiogénèse** anormale, une inflammation et une prolifération de cellules tumorales ou cellules fusiformes d'origine endothéliale, phénotypiquement très semblables aux cellules endothéliales lymphatiques, mais peu différenciées [137]. Il est bien connu que le sarcome de Kaposi est induit par une infection par **HHV-8**, également connu sous le nom d'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (**KSHV**). Ce γ -herpèsvirus humain a été découvert en 1994 par Yuan Chang et Patrick Moore [138]. Le rôle exact de HHV-8 dans la pathogenèse du sarcome de Kaposi n'est pas entièrement compris, et l'infection par HHV-8 ne conduit pas inévitablement au sarcome. En manipulant les régulateurs transcriptionnels spécifiques des cellules endothéliales, l'infection par le HHV-8 peut contribuer à la persistance virale et à la **genèse du sarcome de Kaposi**.

2. Caractéristiques du virus :

- L'Herpesvirus humain de type 8 ou HHV-8 est un virus à ADN double brin qui est enveloppé comme tous les virus de la famille des Herpesviridae, il appartient à la sous-famille des Gammaherpesviridae. Génétiquement parlant, ce virus présente une grande richesse avec un **génom**e de grande taille présentant 87 cadres de lectures ouvertes ou **ORF** qui codent pour des homologues cellulaires et pour différents gènes qui ont le pouvoir d'être antigénique, mais aussi pour 17 microARN.

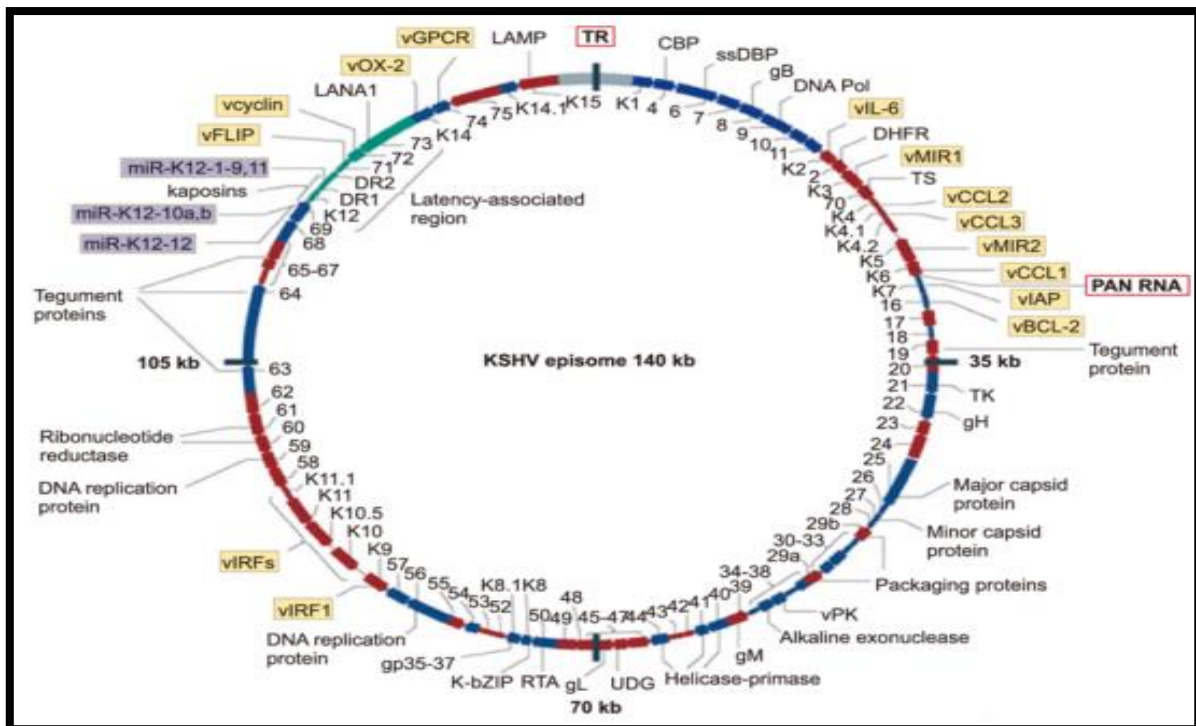


Figure 17 : Schéma qui représente le génome viral du HHV-8 [142]

Tableau IX : Caractéristiques générales du HHV-8 [138]

Genre	Rhadinovirus
Longueur du génome	165 kb
Forme du génome	Circulaire dans l'infection latente, linéaire en phase lytique
Nombre de sous-types	6 (A, B, C, D, E, N)
Diamètre	12 – 150 nm
Capside	Hétérotétramère icosaédrique
Enveloppe	Bicouche lipidique
Cellules cibles	Cellules épithéliales et endothéliales, lymphocytes, kératinocytes, cellules stromales de la moelle
Réservoir	Cellules B et monocytes
Récepteur cellulaire	Sulfate d'héparane
Infection	L'état latent prévaut dans le sarcome de Kaposi ; l'état lytique dans la maladie de Castleman multicentrique, lymphome primitif des séreuses
Pathologies associées	Sarcome de Kaposi, maladie de Castleman multicentrique, lymphome primitif des séreuses

3. Prévalence virale :

- Contrairement à la plupart des herpèsvirus humains, le **HHV-8** n'est pas une infection ubiquitaire et sa prévalence varie considérablement d'une région à l'autre. L'infection par le KSHV est très courante en **Afrique subsaharienne**, avec des taux de séropositivité **supérieurs à 50 %** ; elle est modérément répandue dans les pays méditerranéens (20-30 %), mais beaucoup moins courante (<10 %) que dans la plupart des pays d'Europe, d'Asie et des États-Unis.

- En outre, la prévalence est élevée dans certains groupes ethniques ou comportementaux. La prévalence la plus frappante est celle des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (**HSH**) aux États-Unis et en Europe [143, 144]. En Amérique du Sud, la prévalence du KSHV est nettement plus élevée chez les Amérindiens que dans les autres groupes

ethniques [145, 146]. Des rapports récents décrivent une augmentation similaire de la prévalence dans certains groupes ethniques en Chine [147, 148].

4. Transmission :

- Malgré que **les modes de transmission** du HHV-8 ne soient pas éclairés, on sait que le HHV-8 se transmet en grande partie par **la salive**.

- La prévalence élevée du KSHV chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes laisse penser qu'il pourrait être transmis par **voie sexuelle**. Les preuves rapportées de la transmission sexuelle du KSHV sont mitigées, certaines études suggérant des preuves de transmission sexuelle, mais beaucoup d'autres n'en apportant aucune [143, 144].

- Le HHV-8 est détectable dans le sang périphérique [149, 150], ce qui suggère que la transmission du HHV-8 **par le sang et les produits sanguins** est possible. Il s'agit évidemment d'un sujet de grande préoccupation, notamment en ce qui concerne la sécurité des dons de sang.

- La transmission du HHV-8 par le biais d'un **don d'organe solide** est un sujet de grande préoccupation clinique, d'autant plus que les receveurs de greffe doivent être immunodéprimés. Le sarcome de Kaposi est documenté comme pouvant survenir à la fois chez les receveurs d'organes provenant de donneurs infectés par le HHV-8 et chez les receveurs infectés par le HHV-8 en raison de la réactivation du virus [150].

- L'infection par le HHV-8 se produit chez les enfants en Italie [150], en Afrique subsaharienne [151-153] et dans les populations amérindiennes d'Amérique du Sud. Les enfants sont plus susceptibles d'être infectés s'ils ont une mère infectée [153] ou un autre membre de la famille infecté. L'infection par le **VIH de la mère et de l'enfant** est un important facteur de risque de transmission du HHV-8 chez l'enfant [151-153]. Parmi les autres facteurs de risque de transmission du KSHV pendant l'enfance figurent le type d'approvisionnement en eau et le statut socio-économique des mères [151-153].

5. Techniques de diagnostic :

- Les analyses sérologiques ont permis de récolter des résultats épidémiologiques sur l'infection par HHV-8.
- Pour détecter **les anticorps anti-HHV-8** on peut utiliser plusieurs tests sérologiques, notamment [154, 155] :
 - + **L'immunofluorescence** ou IFA
 - + **L'immunoperoxydase** ou IP
 - + Les **tests immuno-enzymatiques** comme **ELISA** ou le **Western-Blot**.
- **L'immunofluorescence latente** est la technique de référence permettant de détecter les anticorps qui sont dirigés contre un antigène de latence nucléaire dit **LANA**.
- On peut également détecter le HHV-8 grâce à la recherche des particules virales sur les fragments de biopsie tissulaire par **PCR** ou par l'immunomarquage.

6. Pouvoir oncogène du virus :

- Le **HHV-8** est un virus **oncogène**. Il s'intègre à l'ADN cellulaire et a différents effets qui favorisent la production de tumeurs [156], on peut en citer :
 1. Augmentation de la **prolifération cellulaire** en inhibant les gènes qui régulent le cycle cellulaire tels que **p53** et **Rb**.
 2. Favorise la production de **cytokines pro-angiogéniques** telles que les **IL6**, **IL8**, **TNF bêta** et **VEGF** (facteur de croissance endothélial vasculaire). La régression du sarcome de Kaposi a été démontrée par l'utilisation de médicaments anti-VEGF dans des modèles murins.
 3. Le virus échappe au système immunitaire. Les premières voies du système immunitaire face à une infection virale sont l'**interféron** et le **complément**. Le virus

inhibe la voie de l'interféron et, avec la production de KCP (protéines de contrôle du complément), inhibe le complément).

- Cet **état inflammatoire-angiogénique** est accentué par l'**immunodéficience**, le VIH étant un facteur favorisant de la survenue du sarcome de Kaposi, agit en synergie grâce à son gène transactivateur ou **Tat** avec les **cytokines inflammatoires** libérées lors de l'infection par HHV-8. [157]

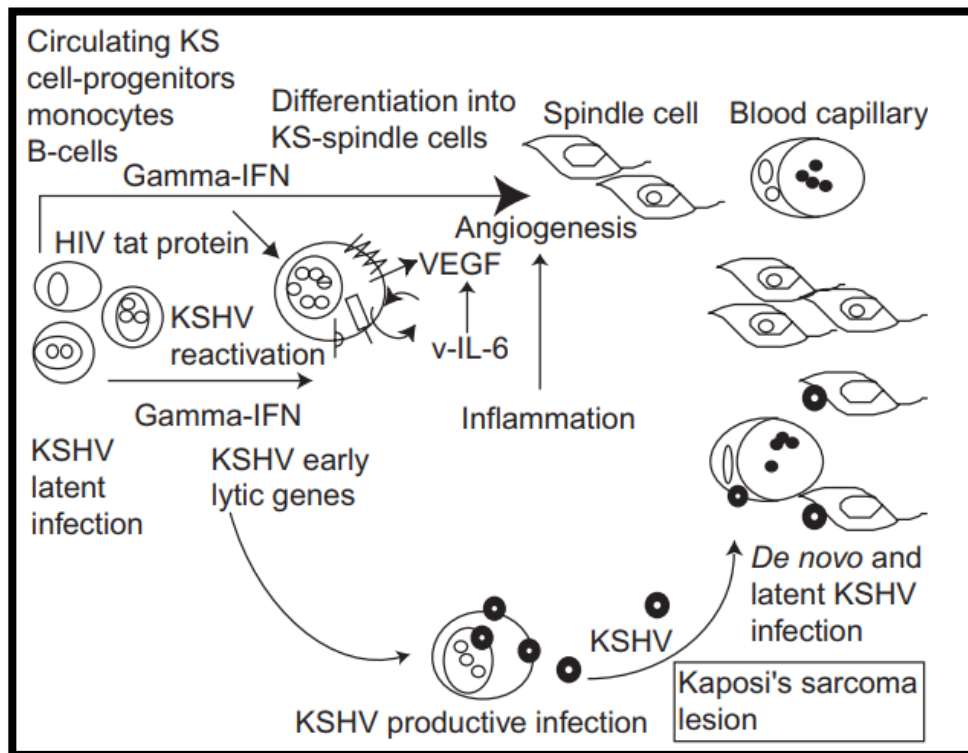


Figure 18 : Schéma représentatif de la création de l'environnement inflammatoire-angiogénique [159]

- Le modèle proposant la création d'une **angiogenèse inflammatoire** est présenté dans la « FIGURE 18 » :

- Les progéniteurs du sarcome de Kaposi circulants et les cellules infectées de façon latente par le KSHV/HHV-8 sont attirés par les **sites inflammatoires** [158].

- L'exposition aux **cytokines inflammatoires** entraîne la différenciation de ces cellules infectées de façon latente en cellules fusiformes de type Kaposi et induit la **réactivation** du KSHV/HHV8.
- La réactivation du KSHV/HHV8 entraîne l'expression de gènes potentiellement pathogènes tels que l'**IL-6** viral, qui peut activer le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire **VEGF** et induire l'angiogenèse.
- La **réplication lytique virale** dans les mêmes cellules active une inflammation qui peut également jouer un rôle **pro-angiogénique**.
- La création de cet **environnement inflammatoire-angiogénique** augmente la disponibilité des cellules qui peuvent être infectées, telles que les cellules endothéliales et les cellules du sarcome de Kaposi, qui finiront par développer la lésion du sarcome.
- Les cellules deviennent également réactives au **Tat**, la protéine transactivatrice du VIH-1.
- La protéine Tat du VIH-1 amplifie cet état inflammatoire-angiogénique en augmentant les activités angiogéniques du facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), de l'interféron et du VEGF, en imitant les effets des protéines de la matrice externe que sont la fibronectine et la vitronectine, et en augmentant l'expression des métalloprotéases de la matrice [158].

IV. ETUDE GLOBALE CLINIQUE, PARACLINIQUE ET HISTOLOGIQUE :

1. Caractéristiques cliniques du sarcome de Kaposi lié au SIDA :

- Le sarcome de Kaposi peut toucher n'importe quel organe, mais il est le plus souvent identifié sur **la peau**, les surfaces **muqueuses**, les **voies respiratoires** et les **ganglions** lymphatiques. Les **lésions cutanées** sont généralement faciles à reconnaître et constituent parfois le symptôme principal du **VIH/SIDA**, ils peuvent entraîner une gêne et un défigement importants. Les formes **viscérales** du sarcome de Kaposi sont moins faciles à identifier et sont beaucoup plus susceptibles d'avoir un pronostic plus sombre. La présence de

lésions cutanées peut être associée à un **meilleur pronostic**, peut-être parce que le diagnostic est posé et le traitement initié plus rapidement. [160]

1.1. Atteinte cutanée :

- Les **lésions cutanées** du sarcome de Kaposi sont très variables en termes d'étendue, de nombre, de taille et de couleur, en fonction de la durée de la maladie et du niveau d'immunosuppression. Comme il s'agit d'une tumeur principalement vasculaire, les lésions cutanées du sarcome de Kaposi apparaissent généralement de couleur **rouge à violet**, mais chez certaines personnes, ils peuvent être presque de la couleur de la peau, lilas pâle, souvent bleuâtres ou profondément pigmentés [161].

- Les lésions initiales du sarcome de Kaposi lié au VIH/SIDA vont de simples **macules** à des **plaques indurées**, des **papules** et des **nodules**, qui deviennent plus grandes et plus indurées avec le temps. Les papules et les nodules peuvent présenter un collet et une gouttière hyperkératosiques frappants qui séparent la tumeur de la peau normale et donnent l'impression clinique d'un granulome pyogénique (FIGURE 19) On peut aussi trouver une fragilité, des ulcérations et ecchymoses avec une tendance à saigner spontanément ou lors de traumatismes minimes. Les patients peuvent parfois saigner assez abondamment après une biopsie cutanée (FIGURE 20) [162].



Figure 19 : Lésion du sarcome de Kaposi présentant des caractéristiques similaires à celles du granulome pyogénique, incluant une gouttière périphérique et une surface brillante et friable. [162]



Figure 20 : Lésion typique du sarcome de Kaposi du pied et de la jambe inférieure, avec tendance à saigner après un traumatisme mineur. [162]

- Les lésions apparaissent souvent d'abord au niveau de la jambe et du pied, avec un **œdème** du membre inférieur, comme dans la forme classique du sarcome de Kaposi (FIGURE 21), mais lorsqu'elles sont associées au **VIH/SIDA**, elles peuvent rapidement devenir **bilatérales** et apparaître à de multiples autres endroits sur la peau ou dans les organes internes ou se développer à ces endroits sans atteinte préalable des membres. Des **nodules** isolés et uniques apparaissant sur le visage, les doigts ou les mains et peuvent facilement être confondus avec d'autres tumeurs cutanées ou avec la goutte (FIGURE 22). Les lésions précoces ont tendance à être **asymptomatiques**, mais une douleur intense est fréquente dans les **plaques indurées** et aux sites d'ulcération ou d'obstruction vasculaire.



Figure 21 : Œdème caractéristique du membre inférieur chez un patient atteint d'un sarcome de Kaposi précoce. De petites plaques sont visibles dans la zone œdémateuse.
[162]

- Un lymphœdème induré est fréquent dans tous les types du sarcome de Kaposi et peut être une caractéristique de la maladie à n'importe quel endroit, provoquant parfois un gonflement marqué du visage qui peut être confondu avec un œdème lié à l'hypoprotéinémie. L'œdème des membres inférieurs, d'abord unilatéral puis bilatéral, est très caractéristique (FIGURE 21).



Figure 22 : Le patient présente des lésions limitées à un seul doigt, l'aspect suggérant un possible tophus goutteux. [162]

- Les formes cutanées **atypiques** du sarcome de Kaposi lié au VIH/SIDA comprennent [163] :

+Des lésions très précoces, qui peuvent parfois être confondues avec des troubles inflammatoires tels que le **lichen plan** (FIGURE 23).

+Le sarcome de Kaposi avec atteinte cutanée de type **thrombophlébitique**, qui se caractérise par une tuméfaction ferme ressemblant à un cordon ; l'incision du cordon révèle un vaisseau bloqué par la croissance de la tumeur ; des symptômes d'obstruction veineuse peuvent être présents (FIGURE 24).

+Sarcome de Kaposi avec atteinte cutanée de type **télangiectasique** : les lésions sont petites, groupées et présentent une télangiectasie importante.

+Sarcome de Kaposi avec atteinte cutanée de type **ecchymotique** : des macules violettes rappelant une ecchymose ou une tache de vin sont souvent périorbitaires et

peuvent passer inaperçues ; histologiquement, ces lésions présentent une extravasation marquée de globules rouges.

+Tumeurs friables, évoquant un **granulome pyogénique**, qui ont tendance à saigner facilement en cas de traumatisme mineur.

+**Plaques indurées** (en particulier sur la cuisse et les organes génitaux), qui sont souvent extrêmement douloureuses (FIGURE 25).

+Sarcome de Kaposi avec atteinte cutanée de type **chéloïdienne** : les lésions sont fermes et caoutchouteuses, et peuvent être linéaires ; l'histologie montre une prolifération marquée de cellules fusiformes.

+**Tumeurs verruqueuses exophytiques**.

+Lésions de type **lymphangiome** se produisant principalement au niveau des jambes ou des cuisses et constituées de plaques contenant de multiples petites papules en forme de bulles (FIGURE 26).



Figure 23 : Les plaques violettes du sarcome de Kaposi précoce mais disséminé ont un large diagnostic différentiel et nécessitent une biopsie pour établir le diagnostic. [162]



Figure 24 : Lésion de sarcome de Kaposi sur la jambe d'une jeune femme. La tumeur s'infiltré dans la veine, produisant un motif réticulé. [162]



Figure 25 : Lymphœdème des cuisses et des organes génitaux, avec de multiples petits nodules de sarcome de Kaposi. [162]



Figure 26 : Multiples petites papules du sarcome de Kaposi de la cuisse, évoquant un lymphangiome. [162]

1.2. Atteinte de la muqueuse oro-buccale :

- Les **lésions buccales** sont fréquentes et très caractéristiques. Elles se situent en particulier sur le **palais**, la langue et la marge buccale et provoquent plus rarement une tuméfaction des glandes salivaires avec une hypersialorrhée. Les lésions buccales peuvent être très inconfortables mais provoquent rarement une obstruction franche (FIGURE 27) [164].



Figure 27 : Grande lésion du sarcome de Kaposi sur le palais sans obstruction pharyngée. [162]

- La **bouche** est le premier site du sarcome de Kaposi chez environ **20 %** des personnes, et les **lésions buccales** peuvent être le signe de présentation du **VIH/SIDA**. Le sarcome de Kaposi oral a tendance à être plus fréquent dans les cas de sarcomes disséminés et rapidement progressifs, et peut parfois être considéré comme un marqueur de **l'atteinte pulmonaire** [160]. Il peut être associé à un taux de mortalité plus élevé que le sarcome de Kaposi limité à la peau.

1.3 Atteinte ano-génitale :

- La **région ano-génitale** est un site moins fréquent que la bouche, et peut-être, dans les formes légères, moins fréquemment reconnue. Avant l'utilisation des **ARV**, le sarcome de

Kaposi du pénis était signalé comme étant présent chez jusqu'à 20 % des hommes atteints de sarcome de Kaposi [165].

- Le sarcome génital grave est l'une des formes les plus pénibles de la maladie, en particulier lorsqu'il est associé à un lymphœdème et à une distorsion des tissus. La réponse au traitement dans ce cas-là tend à être faible (FIGURE 25).

1.4 Atteinte viscérale :

- Après les surfaces cutanéomuqueuses, les **voies respiratoires** (poumons, voies respiratoires et plèvres) sont les sites les plus fréquemment touchés par le sarcome de Kaposi. La fréquence rapportée varie de 6 à 75 %, selon la population, le niveau d'immunodépression (corrélé au taux de CD4) et les examens utilisés pour identifier la tumeur [160]. Avant l'utilisation des ARV, l'**atteinte pulmonaire** était identifiée chez environ 50 % des patients qui étaient atteints du SIDA.

- Les études post-mortem montrent une prévalence du sarcome de Kaposi pulmonaire pouvant atteindre 75 % chez les personnes avec une **atteinte cutanée**, mais l'incidence est probablement encore plus élevée si la muqueuse buccale est touchée. La présentation clinique de l'atteinte pulmonaire tend à être **non pathognomonique**, avec toux, fièvre, dyspnée et plus rarement, stridor, enrouement, douleur thoracique pleurétique et hémoptysie. L'atteinte pulmonaire est rare en l'absence de lésions cutanéomuqueuses. La radiographie pulmonaire peut montrer des changements évocateurs, tels qu'un épaississement des faisceaux bronchovasculaires ou épaississement péri-bronchovasculaire, évoluant vers des opacités réticulonodulaires avec des nodules de taille et d'irrégularité croissantes [160].

- Le tractus **gastro-intestinal** peut être impliqué plus fréquemment qu'on ne le pense, entraînant parfois une perte de sang importante. Comme pour l'atteinte pulmonaire et des voies respiratoires, il n'y a pas de signes spécifiques de la maladie, on peut trouver des douleurs abdominales, des troubles de transit type diarrhée ou constipation, nausées et vomissements et dysphagie. La découverte de l'**atteinte digestive** lors du sarcome de Kaposi lié au **VIH/SIDA** se fait souvent à raison de complications occlusives ou hémorragiques.

- D'autres sites signalés mais moins fréquents sont le **système nerveux central**, le **squelette axial** (la colonne vertébrale, les côtes, le bassin) et **l'œil** [166, 167].

1.5. Atteinte ganglionnaire :

- **L'atteinte ganglionnaire** est une forme peu commune décrite à l'origine en Afrique chez des individus immunocompétents. Elle est observée occasionnellement chez les personnes atteintes du **VIH**, en particulier en Afrique subsaharienne, et a été rapporté chez **les enfants** [168].

2. Formes cliniques chez l'enfant :

- Le **sarcome de Kaposi** est relativement rare **chez les enfants** atteints du **VIH/SIDA** dans les pays du premier monde, mais il est observé en **Afrique**, probablement en raison des différences de taux d'infection par le **HHV-8** [168]. Un rapport décrivant 100 enfants ougandais atteints de sarcome de Kaposi a identifié **deux formes** de sarcome infantile [169]. Le premier modèle : la forme la plus courante, touchait principalement la **sphère oro-buccale** ; le deuxième modèle : observé chez 13 % des enfants, touchait principalement la **région inguinale et génitale** (FIGURE [162]). Une **atteinte ganglionnaire** et **cutanéomuqueuse** ont également été observés dans les deux tableaux chez ces enfants.



Figure 28 : Enfant présentant un sarcome de Kaposi défigurant des cuisses et de la région génitale.

3. Biologie :

- Il n'y a pas d'indication directe à visée diagnostic pour les **examens biologique** dans le sarcome de Kaposi, on les réalise **systématiquement** pour rechercher un retentissement de la maladie ou pour rechercher une pathologie associée [170].
- Ces **bilans biologiques** sont le plus souvent normaux, en dehors d'une occasionnelle **hyperleucocytose** ou d'une **anémie** qui peut être expliquée par la présence d'une hémorragie digestive dans le cadre d'une complication du **sarcome de Kaposi lié au SIDA**, ce qui souligne l'importance de rechercher la présence de sang dans les selles grâce au test de Weber que l'on peut compléter par une **coloscopie** si il est positif [171].

4. Immunologie :

4.1. Sérologie HHV-8 :

- La recherche de preuve **d'infection par HHV-8** n'est pas demandée systématiquement, mais devient de plus en plus sollicitée à visée **diagnostic**.
- La sérologie de HHV-8 est dans la majorité des cas positive dans le contexte du sarcome de Kaposi lié au SIDA.
- Les méthodes de détection ont été détaillées dans les chapitres précédents.

4.2. Statut ou état immunitaire :

- Il est évident que lors de l'atteinte du sarcome de Kaposi associé au SIDA, le **statut immunitaire** du patient est altéré. Le déficit immunitaire est un élément clé au développement du sarcome de Kaposi [172].
- Le statut immunitaire du patient joue un rôle primordial dans l'évolution et le pronostic du sarcome de Kaposi, il est apprécié par le dosage des **lymphocytes CD4** [173].

5. Histologie :

- **L'aspect histopathologique** du sarcome de Kaposi varie en fonction de l'âge de la lésion mais est le même pour tous les types de sarcome, ils évoluent tous selon un processus histologique continu qui est classé en **trois stades** premièrement en **macule** puis en **plaque** et finalement en **nodule** [175].
- Les lésions précoces se composent en grande partie de collections dermiques de cellules fusiformes, ce qui a donné lieu à la théorie selon laquelle la cellule fusiforme est la première cellule à proliférer dans le sarcome de Kaposi. Des études récentes ont suggéré que ces cellules proviennent de lignées de **cellules lymphatiques endothéliales** [174].
- Les principales caractéristiques histologiques du sarcome de Kaposi sont la présence de multiples petits canaux vasculaires, parfois mal formés, et une collection associée de cellules fusiformes. On peut voir des collections de cellules se développer lors du **stade maculeux** dans la lumière des canaux vasculaires (**le signe du promontoire**). (FIGURE 29)

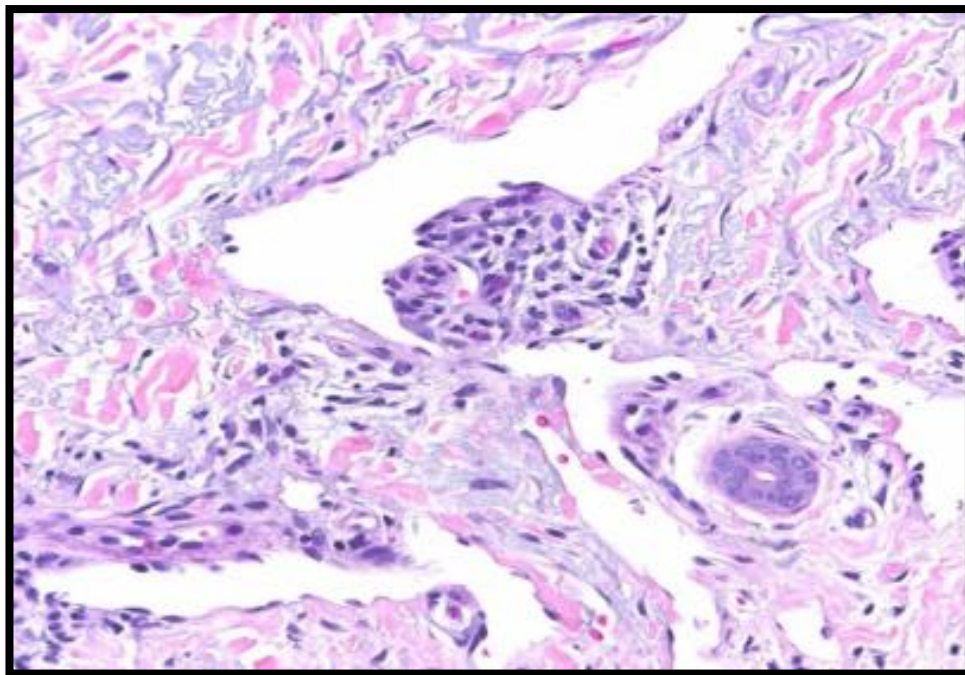


Figure 29 : Lésion histologique du sarcome de Kaposi au stade maculeux avec signe du promontoire qui est la pénétration des néovaisseaux de la tumeur. [176]

- La paroi vasculaire tend à être fragmentée, ce qui permet une extravasation marquée de globules rouges, qui peut se manifester cliniquement par des ecchymoses. Les globules éosinophiles qui sont souvent présents au **stade de plaque** sont considérés comme des globules rouges dégradés. Un infiltrat cellulaire inflammatoire marqué, comprenant des lymphocytes, des plasmocytes et des mastocytes, est habituel au **stade de plaque**, probablement en réponse aux produits des globules rouges dans le derme. (FIGURE 30)
- Les cellules fusiformes à **la phase nodulaire** peuvent être pléomorphes et présenter un nombre variable de figures mitotiques [175]. (FIGURE 31)

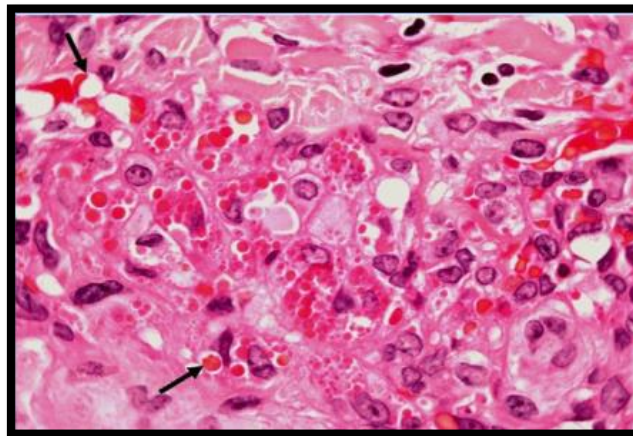


Figure 30 : Lésion histologique au stade de plaque, les flèches indiquent un phénomène « d'autoluminescence » avec des vacuoles paranucléaires contenant des érythrocytes. [176]

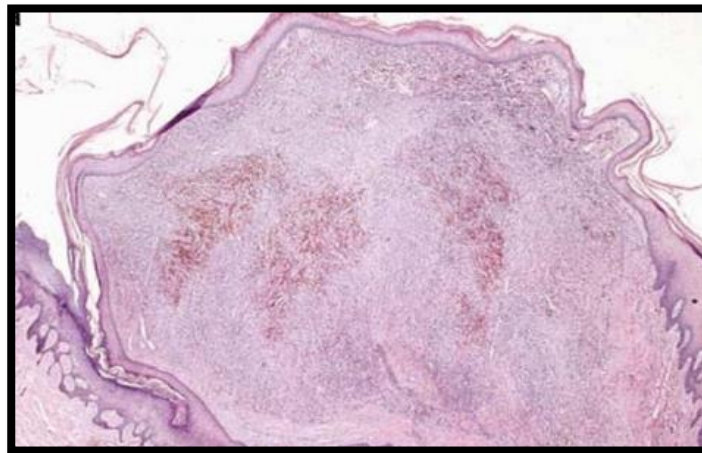


Figure 31 : Lésion histologique du sarcome de Kaposi au stade nodulaire montrant une composante périphérique à un grossissement plus élevé, qui rappelle un hémangiome caverneux. [176]

- Lorsque le sarcome de Kaposi évolue en réponse à la **thérapie ARV**, la prolifération des cellules fusiformes et les canaux vasculaires sont lentement remplacés par du tissu fibreux, laissant un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire et de l'hémosidérine résiduelle dans les macrophages [175].

- Ces aspects histologiques typiques n'englobent par contre pas strictement toutes les lésions en rapport avec le sarcome de Kaposi lié au SIDA, il existe un autre spectre histologique qui inclus des **formes atypiques** retrouvées dans certain cas tel que la **forme anaplasique** qui présente un degré de pléomorphisme nucléaire et cellulaire supérieur à celui du sarcome nodulaire, la forme micronodulaire ou verruqueuse. [175, 176] (FIGURE 32)

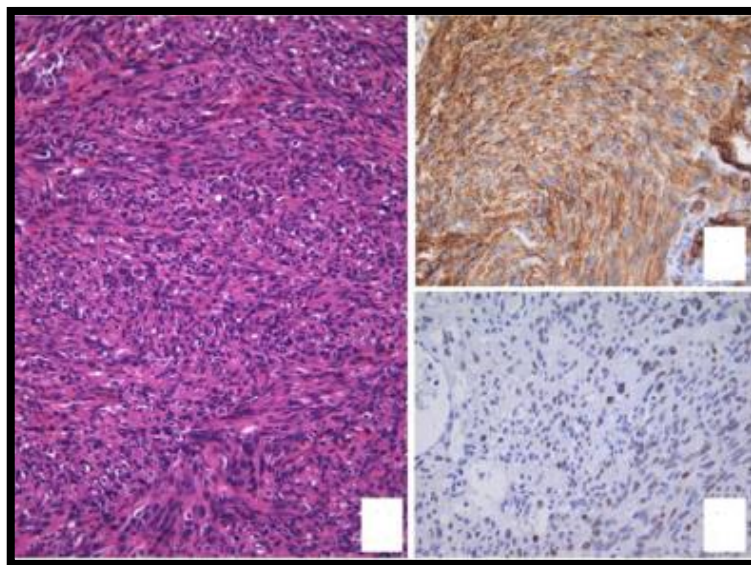


Figure 32 : Lésions anaplasiques du sarcome de Kaposi. [176]

6. Diagnostic et diagnostic différentiel :

- Dans les cas typiques, le sarcome de Kaposi cutané est facilement reconnu cliniquement et peut être confirmé **histologiquement** par une **biopsie cutanée** en cas de doute. Le diagnostic du sarcome de Kaposi est confirmé histologiquement par la présence de la combinaison caractéristique de cellules fusiformes, de canaux vasculaires immatures et de globules éosinophiles, avec un infiltrat inflammatoire mixte. En cas de doute, des analyses

moléculaires de l'ADN du HHV-8 peuvent être réalisées sur des échantillons d'aiguilles ou de biopsies [178].

- Le diagnostic différentiel dépend du type de lésion et de l'étendue de la maladie, mais comprend les éléments suivants :

- **Granulome pyogénique**
- Filariose lymphatique ou lymphœdème chronique avec éléphantiasis
- **Pseudo-Kaposi (PSK)** ou acroangiодermatite
- Angio-endothéliose
- **Angiomatose bacillaire**
- Autres tumeurs à cellules fusiformes, telles que le **dermatofibrome**
- Hémangiome à cellules fusiformes
- Éruption papuleuse prurigineuse avec prurigo nodulaire

- Une lésion unique d'apparence vasculaire, à la surface brillante et saignante facilement peut ressembler à un **granulome pyogénique**, mais elle est facilement différenciée par une biopsie cutanée (FIGURE 21).

- **L'angiomatose bacillaire** peut ressembler cliniquement au sarcome de Kaposi, mais elle est beaucoup moins fréquente et peut généralement être identifiée histologiquement par la présence de cellules endothéliales et la mise en évidence d'organismes à l'aide de colorants spéciaux comme le Warthin-Starry.

- Lorsque l'on pense que le sarcome de Kaposi touche des organes internes, comme le poumon, la présence de lésions buccales est une preuve de soutien et peut éviter la nécessité de procédures invasives en cas de symptômes respiratoires typiques et de radiographie pulmonaire. La **bronchoscopie** est fréquemment utilisée mais elle peut manquer des lésions dans le parenchyme pulmonaire ou sous le niveau de la carène trachéale. Une **TDM pulmonaire** peut être une investigation utile dans ce contexte. Une **biopsie pulmonaire** peut être nécessaire en cas de doute sur le diagnostic, mais le saignement du site de la biopsie est

une complication potentielle [160]. Le **lavage broncho-alvéolaire** a été utilisé avec succès pour identifier l'**ADN viral** [179].

V- Evolution et pronostic :

- Sans traitement ni modification de la fonction immunitaire le sarcome de Kaposi lié au SIDA est une maladie progressive, bien que le taux de progression varie énormément d'un individu à l'autre.

- Le système de stadification du "**AIDS Clinical Trials Group**" prend en compte l'importance pronostique de l'étendue de la tumeur, du nombre de cellules **CD4**, de la présence de lésions muqueuses graves, d'œdèmes et de symptômes systémiques (**TABLEAU X**) [180].

Tableau X : Le système de stadification du sarcome de Kaposi associé au SIDA du "AIDS Clinical Trials Group". [185]

	Bon risque (0) (tous les éléments suivants)	Mauvais risque (1) (l'un des suivants)
Tumeur (T)	Limité à la peau et/ou ganglions, ou lésions oro-buccales minimales	Œdème/ulcère associé à la tumeur, atteinte oro-buccale extensive, atteinte gastro-intestinale ou atteinte viscérale (sauf ganglionnaire)
Statut immunitaire (I)*	Nombre de CD4 > 150/mm ³	Nombre de CD4 < 150/mm ³
Affection systémique (S)	Index de performance de Karnofsky** > 70	Index de performance de Karnofsky < 70 ou autre affection en rapport au VIH

* La description originale de l'état immunitaire utilisait un seuil de 200 cellules CD4 par mm³ ; l'analyse post-hoc a révélé qu'un seuil de 150 cellules CD4 par mm³ était un meilleur indicateur de risque ; cependant, à l'ère de la thérapie antirétrovirale hautement active, il n'est pas certain que le nombre de CD4 soit un facteur pronostique.

** L'échelle de performance de Karnofsky, qui va de 100 (le meilleur) à 0 (le pire), évalue la déficience fonctionnelle.

- La survie des personnes atteintes de **sarcome de Kaposi lié au SIDA** est liée à l'étendue de la **tumeur (T)** et aux catégories de **maladies systémiques (S)**. Ceux qui sont au stade clinique **T0, S0, T1, S0** ou **T0, S1** ont un **bon pronostic** (81%-88% de survie à 3 ans), tandis que ceux qui ont une maladie avancée (**T1, S1**) ont un **mauvais pronostic** (46%-77% de survie à 3 ans) [181].

- La présence de **lésions cutanées** chez les patients atteints de sarcome de Kaposi viscéral semble être un **signe de pronostic favorable**, peut-être parce que le diagnostic est généralement posé rapidement [160]. Les facteurs associés à un pronostic défavorable comprennent un sarcome pulmonaire isolé et une **immunodéficience** permanente, bien qu'un faible nombre de cellules **CD4** ne soit pas un indicateur pronostique constant dans toutes les séries [181,182]. Il est probable que la mortalité des personnes atteintes d'un **sarcome de Kaposi lié au SIDA** soit plus étroitement liée à d'autres affections liées au SIDA qu'au SIDA lui-même.

- Avec l'utilisation croissante des **ARV**, en particulier dans les pays à économie développée, le pronostic des personnes atteintes de sarcome de Kaposi s'est considérablement amélioré, probablement en grande partie grâce à l'impact des ARV sur la **fonction immunitaire** et les autres infections opportunistes. L'association des **ARV** et de la **chimiothérapie** a un impact considérable sur le sarcome de Kaposi, de nombreuses personnes connaissant des **rémissions** durables et une meilleure qualité de vie [181-184].

VI. Traitement :

1. Moyens thérapeutiques et indications :

1.1. Thérapies locales :

- Les **approches thérapeutiques locales** sont très utiles pour la gestion des lésions volumineuses localisées du sarcome de Kaposi ou pour l'aspect esthétique, mais elles sont limitées par le fait qu'elles n'affectent pas le développement de nouvelles lésions dans les zones non traitées.

1.1.1. Traitement topique :

- Les **thérapies topiques** sont une option pour les patients présentant des **lésions cutanées limitées** qui sont **symptomatiques** et/ou inacceptables d'un point de vue esthétique. **Le gel d'alitrétinoïne**, un rétinoïde, a été étudié dans le cadre d'une étude de phase III, dans laquelle 134 patients atteints de sarcome de Kaposi lié au SIDA ont reçu soit un gel d'alitrétinoïne à 0,1 %, soit un gel à effet placebo deux fois par jour pendant 12 semaines.[186] Les taux de réponse pour les lésions cutanées étaient de 37% dans le groupe alitrétinoïne, contre 7% dans le groupe contrôle. Une autre étude très similaire, a également comparé les taux de réponse tumorale chez les patients atteints de sarcome de Kaposi lié au SIDA entre un groupe alitrétinoïne et un groupe témoin.[187] Les taux de réponse chez les 268 patients étaient de 35% pour ceux qui recevaient le gel d'alitrétinoïne à 0,1% contre 18% pour ceux qui recevaient le gel à effet placebo. Dans ces deux études, le gel d'alitrétinoïne a été bien toléré, avec des effets indésirables pour la plupart légers à modérés, limités au site d'application et soulagés à l'arrêt du traitement.

- **L'imiquimod** est un modulateur topique de la réponse immunitaire avec une **activité antivirale et anti-tumorale**. [188] Il est utilisé dans une variété d'affections cutanées, y compris les tumeurs malignes et les verrues.[188] Des rapports de cas ont montré que la **crème d'imiquimod** peut être sûre et efficace chez certains patients atteints de sarcome de Kaposi classique ou associé à une greffe.[189]

- **L'imiquimod** n'a pas été bien étudié comme traitement pour les patients atteints de sarcome de Kaposi cutané lié au SIDA.[190] Le groupe d'experts inclut l'imiquimod comme option pour les patients atteints de sarcome de Kaposi cutané lié au **SIDA** en se basant sur l'extrapolation des données étudiées dans d'autres contextes, sur l'opinion d'experts et sur des données anecdotiques non publiées .[191]

1.1.2. Chimiothérapie intra-lésionnelle :

- La **vinblastine** par **voie intra lésionnelle** est une autre option pour les patients présentant des **lésions muco-cutanées limitées** mais symptomatiques et/ou inacceptable d'un point de vue cosmétiques. L'injection intra lésionnelle de vinblastine a été étudiée dans des rapports de cas, des séries de cas et un petit essai randomisé de patients atteints de sarcome de Kaposi lié au SIDA avec **atteinte buccale**. [192-194]

- Dans une grande série de 144 cas de sarcome de Kaposi avec atteinte buccale chez 50 hommes séropositifs, une réponse complète a été observée dans 74% des lésions et une réponse partielle dans 26%. [194] Le taux de récurrence était de 26%, avec une période moyenne sans maladie de 12,9 semaines. En ce qui concerne la posologie, une dose de **0,1 à 0,5mg/cm²** de vinblastine injectable est utilisée avec 2mg en dose maximale. Chaque lésion est plausible d'injections supplémentaire pour maximiser la réponse thérapeutique d'une durée moyenne de quatre à cinq mois après un intervalle de trois semaines de guérison. [195]

- Concernant les **effets indésirables** observés dans d'autres études, la douleur a été signalée par 72 % des participants, une ulcération est survenue dans 22 % des cas et un engourdissement temporaire a été observé dans 12 % des cas. La douleur est généralement légère à modérée et soulagée par des analgésiques, et l'ulcération est généralement résolutive spontanément.

- Les études sur l'utilisation de l'injection intra lésionnelle de vinblastine pour les lésions cutanées sont plus limitées. [196] Dans un essai portant sur 11 hommes atteints de sarcome de Kaposi lié au SIDA, 88 % des **lésions cutanées** ont présenté une réponse clinique complète ou partielle. [196] Le traitement a entraîné une inflammation et la formation de phlyctènes ou cloques sur la lésion avant la guérison, et les résultats finaux n'étaient pas optimaux sur le plan cosmétique en raison de l'hyperpigmentation post-inflammatoire. La plupart des patients ont signalé une douleur douloureuse 6 à 48 heures après le traitement, qui a été soulagée par des analgésiques.

- **La vinblastine intra lésionnelle** a également été utilisée dans des lésions cutanées chez des patients atteints de sarcome de Kaposi classique [197].

1.1.3. Radiothérapie :

- Le **sarcome de Kaposi lié au SIDA** répond très bien à la **radiothérapie**, avec des taux de réponses complètes des lésions traitées de l'ordre de 68% à 92% [198, 199]. La **radiothérapie** pour le sarcome de Kaposi lié au SIDA est utilisée chez les patients présentant des **lésions cutanées limitées** qui sont symptomatiques et/ou esthétiquement inacceptables. Pour les patients présentant une atteinte avancée ou récidivantes/réfractaires, la **thérapie systémique** est préférée à la radiothérapie en première intention, tant que la thérapie systémique est réalisable en fonction de l'indice de performance et des comorbidités. Dans ce contexte, la radiothérapie doit être réservée aux circonstances où la thérapie systémique n'est pas réalisable ou lorsqu'une **thérapie palliative** est nécessaire pour atténuer la douleur ou d'autres symptômes [200].

- En cas de recours à la radiothérapie, les régimes hypofractionnés (par exemple, **20 Gy en 5 fractions**) semblent être aussi efficaces que le régime standard de 24 Gy en 12 fractions. [201] Le fractionnement de la dose doit être basé sur le site du traitement en tenant compte de la tolérance des tissus normaux environnants.

- Les **effets secondaires** de la radiothérapie pour le sarcome de Kaposi lié au SIDA dépendent du site, mais sont généralement gérables étant donné les faibles doses nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique favorable.[198, 199] La détection et le traitement précoces de la dermatite, de la mucite buccale et du lymphœdème sont particulièrement importants.[198, 199] Le risque de lymphœdème est déjà élevé chez les patients atteints de sarcome de Kaposi et peut augmenter après la radiothérapie.[202]

1.1.4. Autres thérapies locales :

- **L'excision locale** est une option pour les patients présentant des **lésions cutanées limitées** qui sont symptomatiques et/ou esthétiquement inacceptables. Cependant, les données

concernant les résultats de l'**excision** des lésions cutanées du sarcome de Kaposi sont limités et semblent se limiter aux personnes séronégatives. [203, 204]

- La **cryothérapie** peut être particulièrement efficace dans la gestion des lésions locales du **sarcome de Kaposi lié au SIDA**. Des réponses complètes ont été enregistrées dans 80% des lésions traitées par **cryothérapie**, et la durée de la réponse était supérieure à 6 semaines. Il est à noter qu'une amélioration cosmétique de plus de 50% a été rapportée dans cette étude [205].

- Une autre approche expérimentale est le **traitement photodynamique**, qui repose sur l'activation par la lumière d'un médicament photosensibilisant qui s'accumule préférentiellement dans le tissu tumoral [206]. Dans une série de 25 patients présentant un total de 348 lésions et ayant reçu du photofrin 48 heures avant l'activation par la lumière, 96% des lésions ont répondu au traitement (33% de réponse complète, 63% de réponse partielle) [207].

- Plusieurs **préparations de β -hCG** ont montré qu'elles inhibaient la croissance de lignées cellulaires de Kaposi in vitro et chez des souris immunodéficientes. [208] Lors d'un petit essai ultérieur, dix des 12 patients traités par **hCG** ont présenté une réponse clinique. [209] Des preuves microscopiques d'apoptose ont été observées dans les lésions traitées par **hCG**. Cependant, d'autres chercheurs n'ont pas été en mesure de confirmer ces résultats. [210]

1.2. Traitement systémique :

1.2.1. Traitement antirétroviral :

- La majorité, voire la totalité, des patients atteints de sarcome de Kaposi devraient recevoir un **traitement antirétroviral**, en supposant que l'accès à ce traitement soit possible [211]. Les **régimes antirétroviraux** sont associés à la fois à une réduction de l'incidence des sarcomes liés au **SIDA** et à une régression de la taille et du nombre des lésions existantes. La régression histologique des lésions existantes a été démontrée en réponse à la **thérapie antirétrovirale** [212]. Les effets du traitement antirétroviral sur le sarcome de Kaposi sont multifactoriels et comprennent l'inhibition de la réplication du **VIH**, la diminution de la production de la protéine Tat du VIH-1, l'amélioration de la réponse immunitaire contre

l'herpèsvirus humain 8 (**HHV-8**), et peut-être une activité antiangiogénique directe par l'inclusion d'inhibiteurs de la protéase [213, 214].

- En outre, il a été démontré que les schémas de **traitement antirétroviral** hautement actif à base **d'inhibiteurs de protéase** et les schémas de traitement antirétroviral hautement actif standard à base **d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse** sont tous deux aussi efficaces pour protéger contre le sarcome de Kaposi, bien que leurs activités dans le traitement n'aient pas été comparées de manière prospective[119,215]. Les patients atteints du sarcome de Kaposi lié au **SIDA** traités par **traitement antirétroviral** hautement actif ont parfois une période de rémission plus longue, qui durerait plus de 5 ans chez certains individus à faible risque [214]. Enfin, la combinaison de traitement antirétroviral avec d'autres modalités de traitement (c'est-à-dire le traitement local, la chimiothérapie systémique, l'immunothérapie et la radiothérapie) peut augmenter la période d'efficacité de ces traitements [182].

- L'instauration d'un **traitement antirétroviral** peut entraîner un **syndrome inflammatoire de reconstitution immune (SIRI)** dans les 3 à 6 mois chez 6 à 39 % des patients atteints d'un sarcome de Kaposi lié au **SIDA**[216-218], caractérisé par un gonflement marqué des lésions, une sensibilité accrue et un œdème périphérique. Les personnes présentant une atteinte pulmonaire, ayant utilisé récemment ou simultanément des glucocorticoïdes et/ou souffrant d'immunosuppression avancée peuvent être plus à risque [216-218]. Contrairement à la prise en charge du **SIRI** pour certaines infections opportunistes, les glucocorticoïdes sont généralement contre-indiqués dans le sarcome de Kaposi, ainsi que dans le SIRI associé au sarcome de Kaposi, en raison du risque d'exacerbation potentiellement mortelle du sarcome de Kaposi résultant des effets stimulants des glucocorticoïdes sur les cellules fusiformes du sarcome de Kaposi [219]. La prise en charge du SIRI associé au sarcome de Kaposi doit être coordonnée avec un spécialiste du VIH. Le **traitement antirétroviral** ne doit pas être retardé ou interrompu, sauf en cas de SIRI potentiellement mortel.

1.2.2. La chimiothérapie :

- Une **chimiothérapie** cytotoxique **systémique** est justifiée chez les patients présentant une **atteinte avancée** ou à progression rapide. La décision d'initier une **chimiothérapie systémique** est basée non seulement sur l'étendue du sarcome de Kaposi, mais aussi sur d'autres paramètres tels que l'état de performance du patient, la fonction de certains organes (en particulier le foie et la moelle osseuse), le degré d'immunosuppression (numération des **CD4**) et les médicaments concomitants. Les indications typiques d'un traitement systémique sont les suivantes : **atteinte cutanée étendue** (par exemple, plus de 20 lésions) ; sarcome de Kaposi étendu à **la cavité buccale** ; œdème des membres inférieurs ou scrotal symptomatique ; **atteinte viscérale symptomatique** ; et poussée induite par le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (**SIRI**). Le score pronostique peut aider à orienter les décisions thérapeutiques. [220] Bien que plusieurs agents chimiothérapeutiques - bléomycine, vinblastine, vincristine, doxorubicine et étoposide - se soient révélés actifs par le passé, **les anthracyclines liposomales** et les **taxanes** constituent le pilier du traitement cytotoxique systémique actuel contre le sarcome de Kaposi.

- Deux anthracyclines liposomales - **doxorubicine liposomale pégylée (DLP)** et **daunorubicine liposomale** - et **le paclitaxel** sont les seuls agents chimiothérapeutiques systémiques approuvés pour le traitement de cette maladie.

- D'autres agents chimiothérapeutiques, tels que la **vinorelbine**, la **gemcitabine** et **l'étoposide**, ont été étudiés dans le sarcome de Kaposi associé au SIDA [221] dans le cadre d'études où aucun ou seulement une partie des participants étaient sous traitement antirétroviral. Ces agents sont moins efficaces que le **DLP** ou le **paclitaxel** mais peuvent être envisagés dans des situations spécifiques pour les sarcomes de Kaposi lié au SIDA persistants ou récidivants, conformément aux directives du National Comprehensive Cancer Network [222].

a. Les anthracyclines liposomales :

- Le fait d'encapsuler la **doxorubicine** dans des **liposomes pégylés** permet une meilleure distribution du médicament dans les tumeurs avec perméabilité vasculaire élevée et aspect anormal des vaisseaux sanguins, favorisant par la suite l'extravasation de ces liposomes. [223] En plus de ça, la formulation liposomale des **anthracyclines** a théoriquement un avantage par rapport à la chimiothérapie classique par les anthracycliques dans sa demi-vie qui est plus longue et son faible pouvoir toxique pour les organes non ciblés.

- Les **anthracyclines liposomales** constituent la meilleure option chimiothérapeutique pour la plupart des patients atteints du sarcome de Kaposi largement disséminé. Deux essais randomisés, réalisés avant la large disponibilité des antirétroviraux, ont montré que la doxorubicine liposomale pégylée (**PLG**) était meilleure que l'association adriamycine, bléomycine et vincristine (**ABV**) et que l'association bléomycine et vincristine (**BV**). Dans la première étude, 40 258 patients qui n'avaient pas subi de chimiothérapie antérieure ont été répartis au hasard pour recevoir soit de la doxorubicine liposomale pégylée (**DLP**) (20 mg/m²), soit de l'**ABV** administrée toutes les 2 semaines. La réponse globale était significativement meilleure avec la **DLP** qu'avec l'**ABV** (46 % contre 25 %) ; le délai de réponse était plus court avec la **DLP** qu'avec l'**ABV** (39 jours contre 50 jours), et un nombre plus élevé de patients ont arrêté l'**ABV** en raison d'effets indésirables.[224] De plus, le groupe **doxorubicine liposomale pégylée** a été associé à une plus grande amélioration de la qualité de vie globale que le groupe **ABV**. [225] Dans la deuxième étude, 41 241 patients n'ayant pas subi de chimiothérapie systémique antérieure ont été randomisés pour recevoir soit de la **doxorubicine liposomale pégylée** (20 mg/m²) soit du **BV**. Les deux schémas thérapeutiques ont été administrés toutes les trois semaines pendant six cycles. La réponse globale était significativement plus élevée avec la **doxorubicine liposomale pégylée** qu'avec le **BV** (59% vs 23%), tout comme la réponse en fin de traitement (39% vs 14%).

- La **doxorubicine liposomale pégylée (DLP)** a entraîné des améliorations significativement plus importantes de l'épaisseur, du nombre de nodules, de l'œdème, de la couleur, de la douleur et de la taille des lésions que le **BV**.

- L'efficacité de la **daunorubicine liposomale** par rapport à l'**ABV** a été évaluée dans un essai [226] dans lequel 232 patients ont reçu au hasard soit de la **daunorubicine liposomale** (40 mg/m²) soit de l'**ABV**. Bien que la réponse globale a été non significativement différente dans les deux groupes, les patients traités par la **daunorubicine liposomale** présentaient moins d'alopécie et de complications neurologiques. Le délai avant l'échec du traitement et la survie globale étaient similaires dans les deux groupes.

- Dans un autre petit essai, [227] les patients ont été répartis au hasard entre la **doxorubicine liposomale pégylée** (20 mg/m²) et la **daunorubicine liposomale** (40 mg/m²) toutes les 2 semaines pendant un maximum de six cycles. Bien que cette étude n'ait pas été suffisamment puissante sur le plan statistique, les différences en termes de bénéfice clinique et de réponse tumorale tendaient à favoriser la **doxorubicine liposomale pégylée** par rapport à la **daunorubicine liposomale**.

Enfin, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de l'association de **doxorubicine liposomale pégylée** et du traitement **antirétroviral** ont également été évaluées dans un essai portant sur 54 patients atteints de **sarcome de Kaposi lié au SIDA**. [228] 44 (82%) des patients ont eu une réponse complète ou partielle dans un délai médian de 8 semaines et l'association de **doxorubicine liposomale pégylée** et du traitement **antirétroviral** a été bien tolérée.

- Pour le traitement, la dose habituelle de **doxorubicine liposomale pégylée** est de 20 mg/m² toutes les 3 semaines et la dose habituelle de **daunorubicine liposomale** est de 40 mg/m² toutes les 2 semaines.

- Les **effets secondaires** de ces agents sont généralement légers. L'alopécie et les complications neurologiques sont inhabituelles avec ces agents liposomaux par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. Même à des doses cumulatives élevées, ces agents ne provoquent généralement pas les cardiomyopathies qui ont restreint l'utilisation des **anthracyclines non liposomales** [228].

b. Les taxanes :

- Les **taxanes** (**paclitaxel** et **docétaxel**) empêchent la croissance des cellules néoplasiques en inhibant la dépolymérisation des microtubules et favorisent également l'apoptose. Il est important de noter que les **taxanes** inhibent **l'angiogenèse**, qui joue un rôle central dans la pathogenèse du **sarcome de Kaposi**. [229]

- Le **paclitaxel**, autorisé aux Etats-Unis pour le traitement **du sarcome de Kaposi**, a montré une efficacité remarquable, même chez les patients présentant une résistance aux **anthracyclines**. Deux essais (utilisant le **paclitaxel** à des doses de 135-175mg/m² toutes les 3 semaines ou 100mg/m² toutes les 2 semaines) ont montré des taux de réponse globale de 71% et 56%, respectivement, chez des patients chez qui au moins un régime chimiothérapeutique précédent avait échoué.[230] Les durées médianes de réponse étaient de 8-9 et 4-10 mois, respectivement.

- L'effet indésirable le plus fréquent signalé dans ces essais était la **neutropénie**, qui se résorbe généralement avant le cycle de traitement suivant. Néanmoins, les taux élevés de prévalence de l'alopécie, des myalgies, des arthralgies et de la myélosuppression, ainsi que la nécessité d'une perfusion de 3 heures, rendent le **paclitaxel** moins attrayant que la **doxorubicine liposomale pégylée** comme traitement systémique initial. Théoriquement, il pourrait y avoir une interaction médicamenteuse entre le **paclitaxel** et les agents **antirétroviraux**, en particulier les **inhibiteurs de protéase** et les **inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**. Dans ces cas, des modifications appropriées de la dose peuvent être nécessaires. Bien que l'expérience clinique du **docétaxel** soit plus limitée que celle du **paclitaxel**, de petites études suggèrent que cet autre **taxane** peut produire des réponses significatives.

Une étude[231], sur le **docétaxel** à faible dose en prise hebdomadaire a rapporté un taux de réponse de 42 % chez des patients atteints de sarcome de Kaposi lié au **SIDA** à un stade avancé, bien que la neutropénie sévère ait été fréquente. Dans cet essai, le **docétaxel** semblait avoir une activité même chez les patients qui n'avaient pas répondu au **paclitaxel**.

1.2.3. L'immunothérapie :

Le modificateur de la réponse biologique, **l'interféron alfa (IFN α)**, a été approuvé pour le traitement du sarcome de Kaposi plusieurs années avant la disponibilité des **anthracyclines liposomales** et des **antirétroviraux**. La réponse à **l'interféron alfa** est beaucoup plus élevée chez les patients présentant une infection par le **VIH** asymptomatique et chez ceux dont le nombre de **CD4** est supérieur à 200 cellules/mm³. Par conséquent, les patients qui ont atteint une reconstitution immunitaire appropriée avec le traitement **antirétroviral**, et en particulier ceux qui présentent un sarcome de Kaposi cutané résiduel, peuvent être envisagés pour un **traitement systémique par interféron alfa**. Le Groupe d'essais cliniques sur le **SIDA** a évalué l'efficacité et la sécurité de **l'interféron alfa** à faible et à forte dose (1 million et 10 millions d'unités par jour, respectivement) associé à la didanosine qui est un **inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse**. Dans une étude [232], les taux de réponse de 40 % dans le groupe à faible dose et de 55 % dans le groupe à forte dose n'étaient pas significativement différents. Dans un essai comparant la **doxorubicine liposomale pégylée** à **l'interféron alfa** à faible dose [233], 12 patients ont reçu 20mg/m² de **doxorubicine liposomale** une fois par mois, tandis que six patients ont reçu 3 millions d'unités **d'interféron alfa** trois fois par semaine. La **doxorubicine liposomale pégylée** était nettement meilleure que **l'interféron alfa** en termes de réponse et d'effets toxiques.

La poursuite du traitement pendant 6 mois ou plus est souvent nécessaire pour obtenir une réponse à **l'interféron alfa**. Le temps nécessaire pour obtenir cette réponse étant long (plus de 4 mois), **l'interféron alfa** ne doit pas être utilisé dans les maladies à progression rapide ou viscérales. En outre, le traitement par **l'interféron alfa**, surtout à des doses plus élevées, est souvent associé à des effets indésirables systémiques importants, notamment fièvre, frissons, fatigue, une neutropénie, une hépatotoxicité et des troubles cognitifs. La faible réponse tumorale et la toxicité plus élevée sont plus frappantes chez les patients dont le nombre de **CD4** est inférieur à 200/mm³. Pour ces raisons, **l'interféron alfa** n'est pas fréquemment utilisé pour le traitement du **sarcome de Kaposi**.

1.2.4. Thérapie moléculaire ciblée :

La pathogenèse du **sarcome de Kaposi lié au SIDA** est due à l'infection des cellules endothéliales par le gamma-herpès-virus **HHV-8**. [234] Le rôle **oncogène** du HHV-8 est associé à l'expression de plusieurs protéines virales, y compris ceux qui sont homologues à l'interleukine-6 , au récepteur de l'interleukine-8, aux chimiokines de la famille des protéines inflammatoires des macrophages, aux régulateurs du cycle cellulaire de la famille des cyclines et aux protéines anti-apoptotiques Bcl-2. [235]

-De nombreuses **voies de signalisation cellulaires** séquentielles et parallèles sont activées par les protéines virales du HHV-8 et conduisent finalement à la création d'un état **angiogénique** et **inflammatoire**, qui constitue l'étape cruciale de la pathogenèse du **sarcome de Kaposi** [236].

- La clarification du rôle des multiples **voies de signalisation** dans la pathogenèse a conduit à l'identification de traitements moléculaires ciblés pour cette maladie.

a. Le traitement anti-angiogénique :

- **L'angiogenèse** est définie comme le processus qui aboutit à la formation de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins préexistants. Ce développement vasculaire est une régulation complexe de fonctions biologiques impliquant plusieurs types de cellules différentes. L'activation, la migration et la prolifération de l'endothélium sont des événements cellulaires clés de ce processus qui doit se produire dans n'importe quelle tumeur solide. Un certain nombre de récepteurs tyrosine kinases sont directement ou indirectement impliqués dans l'angiogenèse. Les récepteurs du **facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)** (Flt-1, Flt-1/KDR), qui sont exprimés principalement sur les précurseurs des cellules endothéliales matures, sont particulièrement intéressants [237].

- Le **SU5416** est un petit inhibiteur synthétique de la Fltkinase qui bloque la transduction du signal. Il inhibe la phosphorylation dépendante du **VEGF**, ce qui entraîne une réduction de la vascularisation des tumeurs. [238] Le **SU5416** fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour le traitement du sarcome de Kaposi, entre autres indications. [238, 239]

- **IM862** est un peptide naturel avec une activité **anti-angiogénique** et est objet d'étude dans une formulation de gouttes nasales à posologie de 5mg. Sur les 42 patients, des réponses majeures ont été observées chez 36% d'entre eux, avec cinq rémissions complètes et 11 rémissions partielles survenant après 6 semaines en moyenne et durant 33 semaines en moyenne [240]. Des céphalées transitoires, de la fatigue, des palpitations et des nausées ont été les seuls **effets indésirables** rapportés avec **l'IM862**. Sur le plan hématologique, aucun effet indésirable n'a été signalé.

- La **thalidomide** (approuvée pour le traitement du myélome) a une activité **anti-angiogénique** importante, notamment par l'inhibition de l'angiogénèse induite par le facteur de croissance des fibroblastes. Une étude [241] de la **thalidomide** dans le sarcome de Kaposi lié au **SIDA** a montré une réponse partielle chez 47% des patients avec une durée médiane de réponse de 7 mois. Les **effets secondaires** comprenaient la suppression du myélome, la neuropathie, la fatigue, la dépression et mucite.

- **TNP-470**, un analogue semi-synthétique de la fumagilline, qui inhibe également le facteur de croissance des fibroblastes, a été évalué dans une étude. [242] Le médicament a été bien toléré et sept des 36 (18%) patients ont répondu. Étant donné le rôle prépondérant de l'expression et de la sécrétion du **VEGF** et de la transduction du signal connexe dans le développement du **sarcome de Kaposi**, d'autres traitements (par exemple, le bevacizumab, un anticorps monoclonal contre le **VEGF**) pourraient avoir un rôle dans le traitement de cette maladie.

b. Autres alternatives thérapeutiques :

+ Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

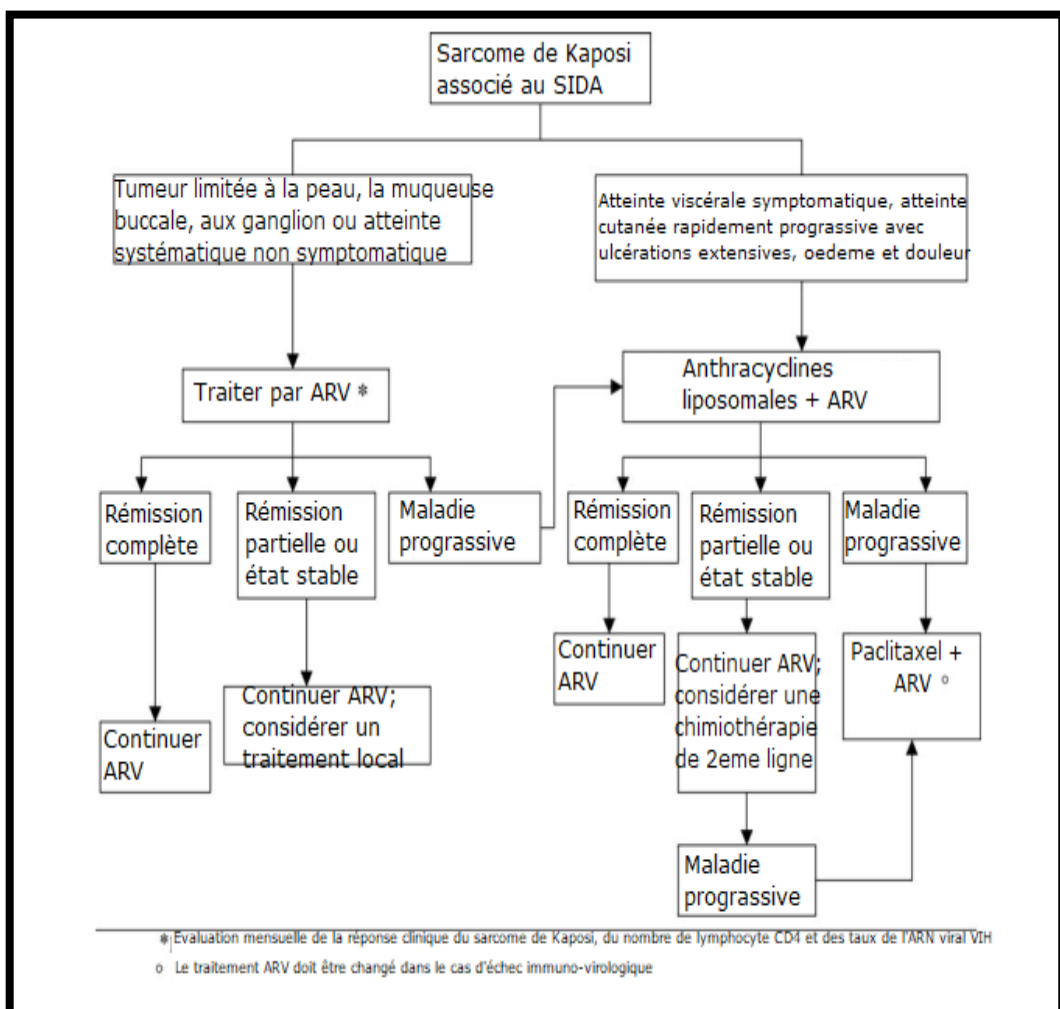
- Les voies du facteur de croissance dérivé des plaquettes (**PDGF**), du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (**PDGF-R**), du facteur de croissance des cellules souches (**SCF**) et de la protéine **c-KIT** jouent un rôle important dans la pathogenèse du **sarcome de Kaposi**. [243] L'importance des voies **PDGF** et **c-KIT** dans le sarcome de Kaposi a été validée dans une étude clinique portant sur **l'imatinib** ou le mésilate d'imatinib, un inhibiteur de **PDGF-R** et de **c-KIT** (autorisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et des tumeurs stromales gastro-intestinales). [244] Dix patients atteints de **sarcome de Kaposi lié au SIDA**, dont la maladie a progressé malgré la **chimiothérapie** ou la **polychimiothérapie**, ont reçu de **l'imatinib** par voie orale. La réponse clinique a été établie par des mesures sérielles de la tumeur. Les effets biologiques et histologiques du traitement ont été identifiés par des biopsies de lésions cutanées obtenues au départ et après 4 semaines de traitement. Une régression tumorale clinique et histologique substantielle a été constatée, et cette régression a été corrélée à l'inhibition du **PDGFR** et de son effecteur en aval, le récepteur **kinase** extracellulaire, membre de la famille des protéines kinases activées par des agents mitogènes. Sur la base de ce résultat favorable, un essai plus large utilisant **l'imatinib** pour traiter le **sarcome de Kaposi** est actuellement en cours. L'activité des inhibiteurs de **tyrosine kinase** sorafenib et sunitinib dans la maladie est inconnue, mais des essais cliniques avec des critères biologiques pourraient aider à établir leur fonction.

+ Inhibiteurs de la métalloprotéinase matricielle :

- Les **métalloprotéinases matricielles (MMP)** constituent une famille d'endopeptidases zinc-dépendantes et jouent un rôle dans la destruction des protéines de la matrice extracellulaire. La surexpression de l'endothéline-1 dans les lésions et la protéine transactivatrice **Tat** du VIH-1 régulent à la hausse la synthèse et la sécrétion des **MMP** à partir des cellules endothéliales et inflammatoires. [245] Les **MMP** favorisent l'invasion tumorale, les métastases et **l'angiogenèse**, et sont surexprimées de manière constitutive dans les cellules de sarcomes. [246] Le **Col-3**, une tétracycline chimiquement modifiée, est un inhibiteur de la

métalloprotéinase matricielle qui se distingue par sa capacité à inhiber l'activité, l'activation et la production des **MMP** [247]. Dans une étude [248] réalisée par l'AIDS Malignancy Consortium of US National Cancer Institute, l'une des deux doses de **Col-3** (50 mg et 100 mg) a été administrée par voie orale une fois par jour à 75 patients atteints de **sarcome de Kaposi lié au SIDA**, dont la maladie avait progressé malgré la chimiothérapie et la thérapie antirétrovirale. La plupart des patients (29 sur 37 ; 79%) ont tiré un bénéfice clinique de la faible dose de **Col-3**. Ces résultats plaident en faveur d'une évaluation supplémentaire du **Col-3**, en monothérapie ou en association, dans le **sarcome de Kaposi lié au SIDA** et confirment que l'inhibition des **MMP** est une cible importante du traitement.

2. Algorithme traitement :



3. SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE : [249]

- Les patients traités pour un **sarcome de Kaposi lié au SIDA** qui ne nécessitent pas de traitement actif et qui ne présentent aucun signe de progression doivent être suivis périodiquement en fonction du degré de la charge virale du **VIH**, de la reconstitution immunitaire et de la réponse au traitement. La surveillance doit inclure les **antécédents** et **l'examen physique** (y compris un examen complet de la peau et de la bouche et la documentation de l'œdème et des antécédents d'immunosuppression supplémentaire comme une greffe/prise de glucocorticoïdes), un **hémogramme complet**, un **bilan métabolique complet** et la **numération des cellules T CD4**. L'observance du **traitement antirétroviral** doit également être évaluée. Si un changement dans la maladie est noté, les lésions doivent être photographiées pour être documentées. L'analyse des selles, la radiographie ou la tomodensitométrie thoracique avec contraste, l'endoscopie digestive haute/coloscopie et la bronchoscopie ne doivent être réalisées qu'en cas de signes et de symptômes indiquant une atteinte viscérale ou, en cas de maladie en progression/réfractaire, avant l'instauration d'un nouveau traitement. Il est important de noter que le **HHV-8** n'est pas éradiqué avec le traitement du sarcome de Kaposi, et que le risque de sarcome de Kaposi futur persiste même après une rémission complète. L'optimisation et la surveillance du contrôle du **VIH** et de la fonction immunitaire sont importantes pour minimiser ce risque, car le risque de maladie diminue généralement avec la reconstitution immunitaire. Cependant, le sarcome de Kaposi peut persister, rechuter ou se présenter même en présence de valeurs normales de lymphocytes T. Une **surveillance oncologique** moins fréquente (tous les 6-12 mois) peut être appropriée pour certains patients présentant une charge virale du **VIH** indétectable, des sous-ensembles de cellules T normaux et un sarcome de Kaposi stable depuis ≥ 2 ans, à condition que le patient bénéficie d'un suivi régulier avec un spécialiste du VIH.

VII. PREVENTION :

- Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre le **HHV-8** ni de prévention primaire. Étant donné la méconnaissance de la voie de transmission, aucun message de prévention approprié ne peut être fourni au public. En s'appuyant sur le succès de la prévention du **VIH**, les mesures préventives mises en place pour le **VIH** peuvent être utilisées pour prévenir une épidémie de **sarcome de Kaposi**. D'un point de vue épidémiologique, un vaccin préventif contre le **HHV-8** peut être la solution pour arrêter la transmission, mais il n'existe jusqu'à présent toujours pas.

- D'un point de vue clinique, étant donné que la majorité des cellules tumorales soient infectées de manière latente par le **HHV-8**, la réplication lytique joue un rôle majeur dans la progression de la maladie et la dissémination du virus [250]. Par conséquent, la transformation en cycle lytique pourrait constituer une stratégie préventive en augmentant les cibles par une réplication cellulaire accrue. Les essais cliniques réalisés à ce jour se sont révélés négatifs pour la plupart des **inhibiteurs de l'ADN polymérase**, tels que le ganciclovir, le cidovir et le foscarnet ; ces agents ne devraient donc pas être utilisés en dehors d'une étude [251].

Conclusion :

- En conclusion, le sarcome de Kaposi associé au SIDA est une maladie complexe et difficile qui nécessite une approche globale et multidisciplinaire. Bien que l'incidence du sarcome de Kaposi ait considérablement diminué à l'ère de la thérapie antirétrovirale, il reste une cause importante de morbidité et de mortalité chez les personnes atteintes du VIH/SIDA.
- Diverses modalités de traitement locales ou systémiques, dont la chimiothérapie, la radiothérapie et l'immunothérapie, ont été utilisées pour gérer le sarcome de Kaposi. Cependant, il est nécessaire de poursuivre les recherches pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer des traitements plus efficaces et moins toxiques. En outre, les efforts visant à prévenir les nouvelles infections par le VIH et à fournir un accès à la thérapie antirétrovirale dans des contextes où les ressources sont limitées sont essentiels pour réduire la charge du sarcome de Kaposi associé au SIDA.
- Dans l'ensemble, la prise en charge du sarcome de Kaposi associé au SIDA nécessite un effort concerté de la part des cliniciens, des chercheurs et des responsables de la santé publique pour améliorer les résultats des patients et réduire l'impact de cette maladie.

Résumé :

Titre : Le sarcome de Kaposi associé au SIDA

Mots-clés : sarcome de Kaposi, VIH/SIDA, HHV-8, traitement antirétroviral

Auteur : HAJJI YASSIR

Directeur de thèse : Professeur ZOUHDI Mimoun

- Le sarcome de Kaposi est une tumeur vasculaire multicentrique, associé à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Depuis sa première description par le dermatologue Moritz Kaposi en 1872, 4 sous-types majeurs ont été identifiés : la forme classique, la forme endémique africaine, la forme iatrogène et le sarcome de Kaposi associé au SIDA. Cette dernière forme a attiré l'attention du public depuis que les CDC l'ont classé comme une maladie définissant le SIDA. La pathogénie exacte du KS n'est pas complètement comprise, mais on pense qu'elle est liée à l'activation du virus Herpèsvirus humain type 8 (HHV-8); le virus crée un environnement inflammatoire favorisant la croissance de cellules anormales, pouvant évoluer vers la tumeur. Le KS se caractérise par un grand polymorphisme clinique, allant de lésions cutanées, qui font de la biopsie et de l'étude histologique un pilier important du diagnostic, à des lésions viscérales étendues dans les cas les plus graves.

- Le traitement du KS associé au SIDA s'est considérablement amélioré avec l'introduction de la thérapie antirétrovirale, qui aide à restaurer la fonction du système immunitaire. Elle s'est avérée efficace pour la réduction de l'incidence et l'amélioration du pronostic du KS. Mis à part le traitement antirétroviral, les thérapies du sarcome de Kaposi vont des thérapies locales telles : la radiothérapie et la cryothérapie pour les lésions cutanées simples aux thérapies systémiques basées sur la chimiothérapie pour les cas avancés.

- Le KS reste une complication redoutable du SIDA, en particulier dans les régions où l'accès à la thérapie antirétrovirale est restreint. Un diagnostic précoce et un traitement efficace sont essentiels à la prise en charge du KS chez les personnes séropositives, et les efforts de prévention visant à réduire la transmission du VIH peuvent contribuer à diminuer l'incidence de cette maladie.

ABSTRACT

Title : AIDS associated Kaposi sarcoma

Keywords : Kaposi's sarcoma, HIV/AIDS, KSHV, antiretroviral therapy

Author : HAJJI YASSIR

Supervisor : Pr. ZOUHDI Mimoun

- Kaposi's sarcoma is a multicentric vascular tumour that affects the skin and/or mucous membranes, and is associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Ever since it was first described by the hungarian dermatologist Moritz Kaposi in 1872, 4 major subtypes have been described : classic KS, African endemic KS, transplant-associated KS, and AIDS-associated KS. This last form has gained public attention since the CDC classified it as an AIDS-defining illness. The exact pathogenesis of KS is not completely understood, however, it is thought to be related to the activation of a herpes virus known as Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV) or HHV-8 in immune cells ; the virus damages the immune system and creates an inflammatory-angiogenic environment that allows for the growth of abnormal cells, which can develop into KS. AIDS-associated KS is characterised by a great clinical polymorphism ranging from skin and mucus lesions which makes biopsy and histological study an important pillar of diagnosis to extended visceral damages in the most severe cases.

The treatment of AIDS-associated KS has greatly improved with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), which helps to restore the function of the immune system. HAART has been shown to be effective in reducing the incidence of KS and improving the prognosis of patients with KS. In addition to HAART, KS's therapies compass from local therapies such as radiotherapy and cryotherapy for relatively simple skin lesions to systemic therapies mainly based on chemotherapy for advanced cases.

However, KS remains an important complication of AIDS, particularly in resource-limited settings where access to antiretroviral therapy is limited. Early diagnosis and aggressive treatment are crucial for managing KS in HIV-positive individuals, and prevention efforts aimed at reducing HIV transmission can help to decrease the burden of this disease.

ملخص

العنوان: ساركوما كابوسي المرتبط بالإيدز

المؤلف: ياسر حجي

الأستاذ المؤطر: أ. د. زهدي ميمون

الكلمات الأساسية: ساركوما كابوسي- مرض فقدان المناعة المكتسبة - فيروس الهربس المرتبط بساركوما كابوزي- مضادات الفيروسات القهقرية

ساركوما كابوزي هو ورم وعائي متعدد المراكز يؤثر على الجلد و / أو الأغشية المخاطية، ويرتبط بعدوى فيروس- نقص المناعة البشرية (HIV) ومتلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز). منذ أن تم وصفه لأول مرة من قبل طبيب الأمراض الجلدية الهنغاري موريتز كابوسي في عام 1872 ، تم وصف 4 أنواع فرعية رئيسية: النوع الكلاسيكي ، نوع المستوطنة الأفريقية ، النوع في المرضى الذين يعانون كبت المناعة نتيجة لعلاج معين، والنوع المرتبط بالإيدز. اكتسب هذا الشكل الأخير اهتمامًا عامًا منذ أن صنفته "مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها" على أنها مرض محدد للإيدز. لم يتم فهم الفيزيولوجيا المرضية الدقيقة لمرض ساركوما كابوزي، ومع ذلك ، يُعتقد أنه مرتبط بتنشيط فيروس الهربس المعروف باسم فيروس الهربس المرتبط بساركوما كابوزي (KSHV) أو -HHV 8 في الخلايا المناعية ؛ يضر الفيروس بالجهاز المناعي ويخلق وسط يسمح بنمو الخلايا غير الطبيعية ، والتي يمكن أن تتطور إلى ساركوما كابوزي. يتميز ساركوما كابوزي المرتبط بالإيدز بتعدد أشكال إكلينيكي كبير يتراوح من آفات الجلد والمخاط مما يجعل الخزعة والدراسة النسيجية ركيزة مهمة للتشخيص للأضرار الحشوية الممتدة في الحالات الشديدة.

تحسن علاج ساركوما كابوزي المرتبط بالإيدز بشكل كبير مع إدخال العلاج المضاد للفيروسات القهقرية عالي النشاط، مما يساعد على استعادة وظيفة الجهاز المناعي. لقد ثبت أن العلاج المضاد للفيروسات القهقرية فعال في الحد HAART من حدوث ساركوما كابوزي وتحسين تشخيص المرضى الذين يعانون من ساركوما كابوزي. بالإضافة إلى العلاج المضاد للفيروسات القهقرية ، تتراوح علاجات ساركوما كابوزي من العلاجات المحلية مثل العلاج الإشعاعي والعلاج بالتبريد للآفات الجلدية البسيطة نسبيًا إلى العلاجات الجهازية التي تعتمد بشكل أساسي على العلاج الكيميائي للحالات المتقدمة.

ومع ذلك ، يظل ساركوما كابوزي من المضاعفات المهمة للإيدز ، لا سيما في الأماكن محدودة الموارد حيث يكون الوصول إلى العلاج المضاد للفيروسات القهقرية محدودًا. يعد التشخيص المبكر والعلاج المؤثر أمرًا ضروريًا لإدارة ساركوما كابوزي في الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية ، ويمكن أن تساع جهود الوقاية التي تهدف إلى الحد من انتقال فيروس نقص المناعة البشرية في تقليل عبء هذا المرض. _

Références :

- [1] **Anne Melhuish, Penny Lewthwaite**, Natural history of HIV and AIDS, *Medicine*, Volume 46, Issue 6, 2018, Pages 356-361
- [2] **Agarwal-Jans, Sheba (2020)**. *Timeline: HIV. Cell, 183(2), 550–*.
- [3] **World Health Organization**. "HIV/AIDS Factsheet" Retrieved 6 March 2022.
- [4] **UNAIDS**. "UNAIDS DATA2019". *UNAIDS.org. 2019*. Retrieved 5 December 2019
- [5] **Wang, Haidong; Wolock, Tim M; Carter, Austin; Nguyen, Grant; Kyu, Hmwe Hmwe; Gakidou, Emmanuela; Hay, Simon I; Mills, Edward J; Trickey, Adam** (1 August 2016). "Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015". *The Lancet HIV*. 3 (8): e361–e387. doi:10.1016/s2352-3018(16)30087-x. ISSN 2352-3018. PMC 5056319. PMID 27470028.
- [6] **UNAIDS**. "Foreword – AIDS 2020" Retrieved 6 March 2022
- [7] **UNAIDS**. "Fact Sheet - WorldAidsDay 2021" (PDF). 1 December 2021. Retrieved 7 March 2022.
- [8] **WHO** : Adult HIV prevalence (15-49 years), 2011 by WHO region (as of 21 Feb 2013)
- [9] **Appiah A, Gates HL**. *Encyclopedia of Africa*. Oxford University Press. p. 8. (2010).
- [10] **UNAIDS** : "UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012" Retrieved 13 May 2013.
- [11] **UNAIDS**. Retrieved 18 March 2015.
- [12] "Special Report: How Africa Turned AIDS Around", *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2013*
- [13] **WHO**. "HIV/AIDS". / *Regional Office for Africa. Retrieved 2022-04-28*.
- [14] **Singh, Purnendu; Ritchie, Hannah** "HIV / AIDS". World Health Organization. (2018-04-03).
- [15] Prevalence of HIV/AIDS in Africa, total (% of population ages 15–49), in 2021 (World Bank)

- [16] **Ministère de la santé.** Stratégie nationale sur les Droits Humains et le VIH/Sida 2013-2017.
- [17] **Ministère de la santé.** Situation épidémiologique Du VIH/Sida Au Maroc. Brochure de la journée mondiale de lutte contre le Sida 2017. Réalisations et perspectives
- [18] **Ministère de la Santé du Royaume du Maroc.** Plan Stratégique National de Lutte Contre le SIDA 2012-2016. 2016.
- [19] **Brun-Vézinet F., Damond F., Descamps D. et Simon F.** Virus de l'immunodéficience humaine. Encycl Méd Chir. Maladies infectieuses 2000 ; page 10
- [20] **Roqueberta, F. Damonda, F. Brun- vézinet a nd d.** HIV GENETIC DIVERSITY AND ITS CONSEQUENCES: Descamps, laboratoire de virologie, hôpital Bichat Claude- Bernard, 46, 3 Juin 2008.
- [21] **Josselin Marin.** Virus d'Immunodéficience Humaine : <https://slideplayer.fr/slide/9223195/>
- [22] **Mrabet M.** Epidémiologie du VIH/SIDA au Maroc. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2015.
- [23] L'infection à VIH : aspects virologiques module "santé et environnement/maladies transmissibles : microbes-edu.org/etudiant/vih.html
- [24] **Centers for Disease Control (CDC):** Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(37):507- 8, 513-4
- [25] Study of HIV-1 transfer from antigen presenting cells to primary CD4 T lymphocytes and inhibition by neutralizing antibodies - Scientific Figure on ResearchGate.
- [26] **Checkley M A., Benjamin G. Lutge and Eric O. Freed.** HIV-1 Envelope Glycoprotein Biosynthesis, Trafficking, and Incorporation J. Mol. Biol. 2011 ; 410: 582–608
- [27] **UNAIDS** Country factsheets MOROCCO HIV and AIDS Estimates| 2016
- [28] **M.Komorniczak.** [HIV_Virion.svg](#) : Schematic representation of an [HIV](#)-Virion.
- [29] **Derneville E., Arnould L.** Traitement et prévention des infections opportunistes. I M T 2004. Lut Lynen ; [124] :12-15
- [30] **Beytout J., Delmont J., Marchou B., Pichard E.** Infection par le VIH et SIDA. Malin Trop : 2002 ; p 455

- [31] **Laporte A., Lot F.** Epidémiologie : situation actuelle et tendance. Doin 2001 ; 49-59
- [32] **BARRE SINOUSSE F. VIH. DOIN :** Virologie fondamentale de l'infection VIH. In 2001 ; 3-10
- [33] Cycle de réplication du VIH sans libellé : commons.wikimedia.org/wiki/Image:Hiv_gross.png
- [34] **Lot F., Abiteboul D.** Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez les personnels de santé. Rapport INVS ; 2008 ; 11
- [35] **Morlat P.** Prise en charge médicales des personnes vivant avec le VIH. Recommandation des experts, rapport 2013
- [36] **Hughes JP., Baeten JM., Lingappa JR., et al.** Determinants of Per-Coital Act HIV-1 infectivity among African HIV-1- Serodiscordant couples. Journal of infectious disease ; 2012
- [37] **Sangar MA.** Bilan des connaissances actuelles sur le syndrome d'immunodépression acquise en Afrique. Rapport entre le SIDA et le « HEVAC »
- [38] **Barre-sinoussi F .** Virologie Fondamentale De L'infection Vih ; 2001; p3-19
- [39] **Berebi A.** Le SIDA au féminin ; 2001; 204-5 ; 308p
- [40] **Ouedraogo H W.** Performance de 7 tests de dépistage du VIH utilisés au CNTS de Bamako. Thèse Pharmacie, Bamako, 2005; n°18.
- [41] **John Libbey.** Virus de l'immunodéficience. Euro test ; Malintrop Afrique 2002 ; 589p.
- [42] **Module I.** Fédération International Pharmaceutique, groupe de travail FIP/OMS «pharmacien et SIDA», «Rôle du pharmacien dans la prévention de la transmission du VIH/SIDA»
- [43] **Camille Laberge.** La transmission du SIDA et la protection contre le SIDA : slideplayer.fr/slide/12013495/
- [44] **Fonquernie L, Girard PM.** Classifications, définitions et facteurs prévisionnels de l'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte. In: VIH 2004. Paris: Doin; 2004. p. 53-64
- [45] **Chad M Centner, Kathleen J Bateman, Jeannine M Heckmann,** Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous System, Lancet Neurol 2013; 12: 295–309
- [46] **Wright E, Brew B, Arayawichanont A,** et al. Neurologic disorders are prevalent in HIV-positive outpatients in the Asia-Pacific region. Neurology 2008; 71: 50–56.

- [47] **LEPORT C, LONGUET P, LACASSIN F, VILDE JL.** Manifestations cliniques et thérapeutiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Maladies Infectieuses, 8- 050-B-10, 2002, 20p.
- [48] **PASCAL H, BARRE SINOUSI F, DEBRE P.** Médecine thérapeutique 1996 : hors-série 1 : 7-11 et 32-38
- [49] **Fauci AS,** Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. 2008. 1 p.
- [50] **Pilly E,** Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN. Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. ; 2015. Page 121.
- [51] **Moulinier A, Moulouquet A.** Manifestations neurologiques. In: VIH 2004. Paris: Doin; 2004. p. 95-130.
- [52] **Agut H. Calvez V. De Jean A. G.** Virologie médicale et infection VIH. IN: GIRARD, CH. KTALMAP
- [53] **Delfraissy J F, F Brun- Vezinet et S Matheron.** Infection par le VIH-2
- [54] **Dr C. Coquet.** Virus du SIDA (VIH) : <https://reims.cegidd.net/index.php/virus-du-sida-vih/>
- [55] **Hocini H., Andreoletti L.** Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine Revue Francophone Des Laboratoires 2009 ; 417
- [56] 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults.
- [57] **World Health Organization;** Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: 2016. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).
- [58] **Agence de la santé publique du Canada.** Dépistage du VIH dans les points de service à l'aide de trousse de dépistage rapide : Guide à l'intention des professionnels de la santé. Relevé des maladies transmissibles au Canada, 33S2. (2007b).
- [59] **Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al.** HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. Lancet 2016; 343:1393-4.

- [60] **Zouhair S, Roussin-Bretagne S, Moreau A, et al.** Group O human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. *J Clin Microbiol* 2006;44:662-5
- [61] ONUSIDA Méthodes de dépistage du VIH Collection Meilleures pratiques 1997
- [62] HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage. Octobre 2008
- [63] Fédération International Pharmaceutique, FIP/OMS «pharmacien et SIDA», «Rôle du pharmacien dans la prévention de la transmission du VIH/SIDA», Module I
- [64] **Rehle TM., Mattke P., Liomba GN.** Evaluation of a quantitative double ELISA strategy for confirmation and differentiation of HIV infection *Journal of Virological Methods* 1996 ; 66:203-20
- [65] **Kline RL., McNairn D., Holodniy M., Mole L., Margolis D., Blattner W., et al** Evaluation of Chiron HIV-1/HIV-2 recombinant immuno-blot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:2650-3.
- [66] Ming Frequency causes and new challenges of indeterminate results in western blot confirmatory testing for antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14(6):649-59.
- [67] **Memobio** : VIH : tests de confirmation, memobio.fr/html/viro/vi_vih_tco.html
- [68] **A. Greder Belan, C. Chaplain, A. Boussairi.** Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2008 ; 23 :95- 102 .
- [69] **Urdea MS., Wilber JC., Yeghiazarian T., Todd JA., Kern DG., Fong SJ., et al** Direct and quantitative detection of HIV-1 RNA in human plasma with a branched DNA signal amplification assay. *Aids* 1993;7Suppl2:S11-4.
- [70] **Lamoril J., Bogard M.** La quantification en biologie moléculaire : application à l'étude de la charge virale du virus VIH-1. *Immunoanal Biol Spéc* 1996;11:325- 332.
- [71] Lignes directrices consolidées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour la prévention et le traitement de l'infection à VIH : Recommandations pour une démarche de santé publique, OMS (2013)
- [72] **Pilly E.** Maladies infectieuses et tropicales. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Paris: Alinéa Plus; 2015.

- [73] **Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al.** Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013; 8:e81355
- [74] **Lohse N, Obel N.** Update of survival for persons with HIV infection in Denmark. *Ann Intern Med* 2016; 165:749–750
- [75] **Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, et al.** Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med* 2013; 10:e1001418
- [76] **Morlat P.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: recommandations du groupe d'experts : rapport 2013. 2013.
- [77] Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse : Trithérapie antirétrovirale de l'adulte : Bilan pré thérapeutique : Téléchargé à partir de <http://www.infectiologie.org.tn>
- [78] **Morlat P.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: recommandations du groupe d'experts : actualisation 2014 du rapport 2013. 2014
- [79] **De Clercq E.** The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. *Rev Med Virol.* 2009 ; 19(5):287–99.
- [80] **Phanuphak N, Gulick RM.** HIV treatment and prevention 2019: current standards of care. *Curr Opin HIV AIDS.* 2020 Jan;15(1):4-12. doi: 10.1097/COH.0000000000000588. PMID: 31658110.
- [81] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (7/10/19). <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>. [Accessed 19 July 2019] Current US antiretroviral treatment guidelines that are comprehensive and up-to-date
- [82] **Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al.** Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2018; 320:379–396.
- [83] **European AIDS Clinical Society (EACS).** European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe; 2018, version 9.1. http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf. [Accessed 19 July 2019]

- [84] **World Health Organization.** Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and postexposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV – Interim Guidance; 2018. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>. [Accessed 19 July 2019]
- [85] **Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al.** HLA-B5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568–579.
- [86] **Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al.** Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, noninferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393:143–155.
- [87] **Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al.** Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), 21–24 July 2019, Mexico City [abstract #WEAB0404LB].
- [88] **Figuroa MI, Sued OG, Gun AM, et al.** DRV/R/3TC for HIV-1 treatment naïve patients: week 48 results of the ANDES study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 4–7 March 2018, Boston, Massachusetts [abstract #489].
- [89] **Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al.** Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised noninferiority trial. *Lancet* 2014; 384:1942–1951.
- [90] **Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al.** Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled noninferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 2063–2072.
- [91] **Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al.** Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, noninferiority trial. *Lancet* 2017; 390:2073–2082.

- [92] Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).
- [93] **Calabrese SK.** Understanding, contextualizing, and addressing PrEP Stigma to enhance PrEP implementation. *Curr HIV/AIDS Rep* 2020;17(6):579-88. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-020-00533-y>
- [94] **U.S. Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al.** Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019;321(22):2203-13. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.6390>
- [95] **Australasian Society for HIV Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine.** Prevent HIV by prescribing PrEP. Sydney: ASHM; 2018. https://ashm.org.au/resources/hiv-resources-list/prep-guidelines-2019/PrEP_guidelines_06--_apr2020_04.pdf
- [96] **Arch. Dermatol. Syph.** Kaposi M Idiopatisches multiples pigmentsarkom der haut [German]. 4, 265–273 (1872).
- [97] **Montpellier J & Mussini-Montpellier J** Le Cancer en France d’outre-mer: Considérations Pathogéniques (Librairie Ferraris, 1947).
- [98] **D’Oliveira JJ & Torres FO** Kaposi’s sarcoma in the Bantu of Mozambique. *Cancer* 30, 553–561 (1972). [PubMed: 5051678]
- [99] **Thijs A** L’angiosarcomatose de Kaposi au Congo Beige et au Ruanda-Urundi [French]. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop* 37, 295–307 (1957).
- [100] Gottlieb GJ et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi’s sarcoma in young homosexual men. *Am. J. Dermatopathol.* 3, 111–114 (1981). [PubMed: 7270808] This paper presents the first report of KS in MSM as a harbinger of the AIDS epidemic.
- [101] **Siegel JH et al.** Disseminated visceral Kaposi’s sarcoma. Appearance after human renal homograft operation. *JAMA* 207, 1493–1496 (1969). [PubMed: 4884743]

- [102] **Fahey JL** Cancer in the immunosuppressed patient. *Ann. Intern. Med.* 75, 310–312 (1971).
[PubMed: 4934281]
- [103] **Grulich AE & Vajdic CM** The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin. Oncol.* 42, 247–257 (2015). [PubMed: 25843729]
- [104] **Friedman-Kien AE et al.** Kaposi's sarcoma in HIV-negative homosexual men. *Lancet* 335, 168–169 (1990).
- [105] **Lanternier F et al.** Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS* 22, 1163–1168 (2008). [PubMed: 18525262]
- [106] **Rashidghamat E, Bunker CB, Bower M & Banerjee P** Kaposi sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. *Br. J. Dermatol.* 171, 1267–1268 (2014). [PubMed: 24814464]
- [107] **Denis D et al.** A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 32, 1377–1384 (2018). [PubMed: 29377280] This study recognizes a fifth type of KS occurring in MSM without HIV infection
- [108] **Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D.** Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jan 31;5(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9. PMID: 30705286; PMCID: PMC6685213.
- [109] **Centers for Disease Control (CDC).** Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 1981, 30, 305–308.
- [110] **Centers for Disease Control and Prevention.** Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious 115.
- [111] **Centers for Disease Control and Prevention.** Impact of the expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting United States, first quarter, 1993. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 1993, 42, 308–310.

- [112] **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, 123–128. [CrossRef]
- [113] **Grabar, S.; Lanoy, E.; Allavena, C.; Mary-Krause, M.; Bentata, M.; Fischer, P.; Mahamat, A.; Rabaud, C.; Costagliola, D.** on behalf of the Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2008, 9, 246–256. [CrossRef]
- [114] **Elford, J.; McDonald, A.; Kaldor, J.** Kaposi's sarcoma as a sexually transmissible infection: An analysis of Australian AIDS surveillance data. The National HIV Surveillance Committee. *AIDS* 1993, 7, 1667–1671. [CrossRef]
- [115] **AIDS-Defining Cancer Project Working Group for IeDEA, Cohere in EuroCoord.** Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2017, 65, 1316–1326. [CrossRef]
- [116] **Hleyhel, M.; Belot, A.; Bouvier, A.M.; Tattevin, P.; Pacanowski, J.; Genet, P.; De Castro, N.; Berger, J.-L.; Dupont, C.; Lavolé, A.; et al.** Risk of AIDS-Defining Cancers Among HIV-1–Infected Patients in France Between 1992 and 2009: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 57, 1638–1647. [CrossRef]
- [117] **Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D.M.; Forman, D.; Bray, F.** Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015, 136, E359–E386. [CrossRef]
- [118] **Parkin, D.M.; Chingonzoh, T.; Vuma, S.; Liu, B.; Chokunonga, E.; Ndlovu, N.; Borok, M.** Changes in the Incidence of Cancer in Bulawayo, Zimbabwe over a 50-Year Period. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2021, 30, 867–873. [CrossRef] [PubMed]
- [119] **Grabar, S.; Abraham, B.; Mahamat, A.; Del Giudice, P.; Rosenthal, E.; Costagliola, D.** Differential Impact of Combination Antiretroviral Therapy in Preventing Kaposi's Sarcoma with and without Visceral Involvement. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 3408–3414. [CrossRef]

- [120] **Grulich, A.E.; Li, Y.; McDonald, A.M.; Correll, P.K.; Law, M.G.; Kaldor, J.M.** Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and nonHodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001, 15, 629–633. [CrossRef]
- [121] **Hernández-Ramírez, R.U.; Shiels, M.S.; Dubrow, R.; Engels, E.A.** Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: A population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017, 4, e495–e504. [CrossRef]
- [122] **Peprah, S.; Engels, E.A.; Horner, M.-J.; Monterosso, A.; Hall, H.I.; Johnson, A.S.; Pfeiffer, R.M.; Shiels, M.S.** Kaposi Sarcoma Incidence, Burden, and Prevalence in United States People with HIV, 2000–2015. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2021, 30,1627–1633. [CrossRef] [PubMed]
- [123] **Luo, Q.; Johnson, A.S.; Hall, H.I.; Cahoon, E.K.; Shiels, M.** Kaposi Sarcoma Rates Among Persons Living With Human Immunodeficiency Virus in the United States: 2008—2016. *Clin. Infect. Dis.* 2020. [CrossRef] [PubMed]
- [124] **A. Chakib, W. Hliwa, L. Marih & H. Himmich.** Maladie de Kaposi au cours de l'infection par le VIH au Maroc. (À propos de 50 cas).2003.
- [125] **M. Es sebbani, I. Dollo, H. Lamdini, R. Bensghir, A. Oulad lahsen, M. El fane, M. Sodqi, L. Marih, A. Chakib, K. Marhoum el filali.** Maladie de kaposi chez les patients infectés par le VIH : 56 cas 2014.
- [126] **Bohlius J, Valeri F, Maskew M, Prozesky H, Garone D, Sengayi M, et al.** Kaposi's Sarcoma in HIV-infected patients in South Africa: Multicohort study in the antiretroviral therapy era. *Int J Cancer* 2014;135:2644e52.
- [127] **Rohner E, Valeri F, Maskew M, Prozesky H, Rabie H, Garone D, et al.** Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIVinfected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:547e54.
- [128] **Robey RC, Bower M.** Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:31e40.
- [129] **Poizot-Martin, I.; Lions, C.; Cheret, A.; Rey, D.; Duvivier, C.; Jacomet, C.; Allavena, C.; Huleux, T.; Bani-Sadr, F.; Obry-Roguet, V.; et al.** Kaposi sarcoma in people living with HIV: Incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. *AIDS* 2020, 34, 569–577. [CrossRef]

- [130] **Mocroft, A.; Furrer, H.J.; Miro, J.M.; Reiss, P.; Mussini, C.; Kirk, O.; Abgrall, S.; Ayayi, S.; Bartmeyer, B.; Braun, D.; et al.** The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count \geq 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 57, 1038–1047. [CrossRef]
- [131] **Silverberg, M.J.; Chao, C.; Leyden, W.A.; Xu, L.; Horberg, M.A.; Klein, D.; Towner, W.J.; Dubrow, R.; Quesenberry, C.P., Jr.; Neugebauer, R.S.; et al.** HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2011, 20, 2551–2559. [CrossRef] [PubMed]
- [132] **Dubrow, R.; Qin, L.; Lin, H.; Hernández-Ramírez, R.U.; Neugebauer, R.S.; Leyden, W.; Althoff, K.N.; Achenbach, C.J.; Hessol, N.A.; Modur, S.P.; et al.** Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2017, 75, 382–390. [CrossRef]
- [133] **Silverberg, M.J.; Lau, B.; Achenbach, C.J.; Jing, Y.; Althoff, K.N.; D’Souza, G.; Engels, E.A.; Hessol, N.A.; Brooks, J.T.; Burchell, A.N.; et al.** Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2015, 163, 507–518. [CrossRef]
- [134] **Park, L.S.; Tate, J.P.; Sigel, K.; Brown, S.T.; Crothers, K.; Gibert, C.; Goetz, M.B.; Rimland, D.; Rodriguez-Barradas, M.C.; Bedimo, R.J.; et al.** Association of Viral Suppression With Lower AIDS-Defining and Non-AIDS-Defining Cancer Incidence in HIV-Infected Veterans: A Prospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2018, 169, 87–96. [CrossRef] [PubMed]
- [135] **Mani, D.; Neil, N.; Israel, R.; Aboulafia, D.M.** A Retrospective Analysis of AIDS-Associated Kaposi’s Sarcoma in Patients With Undetectable HIV Viral Loads and CD4 Counts Greater Than 300 cells/ mm^3 . *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care* 2009, 8, 279–285. [CrossRef] [PubMed]
- [136] **Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K, et al.** Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:784e92

- [137] **Cancian L, Hansen A, Boshoff C**: Cellular origin of Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced cell reprogramming. *Trends Cell Biol* 2013;23:421–432.
- [138] **Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS**: Identification of herpesviruslike DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865–1869
- [139] **Schulz TF, Cesarman, E**: Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: Mechanisms of oncogenesis. *Curr Opin Virol* 14:116-128, 2015
- [140] **An J, Sun Y, Sun R, et al**: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encoded vFLIP induces cellular IL-6 expression: The role of the NF-kappaB and JNK/AP1 pathways. *Oncogene* 22:3371-3385, 2003
- [141] **Cai XLS, Zhang Z, Gonzalez CM, et al**: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus expresses an array of viral microRNAs in latently infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:5570-5575, 2005
- [142] **Vanni T, Sprinz E, Machado M, et al**. Systemic treatment of AIDS-related KS : current status and perspectives. *Cancer Treat Rev*.
- [143] **J.N. Martin, D.E. Ganem, D.H. Osmond, K.A. Page-Shafer, D. Macrae, D.H. Kedes**, Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection, *New Engl. J. Med.* 338 (1998) 948–954
- [144] **Martro, A. Esteve, T.F. Schulz, J. Sheldon, G. Gambus, R. Munoz, D. Whitby, J. Casabona**, Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's Sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study, *Int. J. Cancer* 120 (2007) 1129–1135
- [145] **D. Whitby, V.A. Marshall, R.K. Bagni, C.D. Wang, C.J. Gamache, J.R. Guzman, M. Kron, P. Ebbesen, R.J. Biggar**, Genotypic characterization of Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus in asymptomatic infected subjects from isolated populations, *J. Gen. Virol.* 85 (2004) 155–163.
- [146] **Mohanna, V. Maco, F. Bravo, E. Gotuzzo**, Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's Sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: a critical review of an old disease, *Int. J. Infect. Dis.* 9 (2005) 239–250

- [147] **B. Zhu, Y. Chen, Y. Xie, N. Wu, J. Shendu, Y. Wang**, Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) infection: endemic strains and cladograms from immunodeficient patients in China, *J. Clin. Virol.* 42 (2008) 7–12
- [148] **P. Dilnur, H. Katano, Z.H. Wang, Y. Osakabe, M. Kudo, T. Sata, Y. Ebihara**, Classic type of Kaposi's Sarcoma and human herpesvirus 8 infection in Xinjiang, China. *Pathol. Int.* 51 (2001) 845–852.
- [149] **D. Whitby, M.R. Howard, M. Tenant-Flowers, N.S. Brink, A. Copas, C. Boshoff, T. Hatzioannou, F.E. Suggett, D.M. Aldam, A.S. Denton, et al.**, Detection of Kaposi Sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's Sarcoma, *Lancet* 346 (1995) 799–802.
- [150] **S.M. Mbulaiteye, R.M. Pfeiffer, E.A. Engels, V. Marshall, P.M. Bakaki, A.M. Owor, C.M. Ndugwa, E. Katongole-Mbidde, J.J. Goedert, R.J. Biggar, D. Whitby**, Detection of Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus DNA in saliva and buffy-coat samples from children with sickle cell disease in Uganda, *J. Infect. Dis.* 190 (2004) 1382–1386
- [151] **V. Minhas, K.L. Crabtree, A. Chao, J. M'Soka, T.C. Kankasa, M. Bulterys, C.D. Mitchell, C. Wood**, Early childhood infection by human herpesvirus 8 in Zambia and the role of human immunodeficiency virus type 1 coinfection in a highly endemic area, *Am. J. Epidemiol.* 168 (2008) 311–320
- [152] **S.M. Mbulaiteye, R.J. Biggar, R.M. Pfeiffer, P.M. Bakaki, C. Gamache, A.M. Owor, E. Katongole-Mbidde, C.M. Ndugwa, J.J. Goedert, D. Whitby, E.A. Engels, Water**, socioeconomic factors, and human herpesvirus 8 infection in Ugandan children and their mothers, *J. Acq. Immune Def. Synd.* 38 (2005) 474–479.
- [153] **M. Dedicoat, R. Newton, K.R. Alkharsah, J. Sheldon, I. Szabados, B. Ndlovu, T. Page, D. Casabonne, C.F. Gilks, S.A. Cassol, D. Whitby, T.F. Schulz**, Mother-to-child transmission of human herpesvirus-8 in South Africa, *J. Infect. Dis.* 190 (2004) 1068–1075
- [154] **Plancoulaine S, Abel L, Gessain A.** Épidémiologie du virus herpès humain 8 (HHV-8) ou du virus herpès associé au sarcome de Kaposi (KSHV). *Pathol Biol (Paris)* 2002;50:496–502.
- [155] **Martin JN.** Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. *Semin Hematol* 2003;40:133–42

- [156] **Hernández-Ruiz, E., García-Herrera, A., & Ferrando, J.** (2012). Sarcoma de Kaposi. *Med Cutan Iber Lat Am*, 40(2), 39-48.
- [157] **E. A. Engels et al.**, « Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States », *Int. J. Cancer*, vol. 123, no 1, p. 187-194, juill. 2008, doi: 10.1002/ijc.23487.
- [158] **Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafia DM.** Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS Read.* 2004 May;14(5):236-8, 243-4, 251-3. PMID: 15199854.
- [159] **Mesri EA.** Inflammatory reactivation and angiogenicity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/HHV8: a missing link in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. *Blood* 93, 4031–4033 (1999).
- [160] **Aboulafia DM.** The epidemiologic, pathologic, and clinical features of AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma. *Chest* 2000;117:1128–45.
- [161] **Schwartz RA.** Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol* 2004;87:146–51
- [162] **Jessop S.** HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Dermatol Clin.* 2006 Oct;24(4):509-20, vii. doi: 10.1016/j.det.2006.06.006. PMID: 17010779.
- [163] **Schwartz RA, Spicer MS, Janniger CK, et al.** Keloidal Kaposi's sarcoma: report of three patients. *Dermatology* 1994;189:271–4
- [164] **Epstein JB, Cabay RJ, Glick M.** Oral malignancies in HIV disease: changes in disease presentation, increasing understanding of molecular pathogenesis, and current management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 2005;100:571–8.
- [165] **Lowe FC, Lattimer DG, Metroka CE.** Kaposi's sarcoma of the penis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Urol* 1989;142(6): 1475–7.
- [166] **Matthiessen L, Marche C, Labrousse F, et al.** Neuropathology of the brain in 174 patients who died of AIDS in a Paris hospital 1982–1988 [abstract]. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143:439
- [167] **Curtis TH, Durairaj VD.** Conjunctival Kaposi sarcoma as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005;21:314–5
- [168] **Amir H, Kaaya E, Manji K, et al.** Kaposi's sarcoma before and during a human immunodeficiency virus epidemic in Tanzanian children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:518–21

- [169] **Ziegler JL, Katongole-Mbidde E.** Kaposi's sarcoma in childhood: an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 1996; 65:200–3
- [170] **R. A. Schwartz, G. Micali, M. R. Nasca, et L. Scuderi,** « Kaposi sarcoma: A continuing conundrum », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 59, no 2, p. 179-206, août 2008, doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.001
- [171] **B. Ensoli, C. Sgadari, G. Barillari, M. C. Sirianni, M. Stürzl, et P. Monini,** « Biology of Kaposi's sarcoma », *Eur J Cancer*, vol. 37, no 10, p. 1251-1269, juill. 2001, doi: 10.1016/s0959- 8049(01)00121-6
- [172] **L. Cheung et S. G. Rockson,** « The lymphatic biology of Kaposi's sarcoma », *Lymphat Res Biol*, vol. 3, no 1, p. 25-35, 2005, doi: 10.1089/lrb.2005.3.25
- [173] **M. H. Witte, M. Stuntz, et C. L. Witte,** « Kaposi's sarcoma. A lymphologic perspective », *Int J Dermatol*, vol. 28, no 9, p. 561-570, nov. 1989, doi: 10.1111/j.1365-4362.1989.tb02529.x
- [174] **Gessain A, Duprez R.** Spindle cells and their role in Kaposi's sarcoma. *Internat J Biochem Cell Biol*. 2005;37:2457–65
- [175] « Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma | Diagnostic Pathology | Full Text ». <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-3-31>.
- [176] **Grayson, W., & Pantanowitz, L.** (2008). Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic pathology*, 3(1), 1-11.
- [177] **Sangüeza OP, Requena L:** Malignant neoplasms. Kaposi's sarcoma. In *Pathology of vascular skin lesions. Clinicopathologic correlations* Edited by: Sangüeza OP, Requena L. Humana Press, New Jersey; 2003:217-235. »
- [178] **Mendez JC, Procop GW, Espy MJ, et al.** Detection and semiquantitative analysis of human herpesvirus 8 DNA in specimens from patients with Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* 1998;36:2220–2.
- [179] **Tamm M, Reichenberger F, McGandy CE, et al.** Diagnosis of pulmonary Kaposi's sarcoma by detection of human herpes virus 8 in bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:458–63

- [180] **Krown SE, Testa MA, Huang J.** AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1997;15:3085–92.
- [181] **Nasti G, Talamini R, Antinori A, et al.** AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the HAART era—the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive from Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 2003;21:2876–82.
- [182] **Bower M, Fox P, Fife K, et al.** Highly active antiretroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999;13: 2105–11.
- [183] **Mocroft AJ, Lundgren JD, d'Armino Monforte A, et al.** Survival of AIDS patients according to type of AIDS-defining event. The AIDS in Europe Study Group. *Internat J Epidemiol* 1997;26:400–7.
- [184] **Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al.** Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:293–9
- [185] **Ethel, C., Blossom, D., Krown, S. E., Martin, J., Bower, M., & Whitby, D.** (2019). Kaposi sarcoma (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 5(1).
- [186] **Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al.** Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:77–87.
- [187] **Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B, et al.** Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:235–246.
- [188] **Bubna AK** Imiquimod - Its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian J Pharmacol* 2015;47:354–359.
- [189] **Babel N, Eibl N, Ulrich C, et al.** Development of Kaposi's sarcoma under sirolimus-based immunosuppression and successful treatment with imiquimod. *Transpl Infect Dis* 2008;10:59–62.
- [190] **Celestin Scharz NE, Chevret S, Paz C, et al.** Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:585–591.

- [191] **Lebari D, Gohil J, Patnaik L, et al.** Isolated penile Kaposi's sarcoma in a HIV-positive patient stable on treatment for three years. *Int J STD AIDS* 2014;25:607–610
- [192] **Epstein JB, Lozada-Nur F, McLeod WA, et al.** Oral Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Review of management and report of the efficacy of intralesional vinblastine. *Cancer* 1989;64: 2424–2430.
- [193] **Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al.** Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002;38:460–467
- [194] **Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ** Role of intralesional vinblastine administration in treatment of intraoral Kaposi's sarcoma in AIDS. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31:280–285
- [195] **L. Brambilla, M. Bellinvia, A. Turlaki, B. Scoppio, F. Gaiani, et V. Boneschi,** « Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients », *Br J Dermatol*, vol. 162, no 4, p. 854-859, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1365- 2133.2009.09601.x.
- [196] **Boudreaux AA, Smith LL, Cosby CD, et al.** Intralesional vinblastine for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. A clinical trial to evaluate efficacy and discomfort associated with infection. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:61–65.
- [197] **Vassallo C, Carugno A, Derlino F, et al.** Intralesional vinblastine injections for treatment of classic Kaposi sarcoma in diabetic patients. *Cutis* 2015; 95:E28–E34.
- [198] **Becker G, Bottke D** Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie* 2006;29:329–333.
- [199] **Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch I** Intentions and outcomes in the radiotherapeutic management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:419–422.
- [200] **Nobler MP, Leddy ME, Huh SH** The impact of palliative irradiation on the management of patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Oncol* 1987;5:107–112
- [201] **Tsao MN, Sinclair E, Assaad D, et al.** Radiation therapy for the treatment of skin Kaposi sarcoma. *Ann Palliat Med* 2016;5:298–302.

- [202] **Spalek M** Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:473–482.
- [203] Sen F, Tambas M, Ciftci R, et al. Factors affecting progression-free survival in non-HIV-related Kaposi sarcoma. *J Dermatolog Treat* 2016;27: 275–277.
- [204] **Weintraub CM, Skudowitz RB** Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. *S Afr J Surg* 2002;40:80.
- [205] **Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, Volberding PA, Kahn JO.** Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 839–46.
- [206] **Hebeda KM, Huizing MT, Brouwer PA, et al.** Photodynamic therapy in AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10: 61–70.
- [207] **Bernstein ZP, Wilson BD, Oseroff AR, et al.** Photofrin photodynamic therapy for treatment of AIDS related cutaneous Kaposi's sarcoma. *Aids* 1999; 13: 1697–704.
- [208] **Lunardi-Iskandar Y, Bryant JL, Zeman RA, et al.** Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature* 1995; 375: 64–68.
- [209] **Gill PS, Lunardi-Ishkandar Y, Louie S, et al.** The effects of preparations of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 1261–69.
- [210] **Tavio M, Nasti G, Simonelli C, et al.** Human chorionic gonadotropin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1634–37
- [211] **Krown SE.** Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 399–402.
- [212] **Eng W, Cockerell CJ.** Histological features of kaposi sarcoma in a patient receiving highly active antiviral therapy. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 127–32.
- [213] **Cattelan AM, Calabro ML, Aversa SM, et al.** Regression of AIDSrelated Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy with protease inhibitors: biological correlates of clinical outcome. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1809–15.

- [214] **Cattelan AM, Calabro ML, Gasperini P, et al.** Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 28: 44–49
- [215] **Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, et al.** A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *Aids* 2003; 17: F17–22
- [216] **Bower M, Nelson M, Young AM, et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5224–5228.
- [217] **Fernandez-Sanchez M, Iglesias MC, Ablanedo-Terrazas Y, et al.** Steroids are a risk factor for Kaposi's sarcoma-immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality in HIV infection. *AIDS* 2016;30: 909–914.
- [218] **Volkow P, Cesarman-Maus G, Garciadiego-Fossas P, et al.** Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. *AIDS Res Ther* 2017;14:30
- [219] **Guo WX, Antakly T** AIDS-related Kaposi's sarcoma: evidence for direct stimulatory effect of glucocorticoid on cell proliferation. *Am J Pathol* 1995;146:727–734.
- [220] **Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, et al.** A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2006; 367: 1495–502.
- [221] **Nasti G, Errante D, Talamini R, et al:** Vinorelbine is an effective and safe drug for AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 18: 1550-1557, 2000
- [222] **National Comprehensive Cancer Network:** AIDS-Related Kaposi Sarcoma (Version 1.2018), 2018
- [223] **Allen TM, Martin FJ.** Advantages of liposomal delivery systems for anthracyclines. *Semin Oncol* 2004; 31 (6 Suppl 13): 5–15.
- [224] **Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al.** Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2445–51.

- [225] **Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, Himmelberger D.** Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Invest* 2001; 19: 573–80
- [226] **Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al.** Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353–64.
- [227] **Cooley T, Henry D, Tonda M, et al.** A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *The Oncologist* (in press).
- [228] **Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al.** Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005; 33: 140–47.
- [229] **Belotti D, Vergani V, Drudis T, et al.** The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1843–49.
- [230] **Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al.** Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002; 95: 147–54.
- [231] **Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM.** Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005; 103: 417–21.
- [232] **Krown SE, Li P, Von Roenn JH, et al.** Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 295–303.
- [233] **Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al.** Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest* 2005; 23: 653–59.
- [234] **Dupin N, Fisher C, Kellam P, et al.** Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4546–51.

- [235] **Dourmishev LA, Dourmishev AL, Palmeri D, et al.** Molecular genetics of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67: 175–212, table of contents.
- [236] **Mesri EA.** Inflammatory reactivation and angiogenicity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/HHV8: a missing link in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome associated Kaposi's sarcoma. *Blood* 1999; 93: 4031–33.
- [237] **Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, et al.** High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993; 72: 835–46.
- [238] **Fong TA, Shawver LK, Sun L, et al.** SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999; 59: 99–106.
- [239] **Via LE, Gore-Langton RE, Pluda JM.** Clinical trials referral resource. Current clinical trials administering the antiangiogenesis agent SU5416. *Oncology* 2000; 14: 1312–23.
- [240] **Tulpule A, Scadden DT, Espina BM, et al.** Results of a randomized study of IM862 nasal solution in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 716–23
- [241] **Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al.** Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2593–602.
- [242] **Dezube BJ, Von Roenn JH, Holden-Wiltse J, et al.** Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS Clinical Trial Group study. AIDS Clinical Trial Group No. 215 Team. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1444–49.
- [243] **Pistritto G, Ventura L, Mores N, et al.** Regulation of PDGF-B and PDGF receptor expression in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma in AIDS. *Antibiot Chemother* 1994; 46: 73–87
- [244] **Koon HB, Bublely GJ, Pantanowitz L, et al.** Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982–89.
- [245] **Impola U, Cuccuru MA, Masala MV, et al.** Preliminary communication: matrix metalloproteinases in Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 905–07

- [246] **Blankaert D, Simonart T, Van Vooren JP, et al.** Constitutive release of metalloproteinase-9 (92-kd type IV collagenase) by Kaposi's sarcoma cells. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 203–09.
- [247] **Hidalgo M, Eckhardt SG.** Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 178–93.
- [248] **Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, et al.** Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1389–94
- [249] **Reid, E., Suneja, G., Ambinder, R. F., Ard, K., Baiocchi, R., Barta, S. K., ... & Freedman-Cass, D. A.** (2019). AIDS-related Kaposi sarcoma, Version 2.2019. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(2), 171-189.
- [250] **Grundhoff A and Ganem D** (2004) Inefficient establishment of KSHV latency suggests an additional role for continued lytic replication in Kaposi sarcoma pathogenesis *J Clin Invest* 113(1) 124–136 <https://doi.org/10.1172/JCI200417803> PMID: 14702116 PMCID: 300762
- [251] **Kedes DH and Ganem D** (1997) Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy *J Clin Invest* 99(9) 2082–2086 <https://doi.org/10.1172/JCI119380> PMID: 9151779 PMCID: 508037

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرفي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



سنة : 2023

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 097

ساركوما كابوسي المرتبط بالإيدز

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيد ياسر حجي

المزاد في: 15 نونبر 1997 طنجة

لنيل شهادة دكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ساركوما كابوسي- مرض فقدان المناعة المكتسبة - فيروس الهربس المرتبط

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضوة

عضوة

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة مريم الشانلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة