

Année 2023

N° : MS029/23

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en Dermatologie-Vénérologie

Intitulé

MALADIE DE KAPOSI :
Expérience du service de dermatologie-vénérologie
du CHU Ibn Sina - Rabat

Présenté par :
Docteur Zoubida MEHSAS

Sous la direction du :
Professeur Karima SENOUCI

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

Remerciements

À tous mes professeurs :
Pr Senouci , Pr Benzekri, Pr Ismaili, Pr Meziane,
Pr Hjira ,Dr Berbiche.

Pour l'aide et les conseils prodigués durant tout notre parcours, pour nous avoir appris le sens de la rigueur, du sérieux et de la persévérance.

Vous nous avez assistés avec patience pendant toutes ces années d'études, avec le souci de nous inculquer le savoir-faire de notre métier. Nous avons pu apprécier avec grande admiration vos qualités humaines et professionnelles.

Nous vous serons pour toujours reconnaissants.

Dédicaces

Je dédie ce travail

*À mes chers parents, ma sœur, mon frère,
mon mari et mon petit prince Omar .*

*Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer ma gratitude. Vous êtes la
lumière qui illumine ma vie. Vous avez toujours été présents pour me
soutenir et m'encourager.*

Je vous dédie ce travail avec tout mon amour et mon affection.

Je vous aime infiniment

À toute ma famille et ma belle famille

*Trouvez dans ce travail l'expression de mon affection et mon respect. Je
vous souhaite santé, bonheur et prospérité.*

À tous les patients et leurs familles,

*Et à tout personnel médical et paramédical du service de dermatologie
de l'hôpital Ibn Sina de Rabat*

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

- **ABV** : adriablastine-bléomycine- vinblastine
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **Akt, PI3K** : des sérine/thréonine kinases de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR
- **ANGPT** : angiopoïétine
- **Bcl-2** : B-cell leukemia protein-2 (protéine de la cellule B de leucémie)
- **bFGF**: Basic Fibroblast Growth Factor
- **CD** : classe de différenciation
- **CDK** : cycline kinase-dépendante
- **CHU** : centre hospitalier universitaire
- **CK** : cellules kaposiennes fusiformes
- **CMV** : cyto-mégalo virus
- **DLCO** : diffusion libre du monoxyde de carbone
- **DLL** : ligand delta-like
- **EBV** : virus d'Epstein Barr
- **FLIP** : protéine inhibitrice de FLICE
- **FOGD** : fibroscopie eoso-gastro- duodénale
- **GM-CSF** : facteur stimulant Colonie de granulocytes- macrophages
- **GSK** : kinase glycogène synthétase
- **HCG** : Hormone Chorionique Gonadotrope
- **HE** : hémateïne-éosine
- **HHV8** : 8^{ème} herpès virus humain
- **HIF** : facteur inducteur de l'hypoxie
- **HIV** : virus de l'immunodéficience humaine
- **HLA-DR** : Human leukocyte antigen D related
- **HPCA** : antigène des cellules souches hématopoïétiques
- **HVSK** : herpès virus associé au sarcome de kaposi
- **IHC** : immunohistochimie
- **IKK** : inhibiteur de kinase Kb
- **IL** : interleukine

- **IM** : intra-musculaire
- **INF** : interféron
- **INO** : institut national d'oncologie
- **IRF** : facteurs de régulation des interférons
- **IRIS** : syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
- **Kb** : bases génétiques
- **KS** : kaposi's sarcoma
- **LANA** : antigène nucléaire de latence
- **MCD** : maladie de Castleman multicentrique
- **MCP** : protéine d'attraction chimiotactique
- **MI** : membres inférieurs
- **MIP** : protéines inflammatoires macrophagiques
- **MK** : maladie de kaposi.
- **MKC** : maladie de kaposi classique
- **MKLL** : maladie de kaposi lymphangiome-like
- **MMP** : métalloprotéases matricielles
- **MS** : membres supérieurs
- **mTOR** : cible de la rapamycine chez les mammifères
- **NF-kB** : facteur nucléaire-kB
- **OGE** : organes génitaux externes
- **ORF** : Open Reading Frame (cadre de lecture ouvert)
- **PAI** : inhibiteur de protéines de l'apoptose
- **PAS** : Acide Périodique. Schiff
- **PBMC** : cellule mononucléaire dusang peripherique.
- **PDGF** : facteur de croissance dérivé de plaquettes
- **PECAM**: molécule d'adhésion cellulaire de plaquettes endothéliale
- **PEL** : lymphome des cavités
- **PKC** : protéine kinase C
- **PLC** : phospholipase C
- **PLD** : doxorubicine liposomale pégylée

- **RC** : rémission complète
- **RNA** : acide ribonucléique
- **ROS** : espèces oxygène réactives.
- **RP** : rémission partielle
- **SIDA** : syndrome de l'immunodéficience acquise
- **TDM** : tomodensitométrie
- **TNF** : facteur de nécrose tissulaire
- **USA** : états unis de l'Amérique
- **VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- **VEGFR** : récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- **vGPCR** : récepteur viral couplé à la protéine G
- **VHS** : virus herpes saimiri
- **β -cat** : β -caténine

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients atteints de la MK en fonction des formes clinicoépidémiologiques	15
Figure 2: Répartition des patients selon le sexe	15
Figure 3: Répartition des patients selon l'âge	16
Figure 4: Nombre de cas hospitalisés par an entre 2002-2022	17
Figure 5: Antécédents des patients atteints de MKC	18
Figure 6: signes fonctionnels associés à la MKC	19
Figure 7: manifestations cutanées de la MKC	20
Figure 8: présence du lymphœdème chez nos patients	21
Figure 9: Topographie des lésions cutanées	22
Figure 10: évolution de la MKC	22
Figure 11: complications au cours de la MKC	23
Figure 12: atteinte des différentes muqueuses au cours de la MKC	24
Figure 13: Atteintes extra-cutanées au cours de la MKC	28
Figure 14: Stadification KRIEGEL des patients ayant MKC	29
Figure 15: le suivi des patients après diagnostic de traitement de la MKC	34
Figure 16: Résultats du suivi thérapeutique des patients au cours de la MKC	35
Figure 17:: Moritz Kohn	39
Figure 18: l'une des premières publications à propos de la MK	39
Figure 19 ; schéma représentant le génome viral du KSHV	50
Figure 20 : A : Nodules kaposiens siégeant au niveau de l'avant bras . B : lésions papulo-nodulaires squameuses de la plante du pied .	62
Figure 21 : Nodule kaposien siégeant au niveau de la paupière inférieure gauche.	62
Figure 22 : Nodules kaposiens évoluant vers des tumeurs exophytiques et de cicatrices chéloïdes	63
Figure 23 : Macules angiomeuses des jambes .	64
Figure 24 : plaques angiomeuses avec des degrés d'infiltration différents au niveau des pieds	64
Figure 25 : lymphœdème et placard kératosique intéressant la main gauche .	65
Figure 26 : troubles pigmentaires associés à un lymphœdème bilatéral au cours de la MKC	66
Figure 27 : lésions kaposiennes ulcérées et surinfectées	67
Figure 28 : tumeur bourgeonnante mamelonnée au cours de la MKC	67
Figure 29 : lésion nodulaire au niveau de la langue	69
Figure 30 : lésions maculeuses angiomeuses au niveau bulbaire	71
Figure 31 : Radio du thorax montrant des nodules irréguliers et opacités diffuses mal définies, plus confluentes dans les lobes pulmonaires moyennes et inférieures et en parahilaires bilatérales.	72

Figure 32 : examen dermoscopique révèle coloration rose-violacée et un aspect multicolore en arc en ciel. (DermLite Foto *20)	77
Figure 33 : A : aspect clinique d'un nodule kaposien de la main B : aspect dermoscopique montrant une couleur violacée , un aspect en arc en ciel et des squames en superficie.....	78
Figure 34 : Stade maculeux : montrant des vaisseaux nouvellement formés pénétrant dans un espace vasculaire plus grand caractéristique du signe promontoire (HE).	79
Figure 35 : Stade de la plaque : Un grand nombre de globules hyalins éosinophiles intracellulaires et extracellulaires sont visibles (coloration HE). Les flèches indiquent ce qu'on appelle "autolumination", avec des vacuoles paranucléaires contenant des érythrocytes.	81
Figure 36 : Une approche thérapeutique pratique en fonction du stade du sarcome de Kaposi classique.	103
Figure 37 : Disparition des plaques de MKC après 6 cures de Bléomycine.....	107
Figure 38 : affaissement des lésions et diminution du lymphoedeme de la MKC après 3 cures de paclitaxel.	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients atteints de maladie de Kaposi iatrogène :.	14
Tableau 2: les traitements systémiques administrés et leur réponse thérapeutique	32
Tableau 3: Caractéristiques des cas de décès	34
Tableau 4: Séries de maladies de kaposi rapportées dans la littérature évaluant les formes Clinico-épidémiologiques de la maladie	42
Tableau 5: Tableau comparatif de la moyenne d'âge des patients au cours de la MKC :	44
Tableau 6: tableau comparatif des sexe- ratios au cours de la MKC	45
Tableau 7: rôle des cytokines inflammatoires dans la genèse de la MK.....	53
Tableau 8: gènes de l'HHV-8 potentiellement impliqués dans les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire.	54
Tableau 9: les différents produits viraux du HHV8 et leurs fonctions.....	55
Tableau 10: tableau comparatif des aspects cutanés au cours de la MKC	68
Tableau 11: distribution des lésions cutanées au cours de la MKC	68
Tableau 12: l'atteinte muqueuse au cours de la MKC	70
Tableau 13: l'atteinte muqueuse au cours de la MKC	87
Tableau 14: système de stadification de la MKC de Brambilla 2003	88
Tableau 15: Classification TIS (tumeur-système immunitaire-maladie systémique) dans la maladie de Kaposi épidémique	88
Tableau 16: les principales drogues utilisées dans la chimiothérapie de MK.....	98

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS DE L'ETUDE	4
Matériels et méthodes.....	6
I. PATIENTS ET MÉTHODES :	7
2. FICHE D'EXPLOITATION:.....	8
RESULTATS	13
I. ÉPIDÉMIOLOGIE :	15
1. Répartition selon le sexe :	15
2. Répartition selon l'âge:	16
3. Répartition par année :	17
4. Délai de consultation :.....	17
II. ANTÉCÉDENTS :	18
III. ASPECTS CLINIQUES.....	19
1. Signes fonctionnels	19
2. Signes généraux :	19
3. Manifestations dermatologiques :	20
3.1. Atteintes cutanées :.....	20
a. aspect des lésions :.....	20
b. Distribution des lésions :.....	21
c. Evolution :	22
d. Modes évolutifs des lésions :	23
e. Complications :.....	23
3.2. Atteinte muqueuse :.....	24
3.2. Atteinte phanérienne :	24
4. Manifestations systémiques cliniques :.....	24
5 . Dermoscopie :	25
IV. PARACLINIQUE :.....	26
1. L'étude histologique :.....	26

2. Examens paracliniques :	26
V. CLASSIFICATION DES PATIENTS :	29
VI. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT	30
1. Abstention thérapeutique :	30
2. Traitement local :	30
a. La chirurgie :	30
b. La cryothérapie :	30
c. La radiothérapie locale :	31
3. Chimiothérapie systémique :	31
VII. L'ÉVOLUTION :	33
1. La durée du suivi :	33
2. Résultats du suivi :	33
3. Réponse thérapeutique :	35
4. La survie globale :	37
DISCUSSION	38
I. HISTORIQUE :	39
II. EPIDÉMIOLOGIE :	41
1. Répartition géographique :	43
2. L'âge :	43
3. Le sexe :	44
III. PHYSIOPATHOLOGIE :	49
1. L'Infection HHV-8 :	49
a. Classification, structure et génome :	49
b. Réplication virale :	51
c. Modes de transmission :	51
d. Techniques de détection :	52
e. Rôle dans la genèse de la MK :	52
2. Autres co-facteurs associés aux HHV-8 :	56
a. Déficit immunitaire :	56
b. Co-facteurs infectieux :	57

c. Co-facteurs hormonaux :	58
d. Predisposition génétique:	59
e. Facteurs héréditaires	59
f. Facteurs environnementaux	59
IV. ETUDE CLINIQUE :	61
1. Manifestations dermatologiques :	61
1.1 Manifestations cutanées :	61
a) Les papulo-nodules :	61
b) Les plaques et macules érythémato-angiomateuses :	63
c) le lymphœdème:	65
d) Les lésions bulleuses :	65
e) Les troubles pigmentaires :	65
f) Complications locales :	66
g) La distribution des lésions cutanées :	68
1.2 Les manifestations muqueuses :	68
1.3 Manifestations extra-dermatologiques :	71
a) 1Atteinte digestive :	71
b) Atteinte pulmonaire :	72
c) Atteinte osseuse :	73
d) Atteinte ganglionnaire :	73
e) Autres localisations	74
1.3 Maladie de kaposi classique et autres néoplasies :	74
V. DIAGNOSTIC POSITIF :	77
1. La dermoscopie :	77
2. L'étude histologique :	78
2.1 Histologie :	78
2.2 Cytologie :	81
2.3 Immunohistochimie :	82
3. Paraclinique :	82
3.1 Biologie :	82

3.2 Immunologie :	83
VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :	84
1. Clinique :	84
2. Histologique:	84
VII. CLASSIFICATION DE LA MK :	87
VIII. TRAITEMENT :	89
1. But :	89
2. Moyens :	89
2.1 L'abstention thérapeutique :	89
2.2 Traitements locaux :	90
a) Exérèse chirurgicale :	90
b) La Cryothérapie :	90
c) La Radiothérapie :	91
d) La Chimiothérapie intralésionelle :	92
e) Le Traitement par laser :	94
f) La Thérapie topique :	94
g) Les Bas de contention :	95
h) Le Camouflage des lésions :	95
2.3 Traitements systémiques :	95
a) La chimiothérapie générale :	95
a.1. La monochimiothérapie :	95
a.2. La polychimiothérapie :	99
b) L'immunothérapie :	100
c) Les traitements anti- angiogéniques :	100
d) Les thérapies ciblées:	101
3. Les indications thérapeutiques :	102
3.1 Abstention thérapeutique et Surveillance :	102
3.2 Traitement local :	102
3.3 Traitement systémique :	102

IX. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :	105
1. L'évolution sans traitement :	105
2. L'évolution sous traitement :	105
3. Pronostic :	108
CONCLUSION	109
RESUMES	112
REFERENCES	116

Introduction

I. La maladie de Kaposi [MK], connue également sous le nom de sarcome de Kaposi, est une maladie proliférative qui se manifeste à la fois sur la peau et les organes internes [1]. Cette pathologie implique diverses cellules mésenchymateuses [2] et est causée par des facteurs viraux, notamment l'herpès virus humain de type 8 (HHV8)[3,4].

La maladie a été initialement décrite en 1872 par Moritz Kaposi Kohn, un dermatologue hongrois, sous le nom d'hémangiome ou de sarcome pigmenté cutané multiple[5].

La maladie de Kaposi survient dans différents contextes épidémiologiques permettant d'individualiser quatre formes principales [6] :

La forme classique, également appelée forme méditerranéenne, est rare et affecte principalement les hommes âgés de 50 à 70 ans, originaires d'Europe de l'Est et du pourtour méditerranéen, avec une prévalence plus élevée chez les Juifs ashkénazes. Elle est considérée comme la plus indolente avec une progression généralement lente.

D'un autre côté, **la forme endémique** a été observée pour la première fois en 1914 au Cameroun par HALLENBERGER. Elle est plus fréquente en Afrique subsaharienne, affectant une population plus jeune et présentant une évolution rapide et agressive au niveau local. Elle est souvent accompagnée d'une extension aux ganglions lymphatiques et d'une atteinte viscérale, ce qui peut entraîner une mortalité rapide.

La MK iatrogénique a été individualisée dans les années 1970 par SIEGEL. Elle se développe chez des patients soumis à des traitements immunosuppresseurs à long terme, dans le cadre ou non d'une transplantation d'organe, et touche souvent des patients d'origine méditerranéenne.[9] La survenue de la MK iatrogénique a mis en évidence le caractère opportuniste de cette tumeur, qui a pris toute son importance avec l'apparition de l'épidémie de VIH dans les années 80.

Dès cette période, HYMNES a signalé la survenue de MK chez de jeunes homosexuels présentant d'autres infections opportunistes.[10] Cette observation a conduit à l'identification de la quatrième forme épidémiologique de la maladie de Kaposi, appelée **MK épidémique**, qui est maintenant connue pour être associée au déficit immunitaire induit par le VIH. Elle se manifeste sous forme de lésions cutanées étendues avec atteinte ganglionnaire et viscérale et peut entraîner rapidement la mort.[11]

Bien que les différentes formes de la maladie de Kaposi présentent des caractéristiques cliniques et évolutives distinctes, certaines caractéristiques sont universelles et cruciales pour comprendre la physiopathologie de la maladie.

La maladie touche principalement les hommes, en particulier dans les formes classiques et épidémiques.

De plus, les caractéristiques histologiques sont similaires entre les différents types de la maladie.

Enfin, la présence du virus herpès humain 8 (HHV-8), également connu sous le nom de virus associé au sarcome de Kaposi, est constamment observée chez les patients atteints de la maladie de Kaposi. La découverte de cette association a ouvert de nouvelles voies dans la recherche sur la maladie.[12] Les techniques de détection génomique et morphologique ont permis de démontrer le lien de causalité entre le HHV-8 et le développement de la maladie, ce qui a conduit à l'identification de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la division cellulaire, la transformation cellulaire et l'angiogenèse, offrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques.[13]

Cependant, les traitements utilisés actuellement dépendent de la forme clinique de la maladie ainsi que de son évolutivité agressive ou non.[14]

A travers cette étude rétrospective réalisée au service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, nous nous proposons d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie de Kaposi dans notre contexte.

Objectifs de l'étude

La MK est une maladie rare pour laquelle il est difficile d'établir avec précision l'incidence et la prévalence à l'échelle mondiale. Cette situation peut s'expliquer en partie par la restriction géographique des 4 formes de cette pathologie.

Dans la région méditerranéenne, le Maroc est un pays où la forme classique de la maladie est relativement répandue et constitue de loin le type le plus fréquent .

Ce travail a pour principal objectif de décrire les données épidémiologiques, étiopathogénies, cliniques, thérapeutiques et évolutives des malades hospitalisés pour la maladie de kaposi dans le service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat en comparant nos données à celles de la littérature.

Il a également pour objectif d'analyser nos attitudes diagnostiques et thérapeutiques en les comparant aux données de la littérature afin d'en déceler d'éventuelles lacunes et de déterminer les limites de notre approche, notre objectif ultime est de rechercher les moyens d'améliorer la prise en charge globale de nos malades.

Matériels et méthodes

I. PATIENTS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique sur une période de 20 ans (janvier 2002- décembre 2022). Tous les dossiers archivés des patients hospitalisés pour maladie de kaposi dans le service de dermatologie du centre hospitalo-universitaire Ibn Sina ont été colligés.

Afin d'inclure les cas pertinents, notre étude a retenu certains critères d'inclusion, tels qu'un tableau clinique correspondant à une MK, une biopsie cutanée confirmant le diagnostic, ainsi que des examens complémentaires permettant de classer la maladie comme étant de la forme épidémiologique classique (VIH négatif) et d'évaluer son étendue. Cependant, tous les cas ne répondant pas à ces critères ont été exclus, et nous avons pu exploiter les dossiers de 83 patients répondant à nos critères.

Pour chaque patient, nous avons utilisé une fiche d'exploitation préétablie pour recueillir des informations épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques, ainsi que les modalités thérapeutiques et évolutives.

Nous avons adopté la classification clinique de KREIGEL (la plus couramment utilisée pour la MKC), qui comprend 4 stades cliniques (I à IV) en fonction du type de lésions, du siège localisé ou diffus, du caractère agressif ou non, ainsi que de l'évolution.

Les données ont été saisies et traitées sur Microsoft Office Excel .

2. FICHE D'EXPLOITATION:

N°observation :

1. Identité :
2. Sexe.....
3. Age
4. Origine
5. Age de début..... 6. Age de prise en charge.....
7. Antécédents

⇒ Personnels

- Diabète
- Notion de rapports sexuels non protégés :
- Habitudes toxiques : TabagismeAlcoolisme
- Exposition à des plantes
- Traitement immunosuppresseur au long cours
- Néoplasies associées
- Autres antécédents pathologiques.....

⇒ Familiaux :

- Cas similaires de MK :
- Autres :.....

8. Clinique

⇒ **Signes fonctionnels : Douleur Prurit**

⇒ **Etat général.....**

⇒ **Examen dermatologique :**

❖ Atteinte cutanée :

- Aspect des lésions :
 - oedème localisé
 - Macules érythémato-angiomateuses
 - Plaques érythémato-angiomateuses

- Papulo-nodules
- Lésions bulleuses
- Lésions ulcéreuses
- Troubles pigmentaires
- Autres
- Topographie des lésions :
 - Membres inférieurs Atteinte plantaire
 - Membres supérieurs . Atteinte palmaire
 - Tronc
 - Tête
 - Disséminées

❖ Atteinte muqueuse :

- Buccale :
- Oculaire :
- Génitale :
- Anale :

❖ Atteinte phanérienne :

- Cuir chevelu :
- Ongles :

⇒ **Evolution des lésions**

- Non agressive
- Localement agressive
- Dissémination
- Evolution par poussées

⇒ **Complications :**

- Surinfection bactérienne
- Ulcération/saignement
- Bourgeonnement
- Nécrose

- Impotence fonctionnelle du membre atteint □

⇒ **Signes cliniques extra cutanés**

- Pleuro pulmonaires □.....
- Ganglionnaires □.....
- digestifs □.....
- Hépatiques □
- Osseux □.....
- Autres □

9.Histologie :

- ⇒ Composante vasculaire □ Composante cellulaire fusiforme □
- ⇒ Localisation : dermique □ hypodermique □
- ⇒ Dépôt d'hémosidérine (suffusions hémorragiques) □
- ⇒ Stade : I □ II □ III □
- ⇒ Atypies cytonucléaires: absentes □ modérées □ importantes □
- ⇒ Infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire □
- ⇒ Recherche du HHV8 sur fragment biopsique □

10.Examens complémentaires

a. **Biologiques :**

- NFS □
- Hémocults □
- Autres anomalies □
- Sérologies : HIV □..... HHV8 □.....TPHA /VDRL □.....
Hépatite B □..... C □.....

b. **Radiologiques :**

- Thorax □.....
- Squelette □.....
- Echographie ganglionnaire
□.....

- Echographie abdominale
- o TDM thoraco-abdominale
- o FOGD
- o Colonoscopie
- o Fibroscopie bronchique:
- o Autres :.....

11. Conclusion clinique (stade KRIEGEL) et forme de la maladie de kaposi:.....

12. Traitement :

⇒ **Abstention thérapeutique :**

⇒ **Local :**

- o Exérèse chirurgicale
- o Cryothérapie
- o Radiothérapie
- o Chimiothérapie intralésionnelle

⇒ **Général :**

- o Monochimiothérapie
- o Polychimiothérapie
- o Immunothérapie

13. Suivi :

⇒ **Durée du suivi :**

⇒ **Evolution :**

		3mois	6mois	1an
Clinique	État stationnaire							
	Amélioration des lésions							
	Disparition des lésions							
	Nouvelles lésions							
Radiologique	Stabilisation							
	Amélioration							
	Disparition lésions							
	Nouvelles lésions							

⇒ **Rechute :**

- Cutanée :
- Viscérale :

⇒ **Autre alternative thérapeutique :**

- Type :.....
- Réponse thérapeutique :.....
 - Amélioration
 - État stationnaire
 - Aggravation

14.Apparition de : Diabète Lymphome Autres pathologies

15.Perdu de vue :

16.Décès :

Résultats

Dans cette analyse rétrospective, nous avons rassemblé 85 cas de maladie de Kaposi, avec des données allant de janvier 2002 à décembre 2022.

Nous avons colligé :

⇒ **78 patients** atteints de maladie de Kaposi classique.

⇒ **4 cas** de maladie de Kaposi iatrogène, déclenchée par la prise prolongée d'un traitement immunosuppresseur.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients atteints de maladie de Kaposi iatrogène :

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Age / sexe	50/homme	67/homme	72/femme	79/femme
Maladie sous-jacente	Polyarthrite rhumatoïde	Pemphigoïde bulleuse	Pemphigoïde bulleuse	Lichen plan
Traitement immunosuppresseur avant l'apparition de la MK	corticothérapie systémique + méthotrexate	Corticothérapie systémique	Corticothérapie Systémique	Coticothérapie systémique
Délais d'apparition après la prise du traitement	6 mois	8 mois	3 mois	4 mois
Stade de la maladie et localisations	III Atteinte de la muqueuse buccale	III Atteinte de la muqueuse buccale	I cutanée localisée aux membres inférieures	I Cutanée localisée aux membres inférieures
Prise en charge	Arrêt de la corticothérapie et abstention thérapeutique	Dégression de la corticothérapie puis arrêt et surveillance	Abstention thérapeutique	Abstention thérapeutique
Évolution	Rémission partielle des lésions	Disparition des lésions	Disparition des lésions après l'arrêt de la corticothérapie	Disparition des lésions après dégression de la corticothérapie

⇒ Un patient de 43 ans a été diagnostiqué avec la forme **épidémique de la maladie de Kaposi**. Deux sérologies positives ont confirmé une infection par le VIH. Il présentait une forme cutanée rapidement agressive qui s'est disséminée sur tout le corps, avec une atteinte de la muqueuse buccale et génitale. Son taux de CD4 était de 100 e/ul. Pour traiter sa maladie, il a été mis sous trithérapie antirétrovirale comprenant Efavirenz, Emtricitabine et Tenofovir, ce qui a permis de stabiliser les lésions cutanéomuqueuses. Cependant, trois ans plus tard, le patient est décédé à cause d'un sepsis sévère à point de départ pulmonaire.

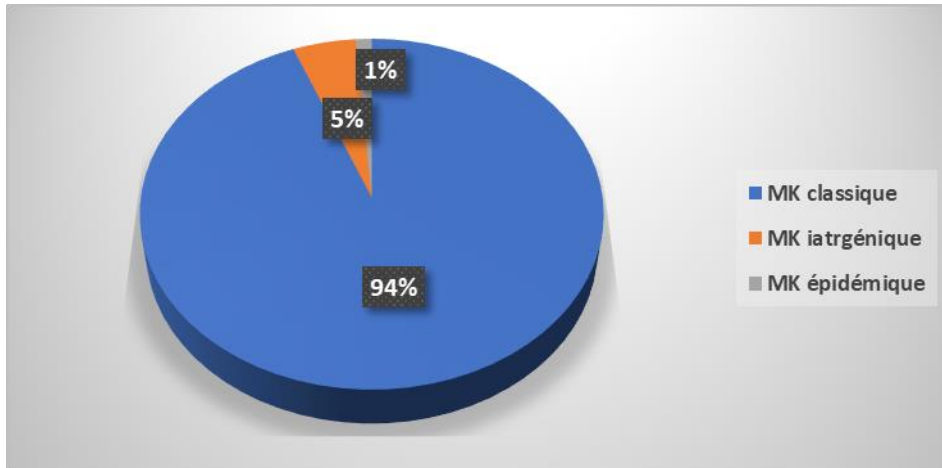


Figure 1: Répartition des patients atteints de la MK en fonction des formes clinicoépidémiologiques

Vu la fréquence élevée de la maladie de kaposi classique dans notre étude, nous avons décrit les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives pour les 78 patients recrutés.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE :

1. Répartition selon le sexe :

Nous avons colligé 78 patients : 66 hommes (85%) et 12 femmes (15%), soit une nette prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 5,5.

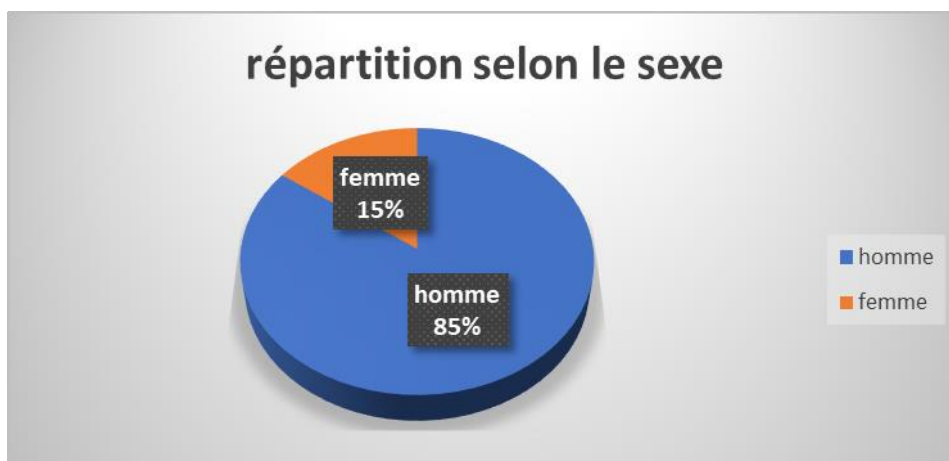


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge:

L'âge moyen était de 69 ans avec des extrêmes allant de 25 à 89 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 70-79 ans . 79% des patients avaient à l'hospitalisation un âge entre 50 et 80 ans

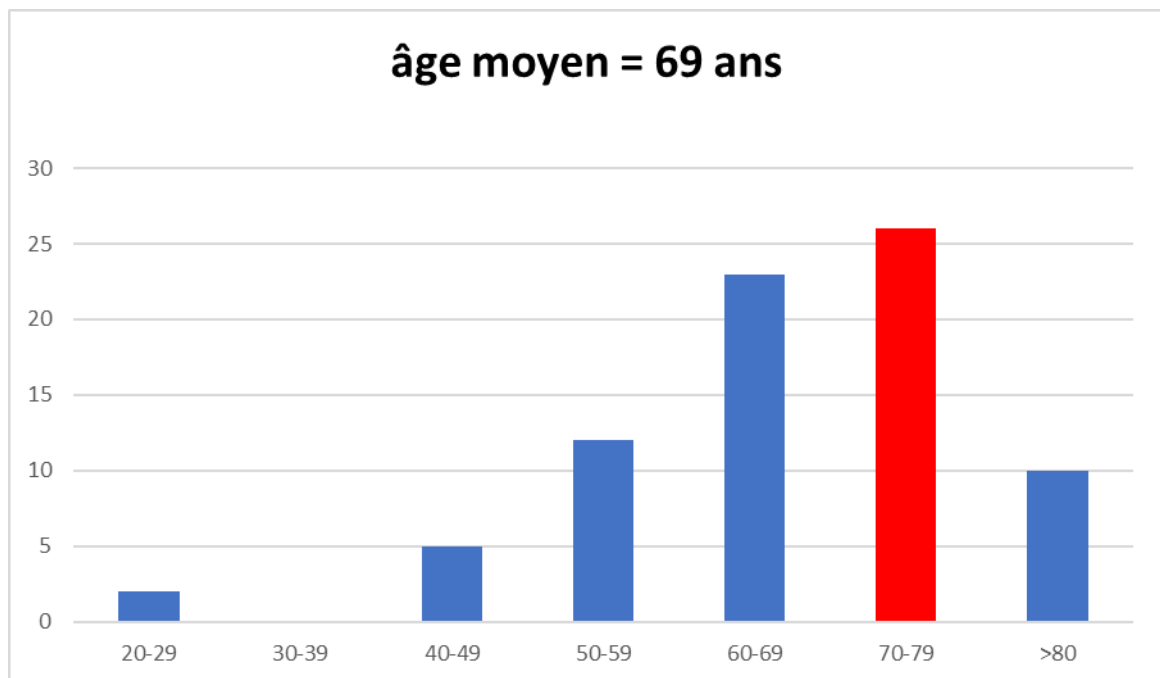


Figure 3: Répartition des patients selon l'âge

3. Répartition par année :

Un maximum de 25 cas a été noté entre 2018 et 2022.

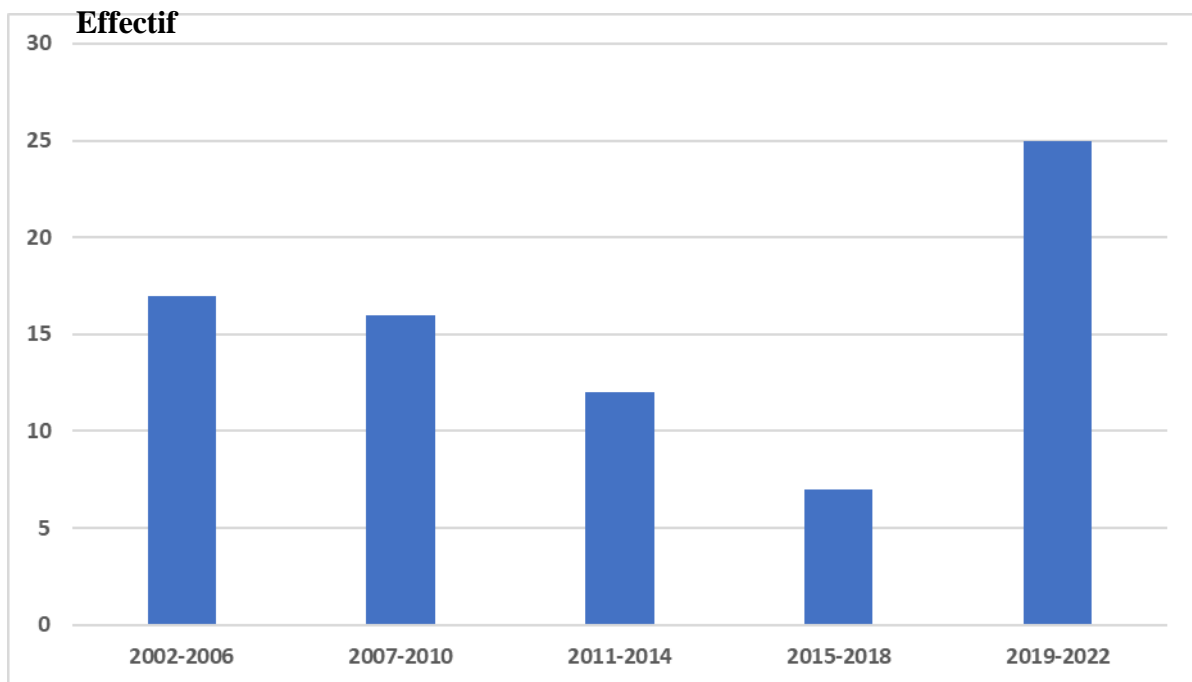


Figure 4: Nombre de cas hospitalisés par an entre 2002-2022

4. Délai de consultation :

Les patients ont consulté tardivement après l'apparition des premières lésions cutanées, avec un délai médian de 18 mois et des extrêmes allant de 1 mois à 14 ans.

II. ANTÉCÉDENTS :

Dans les antécédents personnels :

- 26 patients avaient une hypertension artérielle (33,3%) et 8 une cardiopathie associée (10,3%).
- 12 patients étaient diabétiques (15,38%).
- 7 cas de pathologie infectieuse (9%) : 2 syphilis traitées et 5 cas de tuberculose pulmonaire traitées
- 5 patients étaient suivis pour rhumatisme inflammatoire chronique (6,5%)
- Chez 3 cas (3,84%), la MKC a été aggravée par la prise prolongée de corticothérapie orale (PREDNISOLONE) par auto-médication pour un asthme chez 2 patients et pour des douleurs rhumatismales non documentées chez le 3^{ème}
- Chez 2 patients (2,56%), la MKC était associée à une néoplasie : 1 cas de mycosis fongicide et le deuxième un adénocarcinome gastrique.
- 2 avaient la notion de rapports sexuels non protégés (2,6%).
- 15 cas de tabagisme chronique (19.2%).

Nous n'avons pas trouvé de cas familiaux de maladie de kaposi.

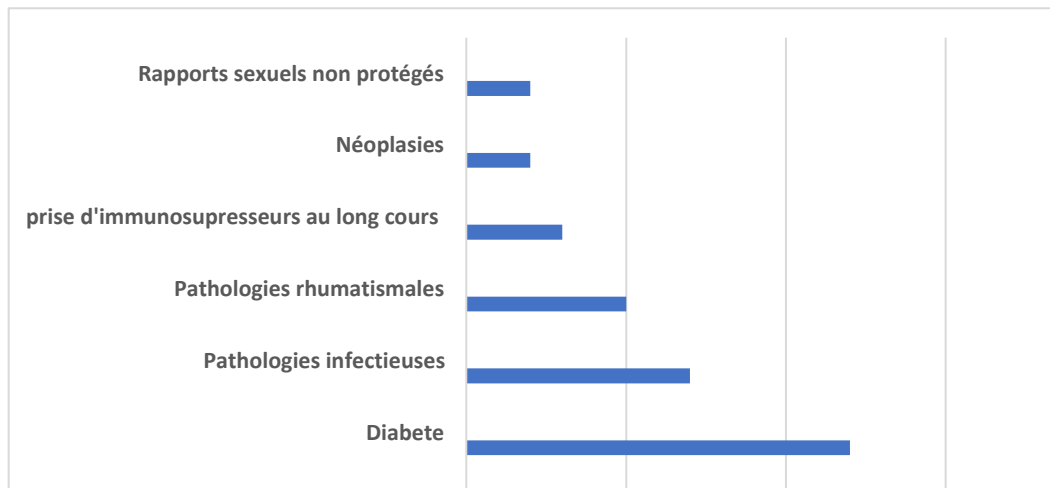


Figure 5: Antécédents des patients atteints de MKC

III. ASPECTS CLINIQUES

1. Signes fonctionnels

Les symptômes les plus couramment observés sont la douleur et le prurit. Parmi les patients, 58 (74,4%) ont signalé des douleurs, tandis que 22 (28,2%) ont présenté des démangeaisons. Treize (16,66%) des patients ont signalé les deux symptômes fonctionnels, à savoir la douleur et le prurit.

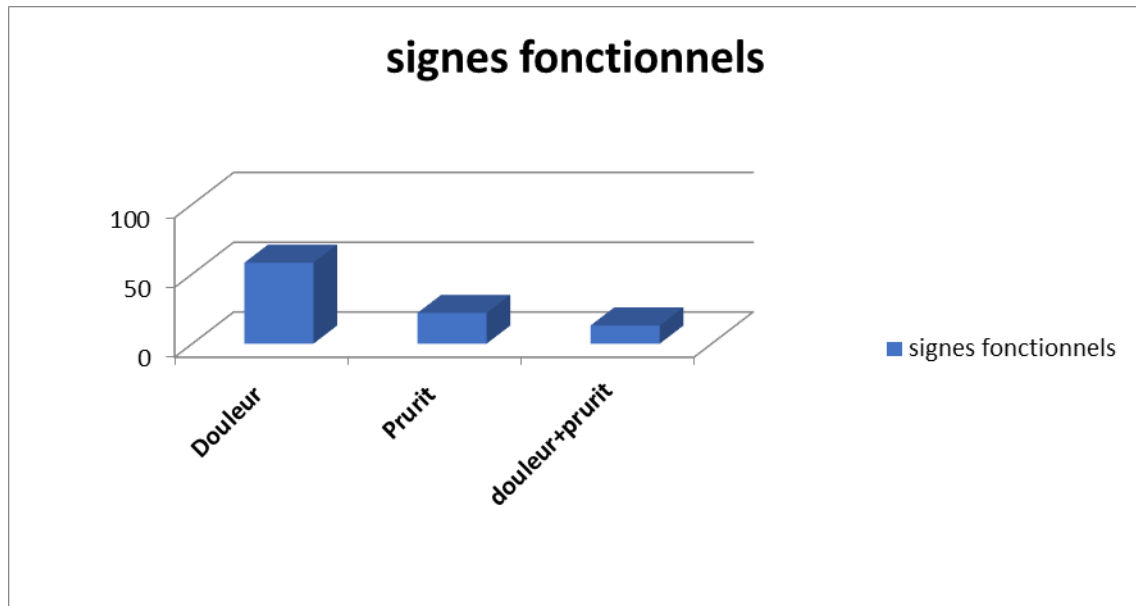


Figure 6: signes fonctionnels associés à la MKC

2. Signes généraux :

L'état général était jugé altéré chez 10 patients (12,82%) , assez bon dans 16 cas (20,51%), et bon chez 52 patients (66,66%) .

3. Manifestations dermatologiques :

3.1. Atteintes cutanées :

a. aspect des lésions :

Plusieurs types de lésions ont été rencontrés :

- Papulo-nodules
- Plaques érythémato-angiomateuses
- Macules érythémato-angiomateuses
- lésions ulcéreuses/bourgeonnantes
- Lésions kératosiques
- Troubles pigmentaires
- Sclérose cutanée
- Œdème localisé

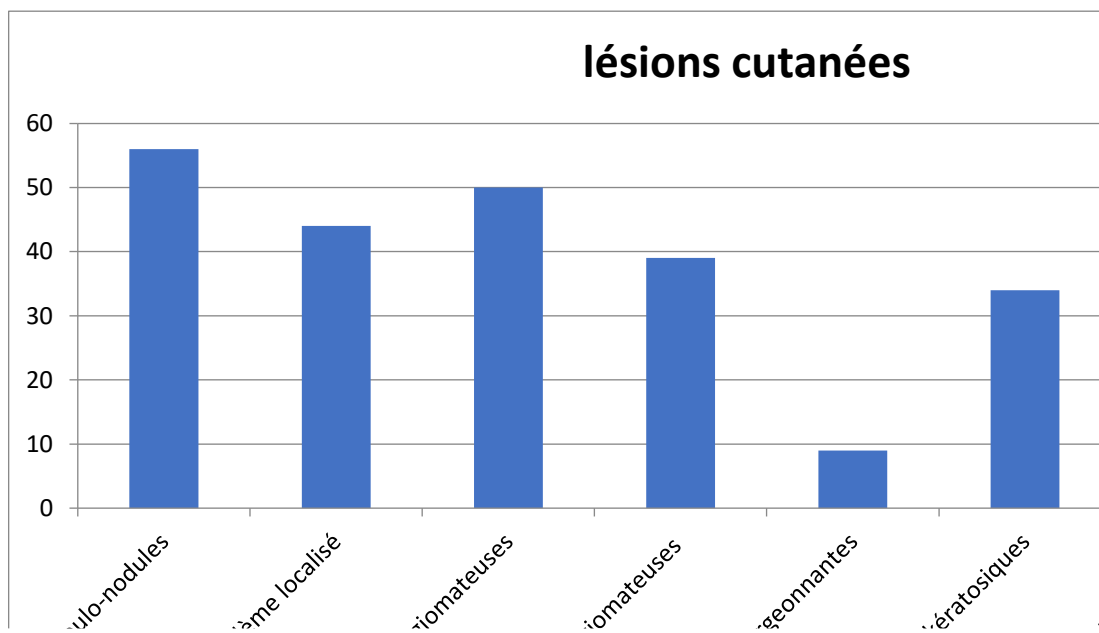


Figure 7: manifestations cutanées de la MKC

La majorité des patients ont présenté une forme papulo-nodulaire de la maladie de Kaposi, qui a été observée chez 56 d'entre eux (71,8%). Les plaques angiomateuses ont été présentes chez 50 patients (64%), tandis que les macules angiomateuses ont été détectées chez 39 patients (50%). Les lésions kératosiques ont été identifiées dans 34 cas (43,59%). Seuls 9 patients (11,53%) ont présenté des lésions ulcéreuses, et des troubles pigmentaires n'ont été observés que dans 7 cas (9%).

Deux cas (2,56%) présentaient un aspect sclérodermiforme associé qui rentrait dans le cadre de syndrome paranéoplasique .

Les nodules étaient associés aux plaques chez 35 patients (44,8%).

Le lymphoedème, par ailleurs, a été retrouvé chez 44 patients (56,41 %).

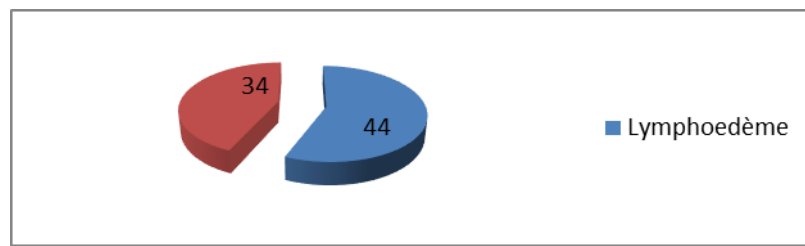


Figure 8: présence du lymphoedème chez nos patients

b. Distribution des lésions :

Chez la majorité des patients (97,5%), les lésions cutanées étaient localisées principalement aux membres inférieurs, avec une atteinte plantaire observée dans 49 cas (62,8%). Les membres supérieurs étaient touchés chez 47 patients (60,2%) , tandis que 44 patients (56,41%) présentaient une atteinte simultanée des deux membres supérieurs et inférieurs.

Les régions moins affectées étaient ; la tête 14 cas (17,94%)et le tronc 10 cas (12,8%) .

Par ailleurs , 10 patients (12,8%) présentaient une atteinte disséminée à tout le corps.

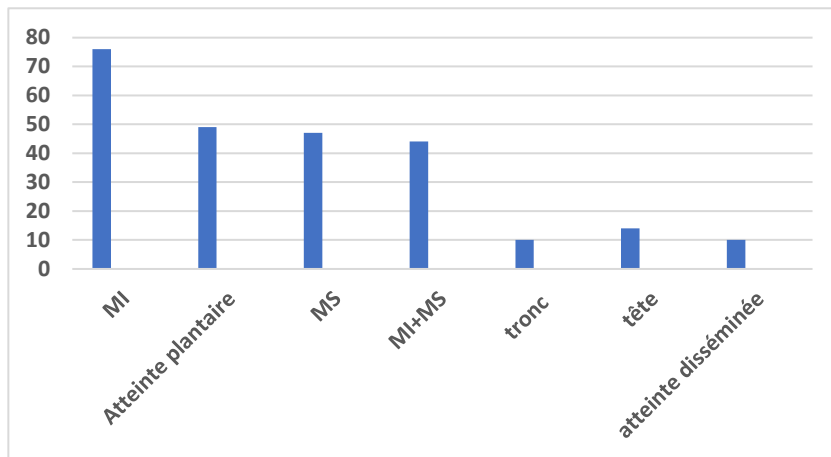


Figure 9: Topographie des lésions cutanées

c. Evolution :

L'évolution était lente chez la majorité des patients : 67 patients (86%) et rapide chez 11 patients (14%) seulement.

L'évolution rapide a été définie par l'augmentation dans le nombre de nodule et/ ou plaques ou la surface totale de la plaque en moins de trois mois après le premier examen clinique.

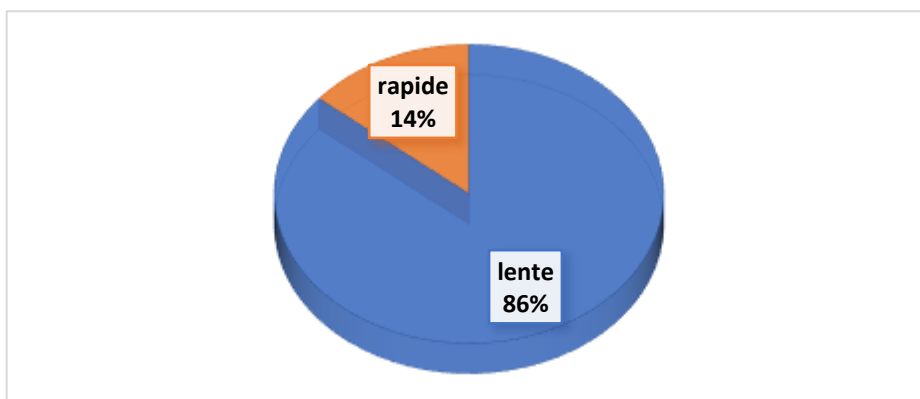


Figure 10: évolution de la MKC

d. Modes évolutifs des lésions :

Nous avons distingué 3 modes d'évolution :

- Non agressive : 32 patients (41,02%)
- localement agressive : 28 patients (35,89%)
- Dissémination : 18 cas (23,07%)

e. Complications :

Les patients ont présenté différents types de complications en rapport avec l'agressivité des lésions :

- L'ulcération : 14 patients (17,94%)
- Le bourgeonnement : 4 patients. (5,12%)
- La surinfection : 16 patients. (20,5%)
- Le saignement : 29 patients. (37,17%)
- L'impotence fonctionnelle : 25 patients. (32,05%)

30 patients n'ont pas présenté de complications. (38,46%)

A noter que 20 patients présentaient plusieurs complications au même temps

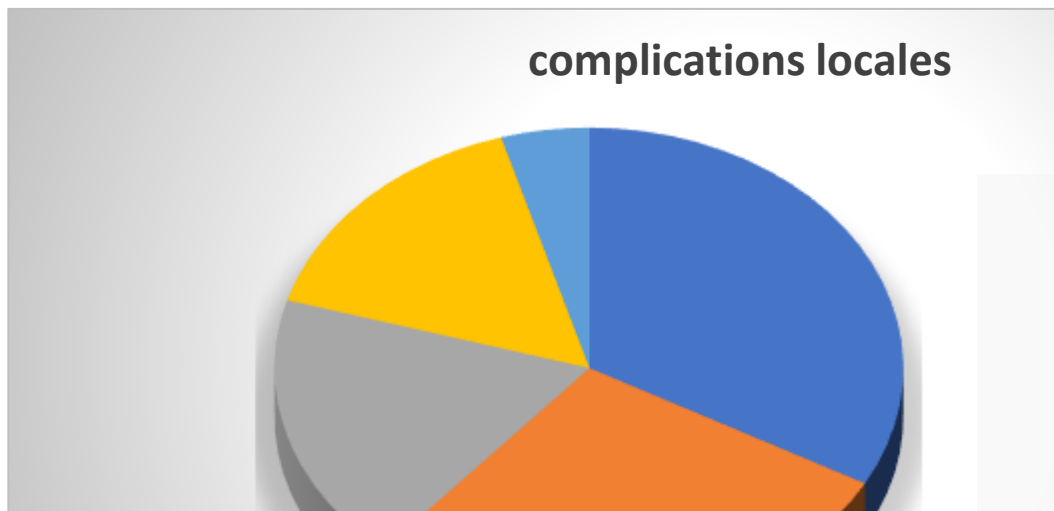


Figure 11: complications au cours de la MKC

3.2. Atteinte muqueuse :

L'atteinte muqueuse était présente chez 28 patients (35,9%).

La localisation de la MKC a été observée au niveau de la muqueuse :

- Buccale : chez 21 patients (27%).
- Génitale : chez 13 patients (16,66%)
- Anale : chez 1 patient (1,28%)

Aucune localisation oculaire n'a été signalée.

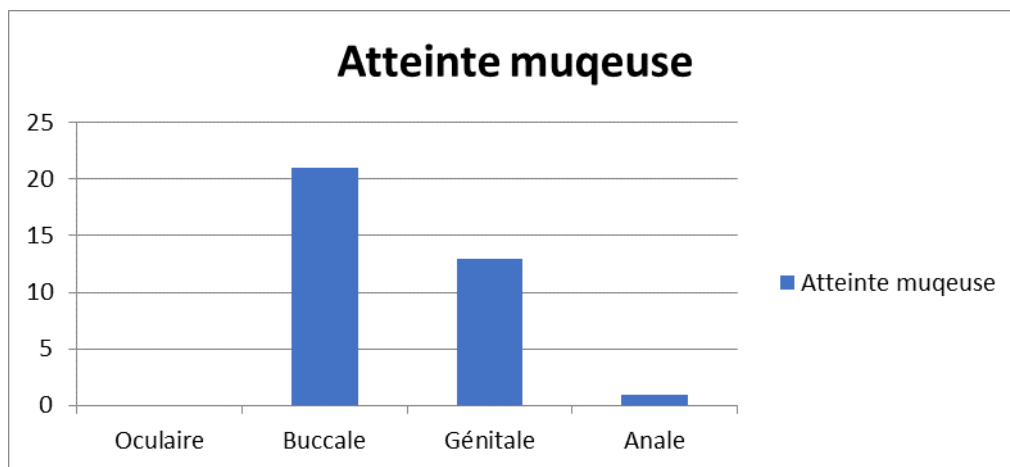


Figure 12: atteinte des différentes muqueuses au cours de la MKC

3.2. Atteinte phanérienne :

1 patient présentait des nodules au niveau du cuir chevelu.

Aucune lésion unguéale évocatrice de MKC n'a été observée chez nos patients.

4. Manifestations systémiques cliniques :

Lors de l'examen clinique, nous avons observé chez 4 patients une localisation ganglionnaire de la MKC, chez 3 patients une toux chronique suggérant une atteinte pleuro-pulmonaire et chez 3 autres patients une douleur osseuse intense, confirmée ultérieurement par les examens complémentaires.

L'examen clinique, chez plusieurs patients, n'a pas orienté vers des localisations profondes découvertes ultérieurement au cours des explorations radiologiques ou endoscopiques.

5 . Dermoscopie :

La dermoscopie a été réalisée chez 28/78 patients , nous avons retrouvé :

- Une couleur rose violacée chez les 28 malades (100%)
- Un aspect multicolore chez 26 malades (92,85%)
- Des squames en superficie chez 18 malades (64,28%)
- Une collerette blanchâtre chez 16 malades (57,14%)
- Une hyper pigmentation périfolliculaire a été également notée chez 8 malades en rapport avec des lésions cicatricielles hyperpigmentées. (28,57%)

IV. PARACLINIQUE :

1. L'étude histologique :

Tous les échantillons examinés par anatomopathologie ont révélé une MK présentant les trois caractéristiques histologiques typiques : une prolifération vasculaire, une composante cellulaire fusiforme et des suffusions hémorragiques, accompagnées ou non d'un infiltrat inflammatoire.

Des atypies cellulaires ont été observées dans 62 cas, allant de modérées à très importantes, et des mitoses ont été détectées dans 44 cas.

Cependant, il n'y avait pas de corrélation entre la gravité de ces anomalies et l'agressivité clinique de la maladie : 70% des patients atteints d'une forme non agressive de la maladie avaient des atypies cellulaires. Sur les 30 cas ayant bénéficié d'une immunohistochimie, 16 ont montré une réactivité focale au CD31 et une forte positivité au CD34.

La détection de l'HHV8 par PCR sur des fragments biopsiques a été réalisée chez 22 des 78 patients inclus dans l'étude, avec des résultats positifs.

2. Examens paracliniques :

- La sérologie HHV8 a été réalisée chez 47 patients : Elle était positive chez ces malades.
- La sérologie HIV était négative chez les 78 patients
- La sérologie syphilitique : positive chez 2 patients.
- La sérologie hépatique B : positive chez 2 patients
- La sérologie hépatique C : positive chez 1 patient.

- L'hémogramme a révélé une anémie chez 20 patients : hypochrome microcytaire chez 11 patients avec un taux de ferritine bas et une VS accélérée . Chez les 9 autres patients, le taux des leucocytes était élevé (>10000 °/mm³) chez 15 patients et cela était en rapport avec les lésions cutanées surinfectées.
- Tous les patients ont subi une radiographie pulmonaire pour détecter toute éventuelle localisation pulmonaire. Cette analyse a révélé des images suspectes de nodules parenchymateux chez cinq d'entre eux.
- Par ailleurs, trois patients ont subi une fibroscopie bronchique avec biopsie, dont un seul a présenté une localisation bronchique. Chez les deux autres, une tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée.
- 45 malades ont bénéficié d'une échographie abdominale : une localisation hépatique a été suspectée chez 1 patient.
- 50 malades ont bénéficié d'une échographie ganglionnaire : des adénopathies d'allure suspecte ont été objectivées chez 7 patients, ces 7 patients ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire qui a révélé une atteinte ganglionnaire chez 4 patients, un lymphome de hodgkin type IV chez un patient et une lymphadénite dermatopathique chez 2 patients .
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne réalisée chez 60 patients a révélé des localisations secondaires dans 6 cas (pulmonaire, ganglionnaire, hépatique).
- Chez 58 patients, une endoscopie digestive haute (FOGD) avec biopsie a été réalisée. Les résultats ont montré que 5 patients avaient des lésions de kaposi gastroduodénales confirmées par l'examen anatomopathologique des biopsies. Ces 5 patients présentaient également des lésions de la muqueuse buccale.
- La colonoscopie a été réalisée chez 7 patients , elle a objectivé une atteinte colique associée chez un patient qui avait une atteinte de la muqueuse anale .

⇒ **Résultats :**

L'atteinte extra dermatologique a été retrouvée chez 14 malades (17,94 %) d'emblée au

moment du diagnostic de la maladie :

- La localisation Gastro-intestinale : 6 patients sur une étude anatomopathologique réalisée sur des biopsies digestives réalisées lors de la FOGD et la colonoscopie.
- La localisation osseuse : chez 5 patients à type d'image d'ostéolyse au niveau des membres inférieurs pour 4 malades et de la main gauche pour le 5ème malade.
- Pulmonaire : chez 5 patients selon les données radiologiques et fibroscopiques
- La localisation ganglionnaire périphérique et profonde : dans 4 cas retenue sur des données de l'échographie ganglionnaire et la TDM et confirmée sur étude anatomopathologique d'une biopsie ganglionnaire.
- Hépatique : chez 1 patient sur des images échographiques et scannographiques en faveur de formations tissulaires.

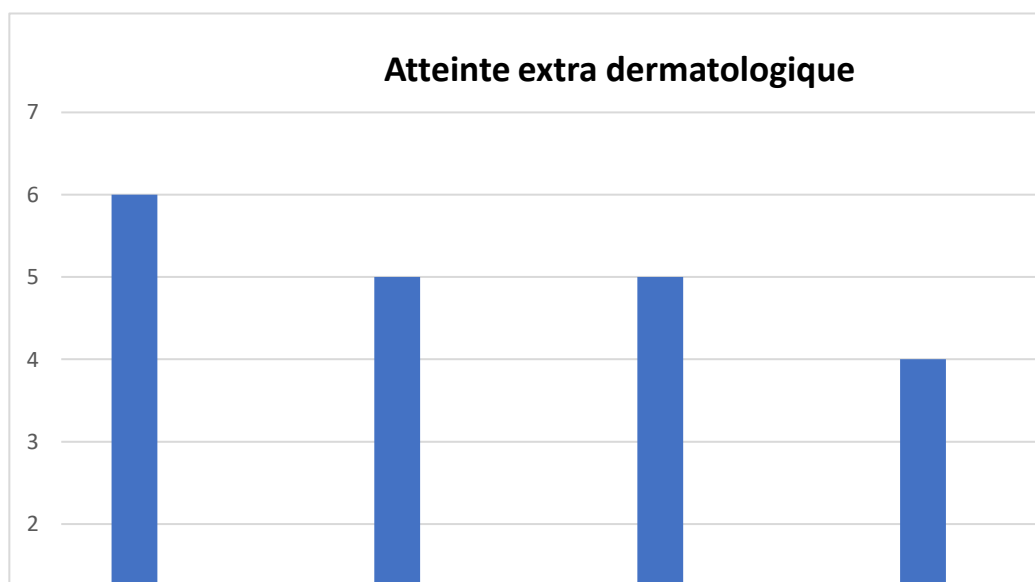


Figure 13: Atteintes extra-cutanées au cours de la MKC

V. CLASSIFICATION DES PATIENTS :

⇒ Suivant la classification de KRIEGEL,

- **Stade I** :27 patients (34,6%)
- **Stade II**: 12 patients (15,38%)
- **Stade III** :25 patient (32,05%)
- **Stade IV**: 14 patients(17,94%)
-

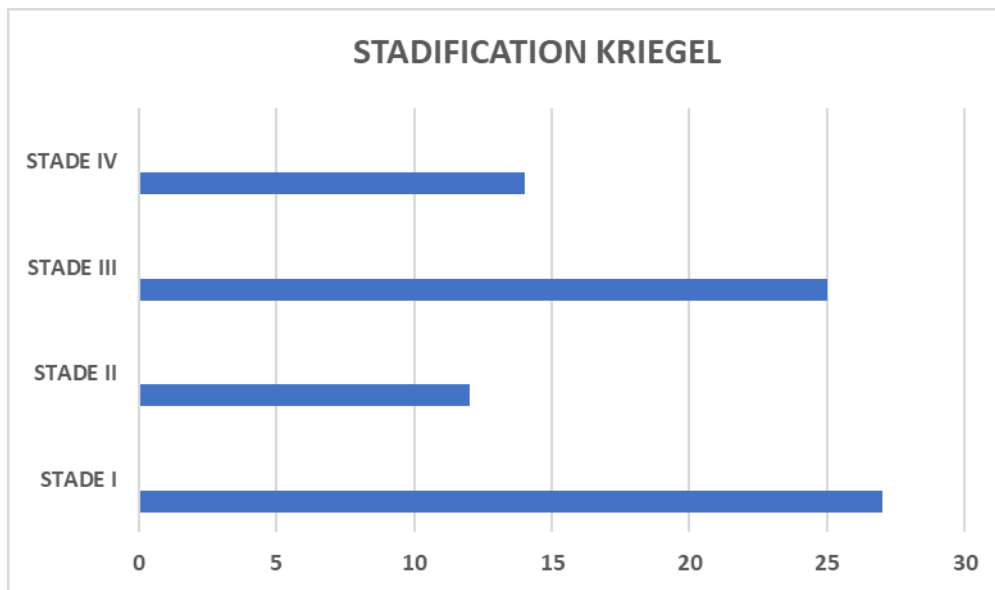


Figure 14: Stadification KRIEGEL des patients ayant MKC

VI. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT

Il existe différentes approches thérapeutiques qui ont été adoptées, en fonction de :

- L'avancée de la maladie.
- Le comportement et la vitesse de progression de celle-ci.
- L'emplacement des dommages observés.

1. Abstention thérapeutique :

Préconisée chez 17 (21,8%) patients ayant un stade I de la maladie avec une atteinte localisée et bien tolérée.

2. Traitement local :

Il a été administré chez 22 (28,20%) patients en première intention ou en complément thérapeutique selon les modalités suivantes :

- Chirurgie (10 patients)
- Cryothérapie (8 patients)
- Radiothérapie (8 patients)

a. La chirurgie :

Une exérèse chirurgicale a été réalisée chez 10 patients qui présentaient des nodules ulcérés douloureux qui saignaient ; seule dans 2 cas , associée à une cryothérapie et en complément du traitement systémique chez 8 patients .

Une récurrence des lésions au bout de 6 mois a été notée chez les 2 malades qui ont bénéficié de la chirurgie seule.

b. La cryothérapie :

A été utilisée en complément thérapeutique chez 8 patients, avec des résultats satisfaisants.

c. La radiothérapie locale :

Administrée en complément d'une chimiothérapie systémique chez les 8 malades, La dose administrée était de 15 à 40 Gy:

- Elle a été indiquée chez 5 patients qui présentaient toujours des lésions évolutives de la MK après 6 cures de BLEOMYCINE injectable et elle a nettement amélioré le confort des patients.
- Chez les 3 autres patients elle a été utilisée en association avec une chimiothérapie systémique à base de PACLITAXEL, avec stabilisation des lésions.

Aucun effet indésirable n'a été noté chez ces patients.

3. Chimiothérapie systémique :

La chimiothérapie systémique a été administrée chez 49 patients (60,27%) :

⇒ **Une monochimiothérapie** chez 44 patients :

- À base de BLEOMYCINE intramusculaire chez 42 patients avec une MKC : D'emblée chez 36 patients et chez 6 patients après aggravation des lésions après abstention thérapeutique.
- À base de Vinblastine chez 2 patients d'emblée avec une MKC stade IV
- À base de Placitaxel chez 9 patients : d'emblée chez 5 patients ayant une MKC stade IV , chez 2 malades stade III après échec thérapeutique à la bléomycine, chez un patient qui a présenté une pancytopenie fébrile après la 2 ème cure de la bléomycine et chez une patiente stade IV après échec thérapeutique à la vinblastine.

⇒ **Une polychimiothérapie** chez 5 patients :

- ABV (Adriablastine-bléomycine-vinblastine) : d'emblée indiquée chez 2 patients ayant un stade IV de la MKC et chez 2 patients après échec de la bléomycine en monochimiothérapie .

- VINBLASTINE + FARMORUBICINE : chez 1 patient avec un stade IV de sa maladie.

Le tableau suivant représente un résumé des différentes données concernant les modalités des traitements systémiques et leurs réponses thérapeutiques.

Tableau 2: les traitements systémiques administrés et leur réponse thérapeutique

Protocoles thérapeutiques	Nbre patients	Nbre cures	Réponse clinique au bout du traitement		Réponse radiologique	Complications
BLEOMYCINE IM : 15mg/3-4sem	42	6	Complete	7 Patients		
			Partielle	21 Patients		Toxicité Hématologique
			Stabilisation	9 Patients		
			Aggravation	2 Patients		
			Rechute	3 Patients		
PACLITAXEL	9	5-10	Complete	3 Patients	Amélioration	
			Partielle	3 Patients	Amélioration	Neuropathie Périphérique
			Stabilisation	1 Patient	Stabilisation	
			Aggravation (décès)	2 Patient		
Vinblastine	2	2-4	Complète	1 patient	Amélioration	
			Aggravation	1 patient	Progression	
ABV	4	7	Partielle	2 patients	Stabilisation	
			Stabilisation	2 Patients		
VINBLASTINE + FARMORUBICINE	1	10	Réponse complète		Stabilisation	Toxicité Hématologique

VII. L'ÉVOLUTION :

1. La durée du suivi :

Les pratiques de suivi ont présenté une grande variabilité en fonction du stade initial de la maladie, de l'évolution de celle-ci et des traitements administrés.

La durée du suivi s'est avérée généralement courte, en raison de la non-observance des patients qui pourrait être due à la nature indolente de la maladie, particulièrement pour les stades précoces. Cette durée a fluctué entre 5 mois et 3 ans, avec une médiane de 18 mois.

2. Résultats du suivi :

- 36 patients sont encore suivis dans notre formation , la durée de suivi est entre 5 mois et 3 ans avec une médiane de 18 mois , 4 sont en cours de traitement.
- 14 patients étaient perdus de vue après abstention thérapeutique , ils avait un stade I de la maladie.
- 22 patients ont abandonné le suivi après l'amélioration clinique.
- 6 patients sont décédés : 2 patients décédés après chimiothérapie systémique, et un patient décédé d'un choc septique sur surinfection des lésions cutanées. Les 3 autres patients sont décédé sans causalité avec la MKC, 1 patient après traitement par chimiothérapie de son lymphome non hodgkinien, un autre par une détresse respiratoire et une autre malade par accident vasculaire cérébrale sur fibrillation auriculaire. (tableau 2)

=> 46,15 % des patients sont suivis, 28,2% ont abandonné le suivi, 17,94 % sont perdus de vue et 7,69% sont décédés.

Tableau 3: Caractéristiques des cas de décès

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Age	76	69	85	25	81	64
Atcds	Adénocarcinome gastrique	Diabète sous insuline HTA sous traitement	ras	ras	Rhumatisme mal suivi	diabète sous ado cardiopathie sous traitements
Stade de la MKC	III	III	III	IV	III	IV
Traitement reçu	-	chimiothérapie pour un lymphome d hodgkin	-	paclitaxel	-	paclitaxel
Cause du décès	Détresse respiratoire	Neutropénie fébrile après 2 ^{ème} cure	AVC sur ACFA	Neutropénie fébrile + surinfection des lésions	Choc septique sur surinfection des lésions cutanées	Arrêt cardiaque en ambulatoire après 1 ^{ère} cure

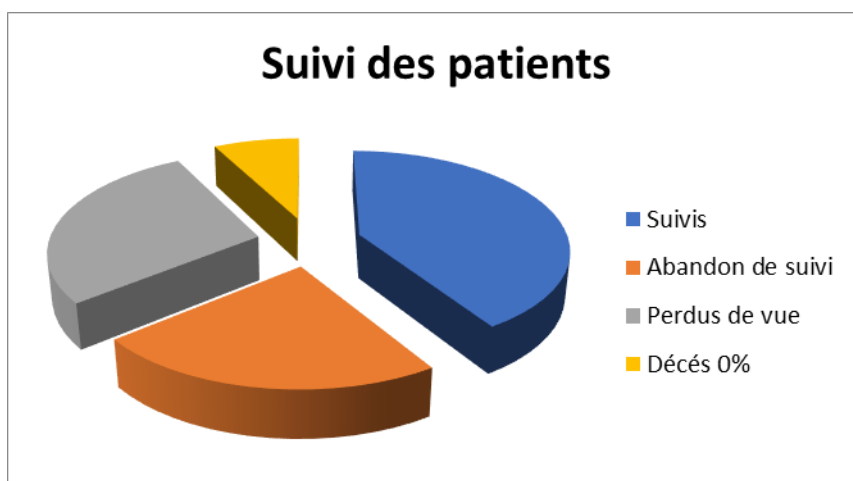


Figure 15: le suivi des patients après diagnostic et traitement de la MKC

3. Réponse thérapeutique :

- Stabilisation : 21 patients
- Progression sous traitement : 4 patients
- Rémission complète : 10 patients
- Rémission partielle majeure : 20 patients
- rechute : 3 patients
- Statut inconnu : 14 patients

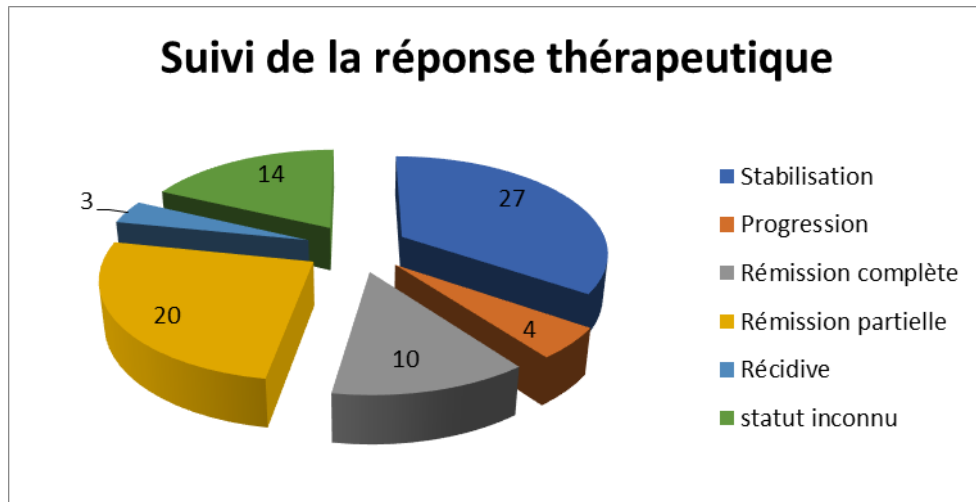


Figure 16: Résultats du suivi thérapeutique des patients au cours de la MKC

Au cours de cette étude, nous avons noté 34,61% de maladie stable, 25,64 % de réponse partielle, 12,82% de guérison sur un intervalle moyen de 4 mois, 5,12 % de maladie progressive et 3,84 % de récurrence.

La réponse thérapeutique ainsi que l'évolution de la maladie étaient étroitement liées au retentissement de la maladie, à son stade clinique et au choix de la modalité thérapeutique adoptée.

Synthèse :

⇒ 27 patients avaient un stade I :

- Nous avons préconisé une abstention thérapeutique chez 17 patients et on a noté une progression chez 3 patients qui ont bénéficié de chirurgie et des séances de cryothérapie pour des lésions papulo-nodulaires, 14 ont été perdu de vu.
- 6 autres avaient bénéficié d'un traitement local par chirurgie et cryothérapie d'emblée.
- 4 patients ont reçu une monochimiothérapie systémique par de la Bléomycine pour des lésions plantaires invalidantes.

⇒ 12 patients avaient un stade II :

- 10 patients avaient reçu de la bléomycine par voie systémique .
- La Radiothérapie a été préconisée chez 2 patients, dont un malade avec de la vinblastine en monochimiothérapie.

⇒ 25 patient avait un stade III :

- 22 ont été traités par cure systémique de Bléomycine.on notait une progression de la maladie chez 3 malades chez qui il a été préconisé de les mettre sous placitaxel et chez qui on notait une amélioration complète au bout de la 3 ème cure
- 3 malades sont décédés avant de démarrer le traitement et un autre est décédé apres 2ème cure de chimiothérapie pour son lymphome systémique.

⇒ 14 patients avaient un stade IV :

- 6 patient ont reçu 5 cures de PACLITAXEL : 2 cas de réponse partielle, 1 cas de réponse complète , 2 cas de décès et un cas de progressions dont sa prise en charge et son suivi sont toujours en cours.
- 4 ont reçu l'ABV dont 2 avec une radiothérapie locale : 2 cas de réponse complète et 2 cas de stabilisation des lésions.

- 2 patient ont reçu de la bléomycine par voie systémique avec une réponse partielle majeure.
- 1 patiente a reçu 2 cures de la vinblastine sans amélioration puis un traitement par paclitaxel a été préconisé puis perdue de vu .
- 1 patient a reçu un traitement à base de VINBLASTINE + FARMORUBICINE avec une réponse complète .

4. La survie globale :

Nous avons noté 3 cas de décès pour des raisons non liées directement à la MKC.

Et 3 autres décès (3,84%) chez des malades dont la MKC était agressive, les causes de décès étaient surtout liées aux effets indésirables de la chimiothérapie systémique.

En général, la maladie de Kaposi classique ne semble pas avoir d'impact significatif sur la survie globale des patients, étant donné son évolution généralement lente et son caractère peu agressif dans la plupart des cas.

Discussion

I. HISTORIQUE :

La forme classique de la maladie de Kaposi a été décrite par Moritz Kaposi (1837-1902), un professeur de dermatologie à l'université de Vienne, sous le nom d'"idiopathisches multiples pigmentasarkom der Haut". [5]

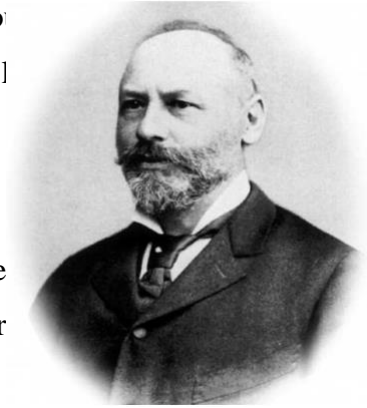


Figure 17:: Moritz Kohn

Cependant, Helmut Kobner a déjà rapporté des incidents de sarcome cutané métastatique en 1869. [15]

En utilisant le matériel provenant de cinq cas initialement décrits, Kaposi a mené des études anatomopathologiques qu'il a partagées et discutées avec Rudolf Virchow (1821-1902) [6].

Dans cette publication révolutionnaire, Kaposi a inclus des images cliniques et histopathologiques qui n'ont été publiées qu'en 1876 dans l'« Atlas der Hautkrankheiten » publié par Hebra.[6]

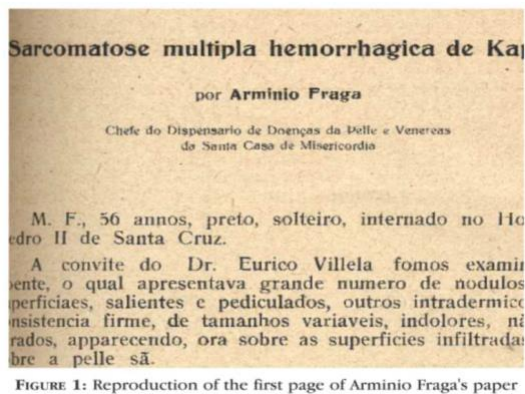


Figure 18: l'une des premières publications à propos de la MK. [6]

En 1894, Kaposi a publié une nouvelle étude dans laquelle il a proposé le nom de « sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum », ou « sarcome idiopathique multiple hémorragique », afin d'éviter toute confusion avec le mélanome (16).

En 1895, Koebner a proposé le nom de sarcome de kaposi (6). Plusieurs années plus tard, en 1905, Tommaso De Amicis de l'université de Naples en Italie a publié une monographie détaillant l'analyse de 12 patients atteints de sarcome de kaposi (17).

Au cours de la fin du 19^{ème} siècle et de la première décennie du 20^{ème} siècle, plusieurs observations ont suggéré que cette maladie était plus fréquente chez les patients d'origine juive, méditerranéenne et d'Europe de l'Est, mais particulièrement rare chez les enfants et les adolescents (18).

II. EPIDÉMIOLOGIE :

Du fait de la progression lente de la MK, il est souvent difficile de déterminer de manière précise la période exacte de son apparition, ce qui complique également la distinction fiable entre les taux d'incidence et de prévalence.

Il est aussi fréquent que les registres de population de cancer ne donnent pas d'informations détaillées sur chaque type de MK, mais plutôt des données agrégées sur le nombre total de cas et l'incidence globale de la maladie. Ce manque de spécificité complique l'analyse individuelle des différents types de MK

Dans notre étude , nous avons trouvé 83 patients atteints de maladie de kaposi, la maladie de kaposi classique était la plus fréquente notée chez 78 patients , contre 4 MK iatrogénique et un seul patient qui présentait la forme épidémique. Ce qui rejoint les données de la littérature .

Il n'y a pas de schéma de distribution commun des sous-types de KS dans les études rapportées de différentes régions du monde . Dans la grande majorité des séries de cas, la MK classique est la variante la plus courante.[19] (tableau)

Tableau 4: Séries de maladies de kaposi rapportées dans la littérature évaluant les formes Clinico-épidémiologiques de la maladie

Etude /pays /année	Effectif/période	MK classique (%)	MK iatrogénique(%)	MK épidémique (%)	MK endémique (%)
Weissmann <i>et al.</i> /Israel/2000 [19]	125/1957-1993	108 (86.4)	17 (13.6)	*	-
Dogan <i>et al.</i> /Turkey/2010 [20]	51/1998-2009	50 (98.03)	-	1 (1.9)	-
Jakob <i>et al.</i> /Germany/2011[21]	20/1987-2009	15 (75)	5 (25)	*	-
Tiussi <i>et al.</i> /Brazil/2012 [22]	15/1986-2009	3 (20)	-	12 (80)	-
Zaraa <i>et al.</i> /Tunis/2012 [23]	75/1982-2007	70 (93.3)	1 (1.3)	4 (5.3)	-
Wu <i>et al.</i> /China/2014 [24]	105/1997-2013	77 (73.3)	†	28 (26.7)	-
Rescigno <i>et al.</i> /Italy/2013 [25]	32/2008-2012	27 (84.3)	5 (15.7)	*	-
Laresche <i>et al.</i> /France/2014 [26]	57/1977-2009	17 (30)	5 (9)	35 (61)	-
Kamyab <i>et al.</i> /Iran/2014 [27]	34/2006-2011	29 (85)	5 (15)	-	-
Sen <i>et al.</i> /Turkey/2016[28]	128/1997-2014	113 (88.3)	15 (11.7)	*	-
Baykal <i>et al.</i> /Turkey/2018[29]	137/2007-2017	88 (64.2)	37 (27)	11 (8.03)	1 (0.73)
Notre étude	83/2002-2022	78(93,9)	4(4,8)	1(1,20)	-

❖ **Maladie de Kaposi classique :**

1. Répartition géographique :

La répartition géographique de la maladie de Kaposi varie en fonction du type de la pathologie considérée. La forme classique de la maladie est principalement présente en Europe de l'est, en Europe centrale ainsi qu'autour de la Méditerranée, avec une extension en Amérique du Nord et en Israël qui peut s'expliquer par l'immigration [30,31], Elle a été estimée à 0,014 cas pour 100 000 personnes-années au Royaume-Uni entre 1971 et 1980 et jusqu'à une incidence standardisée de 1,58/100 000 habitants par an en Sardique entre 1977 et 1991.

Cependant, cette maladie semble être plus répandue qu'on ne le pensait auparavant. En effet, des séries de cas ont été signalées en Asie (Japon, Chine, Arménie, Iran, Turquie) ainsi que dans la population latino-américaine [32].

La prévalence de la maladie de Kaposi est variable selon les études et les pays. On peut distinguer les pays à forte incidence, ceux à incidence intermédiaire et ceux à faible incidence. Le Maroc est considéré comme un pays ayant une prévalence intermédiaire en matière de maladie de Kaposi.

2. L'âge :

La forme classique de la MK se manifeste généralement chez les individus de plus de 50 ans, bien que des cas chez des sujets plus jeunes aient été observés de manière moins fréquente. La maladie est rare chez les personnes de moins de 30 ans[33], avec seulement quelques cas sporadiques pédiatriques signalés dans le monde entier[34,35].

Dans notre série, nous avons identifié deux cas de MK chez des patients de moins de 30 ans.

L'âge moyen des malades observé lors de leur première consultation est de 55,6+/- 16,8 ans dans l'étude chinoise, 74 ans dans l'étude espagnole et 68 ans dans l'étude suédoise.

Au niveau Maghrébin, la moyenne d'âge était de 69,1 ans en Tunisie et de 73 ans à Fès.

Notre étude rejoint les mêmes résultats et retrouve aussi l'âge avancé de la majorité des patients qui est d'une moyenne de 69 ans.

Tableau 5: Tableau comparatif de la moyenne d'âge des patients au cours de la MKC :

Etude	Période	Nombre de patients	Intervalle d'âge	Age moyen
Suède [36]	1993-2016	55	46-77	68 ans
Chine [24]	1997-2013	77	35-92	55,6 ans
Espagne [37]	2002-2016	35	58-90	74ans
Tunisie [23].	1982-2007	70	55-83	69,1 ans
Maroc (Fés) [38].	2007-2017	17	42-89	73 ans
Rabat (HMMV)	2010-2019	27	38-89	66,4 ans
Notre étude	2002-2022	78	25-89	69 ans

3.Le sexe :

Les données épidémiologiques montrent une nette prédominance de la MKC chez les hommes par rapport aux femmes, ce qui suggère que le sexe est un facteur de risque important de la maladie.

Cette prédominance chez les hommes a été observée dans les premières publications du siècle dernier et confirmée par les registres de population des années 50 jusqu'aux années 80, avec un ratio hommes-femmes de 10-15/1. [39,40]

Une hypothèse avancée depuis longtemps suggère que les hormones pourraient avoir un impact sur la maladie de Kaposi. Selon cette hypothèse, les hormones stéroïdes, en particulier les androgènes, pourraient favoriser la prolifération des lymphocytes et la production d'interleukines, tout en affaiblissant les fonctions des cellules T. Cette interaction pourrait ainsi promouvoir la progression de la maladie [41,42]

Cette prédominance masculine reste toujours d'actualité et elle a été rapportée en Chine avec un sexe ratio de 15 /1, en Espagne et en Suède à 2,5 /1. Elle est observée aussi au niveau Maghrébin, avec des sexe ratio de 2,3/ 1 en Tunisie et de 3/1 à Fès.

Dans notre série, nous avons trouvé 66 hommes et 12 femmes, soit un sexe ratio de 5,5/1 .

Tableau 6: tableau comparatif des sexe- ratios au cours de la MKC

Pays	Période	Effectif	Sex ratio H/F
Suède [36]	1993-2016	55	2,5 1
Chine [24]	1997-2013	77	15,7 1
Espagne [37]	2002-2016	35	2,5 1
Tunisie [23]	1982-2007	70	2,3 1
Fès [38]	2007-2017	17	3 1
Rabat (HMMV)	2010-2019	27	12,5 1
Notre étude	2002-2022	78	5,5 1

❖ **Maladie de Kaposi iatrogénique ou post-transplantation**

La Maladie de Kaposi (MK) peut survenir chez les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou qui ont été traités avec des médicaments immunosuppresseurs pendant une longue période. Les premiers cas de MK iatrogénique ont été décrits chez des patients ayant subi une transplantation rénale en 1969 . Les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse semblent moins susceptibles de développer la MK par rapport aux patients ayant reçu une greffe d'organe solide. On pense que la reconstitution immunitaire peut jouer un rôle protecteur contre la MK [43].

Le temps moyen de survenue de la MK après une transplantation est relativement court, allant de 12 à 20 mois selon les études [44,45].

Les patients transplantés d'organes dans des zones où le virus HHV-8 est endémique sont plus susceptibles de développer la MK. On pense que la réactivation du virus HHV-8 est la principale cause de la MK plutôt que la transmission du virus par le greffon [46].

Des études ont montré que l'infection au cytomégalovirus (CMV) peut réactiver le HHV-8 et contribuer à la survenue ou à la réapparition de la MK [46].

La survenue de la MK chez les patients transplantés est plus fréquente chez ceux qui prennent de la ciclosporine. Dans une étude menée par Penn et al., l'incidence de la MK était de 3 % chez les patients prenant de l'azathioprine, mais elle a augmenté à 10 % après l'introduction de la ciclosporine [47].

La MK a été signalé chez des patients recevant des corticostéroïdes pour un large éventail d'indications, principalement des maladies auto-immunes. Dans une série récemment publiée de 143 patients atteints de KS iatrogène, la polyarthrite rhumatoïde (12,7%) était la cause la plus fréquente, suivie de la polymyalgie rhumatismale (10%) et de la myasthénie grave (8,2%).[48]. 5,5 % des patients atteints de MK sans transplantation d'organe présentaient également une pemphigoïde bulleuse. Des cas rares de MK ont également été signalés chez des patients atteints de pemphigus.

Dans notre étude ; 4 patients présentaient une MK iatrogénique due à la prise prolongée de corticothérapie systémique pour une pemphigoïde bulleuse chez 2 patients, un lichen pour un patient et une polyarthrite rhumatoïde pour le 4 ème cas .

Les principaux facteurs de risque de survenue de la MK iatrogénique comprennent :

- le statut sérologique HHV-8 positif au moment de la transplantation
- la charge virale HHV-8
- le régime d'immunosuppression et d'induction
- l'âge
- le lieu de naissance
- l'origine ethnique (Moyen-Orient)
- le phénotype HLA (A2, AW19, B18, B5-B8 et DR5)
- les comportements sexuels à risque (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ou ayant des partenaires multiples) [49,50].

❖ **Maladie de kaposi épidémique ou liée au VIH :**

Dans les années 1980, l'épidémie mondiale de VIH a eu un impact important sur l'épidémiologie de la maladie de Kaposi. On a observé une augmentation de l'incidence de la maladie et une modification du ratio hommes/femmes. Aux États-Unis, 15% des personnes infectées par le VIH ont été diagnostiquées avec la maladie de Kaposi, contre 29% en Europe. Chez les patients séropositifs, la survenue de la maladie de Kaposi est un signe de passage au stade du Sida.[51,52,53].

Dans notre étude , un seul patient était séropositif avec un taux de CD4 à 100 e/µl.

Le risque de développer la maladie de Kaposi est 20 000 fois plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que chez la population générale non immunodéprimée, et 300 fois plus élevé que chez les personnes ayant une autre cause d'immunodépression. L'incidence de la maladie est de 25 cas pour 100 000 habitants chez les hommes hétérosexuels et de 540 cas pour 100 000 chez les hommes homosexuels. La maladie de Kaposi est plus fréquente chez les patients séropositifs ayant été infectés par voie sexuelle que chez ceux ayant été infectés par voie parentérale.[54]

Le risque de développer la maladie de Kaposi est plus élevé chez les patients séropositifs pour le VIH chez qui la primo-infection à HHV-8 survient après l'infection par le VIH.

Une classification appelée TIS a été proposée par le groupe des essais AIDS Clinical Trials Group (ACTG) pour identifier les patients à bas et haut risque de mortalité. Cette classification est basée sur l'extension tumorale (T0/T1), le taux de CD4 (I0/I1) et la présence ou non de symptômes systémiques (S0/S1) (tableau 14). [55]

Les patients présentant les facteurs T1S1 ont une survie à trois ans significativement plus faible (53%) que les patients T0S0 (88%).[56]

❖ **Maladie de Kaposi endémique :**

La MK endémique ou MK d'Afrique a été identifiée en Afrique subsaharienne durant les années 1950. Elle a représenté entre 3 et 9% des cas de cancer en Ouganda en 1971 . Cette maladie est actuellement présente en même temps que la MK épidémique, principalement en Afrique centrale et de l'Est. Dans une étude prospective menée en Tanzanie sur 248 patients, il a été constaté que 49,2% d'entre eux étaient séropositifs pour le VIH . L'incidence de la maladie est élevée dans le Nord-Ouest du Zaïre, en Ouganda et en Tanzanie, atteignant 600 cas pour 100 000 habitants. Elle est encore plus fréquente dans les régions rurales, volcaniques et en altitude (> 600 m) .[57]

Il convient de noter que la MK endémique affecte principalement les hommes.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

Au début du 20ème siècle, les chercheurs ont confirmé que la cause de cette maladie était infectieuse et virale.

Les données épidémiologiques ont renforcé cette hypothèse dans les années 80 lorsque la maladie a connu une croissance exponentielle chez les homosexuels masculins en corrélation avec le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH1) [58].

Cependant, la découverte de l'agent pathogène responsable de la maladie de Kaposi n'a été réalisée que plus de dix ans après [59].

1. L'Infection HHV-8 :

L'HHV-8, également appelé KSHV, est le plus récemment identifié des virus de la famille des herpès.

En 1994, l'équipe de Chang a découvert des fragments d'ADN du HHV-8 gamma présents dans plus de 95% des lésions de sarcome de Kaposi, quelle que soit leur forme (classique, iatrogène, endémique ou associée au VIH). [60]

Cette forme oncogène de l'herpès virus est également associée au lymphome des cavités (PEL), à certains cas de maladie de Castleman multicentrique (MCD) et à d'autres lymphomes rares [61,62].

Depuis cette découverte, de nombreuses recherches ont été entreprises pour comprendre la relation entre HHV-8 et la prolifération vasculaire incontrôlée observée dans la MK.

a. Classification, structure et génome :

HHV-8 est un virus à enveloppe avec un génome à double brin d'ADN qui appartient à la famille des Gammaherpesviridae, à la sous-famille des Gammaherpesvirinae et au genre des Rhadinovirus. Il a un grand génome qui contient plus de 85 gènes, chacun étant potentiellement antigénique. Néanmoins, la réponse humorale de l'hôte aux antigènes n'est pas uniforme et ne peut pas être prédite [63,64].

Son génome présente des variations essentiellement au niveau du gène K1 localisé à son extrémité gauche qui code pour une protéine lytique transmembranaire et qui est essentielle pour l'exploration de la variabilité génétique de l'HHV-8.

En Europe, aux États-Unis et en Eurasie (notamment en Russie et en Asie du Nord), les sous-types A et C de l'HHV-8 sont les plus répandus, tandis que le sous-type B prédomine en Afrique subsaharienne [65].

Selon une étude, aucun des différents sous-types de l'HHV-8 ne serait lié à une forme spécifique de la maladie. Toutefois, cette même étude suggère que le sous-type A serait associé à des formes plus agressives de maladies kaposiennes que les sous-types B ou C

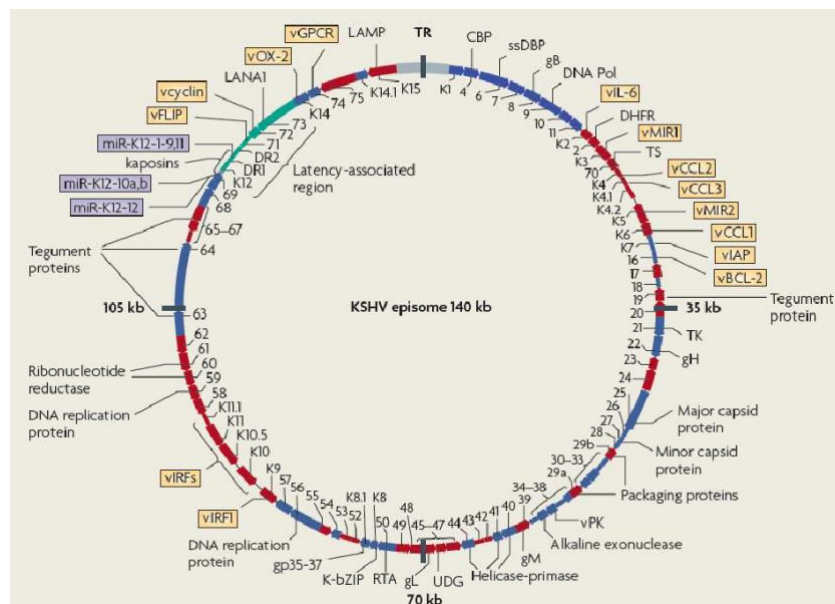


Figure 19 ; schéma représentant le génome viral du KSHV [16]

b. Réplication virale :

Le virus HHV-8, comme les autres virus de l'herpès, présente deux modes d'infection des cellules hôtes : une phase latente et une phase lytique. [66]

⇒ Le cycle lytique :

Lors de la phase d'induction du virus, on observe un passage de la phase de latence à une phase d'accumulation de formes génomiques linéaires. La réplication lytique est ensuite initiée par des protéines transactivatrices, codées par des gènes viraux transactivateurs, qui contrôlent l'expression des gènes de lyse. La réactivation virale, entraînant la réplication lytique, peut être déclenchée en réponse à des signaux cellulaires tels que des agents chimiques (comme le butyrate de sodium), des agents viraux (comme le VIH, ou plus spécifiquement la protéine Tat du VIH) ou des facteurs physiologiques (notamment des cytokines inflammatoires).[66] Cette phase de réplication lytique conduit à la production de virions, accompagnée de lyse et de mort cellulaire.[67]

⇒ Le cycle latent :

Pendant la phase de latence, le génome viral s'intègre dans l'ADN cellulaire et se réplique conjointement avec lui. À ce stade, l'expression des gènes de HHV-8 est fortement réduite, et le virus dépend de la machinerie de réplication de l'ADN de la cellule pour sa survie. Ce faible niveau d'expression des gènes viraux pendant la latence réduit la présentation antigénique et favorise l'échappement aux réponses immunitaires de l'hôte [67,68].

Ainsi, lors de la MKC, le virus est principalement présent sous forme latente dans les cellules fusiformes caractéristiques des tumeurs de Kaposi.

c. Modes de transmission :

- Transmission salivaire : contacts répétés oro-oraux ou oro-génitaux +++
- Transmission Sexuelle : surtout chez les homosexuels par contact étroit, le HHV8 étant absent dans le sperme
- La Transmission materno-fœtale dans les pays à forte incidence a été suggérée mais non prouvée
- Greffe d'organe : la réactivation du HHV8 chez les receveurs a été démontrée

- Transmission sanguine : possible

d. Techniques de détection :

Différentes techniques sérologiques ont été développées pour détecter la présence d'anticorps anti-HHV-8, dont l'immunofluorescence (IFA), l'immunoperoxydase (IP), les tests immuno-enzymatiques (ELISA) et le Western Blot (WB).

Les méthodes d'IFA et d'IP utilisent des lignées cellulaires établies à partir de cultures à long terme de cellules tumorales de PEL non infectées par l'EBV comme système producteur de virus.[69]

Les tests ELISA, quant à eux, utilisent des combinaisons d'antigènes recombinants ou de peptides synthétiques.

L'IFA permet de détecter des anticorps dirigés contre l'antigène nucléaire de latence (LANA),[69] ce qui en fait la technique de référence. Toutefois, sa sensibilité peut être améliorée en la combinant avec un autre test, généralement un ELISA, permettant la reconnaissance d'anticorps dirigés contre un antigène lytique.

Il est possible de détecter la présence du virus HHV8 en examinant directement les fragments de biopsie tissulaire à l'aide de techniques telles que l'immunomarquage ou la PCR pour repérer les particules virales.

Lors de notre étude la détection de l'HHV8 par PCR était positive chez tous les patients chez qui ce test a été réalisé . Ce même résultat a été rapporté par les autres études où la détection du virus était toujours positive.

e. Rôle dans la genèse de la MK :

⇒ **L'environnement tumoral : cytokines inflammatoires et facteurs angiogéniques :**

La production de cytokines inflammatoires a été démontrée in vivo. Chez les patients atteints de MK, on constate que la présence de cytokines telles que IL-1, TNF- α et IFN- γ est un facteur majeur dans la progression de la maladie [68]. Selon les hypothèses d'Ensoli et de leur équipe, le développement de MK est intimement lié à la production de ces cytokines dans les compartiments tissulaires et systémiques [69]

Tableau 7: rôle des cytokines inflammatoires dans la genèse de la MK[46,47]

Au niveau des cellules endothéliales	Au niveau cellulaire
Angiogenèse et extravasation des cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes)	Recrutement de cellules inflammatoires,
Prolifération et différenciation des progéniteurs de cellules kaposiennes circulantes	Prolifération des cellules fusiformes kaposiennes et production par ces cellules de facteurs angiogéniques,
Réactivation de HHV-8 dans les cellules mononuclées du sang (PBMC), augmentation de la charge virale, dissémination virale vers les tissus et donc expansion du réservoir de HHV-8	Activation de cellules endothéliales qui acquièrent un phénotype de cellules fusiformes kaposiennes, un phénotype angiogène, et expriment des molécules d'adhésion

La progression de la MK est influencée par différents facteurs de croissance, dont le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui favorise la croissance des cellules endothéliales et augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins. [70,71,72].

Des chimiokines telles que la MCP-1, l'IL-8 et la MIP-1, produites en réponse à des cytokines inflammatoires, jouent également un rôle en recrutant des cellules mononucléaires, notamment des monocytes, dans les tissus kaposiens. Ces chimiokines peuvent également inhiber la signalisation constitutive du récepteur viral couplé à la protéine G (vGPCR), ce qui pourrait affecter le développement de la MK. [45].

Plusieurs observations suggèrent que la MK est une réaction inflammatoire et angiogénique qui débute sous forme de tissu de granulation riche en cellules inflammatoires telles que les lymphocytes et les monocytes/macrophages.

Il est possible que l'infection par le HHV-8 déclenche ou amplifie ces phénomènes, car le virus peut être réactivé par les mêmes cytokines inflammatoires qui induisent les chimiokines. Cette réactivation virale et l'absence de contrôle immunologique contre le HHV-8 pourraient favoriser la dissémination du virus. En effet, le HHV-8 induit des réponses immunitaires inefficaces contre le virus, ce qui pourrait paradoxalement exacerber le processus de réactivation.[45]

⇒ **Gènes viraux potentiellement impliqués dans la maladie :**

La transformation des lésions de MK en tumeurs malignes est liée à l'expression prolongée de gènes de latence du virus HHV-8 dans les cellules fusiformes. Ce virus possède des gènes exclusifs ainsi que des homologues de gènes cellulaires qui jouent un rôle dans la transformation oncogène. [68]

Tableau 8: gènes de l'HHV-8 potentiellement impliqués dans les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire. [65,73]

Gènes	Protéines virales	Homologue cellulaire	Expression
<i>orfK1</i>	K1	–	Lytique
<i>orf72</i>	vCyclin	Cycline D	Latente
<i>orf74</i>	vGPCR	IL-8 GPCR	Lytique
<i>orfK9</i>	vIRF	IRF	Lytique
<i>orf16</i>	vBcl-2	Bcl-2	Lytique
<i>orf71</i>	vFLIP	FLIP	Latente
<i>orfK2</i>	vIL-6	IL-6	Lytique
<i>orfK4; K4.1; K6</i>	vMIP	MIP I, II, III	Lytique
<i>orf73</i>	LANA	–	Latente
<i>orfK12</i>	kapsonine	–	Latente

Tableau 9: les différents produits viraux du HHV8 et leurs fonctions [68,74]

Protéines exprimées par HHV8		Rôle dans la genèse de la MK
Cytokines	vMIP-I vMIP-II vMIP-III	-Effet paracrine : Modification du microenvironnement inflammatoire des lésions -Angiogenèse
	vIL6	-Rôle multifonctionnel dans la prolifération cellulaire et la réponse immunitaire -Effet paracrine : prolifération et migration des cellules adjacentes. -Sa surexpression induit l'angiogenèse par sécrétion de VEGF in vitro
Récepteurs De cytokines	vGPCR	-Propriétés transformantes et angiogéniques dans les fibroblastes in vitro et dans les cellules hématopoïétiques de souris transgéniques entraînant des lésions qui ressemblent morphologiquement aux lésions de MK. -Effet paracrine .
Protéines de régulation immunitaire	vIRF-1 vIRF-2	-Bloquent les défenses médiées par l'INF α (effets anti-tumoral, anti-infectieux et pro-apoptotique) -capacité de transformer des fibroblastes in vitro
	K3, K15 et K5	-modulent l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMI-I), ce qui pourrait réduire l'activité des lymphocytes cytotoxiques. -Inhibe la réponse cellulaire des cellules Natural Killer [106]
Protéines anti-apoptotiques et de régulation du cycle cellulaire	Vcyclin	-Complexe la protéine cdk6 et inactive la protéine du rétinoblastome. -Le complexe vcyclin/cdk6 est résistant à l'action des protéines p16, p21 et p27, des inhibiteurs physiologiques de cdk. Il est capable de phosphoryler et donc d'inactiver la protéine régulatrice p27 connue comme étant le principal inhibiteur de la cycline E cellulaire ce qui favorise le passage de la phase G1 à la phase S par 2 voies différentes. -stimule la progression dans le cycle cellulaire de fibroblastes quiescents.
	vbcl-2	-Prolonge la survie cellulaire pour favoriser la formation et la libération de virions complets
	vFLIP	-Protège les cellules infectées contre l'apoptose
LANA-1		-Exprimée dans 10 % des lésions de Kaposi initiales (macules et plaques) et dans près de 90% des cellules fusiformes des lésions nodulaires. -Essentiel pour le maintien de l'HHV-8 sous forme épisomal. -Agit comme un activateur transcriptionnel et modifie l'expression des gènes cellulaires ou viraux. -Contribue à la transformation cellulaire
K1		-Sa transfection dans des fibroblastes de rats est responsable de modifications morphologiques suggérant que K1 puisse avoir un potentiel transformant
Kaposine		-Exprimée dans la majorité des cellules fusiformes de Kaposi nodulaire. -Capable de transformer des fibroblastes de rat suggérant qu'elle pourrait jouer un rôle dans la prolifération des cellules fusiformes
microRNAs		-Impliquées dans la suppression de la réactivation lytique du virus, la différenciation des cellules endothéliales et l'angiogenèse

2. Autres co-facteurs associés aux HHV-8 :

Bien que le rôle du virus HHV-8 soit établi, il est largement prouvé que sa simple présence n'est pas suffisante pour causer la maladie de Kaposi. D'autres facteurs sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie, mais ces co-facteurs restent mal connus.

a. Déficit immunitaire :

L'association de MK à l'immunosuppression a été notée chez les patients transplantés d'organes solides et chez les patients sous un traitement immunosuppresseur . Plusieurs études ont montré que l'arrêt de l'immunosuppression chez les patients transplantés entraîne une régression de la maladie. Des études suggèrent que les corticostéroïdes induisent la maladie de kaposi en inhibant indirectement le facteur de croissance transformant-bêta, une protéine qui inhibe la croissance des cellules endothéliales [29]

Par ailleurs, la présence d'une co-infection par le VIH est un facteur de risque important pour le développement de la maladie de Kaposi, surtout en l'absence d'un traitement antiviral adéquat [75].

Les altérations de l'immunité cellulaire sont étroitement liées au risque de développer la maladie de Kaposi. Une réduction du nombre de lymphocytes CD4 est associée à un risque accru de la maladie de Kaposi, qu'il s'agisse de la forme classique ou de la forme associée au SIDA [76].

Dans notre série de cas, nous avons identifié 3 patients présentant un déficit immunitaire secondaire à une thérapie immunosuppressive à base de corticothérapie systémique prise par auto-médication pour un asthme chez 2 patients et pour des douleurs rhumatismales non documentées chez le 3ème, ce qui a entraîné une aggravation rapide des lésions de la maladie de Kaposi.

Nous avons également noté 4 autres patients atteints d'une maladie de Kaposi iatrogénique induite par la prise de corticothérapie au long cours.

Par ailleurs un seul cas présentait une maladie de kaposi épidémique avec un taux de CD4 à 100 e/ul.

b. Co-facteurs infectieux :

Bien que la distribution de l'infection par le virus de l'hépatite D (VHD) soit différente de celle du virus de l'hépatite B (VHB), il a été suggéré que le VHD facilite la maladie provoquée par le VHB et peut-être sa transmission. Par conséquent, il est possible qu'un autre virus puisse augmenter la réplication de HHV-8 ou favoriser l'apparition de la maladie de Kaposi [78].

Une étude menée à Montpellier a révélé une augmentation significative de la prévalence du virus de la transmission transfusionnelle (TT) chez les patients atteints de la maladie de Kaposi par rapport à un groupe témoin. Bien que ces résultats ne suffisent pas à prouver le rôle pathogène du virus TT dans la maladie de Kaposi, il est possible qu'il interagisse avec HHV-8 en facilitant la pénétration de ce dernier dans les cellules ou en modifiant la réponse immunitaire vis-à-vis de HHV-8 [75].

Le génome du virus de l'hépatite B (VHB) a été découvert dans des lésions de Kaposi, mais cela reste exceptionnel. En revanche, les toxicomanes sont souvent infectés par le VHB, mais leur risque de développer une maladie de Kaposi est plus faible par rapport aux autres groupes à risque, tout comme pour le virus de l'hépatite C (VHC) [78].

Des observations ont suggéré une possible interaction entre le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le HHV-8 dans la tumorigenèse de la maladie de Kaposi. Des études ont notamment rapporté un lien entre les deux virus chez les Juifs israéliens, où une transmission commune ou des facteurs associés à l'infection par EBV pourraient favoriser la transmission de HHV-8. Par ailleurs, des taux élevés d'EBV circulant ont également été associés à un risque accru de développer la maladie de Kaposi, peut-être en raison d'un déficit immunitaire spécifique ou d'un dysfonctionnement dans le contrôle des gammaherpesviridae [78].

Les données actuelles ne fournissent pas suffisamment d'éléments pour appuyer la participation des herpèsvirus humain de type 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7) dans la pathogenèse de la maladie de Kaposi (MK). Cependant, il est possible que ces deux virus stimulent la production de cytokines angiogènes qui favorisent le développement de la MK [78]. Par ailleurs, une étude suggère que l'infection par l'herpèsvirus simplex de type 2 (HSV-2)

favorise la transmission de l'HHV-8 [196]. Toutefois, quelques études menées dans des groupes à risque n'ont montré que des associations faiblement significatives [79].

Même si des papillomavirus humains (HPV) 16 et 18 ont été détectés dans des lésions de Kaposi, leur rôle n'a pas été confirmé par des études ultérieures [78].

Les personnes immunodéprimées sont plus susceptibles de contracter la tuberculose. Si la maladie est grave et disséminée, elle peut aggraver la cytopénie CD4 et favoriser ainsi le développement de la maladie de Kaposi en aggravant l'immunosuppression.[78]

Dans l'étude de fes , les auteurs ont rapporté un cas d'une association de MKC à une tuberculose pulmonaire et une co-infection par le VHC chez un autre. [38]

Dans notre expérience, nous avons observé deux cas d'association de la MK à une tuberculose pulmonaire chez l'un de nos patients, ainsi que deux cas de co-infection par le VHB et un cas de co-infection par le VHC.

c. Co-facteurs hormonaux :

Les recherches menées sur la maladie de Kaposi mettent en évidence une variation du ratio homme-femme compris entre 1,4 et 15, laissant ainsi penser que des facteurs liés au sexe pourraient être impliqués dans le développement de cette pathologie.

Bien que le rôle précis du sexe masculin dans le risque accru de développer la maladie demeure incertain, il est considéré comme un facteur de risque. Il est possible que la relation entre la réponse immunitaire et les hormones stéroïdes soit une explication plausible. En effet, certains auteurs suggèrent que l'excès d'androgènes pourrait favoriser la prolifération des lymphocytes et la production de lymphokines, contribuant ainsi à la progression de la maladie [80].

De plus, la régression complète de la maladie de Kaposi chez des femmes enceintes a soulevé des questions quant à l'influence possible de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (HCG) sur la croissance de la maladie. Des études menées sur des souris atteintes de tumeurs similaires à la maladie de Kaposi ont montré que l'HCG bloquait la croissance et le potentiel métastatique de la tumeur. Cependant, des résultats contradictoires ont également été rapportés concernant les effets bénéfiques de l'HCG [80,81].

Prédisposition génétique:

Il a été rapporté une incidence plus élevée de la MKC chez les individus d'origine juive ou méditerranéenne, mais il est difficile de déterminer si ce modèle est lié aux caractéristiques géographiques ou ethniques.

En conséquence, les études portant sur l'association éventuelle entre le phénotype HLA et la MK ont produit des résultats contradictoires et variables, ne permettant pas d'utiliser le phénotype HLA comme un facteur prédictif de risque fiable [82].

d. Facteurs héréditaires

La série israélienne de Weisseman a observé que 3 des 125 cas de MKC avaient un ou deux proches parents atteints de la maladie [83].

Les cas de MKC familiaux sont rares et ont principalement été rapportés sous forme de reports de cas [80].

Dans notre étude, nous n'avons identifié aucun cas familial de MKC, ce qui rejoint les résultats des grandes séries publiées dans la littérature.

e. Facteurs environnementaux

Un des facteurs étiologiques largement étudié dans la littérature pour la MKC est l'exposition au fer. Les sols volcaniques présents dans les zones de fractures intercontinentales et volcaniques sont très altérables, ce qui entraîne une libération importante de composés de fer dans l'environnement, notamment dans l'eau et les légumes. [84].

Plusieurs observations ont établi un lien entre le fer et le développement des néoplasies, renforçant ainsi l'hypothèse du rôle pathogène du fer dans l'incidence élevée et endémique de la MKC dans ces zones. [84,85].

L'hypothèse du fer permet également d'expliquer la faible prévalence de la MKC chez les femmes en raison de leur faible réserve en fer par rapport aux hommes. Cette hypothèse peut également expliquer la disparition des lésions de Kaposi pendant ou juste après la grossesse.

Bien que l'exposition au fer oxydé n'a pas été étudiée chez les patients au maroc , la localisation du pays dans une zone de fracture intercontinentale suggère que cette exposition ne peut être éliminée comme facteur potentiel.

⇒ **Synthèse :**

Il est clair que la pathogenèse de la maladie de Kaposi est complexe et implique plusieurs facteurs, chacun étant nécessaire mais pas suffisant pour la faire apparaître ;

- Le HHV8 est l'élément indispensable, mais la maladie n'apparaît pas chez les personnes dont le système immunitaire contrôle efficacement les cellules hébergeant le virus. Cependant, chez certaines personnes atteintes d'un déficit immunitaire, comme les patients sous corticothérapie, la perte de contrôle des lymphocytes T et l'activation du processus inflammatoire peuvent déclencher la maladie.
- Des facteurs tels que l'âge, le sexe, l'ethnicité, l'origine géographique, la prédisposition génétique, les facteurs héréditaires, les facteurs environnementaux comme l'exposition à des sols volcaniques jouent également un rôle dans la pathogenèse de la maladie de Kaposi, bien que leur mécanisme précis ne soit pas encore élucidé.

IV.ETUDE CLINIQUE :

La MKC est une affection multifocale d'évolution indolente qui est généralement limitée à la peau des membres inférieurs mais qui peut se localiser parfois au niveau des muqueuses, des ganglions lymphatiques ou des viscères .

1. Manifestations dermatologiques :

❖ Maladie de kaposi classique :

1.1 Manifestations cutanées :

a) Les papulo-nodules :

Les papulo-nodules peuvent apparaître sur une peau saine ou sur des macules érythémato-angiomateuses.

Elles sont nettement délimitées et peuvent varier en taille de quelques millimètres à 1 ou 2 centimètres. Dans certains cas, elles peuvent former de volumineuses tumeurs adhérentes au plan profond et ayant une croissance végétante.

Elles sont généralement enchâssées dans le derme ou, plus rarement, pédiculées. Leur surface est lisse et luisante et ne s'efface pas à la vitropression. Cependant, il peut arriver qu'elles soient rugueuses et couvertes de squames ou de croûtes.

Ces lésions cutanées ont une couleur rouge violacée ou brunâtre et leur consistance peut varier de molle à dure. Si elles se rompent, elles peuvent produire un écoulement aqueux ou une substance amorphe semblable à l'albumine coagulée.

À un stade plus avancé, certaines lésions prennent l'aspect de cicatrices chéloïdes, voire évoluent vers des tumeurs exophytiques.

Les papulo-nodules semblent être les lésions les plus fréquentes au cours de la MKC dans la littérature [23,24].

Chez nos malades, ils ont été retrouvés chez 71.8% d'entre eux siégeant essentiellement au niveau des extrémités dans 88 % des cas mais également intéressant le tronc, le visage et le cuir chevelu. Ils étaient associés aux plaques chez la majorité des patients.

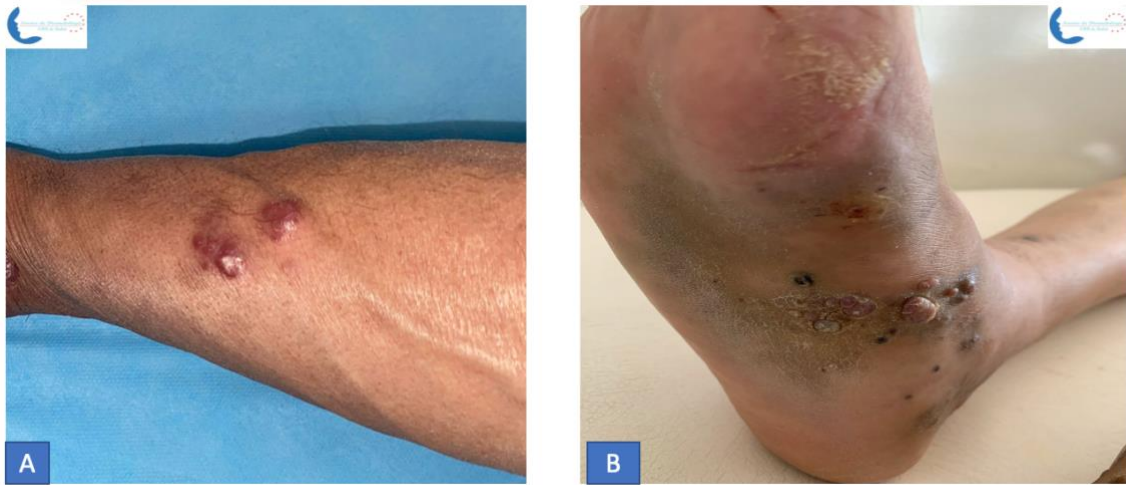


Figure 20 : A : Nodules kaposiens siégeant au niveau de l'avant bras . B : lésions papulo-nodulaires squameuses de la plante du pied .



Figure 21 : Nodule kaposien siégeant au niveau de la paupiere inférieure gauche.



Figure 22 : Nodules kaposiens évoluant vers des tumeurs exophytiques et de cicatrices chéloïdes

b) Les plaques et macules érythémato-angiomateuses :

Les lésions présentent une couleur allant du rouge vif au rouge violacé et ne s'effacent pas lorsqu'on exerce une pression sur la peau, surtout dans le cas de lésions anciennes. Elles varient en taille et en contour, mais ont des bords nets, bien que parfois irréguliers. Initialement plates, tachetées et lisses, elles deviennent rapidement infiltrées, mais légèrement saillantes, voire très kératosiques pour les plus anciennes. Elles ont une apparence semblable à un angiome ou à une ecchymose, et peuvent parfois présenter des zones jaune-verdâtre à la périphérie [85].

Leur évolution est le plus souvent lente avec infiltration progressive et un aspect kératosique.



Figure 23 : Macules angiomeuses des jambes .



Figure 24 : plaques angiomeuses avec des degrés d'infiltration différents au niveau des pieds

c) le lymphœdème:

Initialement, cet œdème est mou, de couleur blanche et prend le godet. Il est volontiers bilatéral et intermittent. Toutefois, sans traitement, il peut devenir permanent et conduire à une forme d'éléphantiasis, entraînant des symptômes fonctionnels et des infections récurrentes [23].



Figure 25 : lymphœdème et placard kératosique intéressant la main gauche .

d) Les lésions bulleuses :

Les lésions bulleuses sont rares et peuvent apparaître indépendamment des plaques, nodules ou œdèmes.

Cependant, dans notre série, nous n'avons pas identifié de cas de lésions bulleuses. [86]

e) Les troubles pigmentaires :

Ils sont souvent associés aux manifestations précédentes. En général, ils se présentent sous forme de macules de teinte ocre, qui peuvent être plus ou moins étendues. Certains de ces éléments peuvent succéder à d'anciennes lésions qui sont en voie de guérison.

Les troubles pigmentaires sont plus rares au premier plan, mais peuvent se manifester sous la forme de taches brunâtres ou de taches de couleur « café au lait », regroupées en plaques ou en bandes symétriques sur les membres et le tronc [87].

Dans notre série, les troubles pigmentaires ont été observés chez 7 patients, soit 9% des cas au niveau des membres inférieurs.



Figure 26 : troubles pigmentaires associés à un lymphœdème bilatéral au cours de la MKC

⇒ Notre étude a retrouvé la domination des lésions papulonodulaires rapportée par les différentes études, suivie par la présentation en plaques et en macules.

⇒ Le lymphœdème a été retrouvé dans 56% des cas de notre série, ce même chiffre a été rapporté dans l'étude tunisienne, contrairement aux séries chinoise, suédoise et espagnole qui enregistrent des chiffres plus bas. (tableau 8)

f) Complications locales :

Bien que généralement l'évolution de la MKC se fait lentement sur un mode non agressif, les lésions cutanées peuvent s'ulcérer, se surinfecter ou bourgeonner et saigner.

Les complications locales essentiellement : le bourgeonnement, l'hémorragie post-traumatique et la surinfection sont les complications les plus notées dans les différentes séries. Elles ne semblent toucher que moins de 20% des cas au cours de l'évolution de leur maladie. (tableau 9)

Contrairement à notre série où les complications locales étaient dominées par le saignement et l'impotence fonctionnelle chez 61,5% de nos malades.

Nos chiffres élevés peuvent s'expliquer par le retard de consultation des patients vue l'évolution indolore et lente de la maladie .D'ailleurs presque le 1/4 des patients consultait au stade de complications.



Figure 27 : lésions kaposiennes ulcérées et surinfectées



Figure 28 : tumeur bourgeonnante mamelonnée au cours de la MKC

Tableau 10: tableau comparatif des aspects cutanés au cours de la MKC

Etude	Papulo-nodules	Plaques angiomeuses	Macules érythémato-angiomeuses	Oedème	Complications locales :
Chinoise [24]	71%	85%	53%	29,9%	7,3%
Suèdoise [36]	63 %	51%	34%	9,2%	2,4%
Espagnole [37]	57,7%	33,3	8,89%	21,2%	9%
Tunisie [23]	83%	48%	43%	56%	19%
Rabat (HMMV)	63%	55,5%	37%	62,6%	18,5%
Notre série	71,8%	64%	50%	56,41%	61,5%

g) La distribution des lésions cutanées :

Les membres inférieurs suivis par les membres supérieurs sont habituellement les localisations d'inauguration de la maladie, néanmoins les lésions cutanées peuvent se voir au tronc, visage ou de façon disséminée à tout le tégument. [88]

Tableau 11: distribution des lésions cutanées au cours de la MKC

Etude	MI	MS	Tronc	Tête	Disséminée
Chine [24]	62%	37%	15%	15%	7%
Suède [36]	77,5%	25%	8,9%	11,4%	9%
Espagne [37]	84,9%	24,5%	3,7%	5,6%	3,2%
Tunisie [23]	64%	27%	13%	21%	9,7%
Rabat (HMMV)	85,2%	51,9%	14,8%	18,5%	11%
Notre série	97,5%	60,2%	12,8%	17,9%	12,8%

L'atteinte simultanée des MI et MS a été retrouvée chez 56,41% de nos patients.

1.2 Les manifestations muqueuses :

La fréquence de l'atteinte muqueuse est étroitement liée à la durée de l'évolution de la maladie de Kaposi. Bien que cette atteinte soit assez répandue dans les grandes séries de cas de Kaposi-SIDA, elle est rare lorsqu'il s'agit de la forme classique de la maladie. Elle peut être isolée ou associée à des lésions cutanées et doit être recherchée systématiquement [89].

⇒ **Les lésions bucco pharyngées :**

Les lésions bucco-pharyngées sont les plus courantes chez les patients atteints de la maladie de Kaposi.

Elles se manifestent sous la forme de lésions planes angiomatiformes visibles à la lumière, de lésions nodulaires et massives, ou d'ulcérations exophytiques de couleur violine.

Ces lésions sous-muqueuses peuvent varier en taille, allant de la taille d'une lentille à celle d'un noyau de cerise, voire plus grandes, et peuvent causer une sensation de corps étranger et une gêne fonctionnelle importante.

La région la plus souvent touchée est le palais buccal, dans 31% à 70% des cas, suivie de la face interne des joues, des amygdales, des piliers, de la paroi postérieure du pharynx, de la commissure intermaxillaire et des gencives, tandis que le larynx et la face dorsale de la langue sont touchés beaucoup plus rarement.

Il est important de noter que ces lésions bucco-pharyngées sont souvent associées à des localisations digestives et doivent donc être recherchées systématiquement. [90]



Figure 29 : lésion nodulaire au niveau de la langue

⇒ **La localisation génitale** est rare, et intéresse surtout le gland sous forme de macules, plaques ou nodules violacés [91]

⇒ **L'atteinte de la conjonctive oculaire** est particulièrement affichante, elle altère parfois la vision en cas de remontée sur le globe oculaire en gagnant sur la cornée [91].

⇒ **L'atteinte anale** est exceptionnelle et se présente sous forme de lésion nodulaire voire des formations tumorales ulcérées .

L'atteinte muqueuse dans la littérature est faible et ne dépasse pas les 10% des séries publiées.[92]

Les atteintes oculaires et anales sont anecdotiques sans que les grandes séries de la MKC n'en rapportent des cas.

Nos chiffres légèrement élevés (35,9%) peuvent s'expliquer par le retard de consultation des patients vu l'évolution indolore et lente de la maladie.

Dans notre série nous avons retrouvé une atteinte muqueuse buccale dans 27% ,une atteinte génitale chez 16,66% des patients et une atteinte anale chez un seul patient (1,28%) .

Aucune atteinte conjonctivale n'a été retrouvée.

Tableau 12: l'atteinte muqueuse au cours de la MKC

Etude	Buccale	Génitale
Chine [24]	6,5%	2,6%
Suède [36]	2,3%	0,5%
Espagne [37]	0%	3,7%
Tunisie [23]	24,5%	1,8%
Rabat (HHMV)	18,5%	7,4%
Notre série	27%	16,6%

Chez nos patients, les lésions présentaient une distribution polymorphe, avec des pourcentages importants d'atteinte céphalique, muqueuse (notamment péniennne et anale) et de dissémination cutanée.

1.3 Manifestations extra-dermatologiques :

a) 1Atteinte digestive :

Bien que généralement asymptomatique, la présence de lésions kaposiennes peut causer divers troubles selon leur localisation dans le tube digestif, pouvant affecter n'importe quelle partie allant de l'œsophage à l'anus.

Il est important de systématiquement rechercher des traces de sang dans les selles (par le biais du test de Weber ou Hémocult*) afin de pouvoir détecter toute atteinte digestive potentielle. Si le test est positif, des examens plus approfondis tels que des examens endoscopiques peuvent être nécessaires pour confirmer la présence de lésions maculeuses ou nodulaires rougeâtres et violines.

Dans notre série, des examens endoscopiques étaient réalisés chez tout patient présentant une atteinte de la muqueuse buccale ou anale, cette atteinte digestive a été retrouvée chez 6 patients.

Par contre, le test de Weber réalisé chez 67% de nos patients n'a été positif que dans 3 cas, sans atteinte kaposienne aux examens endoscopiques,

Cette atteinte a été peu rapportée dans les études suédoises et chinoises [36,24], mais est estimée à environ 8% en Tunisie [23] et à 7,69% dans notre série.



Figure 30 : lésions maculeuses angiomeuses au niveau bulbaire.

b) Atteinte pulmonaire :

Souvent asymptomatique au cours de la MKC, elle peut se présenter par une toux sèche, parfois associée à une dyspnée d'aggravation progressive. Des douleurs thoraciques, généralement d'origine pleurale et des hémoptysies sont plus évocatrices mais plus rares. [93]

Les lésions peuvent être parenchymateuses ou pleurales. Elles sont suspectées par la radiologie pulmonaire conventionnelle et La TDM thoracique, et prouvées par la fibroscopie bronchique et l'examen anatomopathologique des biopsies bronchiques. Le diagnostic de certitude de l'origine kaposienne des lésions est souvent difficile à établir. [94]

Dans notre étude, 6,41% des patients avaient une atteinte pulmonaire parallèlement à 6% des patients de l'étude tunisienne [23]. Ce chiffre ne dépassait pas les 10% des patients dans les différentes séries.

A noter que la TDM thoracique a été réalisée chez 70% des patients, dont seulement 9,25% avaient une localisation pulmonaire.

La bronchoscopie réalisée chez 3 de ces patients, a montré chez un seul patient des taches rougeâtres au niveau de la muqueuse bronchique, la biopsie avec étude anatomopathologique a confirmé l'atteinte kaposienne.



Figure 31 : Radio du thorax montrant des nodules irréguliers et opacités diffuses mal définies, plus confluentes dans les lobes pulmonaires moyennes et inférieures et en parahilaires bilatérales.

c) Atteinte osseuse :

Il est depuis longtemps bien établi que la maladie de Kaposi peut toucher les os, avec une fréquence d'environ un tiers des cas [95]. Cette atteinte est souvent asymptomatique et découverte fortuitement ou lors d'un examen systématique. Cependant, dans certains cas, elle peut causer des douleurs, des fractures pathologiques ou des déformations, nécessitant un examen radiologique. Les images radiologiques peuvent être non spécifiques, montrant des décalcifications ou des microgêodes corticales, ou spécifiques, sous la forme d'une condensation osseuse due à la prolifération kaposienne. Ces images sont plus fréquentes aux extrémités et près des lésions cutanées, surtout lorsque la lésion est proche de la surface osseuse [95].

Dans notre série, l'atteinte osseuse était aussi fréquente que l'atteinte pulmonaire estimée à 6,41%. Les lésions siégeaient essentiellement en regard des lésions des MI et les 5 patients se plaignait d'une douleur à la palpation osseuse et d'une impotence fonctionnelle .

d) Atteinte ganglionnaire :

Dans environ 10% des cas de MKC, une adénopathie peut être observée. Cependant, il s'agit le plus souvent d'une hyperplasie réactionnelle non spécifique en réponse au processus cutané, et plus rarement, l'adénopathie est directement liée au processus kaposien. Dans tous les cas , La biopsie ganglionnaire est nécessaire pour différencier les deux formes.

Toutes les chaînes ganglionnaires peuvent être touchées, y compris les ganglions profonds qui ne sont pas accessibles à l'examen clinique, mais qui peuvent être détectés par imagerie médicale [95].

Dans la forme africaine de la MK, en revanche, la localisation ganglionnaire est très fréquente. Elle touche principalement les jeunes sujets et les enfants, et peut parfois représenter la seule manifestation clinique de la maladie [90].

Dans notre étude, elle a été retrouvée chez 4 patients selon les données échographiques et scannographiques. La biopsie ganglionnaire a été réalisé chez 3 patients et a confirmé l'atteinte kaposienne.

Cette atteinte n'est pas très fréquente selon la littérature, 8% dans l'étude tunisienne, et

aucun cas dans les séries espagnole et suédoise.

e) **Autres localisations**

Les lésions de la maladie de Kaposi peuvent affecter divers organes, tels que le cœur, le cerveau, le foie, la rate, les surrénales, les reins, les voies urinaires, le pancréas, la thyroïde, l'épididyme, le cordon spermatique, le scrotum, les testicules, l'utérus, les ovaires et les trompes. Bien que ces lésions soient très rares et souvent découvertes lors d'autopsies, aucun organe ne semble être à l'abri du développement de la maladie de Kaposi. [91]

Dans notre contexte l'atteinte hépatique a été retrouvée chez 1 patient objectivée sur échographie abdominale et confirmée par une IRM hépatique , aucune autre atteinte extra cutanée n'a été objectivée .

1.3 Maladie de kaposi classique et autres néoplasies :

Des études ont montré que les personnes atteintes de la MKC ont un risque plus élevé de développer un lymphome non hodgkinien que la population générale. De plus, il existe une association fréquente entre la MKC et d'autres maladies liées au HHV8, telles que le lymphome primitif des séreuses, la maladie de Castleman multicentrique et le syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, anomalies cutanées).[78]

Dans notre série, 1 patient avait un lymphome de hodgkin type IV. Nous n'avons pas pu déceler autres associations surtout avec le taux important d'abandon de suivi et des perdus de vue.

❖ Particularités des autres formes cliniques :

⇒ Maladie de kaposi iatrogénique :

La présentation clinique de cette forme est similaire à celle d'autres formes de MK. Elle se caractérise principalement par des lésions cutanées sous forme de macules ou de papules violacées ou bleu foncé, qui apparaissent généralement sur les membres inférieurs. Dans certains cas, ces lésions peuvent être associées à un lymphœdème kaposien. L'atteinte de la muqueuse buccale peut être confondue avec une hypertrophie gingivale provoquée par la ciclosporine. Des atteintes génitales et conjonctivales ont également été signalées. De plus, un

phénomène de Koebner a été observé, en particulier sur les cicatrices de greffe [48].

Dans 25 à 50% des cas, des complications viscérales extracutanées peuvent survenir, ce qui peut avoir un impact négatif sur le pronostic [56]. La rapidité d'apparition et la progression des lésions dépendent du degré d'immunosuppression. Toutefois, ces lésions peuvent régresser après la diminution ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

Dans la littérature, 70 à 80 % des patients présentaient des formes cutanéomuqueuses non agressives [96] et cela a été également constaté chez nos 4 malades.

⇒ **Maladie de Kaposi épidémique :**

La MK épidémique est agressive avec des lésions multifocales et florides. Elle se caractérise par l'apparition d'une papule rouge sombre avec un halo de biligénie, qui est un signe distinctif de la maladie. Les localisations fréquentes comprennent les muqueuses et le tronc (r). Il est important de rechercher des signes d'atteinte de la muqueuse buccale car cela peut être la première manifestation de la maladie dans 25 % des cas (56). Les atteintes extracutanées du tube digestif et les atteintes pulmonaires sont également courantes.

D'autres infections opportunistes cutanées présentent des symptômes similaires et peuvent être confondues avec la MK épidémique. Parmi les diagnostics différentiels possibles, on peut citer l'histoplasmosse, la cryptococcose et l'angiomatose bacillaire (93).

⇒ **Maladie de Kaposi endémique :**

Il existe différents types de présentations cliniques de la maladie de Kaposi (MK) endémique non associée au VIH [93].

Chez les adultes, c'est une forme localisée bénigne qui se caractérise par une atteinte cutanée localisée, pouvant se présenter sous la forme de macules ou de nodules parfois ulcérés, ressemblant parfois à une MK classique. Cette forme évolue lentement et de manière indolente, et les atteintes viscérales ne surviennent que tardivement. Cette présentation de la MK a été associée à une forme d'immunodépression locale, qui est favorisée par une exposition chronique des pieds nus aux sols volcaniques [57].

Chez les enfants, la MK endémique non associée au VIH peut se présenter sous

plusieurs formes cliniques :[96]

- **Forme localement agressive** : cette forme se caractérise par une atteinte cutanée localisée sous forme de tumeurs végétantes qui envahissent et détruisent les tissus mous et squelettiques sous-jacents. Dans certains cas, des atteintes viscérales ou ganglionnaires peuvent être présentes.
- **Forme disséminée** : cette forme de la MK se manifeste par une atteinte multifocale cutanée et muqueuse, accompagnée d'une dissémination viscérale précoce.
- **Forme fulminante ganglionnaire** : cette forme de la MK est rare et affecte principalement les enfants en bas âge. Elle se caractérise par une dissémination ganglionnaire, suivie d'un envahissement viscéral. Dans cette forme clinique, l'atteinte cutanée est absente ou survient tardivement.

Des études menées en Ouganda sur la séroprévalence à HHV-8, le virus vecteur de la maladie, chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, ont identifié plusieurs facteurs de risque, tels que l'âge élevé de l'enfant, la présence d'une parasitémie palustre asymptomatique, la séropositivité au VIH et la séropositivité HHV-8 maternelle positive [97].

V. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. La dermoscopie :

La dermoscopie est devenue un outil important pour le diagnostic et le suivi de la maladie de Kaposi. Les lésions cutanées de la maladie de Kaposi peuvent présenter plusieurs aspects en dermoscopie, tels que la couleur rose-violacé, les squames en surface, la colerette blanche et les petits globules bruns. Un aspect caractéristique est l'aspect multicolore "arc-en-ciel", qui est dû à la diffraction de la lumière polarisée. Cette technique n'est possible qu'avec un dermoscope équipé d'un filtre de polarisation [83, 98].

Puisque la lésion est de nature vasculaire le pattern le plus retrouvé est la coloration bleuâtre rougeâtre, mais plusieurs patterns de vascularisation peuvent être retrouvés : des vaisseaux télangiectasies, des vaisseaux en pointillés , des vaisseaux enroulés ou courbés.[98]

Dans une étude récente menée par ; L'analyse dermoscopique de 222 lésions chez 38 patients atteints de maladie de Kaposi confirmée histologiquement a retrouvée : une coloration rose violacée (55,9 %) les squames en surface (37,8 %) et l'aspect multicolore (22,1 %).[99]

Dans notre série la dermoscopie a été réalisée chez 28 patients/78, et objectivait des signes dermoscopiques en faveur de la MK chez tous ces malades ce qui confirmait le diagnostic de la maladie.

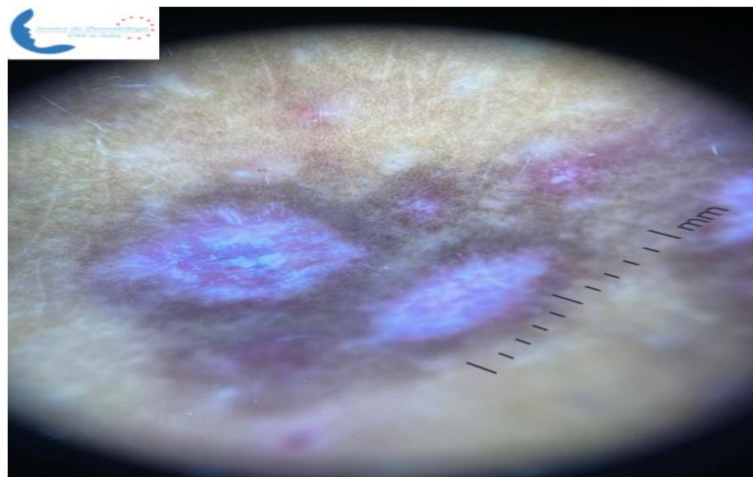


Figure 32 : examen dermoscopique révèle coloration rose-violacée

et un aspect multicolore en arc en ciel. (DermLite Foto *20)

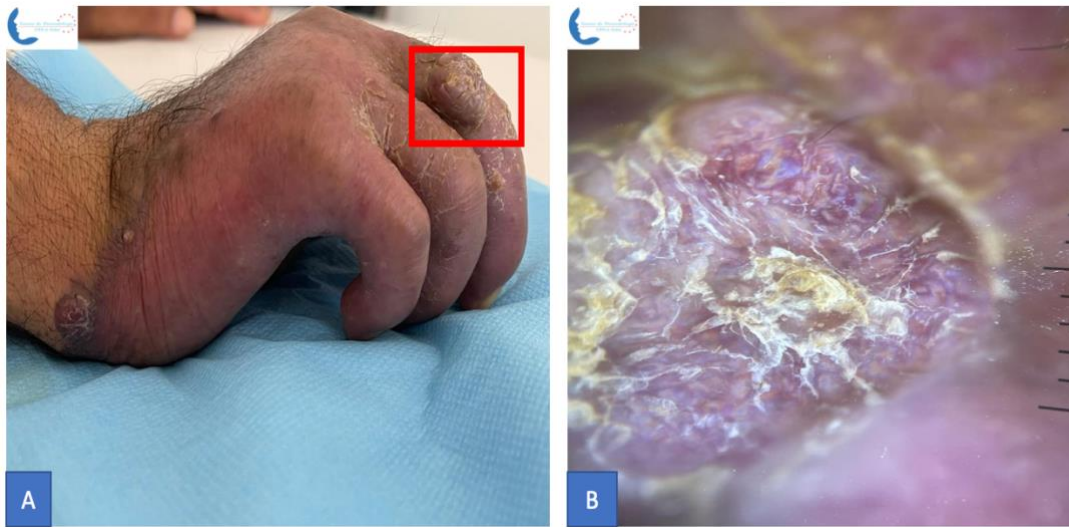


Figure 33 : A : aspect clinique d'un nodule kaposien de la main B : aspect dermoscopique montrant une couleur violacée , un aspect en arc en ciel et des squames en superficie

2. L'étude histologique :

2.1 Histologie :

L'aspect histologique des lésions de la maladie de Kaposi (MK) est particulièrement distinctif et peut confirmer le diagnostic en cas d'incertitude. Pour diagnostiquer la MK par histopathologie, il est nécessaire de trouver des structures vasculaires, des cellules fusiformes, des éléments lympho-plasmocytaires et des dépôts ferriques simultanément. Il n'y a pas de différences significatives dans le diagnostic histopathologique en fonction de la forme clinique ou de la localisation des lésions, qu'elles soient cutanées ou viscérales [100].

➤ Formes débutantes : stade maculeux :

Au début, la maladie de Kaposi se présente cliniquement sous forme de macules. Sur le plan histologique, les altérations sont peu marquées et peuvent passer inaperçues. La prolifération vasculaire se produit dans le derme réticulaire, principalement dans sa partie supérieure. Cette prolifération se compose de petits vaisseaux irréguliers, ayant l'apparence de fentes bordées d'un endothélium, qui s'insèrent dans les amas de collagène et se propagent autour des vaisseaux normaux et des annexes. Des vaisseaux lymphatiques irréguliers de plus

grande taille peuvent également être présents, entourés de cellules endothéliales.

L'infiltrat inflammatoire périvasculaire est composé de lymphocytes et de plasmocytes.

Il est possible de trouver de rares cellules fusiformes, des globules rouges extravasés et des dépôts d'hémosidérine.

Au fur et à mesure de l'évolution des lésions, elles s'étendent pour affecter l'ensemble du derme [100].

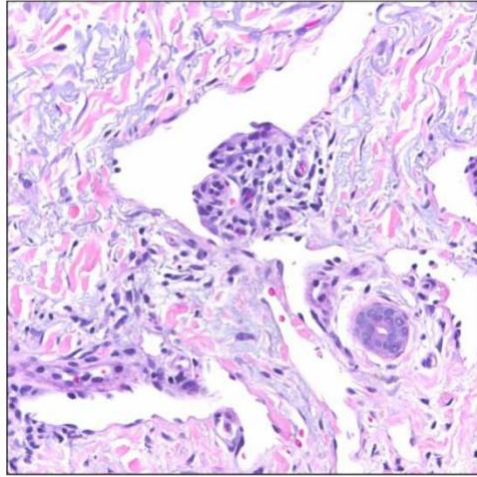


Figure 34 : Stade maculeux : montrant des vaisseaux nouvellement formés pénétrant dans un espace vasculaire plus grand caractéristique du signe promontoire (HE). [98]

➤ **Formes papuleuses et nodulaires :**

Lorsque la maladie de Kaposi évolue, la tumeur envahit l'ensemble du derme et peut même affecter une partie du tissu hypodermique. En plus de la prolifération vasculaire présente dans les stades précédents, on observe également une prolifération de cellules fusiformes dispersées entre les amas de collagène et entourées par des fentes vasculaires irrégulières et anguleuses. Ces cellules peuvent présenter des atypies nucléaires et des mitoses peu fréquentes. L'infiltrat lymphoplasmocytaire est toujours présent, mais peut être moins important que précédemment.

Dans les lésions avancées de la maladie de Kaposi, on observe souvent des fentes vasculaires qui contiennent des globules rouges, ainsi que des cellules endothéliales en apoptose. Les dépôts d'hémosidérine sont plus abondants que dans les stades précédents, et des

globules rouges peuvent être observés en dehors des vaisseaux sanguins. On note également la présence de vaisseaux sanguins dilatés en périphérie des lésions.

Des globules hyalins sont également observés, ce sont des petites sphères discrètement éosinophiles, PAS-positives et diastase-résistantes. Ils sont évocateurs du diagnostic de la maladie de Kaposi. Mais non spécifiques à cette maladie. Puisqu'ils peuvent être présents dans d'autres pathologies comportant une extravasation abondante de globules rouges, comme un angiosarcome ou un botriomycome.

Généralement, les mitoses sont peu nombreuses dans les lésions de MK, mais il peut exister des formes avec de nombreuses mitoses.

Dans certains cas agressifs, la morphologie de la tumeur peut évoquer celle d'un sarcome : la densité des fentes vasculaires est réduite, tandis que la prolifération de cellules fusiformes est plus marquée et présente des mitoses fréquentes.

Dans certains cas, la bordure de certaines lésions nodulaires peut présenter une concentration plus importante de fentes vasculaires dilatées, donnant l'impression d'un schéma très similaire à celui d'un hémangiome caverneux (figure) [100].

Les nodules de grande taille qui apparaissent lors de la maladie de Kaposi peuvent souvent être ulcérés, ce qui peut rendre le diagnostic difficile pour les pathologistes lorsqu'ils réalisent des biopsies superficielles. En effet, ces échantillons peuvent contenir principalement une composante inflammatoire avec un tissu de granulation sous-jacent, qui peut être mal interprété comme un granulome pyogène. Il est difficile, voire impossible, de différencier les cellules fusiformes du tissu de granulation des cellules lésionnelles de la partie supérieure d'un nodule sous-jacent sans l'utilisation de l'immunohistochimie. Les marqueurs LANA-1 de l'HHV-8 et D2-40 des cellules endothéliales lymphatiques peuvent s'avérer très utiles dans ce contexte. Il est préférable d'utiliser ces marqueurs plutôt que des marqueurs vasculaires moins spécifiques tels que CD31 ou CD34, car ils ne facilitent pas la reconnaissance des cellules endothéliales lésionnelles et non lésionnelles. En conséquence, il est recommandé d'éviter les biopsies superficielles autant que possible. [101]

D'autres types de lésions peuvent être confondus avec la forme nodulaire de la maladie de Kaposi sur le plan histologique. Par exemple, l'angiomatose bacillaire, différentes tumeurs vasculaires telles que l'hémangiome à cellules fusiformes et l'hémangioendothéliome

kaposiforme, les tumeurs fibrohistiocytaires (y compris les variantes cellulaires, angiomateuses et atypiques de l'histiocytofibrome et le dermatofibrosarcome), le mélanome à cellules fusiformes et diverses tumeurs mésenchymateuses à cellules fusiformes comme le léiomyosarcome cutané peuvent présenter des similitudes histologiques avec la MK nodulaire [100,101].

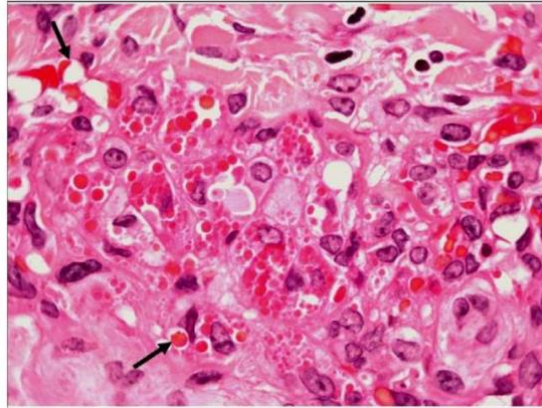


Figure 35 : Stade de la plaque : Un grand nombre de globules hyalins éosinophiles intracellulaires et extracellulaires sont visibles (coloration HE). Les flèches indiquent ce qu'on appelle "autolumination", avec des vacuoles paranucléaires contenant des érythrocytes. [98]

Dans notre étude, l'analyse histologique a révélé un aspect caractéristique de la MK à un stade avancé, avec la présence de la triple composante (prolifération vasculaire et fusiforme, infiltrat inflammatoire et dépôts d'hémosidérine), ainsi que des globules rouges extravasés.

2.2 Cytologie :

En principe, les cellules fusiformes ou CK présentent un cytoplasme coloré en rose pâle, avec des limites distinctes, leur noyau est en forme d'ovale et a une chromatine foncée, avec des nucléoles peu évidents. Des modifications nucléaires légères peuvent être remarquées ainsi que des mitoses variables en nombre, plus fréquentes dans les tumeurs.

En observant les CK sous microscope électronique, on peut noter une lame basale discontinue autour d'elles. Leur cytoplasme contient peu d'organites, telles que les myofilaments et les vésicules de pinocytose, même les corps de Weibel Palade typiques des cellules endothéliales, sont généralement absents.

Dans certains cas, comme dans la forme liée au SIDA, des inclusions tubulo-réticulaires peuvent être présentes dans l'ergastoplasme des CK. On pense que ces inclusions sont induites par l'interféron. [100]

2.3 Immunohistochimie :

Les tests immunohistochimiques sont très utiles pour le diagnostic des CK, en particulier dans les formes avancées et les différentes variantes histologiques.

Les cellules fusiformes expriment des marqueurs de différenciation vasculaire tels que les anticorps CD31 et CD34. [101]

Cependant, le marquage le plus important est celui du virus HHV8, qui est le virus causal de la maladie. Les cellules fusiformes ainsi que les cellules endothéliales des vaisseaux anormaux présentent un marquage nucléaire positif pour HHV8. Ce test est très sensible et spécifique, ce qui permet de distinguer les CK des autres tumeurs contenant des éléments vasculaires, même dans les formes précoces.[78]

Dans notre étude , l'immunomarquage HHV8 était positif chez tous les patients pour lesquels ça a été effectué .

3. Paraclinique :

3.1 Biologie :

En l'absence de toute maladie sous-jacente, les examens biologiques indiquent des valeurs qui se situent dans les limites de la normale. Dans certains cas, une anémie légère associée à une hyperleucocytose peut être détectée, ainsi qu'une augmentation modérée des lymphocytes et des monocytes. En règle générale, la moelle osseuse fonctionne normalement ou peut présenter une légère augmentation d'activité.[87]

En ce qui concerne l'état immunitaire, l'électrophorèse des protéines est rarement perturbée, mais elle peut révéler une augmentation de l' α_2 ou de la γ globulinémie liée à l'âge, à une corticothérapie éventuelle ou de manière fortuite.

Une sérologie HIV doit être systématiquement demandée à la recherche d'une coinfection VIH .

Par ailleurs, il a été fréquemment signalé une présence de diabète sucré.

Le dépistage de sang dans les selles, également appelé test de Weber, peut être positif et indiquer une hémorragie occulte pouvant être causée par des lésions intestinales nécessitant une endoscopie pour un examen complet.[102]

Dans notre étude, 20 patients (25,64%) présentaient une anémie hypochrome microcytaire, tandis que seulement 12 patients (15,38%) avaient un diagnostic de diabète, un chiffre relativement faible comparé aux données de la littérature.

3.2 Immunologie :

Au cours de la MK, la sérologie d'HHV8 est presque toujours positive et les taux de séroprévalence avoisinent 100%.

Elle n'est pas encore réalisée systématiquement mais de plus en plus demandée pour le diagnostic étiologique.

Environ 85 % des patients chez lesquels de l'ADN HHV-8 a été trouvé dans les lésions cutanées de maladie de Kaposi ont des anticorps sériques HHV-8, généralement à des titres élevés, détectables par le test d'immunofluorescence directe (IFA). [87]

En 2002, a été menée une étude au laboratoire d'hématologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca, au Maroc, portant sur la séroprévalence des anticorps anti-HHV8 dans deux groupes de sujets VIH négatifs : 26 donneurs de sang et 26 patients atteints de la maladie de Kaposi classique. Les résultats ont montré que 24 des 26 patients atteints de MKC présentaient une sérologie HHV8 positive, soit une séroprévalence de 92 %, tandis que tous les témoins étaient séronégatifs pour l'HHV8. [103]

Dans notre série, la sérologie HHV8 a été réalisée chez 47/78 patients (60,25%) : Elle était positive chez tous ces malades .

VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

1. Clinique :

- **Botriomycome** : Tumeur unique, en général vascularisée, saignant au contact et survenant après un traumatisme.
- **Mélanome** : surtout dans sa forme acrale lentigineuse ou nodulaire d'évolution rapide .
- **Métastase cutanée du cancer du rein** : se manifestant par une papule ou nodule érythémateux infiltré avec un contexte clinique évocateur.
- **Tumeurs Vasculaires ou fibreuses** : hémangiome, lymphangiome, angiosarcome....
- Il est important de noter que **le pseudo-Kaposi**, également connue sous le nom de maladie de Machado-Joseph, est une entité anatomo-clinique qui ressemble cliniquement et histologiquement à la maladie de Kaposi, mais qui survient sur un terrain particulier. Cela inclut les malformations artério-veineuses, les membres paralytiques, les moignons d'amputation et les fistules artério-veineuses des patients hémodialysés. La pseudo-Kaposi se manifeste par des macules érythémato-violacées qui peuvent devenir nodulaires ou verruqueuses.
- **Angiomatose bacillaire, mycobactéries atypiques, CMV...** : surtout dans le cadre de MK et SIDA. [93]

2. Histologique:

Lorsqu'une prolifération vasculaire est observée, il est important de distinguer les différentes pathologies qui peuvent en être à l'origine. Par exemple, une cicatrice récente ou une télangiectasie peuvent être évoquées, mais le contexte clinique permet généralement de les écarter.

Le botriomycome se caractérise par une prolifération capillaire sous forme de lobules, tandis que le pseudo-Kaposi présente une histologie similaire à la maladie de Kaposi mais

sans fentes vasculaires.

L'angiosarcome, quant à lui, peut présenter des différenciations vasculaires nettes et des atypies cellulaires fréquentes, ainsi que des zones plus angiomateuses que la maladie de Kaposi. Le contexte clinique peut également aider à orienter le diagnostic, notamment en cas d'atteinte du visage et du cuir chevelu chez des sujets âgés.

D'autres pathologies peuvent également être considérées, comme l'acro-angiodermatite, qui présente une prolifération de petits vaisseaux dilatés au niveau du derme superficiel, centrés dans les papilles dermiques et ne s'étendant pas dans le derme profond. Le lymphangio-endothéliome bénin se caractérise quant à lui par des vaisseaux irréguliers disséquant le collagène, mais sans infiltration, plasmocytes, globules rouges extravasés, dépôt d'hémosidérine ou tendance à la néovascularisation.

L'angiomatose bacillaire, pour sa part, est marquée par la présence de neutrophiles, de cellules endothéliales épithélioïdes et de bactéries visibles sous forme d'amas granuleux, avec des vaisseaux petits et ronds dans un stroma œdémateux.

Enfin, l'hémangioendothéliome à cellules fusiformes se caractérise par des vaisseaux très dilatés contenant des thrombus et bordés de cellules épithélioïdes à noyau vésiculeux, associés à des zones plus cellulaires composées de cellules fusiformes.

La forme anévrysmale de l'histiocytofibrome peut souvent être confondue avec la MK en raison de la présence d'une prolifération de cellules fusiformes dans le derme. Dans cette forme anévrysmale, les cellules tumorales forment des espaces pseudovasculaires sans revêtement endothélial, qui peuvent être remplis de globules rouges et donner l'impression de capillaires. Cependant, les images d'encapsulation des fibres de collagène par les cellules tumorales en périphérie sont des caractéristiques distinctives qui peuvent aider à poser le diagnostic.

- **Autres tumeurs à cellules fusiformes** : un fibrosarcome, un léiomyosarcome, un mélanome malin desmoplastique, ou même un carcinome épidermoïde dans sa forme sarcomateuse.[100]

VII. CLASSIFICATION DE LA MK :

La Maladie de Kaposi présente une grande variété de formes épidémiologiques, cliniques et histologiques, ce qui a conduit à la mise en place de nombreuses classifications au fil des années. Cependant, aucune classification uniforme n'a été établie à ce jour.

La classification de Kriegel, établie en 1983, est la plus couramment utilisée pour évaluer la gravité de toutes les formes de la MK, à l'exception de celle associée à l'infection au VIH, et pour orienter la stratégie thérapeutique. Elle divise la maladie en quatre stades distincts. [93]

Tableau 13: l'atteinte muqueuse au cours de la MKC

Stade I	forme cutanée pure, localisée, peu agressive sur le plan histologique
Stade II	forme cutanée localement agressive avec ou sans adénopathies loco-regionals
Stade III	forme cutané-muqueuse généralisée et /ou ganglionnaire
Stade IV	forme viscérale.

En 2003, un système de stadification révisé a été élaboré pour la MK. Ce nouveau système est basé sur des critères objectifs qui permettent de suivre de près la variabilité clinique de la maladie et de faciliter la prise de décision thérapeutique. Il se compose de quatre étapes qui prennent en compte les caractéristiques des lésions cutanées, leur localisation, la présence ou non de complications, ainsi que la participation viscérale. [104]

Tableau 14: système de stadification de la MKC de Brambilla 2003

Stade	Lésion	Localisation	Comportement	Evolution	Complications
I- Macro-nodulaire	Nodule ou macule ou les deux	MI	Non agressif	a. rapide b. lente	Lymphoedème Lymphorrhée Hémorragie Douleur Impotence fonctionnelle Ulcération ^a
II- Infiltrative	Plaques	MI	Localement agressif	a. rapide b. lente	
III- Floride	Nodules angiomateux et plaques	Membres, faible prévalence	Localement agressif	a. rapide b. lente	
IV- Disséminée	Nodules angiomateux et plaques	Membres, tronc, tête	Disséminé, agressif	a. rapide b. lente	

L'atteinte viscérale (stade V) comprend: atteinte buccale, pharyngée, digestive, ganglionnaire, de la moelle osseuse et des poumons.

L'évolution rapide: augmentation du nombre total des nodules ou plaques ou de leur surface totale dans les trois mois suivant l'examen clinique. a : Tous sont répandus dans les stades III et IV, le lymphoedème et la lymphorrhée sont observés au stade II, rarement en stade I.

Nous avons choisi d'utiliser la classification de Krigels pour notre étude car elle est couramment utilisée et facile à appliquer. Les résultats ont montré que le stade I était le plus fréquent avec 34,6% des cas, suivi du stade III avec 32,05%. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature et pourraient s'expliquer par la nature progressive et lente de l'évolution de la MKC.

Tableau 15: Classification TIS (tumeur-système immunitaire-maladie systémique) dans la maladie de Kaposi épidémique [93]

	Bon pronostic	Mauvais pronostic
T = tumeur	T0 Limité à la peau et/ou ganglions et/ou atteinte muqueuse minime (lésions planes)	T1 Si un des critères : - œdème ou ulcération - atteinte muqueuse extensive - atteinte viscérale autre que ganglionnaire
I = système immunitaire	I0 = CD4 > 200/µl	I1 = CD4 < 200/µl
S = maladie systémique	S0 Pas d'antécédent d'infection opportuniste Pas de symptôme de type B Indice de Karnofsky > 70	S1 Antécédent d'infection opportuniste, et/ou de symptôme de type B Indice de Karnofsky < 70 Autre atteinte liée au Sida (exemple : atteinte neurologique, lymphome)

Symptômes de type B : fièvre + sueurs nocturnes + amaigrissement ; Sida : syndrome de l'immunodéficience acquise.

Dans notre étude ,le seul patient présentait une maladie de kaposi épidémique stade

TIIISO.

VIII. TRAITEMENT :

1. But :

Les approches thérapeutiques pour la maladie de Kaposi sont déterminées en fonction de divers facteurs tels que le stade de la maladie, le schéma de progression et la distribution des lésions, ainsi que le statut immunitaire du patient.

Cependant, traiter efficacement la MK tout en évitant une immunodépression du patient est un défi majeur. Dans l'idéal, le traitement devrait également contribuer à reconstituer le système immunitaire altéré, étant donné la physiopathologie de la maladie et le rôle de l'immunosuppression dans sa pathogénèse.

L'objectif principal du traitement n'est pas toujours une rémission complète de la maladie, mais plutôt une amélioration de la qualité de vie des patients, ainsi que la prévention de la progression de la maladie et de ses complications.

Il est important que les patients soient conscients que la maladie connue sous le nom de MK est une maladie multicentrique, et que son traitement exige souvent une approche systémique pour une régression complète. Dans certains cas, il peut être préférable de combiner des traitements locaux et systémiques pour une meilleure efficacité [105].

2. Moyens :

2.1 L'abstention thérapeutique :

Compte tenu de la lente évolution progressive de la maladie de Kaposi classique, de nombreux patients ne nécessitent pas de mesures thérapeutiques locales ou systémiques. Ainsi, il est possible d'envisager l'abstention thérapeutique comme une option de gestion raisonnable pour la maladie de Kaposi classique, à condition que les patients bénéficient d'un suivi régulier.[106]

Dans une étude portant sur 75 cas de MKC en Tunisie, il a été initialement recommandé d'envisager l'abstention thérapeutique chez 33 patients, représentant 47% de l'échantillon.[23]

Cette attitude a été envisagée dans 37% et 41% des patients des séries chinoise et espagnole respectivement. [24,37] . Dans notre étude, elle a été recommandée chez 17 patients, soit 21,8%.

2.2 Traitements locaux :

a) Exérèse chirurgicale :

La technique thérapeutique consistant à enlever chirurgicalement un nodule ou une lésion localisée, qu'elle soit cutanée ou muqueuse, par lame froide ou au bistouri électrique, est peu courante en pratique médicale.

L'exérèse chirurgicale est efficace pour les nodules de grande taille, les lésions affichantes et les localisations délicates (paupières, lumière intestinale, pénis...). Cependant, les lésions ont tendance à récidiver après l'intervention en raison de la prédisposition des tissus cicatriciels ou des sites d'inflammation à développer des lésions secondaires (phénomène de Koebner). Les risques de complications postopératoires locales sont habituellement rares.[107]

Bien que l'exérèse chirurgicale soit peu documentée dans la littérature, elle a été utilisée chez 10 patients en Tunisie sur un total de 75 patients, dont 8 en première intention et 2 en seconde intention.[23]

Dans notre série, l'exérèse chirurgicale a été faite chez 10 malades (12,8%) : seule chez 2 malades et combinée à d'autres traitements chez les 8 autres . On notait une récurrence des lésions au bout de 6 mois chez les 2 malades qui ont bénéficié de la chirurgie seule.

c) La Cryothérapie :

La cryothérapie est une technique thérapeutique locale utilisée pour traiter les lésions kaposiennes. Elle consiste à appliquer de l'azote liquide sur les tissus concernés, ce qui entraîne leur congélation et leur nécrose ultérieure après la décongélation. Cette nécrose affecte également les lésions kaposiennes, ce qui peut entraîner une rémission locale partielle ou complète de la maladie.

La cryothérapie est une méthode relativement simple, peu coûteuse et présentant peu

d'effets secondaires. Elle est généralement réalisée en plusieurs séances espacées d'au moins 3 semaines, chacune d'entre elles comprenant au moins 2 cycles de congélation.[107]

La cryothérapie est une méthode thérapeutique qui offre des résultats satisfaisants, avec un taux de rémission d'environ 90 %. Les effets secondaires sont généralement transitoires et peu graves, notamment des douleurs temporaires après les séances de congélation qui ne durent que quelques heures, ainsi que des troubles passagers de la pigmentation.

Cependant, les lésions kaposiennes ont tendance à réapparaître, ce qui peut s'expliquer par la persistance de foyers kaposiens au niveau du derme profond à l'histologie.[108]

Les indications de la cryothérapie sont limitées aux lésions cutanées superficielles ne dépassant pas 1 cm de diamètre.

Dans certaines lésions plus profondes et plus larges mais moins de 3 cm, une technique plus efficace peut être utilisée : la cryochirurgie, elle permet une congélation plus précise et sélective des lésions avec une efficacité remarquable atteignant 97% de rémission complète.

L'étude tunisienne a rapporté 8 patients qui ont bénéficié d'une cryothérapie de 75 patients.[23]

Dans notre étude, la cryothérapie a été utilisée en complément thérapeutique chez 8 patients , avec des bons résultats.

d) La Radiothérapie :

Avant l'avènement du VIH/SIDA, la radiothérapie était couramment utilisée pour traiter localement les patients atteints de MK non liée au VIH, avec des taux de réponse supérieurs à 80 % en raison de la grande radiosensibilité des lésions de MK.

De nos jours, la radiothérapie est principalement envisagée comme option thérapeutique chez les patients qui présentent des lésions uniques et localisées, généralement au niveau des membres inférieurs. Elle peut également être utilisée chez des patients dont l'état général ou les comorbidités empêchent l'utilisation de chimiothérapies.

En outre, la radiothérapie peut aider à contrôler les grandes plaques et les plaques défigurantes sur le plan esthétique dans certains sites qui n'ont pas répondu à la thérapie

intra-lésionnelle ou à la cryothérapie.

Il n'y a pas de protocole standard recommandé pour traiter la MK, mais certains chercheurs proposent des doses de 20 à 30 Grays administrées en plusieurs séances, avec des doses allant de 2 à 8 Gy par séance.

La radiothérapie a prouvé son efficacité thérapeutique dans de nombreuses études. Par exemple, une étude menée sur 36 patients atteints de MK localisée sur les pieds a montré que la radiothérapie était efficace avec un schéma de trois séances hebdomadaires, avec des doses de 3-5 Gy par séance pour une dose totale de 21 Gy. Dans cette étude, 80% des lésions ont montré une réponse complète.

La radiothérapie est efficace dans le traitement de la MK, et certains auteurs ont signalé des taux de rémission complets allant jusqu'à 80%, avec une durée moyenne de rémission de 2 ans. [107]

Malgré son efficacité, la radiothérapie peut provoquer des effets secondaires tels que des ulcérations cutanées, une dermatite exsudative-érythémateuse, la fibrose cutanée, des troubles de la pigmentation, des œdèmes et une mucite buccale. Ces effets secondaires peuvent limiter l'utilisation de la radiothérapie dans les localisations délicates et les formes lympho-œdémateuses.[109]

En Tunisie, la radiothérapie a été utilisée avec succès chez 11 patients sur un total de 75 cas traités.[23]

Dans notre série, elle a été administrée en complément d'une chimiothérapie systémique chez 8 malades, les taux de rémission étaient de 50-100%. Aucun effet indésirable n'a été noté.

e) La Chimiothérapie intra-lésionnelle :

La chimiothérapie intra-lésionnelle est une méthode thérapeutique locale qui consiste à administrer des substances antimétaboliques directement dans les lésions de la maladie de Kaposi. Les molécules les plus couramment utilisées sont la vinblastine, la vincristine et la bléomycine, mais la vinblastine est préférée en raison de ses effets secondaires moins importants.

La chimiothérapie intralésionnelle avec la vinblastine est efficace, avec des taux de réponse clinique complète ou partielle allant de 60 à 92 % pour les lésions cutanées. La dose recommandée est de 0,1 à 0,5 mg de vinblastine injectée par cm² de lésion, avec une dose maximale de 2 mg. Après une période de guérison de 3 semaines, chaque lésion peut nécessiter une ou deux injections supplémentaires pour obtenir une réponse optimale. La durée de la réponse varie de 4 à 5 mois en moyenne, avec jusqu'à 4 injections nécessaires pour les lésions les plus volumineuses.

Les effets secondaires sont dominés par la douleur localisée pendant la procédure, d'où la dilution de vinblastine dans de la xylocaïne à 1%, rarement Une hyperpigmentation inflammatoire ou des œdèmes voire une nécrose localisée peuvent survenir.

L'électro- chimiothérapie est une technique qui consiste à utiliser un faible courant électrique pour augmenter l'administration de médicament dans la tumeur, dont le but essentiel est d'améliorer l'efficacité thérapeutique. Cette technique a été utilisée principalement avec la bléomycine et a montré des bons résultats avec des taux de rémission complète atteignant 65%. [109]

La BLEOMYCINE a été utilisée dans l'étude tunisienne chez un seul patient avec une bonne évolution. [23]

Une autre molécule est proposée pour la chimiothérapie intralésionnelle : L'interféron alpha-2 qui se caractérise par son activité antitumorale et immunomodulatrice, aussi que l'inhibition de la prolifération vasculaire in vitro, ce qui en fait un candidat pour le traitement local de la maladie de Kaposi. Cependant, son utilisation reste très limitée et nécessite encore des recherches et des études sur son efficacité et ses effets indésirables.

L'interleukine 2 est une cytokine impliquée dans la stimulation des cellules lymphocytaires de type T et NK, et donc dans la réponse immunitaire surtout antitumorale. Des études ont montré l'efficacité de l'administration locale de l'interleukine 2 seule ou en association à d'autres molécules chimio thérapeutique dans le traitement de la maladie de kaposi. [110]

La chimiothérapie intralésionnelle n'a été utilisée chez aucun de nos patients.

f) Le Traitement par laser :

La thérapie au laser est une option envisageable pour les stades précoces de la maladie, lorsqu'elle est limitée à la peau ou aux muqueuses. Toutefois, cette approche n'est efficace que pour les lésions superficielles ou maculeuses, [109,111] et les résultats obtenus avec le laser à colorant pulsé de 585 nm sont mitigés. Le laser à dioxyde de carbone CO₂ pulsé à haute énergie est une autre option couramment utilisée, car son efficacité est similaire à celle de la chirurgie, bien que cela puisse présenter un risque de projection des particules virales. [106]

Il convient de noter que, dans notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié d'une thérapie au laser.

La Thérapie topique :

- ⇒ **L'Imiquimod** est une molécule de la famille des imidazoquinoléines, qui a des propriétés anti-angiogéniques et est un modificateur de la réponse immunitaire. Il peut réguler localement l'angiogenèse en augmentant les inhibiteurs endogènes et en favorisant l'apoptose des cellules endothéliales. Une étude menée par Schwartz et al a évalué l'efficacité et la sécurité de la crème à 5% d'imiquimod, et a obtenu une réponse clinique globale satisfaisante (47% de rémission) avec peu d'effets secondaires, principalement de l'érythème et des démangeaisons locales. [109]
- ⇒ **Rapamycine** : Un seul cas décrit une régression de la MKC après 16 semaines de traitement topique par la rapamycine (sirolimus) [112].
- ⇒ **Timolol** : Quelques petites séries de cas ont noté une régression des lésions traitées avec du timolol topique, un antagoniste bêta-adrénérique non sélectif pour la similitude angiogénique qu'a l'hémangiome infantile avec les lésions de la MKC. [113,114].

g) Les Bas de contention :

Les bas de contention ont montré une efficacité dans le contrôle du lymphœdème associée à la MK, puisque plusieurs études ont objectivé l'inefficacité des traitements locaux à réduire les lymphœdèmes. [115]

Dans notre étude, ils ont été systématiquement prescrits à tout malade présentant un lymphœdème.

h) Le Camouflage des lésions :

Il peut représenter une alternative aux traitements habituels surtout dans le cas des lésions affichantes ou stigmatisantes.

2.3 Traitements systémiques :

a) La chimiothérapie générale :

Le traitement systémique par chimiothérapie cytotoxique est généralement considéré pour les patients atteints d'une maladie de kaposi plus largement disséminée, progressive ou symptomatique, étant donné que le traitement local d'une lésion n'affecte pas les autres lésions distantes.[93]

Les produits chimio-thérapeutiques ciblent les lésions cutanées et viscérales du SK en empêchant le développement et la prolifération des cellules tumorales, et peuvent être administrés en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments.

a.1. La monochimiothérapie :

⇒ La Vinblastine :

Il s'agit d'un médicament antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes, chef de file des monochimiothérapies utilisées dans la MKC. La posologie habituelle chez l'adulte est de 4 à 8 mg IV une fois par semaine. Les résultats post-thérapeutiques lors de la MKC sont généralement favorables entraînant une rémission atteignant 90%, mais qui nécessite parfois une durée de traitement allant jusqu'à 13 semaines. [110]

Ses effets secondaires sont principalement représentés par la Myélosuppression, la neurotoxicité et les vomissements, ce qui restreint son utilisation dans certains cas.

⇒ **La bléomycine :**

D'après les études thérapeutiques et évolutives sur la MK, la bléomycine semble être le médicament le plus efficace en chimiothérapie anti- kaposique et la plus simple à utiliser, puisque c'est le seul qui peut être administré par voie intramusculaire et donc la possibilité d'une administration ambulatoire.

La bléomycine est prise à la dose de 15 mg tous les 15 jours, répartie en 5 mg par jour sur 3 jours successifs, avec une dose maximale cumulée de 300mg qu'il ne faut pas dépasser. Elle permet d'obtenir des résultats assez bon, avec des rémissions globales de 50 à 70 %.

Les effets secondaires de la chimiothérapie incluent généralement des effets indésirables tels que la fièvre et les toxidermies, qui peuvent causer des pigmentations linéaires d'aspect flagellé, des nodules sclérodermiformes et des mucites. Cependant, des effets plus graves tels que la fibrose pulmonaire, l'insuffisance hépatocellulaire et les nécroses distales par phénomène de Raynaud peuvent également survenir.[106]

Dans une étude menée par le groupe de Brambilla et al, la vinblastine et la bléomycine ont été utilisées chez 29 patients atteints de MKC. Les résultats ont montré que 21 % des patients ont atteint une réponse complète, et la réponse maximale a été observée après une médiane de 5 mois, avec une durée moyenne de réponse de 4 mois. Cependant, 11 cas de neutropénie ont été observés, dont 3 ont été classés grade 4.[116]

⇒ **L'Etoposide :**

L'Etoposide est un inhibiteur de l'enzyme topoisomérase II. Il a été utilisé dans le traitement d'une grande variété de néoplasmes, notamment le cancer du poumon à petites cellules, le SK, le cancer du testicule, la leucémie aiguë et le lymphome. Son utilisation thérapeutique actuelle est limitée par la Myélosuppression, en particulier la neutropénie.

Selon plusieurs études comparant l'efficacité de l'Etoposide oral et de la vinblastine dans le traitement de la MK classique sévère, une différence notable entre les deux médicaments n'a pas été observée au niveau des taux de réponse (étoposide, 73,5 % contre vinblastine, 58 %), de la durée de réponse ou de survie.[117]

L'Etoposide est la seule molécule du traitement chimiothérapeutique de la MK administrée par voie orale, à la dose de 150 mg/m²/j pendant 3 jours successifs tous les 28 jours. Des schémas à faible dose ont été testés : 50 mg par jour pendant 7 jours consécutifs de chaque cycle de 2 semaines, et ont montré leur efficacité avec peu d'effets secondaires. Par conséquent, l'Etoposide oral à faible dose est considéré comme sûr et efficace pour le traitement de la MK réfractaire.

⇒ **Les anthracyclines :**

Il existe deux classes d'anthracyclines : la forme classique comprenant la Doxorubicine conventionnelle, l'Epirubicine, l'Idarubicine et le Mitoxantrone, ainsi que la forme liposomiale plus récente. L'encapsulation de la Doxorubicine classique dans des liposomes pégylés (PLD) permet une distribution préférentielle du médicament dans les tumeurs présentant des vaisseaux sanguins anormaux avec une perméabilité vasculaire élevée, favorisant ainsi l'extravasation des liposomes. En outre, la formulation liposomiale d'anthracyclines présente des avantages théoriques tels qu'une demi-vie plasmatique plus longue et une toxicité moindre pour les organes non ciblés, par rapport à la chimiothérapie conventionnelle à base d'anthracyclines. [110,118]

Les effets secondaires les plus couramment observés sont la myélosuppression, en particulier la neutropénie, les nausées, les vomissements et la neuropathie périphérique.

⇒ **Les taxanes :**

Les taxanes (paclitaxel et Docétaxel) sont des agents stabilisateurs des microtubules qui ont démontré leur efficacité contre la MK associée au SIDA. Le Paclitaxel a été administré à une dose de 135 mg/m² toutes les 3 semaines, pendant des périodes de traitement allant de 9 à 36 semaines. Afin de minimiser les risques de toxicité immédiate, une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques a été administrée avant la perfusion.[118]

Les effets indésirables les plus fréquents incluent la neutropénie, une urticaire apparaissant généralement entre 7 et 10 jours après la cure, une insuffisance rénale, une cardiomyopathie, une fièvre et une hyperéosinophilie. Après 10 à 15 cures, des œdèmes et/ou des épanchements

séreux peuvent également survenir. [110]

Dans une étude récente menée par Fardet et al., 12 patients VIH-négatifs atteints de MK ont été traités avec succès par taxanes après l'échec d'une première chimiothérapie ou d'un traitement à base d'IFN. [119]

Récemment, Brambilla et al. ont évalué l'efficacité clinique et la tolérance du Paclitaxel (100mg / semaine) chez 17 patients à un stade avancé et réfractaire de MKC agressive. Chez 14 des 17 patients qui ont été traités, des résultats partiels ou complets ont été observés. Les effets secondaires du traitement ont été généralement bien tolérés.[118]

Ces résultats suggèrent que les taxanes sont très actifs chez les patients atteints de MK non associée au VIH et que les médicaments pourraient être considérés comme une thérapie de première ou de seconde ligne au cours de la MK classique.

De notre part, une monochimiothérapie a été administrée chez 49 patients (62,82%).

Tableau 16: les principales drogues utilisées dans la chimiothérapie de MK[110]

<i>DCI</i>	<i>Dose</i>	<i>Voie</i>	<i>RC et RP (%)</i>	<i>Toxicité</i>
<i>Bléomycine</i>	5mg pendant 3j de suite /15j	IM IV	50-70	Toxicité cutanée Nécrose digitale Fièvre
<i>Vinblastine</i>	4 à 8mg /7j	IV	25-90	Myélosuppression Neurotoxicité
<i>Vincristine</i>	2mg/7j	IV	60	Neurotoxicité
<i>Etoposide</i>	450mg/m ² /28j	Orale	0-75	Myélosuppression Alopécie
<i>Doxorubicine</i>	20 à 40mg/m ² /15j	IV	15-50	Toxicité cardiaque Myélosuppression nausées
<i>Paclitaxel</i>	80 à 100mg/m ² /15j	IV	60	Choc anaphylactique Fuite capillaire Toxicité cutanée
<i>Dacétaxel</i>	75mg/ m ² /15j			

a.2. La polychimiothérapie :

Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés avec succès dans le traitement de la maladie de Kaposi cutanée et viscérale étendue, en utilisant des associations de Doxorubicine, bléomycine, étoposide et vinca-alcaloïdes. L'association la plus courante est celle de l'Adriablastine, de la vincristine et de la bléomycine, également connue sous le nom de protocole ABV, qui s'est avérée plus efficace que la monochimiothérapie.

Cependant, l'ABV peut présenter des effets indésirables tels qu'une myélotoxicité marquée, ce qui conduit parfois à l'utilisation d'une combinaison de bléomycine et de vinblastine, qui a démontré son efficacité avec une toxicité moindre.

Le choix du traitement chimiothérapeutique pour la maladie de Kaposi demeure controversé, car il n'existe pas de protocole universel. Selon les dernières recommandations, la Doxorubicine liposomale pégylée est le traitement de choix et de première ligne en raison de son efficacité et de sa faible toxicité. Toutefois, en cas de contre-indication cardiaque ou de réponse insuffisante, le choix d'un médicament de deuxième ligne (vinblastine, bléomycine, ABV) dépend de chaque cas individuellement, en fonction de l'âge, des comorbidités et du stade de la maladie. [110]

Dans notre série, La chimiothérapie systémique a été administrée chez 53 patients au total, indiquée d'emblée chez 43 cas d'entre eux, et en seconde intention chez 10 autres.

La monochimiothérapie était la plus utilisée : à base de Bléomycine chez 42 patients , Vincristine 2 patients et à base de Paclitaxel chez 9 patients entraînant des rémissions partielles ou globales chez 85,7% des malades et une stabilisation des lésions chez 12,82% des patients sans complications ou effets indésirables notables sauf chez 2 malades ; un patient a présenté une toxicité hématologique induite par la bléomycine et la 2^{ème} malade a présenté une neuropathie périphérique induite par le Paclitaxel .

La polychimiothérapie dans notre étude, a été administrée chez 5 patients au total, 4 cas sous le protocole ABV aboutissant à une rémission complète ou partielle, et un seul cas sous l'association Vinblastine + Farmorubicine, avec une toxicité hématologique induite.

En conclusion, nos résultats confirment les données de la littérature selon lesquelles la chimiothérapie systémique est un traitement sûr et efficace pour les MKC aux stades avancés.

b) L'immunothérapie :

L'IFN α recombinant est utilisé pour le traitement de la MKC. Bien que le mécanisme de l'action antitumorale de l'IFN dans la MK α ne soit pas connu, il peut impliquer des effets antiprolifératifs directs, des effets antiviraux, l'inhibition de l'angiogenèse et la modulation des réponses immunitaires cellulaires et humorales de l'hôte [120].

Il y a une expérience limitée avec cette molécule dans la MKC. Dans un essai clinique prospectif de phase II, 13 patients avec MKC ont été traités par IFN α (5 millions d'unités par voie sous-cutanée trois fois par semaine) pour un minimum de six mois [98]. Des régressions tumorales majeures (complètes ou partielles) ont été observées chez 10 patients, et 3 autres patients ont montré une réponse mineure ou une maladie stable.

Des doses plus faibles d'IFN α (1 à 3 millions d'unités cinq jours par semaine) ont induit une régression complète de MKC chez trois patients et une régression partielle chez un autre patient [121]. Cependant, Les effets secondaires comprenaient la fièvre et la fatigue, qui ont été gérées par une réduction de la dose. À noter qu'une toxicité hématologique et hépatique peut survenir

D'après ces résultats insuffisants, l'utilisation de l'immunothérapie dans la MKC nécessite encore des études et des essais cliniques plus larges.

Les autres types d'interféron β et δ n'ont pas montré leur efficacité dans le traitement de la MK.

Dans notre cas, nous n'avons utilisé l'interféron chez aucun de nos patients.

c) Les traitements anti- angiogéniques :

⇒ Thalidomide :

La thalidomide est considérée comme un modulateur immunitaire avec des propriétés antiprolifératives. Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas encore clairement défini, certaines études ont suggéré qu'elle pourrait avoir un effet antiangiogénique en modulant le microenvironnement tumoral par le biais de cytokines immunomodulatrices. [122]

Dans une étude récente menée par Ben M'barek et son équipe, l'efficacité et la toxicité de la thalidomide ont été évaluées chez des patients atteints de MK non liée au SIDA. Cette étude rétrospective a inclus onze patients, dont trois ont montré une réponse partielle et quatre ont présenté une stabilisation de leur état. Cependant, 27% des patients ont arrêté prématurément le traitement en raison de la toxicité neurosensorielle de grade 1 et de vertiges [122]

d) Les thérapies ciblées:

⇒ Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : anti-PD1

Récemment, certains rapports ont suggéré que les anti-PD1 pourraient être efficaces pour traiter le sarcome de Kaposi.

Delyon et al [123] ont rapporté pour la première fois une réponse partielle avec le nivolumab chez deux patients atteints d'un sarcome de Kaposi endémique sévère.

Dans une étude plus importante [124], Galanina et al. ont rapporté leur expérience chez neuf patients atteints d'un sarcome de Kaposi lié au SIDA. Sept d'entre eux ont reçu du nivolumab et deux du pembrolizumab. Une réponse partielle a été observée chez six des neuf patients et une réponse complète a été observée chez un patient.

La tolérance aux anti-PD1 dans cette série était plutôt bonne . Cependant, chez les deux premiers patients rapportés par Delyon et al [125], l'un d'entre eux a développé une myocardite sévère nécessitant son transfert en réanimation.

De plus, dans une étude rétrospective récente sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'immunoblocage chez des patients atteints du SIDA et présentant divers types de cancers et de lymphomes, les auteurs ont rapporté que six des huit patients atteints du sarcome de Kaposi ont connu une amélioration du sarcome de Kaposi [126]. Cependant, un patient a développé une forme agressive de prolifération lymphoïde qui a été déclenchée par l'anti-PD1.

Ces observations soulignent la nécessité d'évaluer soigneusement l'efficacité et la tolérance des anti-PD1 par des essais plus larges prospectifs.

3. Les indications thérapeutiques :

❖ Maladie de kaposi classique :

Il n'existe pas de consensus concernant le traitement optimal de la maladie de Kaposi classique. Plusieurs approches ont été développées laissant le choix à l'expérience du clinicien et aux préférences des patients. Mais généralement le choix de traitement est déterminé individuellement en fonction de l'âge, des antécédents, de la distribution des lésions, le stade de la maladie, le mode évolutif des lésions, et la tolérance thérapeutique.[110]

3.1 Abstention thérapeutique et Surveillance :

Indiquée chez les patients présentant des lésions cutanées superficielles, uniques ou peu nombreuses, de petite taille, asymptomatiques et d'évolution lente.

En cas d'œdème associé, les bas de contention élastiques aident souvent à le contrôler.

3.2 Traitement local :

Indiqués principalement en cas de lésions localisées et/ou asymptomatiques, le choix d'une modalité thérapeutique dépend du site de la lésion, de sa taille, de sa profondeur, des matériaux disponibles et des préférences du patient.

Compte tenu de l'évolution lente de la MKC, et de l'âge généralement avancé des patients, il est recommandé d'utiliser les traitements locaux en première intention si possible, sauf dans les cas où l'indication d'un traitement systémique est requise.

3.3 Traitement systémique :

Indiqué dans Les formes agressives caractérisées par une atteinte ganglionnaire et/ou viscérale, un œdème important, des complications locales ou une extension rapide :

- ⇒ une monochimiothérapie peut être indiquée, de préférence à base de vinblastine ou de bléomycine.
- ⇒ En cas d'échec du traitement et/ou de maladie de Kaposi menaçant la fonction ou le pronostic vital, il est possible d'utiliser des anthracyclines liposomales [127] ou des taxanes [128].

⇒ Pour cette forme, l'IFN à des doses de trois à cinq millions d'unités semble être bien toléré et constitue une alternative possible à la chimiothérapie systémique chez les patients jeunes et en bonne santé (<70 ans et fonction cardiaque normale) [110].

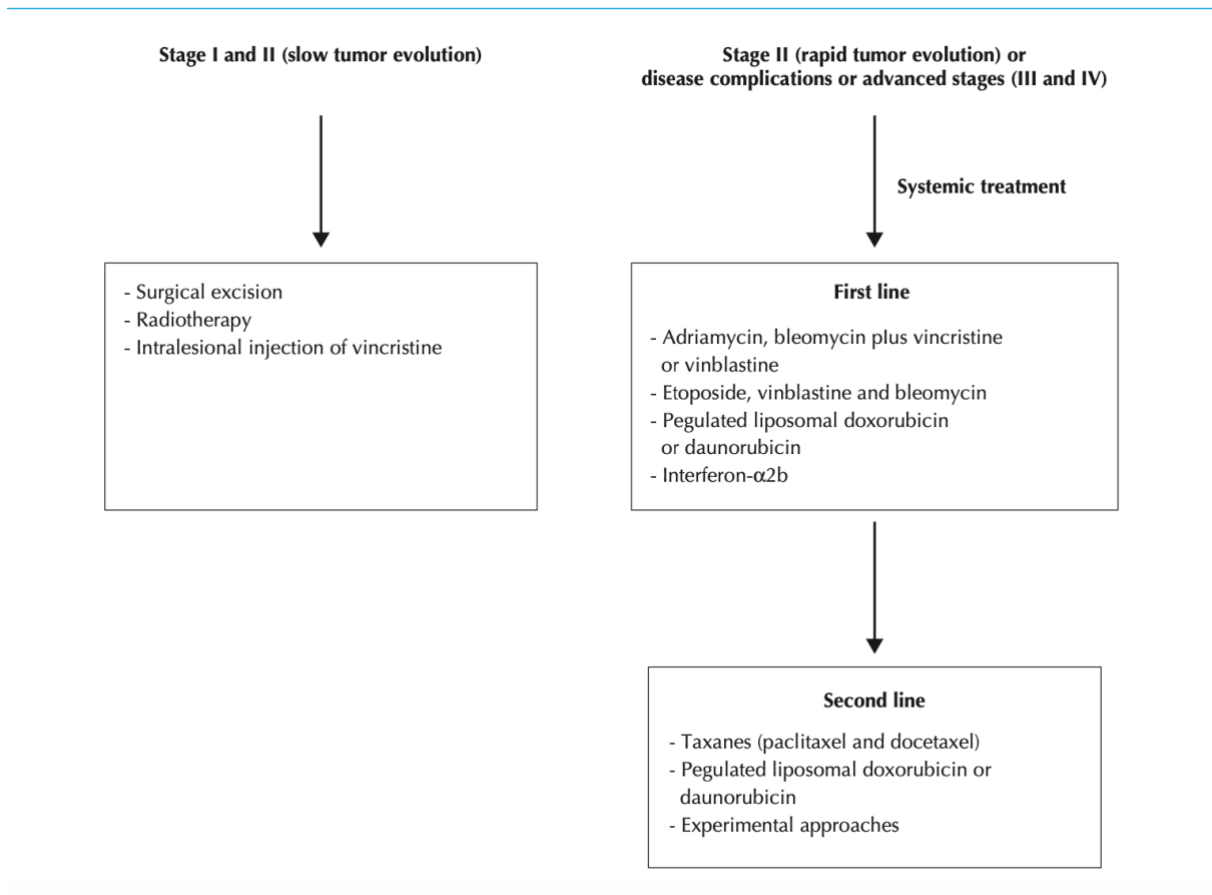


Figure 36 : Une approche thérapeutique pratique en fonction du stade du sarcome de Kaposi classique.[129]

❖ **Maladie de Kaposi épidémique :**

L'arrivée des thérapies antirétrovirales combinées a totalement transformé le pronostic du sarcome de Kaposi épidémique, ce qui signifie qu'il est justifié de mettre tout patient présentant un sarcome de Kaposi sous antirétroviraux. Cependant, des détériorations paradoxales du sarcome de Kaposi peuvent être observées dans les premiers mois suivant l'initiation du traitement antirétroviral [130].

Dans les formes localisées, les thérapies antirétrovirales combinées sont suffisantes. Dans les formes plus répandues, il faudra recourir à un traitement systémique associé à un traitement antirétroviral en tenant compte de toute interaction médicamenteuse. Cependant, l'administration systématique de chimiothérapie associée à une thérapie antirétrovirale, bien qu'elle offre un bénéfice initial, n'a montré aucun avantage en termes de réponse clinique et s'est révélée plus toxique à long terme dans une étude comparant l'étoposide en fonction des besoins et l'étoposide immédiat [131].

Dans les formes plus répandues et/ou celles affectant les organes internes, il faut utiliser de la daunorubicine liposomale ou des taxanes.

❖ **Maladie de Kaposi iatrogénique :**

Dans la maladie de Kaposi iatrogène, l'objectif principal est de réduire l'immunosuppression car cela conduira, dans la majorité des cas, à une régression voire une résolution complète des lésions . [110]

En effet toutes les études rapporte une amélioration des lésions cutanées après arrêt du traitement immunosuppresseur et cela a été également constaté dans notre étude.

Une étude portant sur 15 patients ayant subi une transplantation rénale a démontré l'avantage de passer de la ciclosporine associée au mycophénolate mofétil à la rapamycine, avec une régression des lésions de Kaposi chez tous les patients en quelques mois, et ces résultats ont été confirmés par de nombreuses études ultérieures.[132]

❖ **Maladie de Kaposi endémique :**

L'approche dans les formes de sarcome de Kaposi à progression lente devrait être la même que celle du sarcome de Kaposi classique.

Pour les formes localisées agressives, la chimiothérapie et la radiothérapie seront nécessaires dans la plupart des cas, bien que le pronostic soit mauvais et que des amputations traumatiques puissent être nécessaires.[110]

IX.ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

1. L'évolution sans traitement :

La maladie de Kaposi classique (MKC) est une pathologie qui se distingue par sa progression très lente sur plusieurs années, contrairement aux autres formes épidémiocliniques qui peuvent être rapidement fatales. Ce profil évolutif indolent de la MKC conduit souvent à un diagnostic tardif de la maladie à des stades avancés.

Néanmoins, dans certains cas sans traitement, la MKC peut évoluer rapidement vers une dissémination muqueuse et viscérale à distance ou une extension locale des lésions en profondeur et/ou en superficie. Pour cette raison, une surveillance régulière est nécessaire pour détecter les signes d'atteinte viscérale.

En général, la durée de l'évolution est très variable, s'étalant sur plusieurs années, avec des périodes de poussées extensives suivies de périodes de régression ou de stabilisation [93].

Dans notre étude, nous avons défini l'évolution rapide comme une augmentation du nombre de nodules et/ou plaques ou de la surface totale de la plaque en moins de trois mois après le premier examen. Dans la majorité des cas (86%), l'évolution était lente, expliquant le délai long avant la consultation qui pouvait aller jusqu'à 14 ans, avec une médiane de 18 mois. Ces résultats concordent avec la littérature qui décrit une évolution indolente de la MKC.

Cependant, dans 41,02% des cas, le comportement évolutif était non agressif, tandis que dans 35,89% des cas, il était localement agressif, avec une dissémination observée dans 23,07% des cas.

2. L'évolution sous traitement :

L'efficacité du traitement dépend des modalités thérapeutiques, qu'elles soient locales ou systémiques, ainsi que de la tolérance au traitement. L'évolution sous traitement peut aboutir à une rémission complète et à l'affaissement total des lésions cutanées, à une rémission partielle ou à la stabilisation de la maladie et au contrôle de sa progression. Dans le cas contraire, elle peut aboutir à l'aggravation des lésions ou à l'apparition de complications, nécessitant alors un changement de traitement pour une option plus efficace.

Même après une réponse thérapeutique favorable, le risque de récurrence est toujours présent et justifie un suivi post-thérapeutique, car la récurrence peut survenir après une durée variable d'arrêt du traitement.

Dans notre étude, l'évolution a été essentiellement marquée par la stabilisation de la maladie chez 21 patients (26,9%) , d'une rémission partielle chez 25,64% et d'une rémission complète chez 12,82% des malades. Alors que 4 patients ont présenté une progression de la maladie et 14 ont été perdus de vue.



Figure 37 : Disparition des plaques de MKC après 6 cures de Bléomycine



Figure 38 : affaissement des lésions et diminution du lymphoedeme de la MKC après 3 cures de paclitaxel.

3. Pronostic :

❖ Maladie de kaposi classique:

Au cours de la maladie de Kaposi classique, le pronostic vital n'est généralement pas mis en jeu dans un délai proche ou moyen, vu le caractère indolent de son évolution. Par contre, l'âge avancé des malades et leurs tares associées augmentent le risque des complications directes ou indirectes de la MKC.

Dans les formes diffuses avec atteinte viscérale, le pronostic peut parfois être sombre.

Donc, Le pronostic semble être en corrélation avec le degré d'immunosuppression et l'âge avancé des patients atteints de MK classique. La MK nodulaire localisée a le meilleur pronostic, avec peu de décès directement attribués à la MK.[109]

Dans notre série, nous avons enregistré 6 décès, parmi lesquels 3 ne sont pas liés à la MKC.

❖ Maladie de kaposi épidémique :

La maladie de kaposi épidémique est de mauvais pronostic. le taux de décès au cours de la maladie Kaposi épidémique est élevé et est estimé à 46% . Les décès ne sont pas directement liés à la maladie de Kaposi, mais ils sont surtout dus aux infections opportunistes observées dans le cadre de l'immunodépression ; notamment les infections pulmonaires [114]

❖ Maladie de kaposi iatrogénique :

Les atteintes viscérales mettent en jeu le pronostic vital et nécessitent d'envisager soit une diminution de l'immunosuppression, soit sa levée complète au prix du rejet du greffon en cas de greffe d'organe .[110]

❖ Maladie de kaposi endémique :

Le pronostic est sombre pour les formes pédiatriques avec une survie de 5 à 7 ans dans la forme localement agressive, et de trois ans en moyenne pour les formes disséminées.[110]

Conclusion

Ces dernières décennies, de nombreuses études ont permis d'améliorer notre compréhension des caractéristiques cliniques, histologiques et épidémiologiques de la maladie de Kaposi classique. Cette maladie est un processus angioprolifératif chronique et multifocal, qui affecte principalement les hommes méditerranéens et implique une double prolifération vasculaire et cellulaire fusiforme.

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans l'identification des facteurs et des processus qui contribuent au risque et au développement de la maladie de Kaposi, y compris l'implication récente de l'herpès virus HHV8 dans sa pathogenèse, de nombreux points restent flous ou font l'objet de controverses. En particulier, l'interaction entre ces facteurs et leur contribution respective au développement de la maladie demeurent des sujets de recherche importants.

Le diagnostic de la maladie de Kaposi est généralement établi en présence de lésions cutanées kaposiennes caractéristiques, qui sont ensuite confirmées par l'histologie. Cependant, l'aspect histologique peut parfois être difficile à différencier dans les variantes atypiques, d'où l'importance de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel.

Les traitements de la maladie de Kaposi sont nombreux et varient en fonction des mécanismes d'action, allant des traitements locaux à la chimiothérapie systémique. Cependant, il n'existe pas de consensus sur un schéma thérapeutique optimal, et le choix du traitement est donc effectué individuellement pour chaque patient, en fonction de plusieurs facteurs déterminants.

Notre étude a révélé certaines particularités de la maladie de Kaposi, notamment la fréquence élevée de la forme classique et de sa localisation céphalique, de l'atteinte muqueuse et des atteintes extra-dermatologiques. Cela suggère qu'il est important de mener des examens approfondis même en l'absence de signes évidents de la maladie. En outre, nous avons constaté que la survenue d'une atteinte viscérale était souvent associée à des lésions muqueuses. Ces résultats devront être confirmés par des études multicentriques pour évaluer l'incidence réelle de la maladie de Kaposi et préciser ses caractéristiques épidémiologiques et cliniques au Maroc. Des études prospectives seraient également utiles pour évaluer les protocoles thérapeutiques et l'évolution de la maladie.

Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Maladie de kaposi: Expérience du service de dermatologie-vénérologie du CHU Ibn Sina - RABAT

Auteur : Zoubida Mehsas

Mots clés : maladie de kaposi, HHV8, immunodépression.

Introduction : La maladie de kaposi est un processus angiogénique multifocal caractérisé par une double prolifération vasculaire et cellulaire. Il existe quatre formes épidémiocliniques de la MK : la forme classique ou méditerranéenne, la forme endémique, la forme épidémique ou liée au virus de l'immunodéficience humaine et la forme iatrogénique ou post-transplantation d'organe.

Matériel et méthode : Notre travail est une étude rétrospective, descriptive, intéressant 83 cas de Maladie de kaposi répertoriés et pris en charge au sein du service de dermatologie de l'Hôpital IBN SINA de Rabat sur une période de 20 ans allant 2002 à 2022. Nous avons collecté les données à partir des dossiers papiers archivés de notre formation.

Résultats : Les résultats de l'étude ont montré que sur les 83 patients hospitalisés, 4 cas présentaient une MK iatrogénique, 1 cas une forme épidémique et 78 cas une forme classique (93,97%). Parmi les cas de forme classique, 85% étaient des hommes et l'âge moyen au début de la maladie était de 69 ans avec un délai moyen de consultation de plusieurs mois. Une atteinte muqueuse a été notée chez 35,8% des patients. L'atteinte viscérale a été observée chez 33,3% des patients. En ce qui concerne les complications, 62,54% des patients ont présenté différents types de complications en lien avec l'agressivité des lésions. Plusieurs options thérapeutiques ont été proposées, La durée du suivi a fluctué entre 5 mois et 3 ans. Enfin, 6 décès ont été notés, mais ils n'étaient pas liés à la maladie de Kaposi chez 3 cas.

Conclusion : Au terme de cette étude, nous avons trouvé des résultats cohérents avec ce qui a déjà été publié dans la littérature, bien qu'il y ait certaines particularités, telles que la fréquence élevée des atteintes muqueuses et extracutanées.

SUMMARY

Title: Kaposi's disease: Experience of the Dermatology-Venereology Department at Ibn Sina University Hospital - RABAT

Author: Zoubida Mehsas

Keywords: Kaposi's disease, HHV8, immunodeficiency.

Introduction: Kaposi's disease is a multifocal angiogenic process characterized by a dual vascular and cellular proliferation. There are four epidemiological and clinical forms of Kaposi's disease: classic or Mediterranean form, endemic form, epidemic or human immunodeficiency virus-related form, and iatrogenic or post-organ transplantation form.

Materials and Methods: Our study is a retrospective, descriptive study that included 83 cases of Kaposi's disease treated in the dermatology department of Ibn Sina Hospital in Rabat over a period of 20 years from 2002 to 2022. Data were collected from archived paper records.

Results: Of the 83 hospitalized patients, 4 cases had iatrogenic Kaposi's disease, 1 case had an epidemic form, and 78 cases had a classic form (93.97%). Among the cases of classic form, 85% were men, and the mean age at the onset of the disease was 69 years with an average consultation delay of several months. Mucosal involvement was noted in 35.8% of patients, while visceral involvement was observed in 33.3% of patients. Regarding complications, 62.54% of patients presented different types of complications related to the aggressiveness of the lesions. Several therapeutic options were proposed, and the follow-up duration ranged from 5 months to 3 years. Finally, 6 deaths were recorded, but they were not related to Kaposi's disease in 3 cases.

Conclusion: In conclusion, our study found consistent results with what has already been published in the literature, although there were some particularities, such as the high frequency of mucosal and extracutaneous involvement.

ملخص

العنوان: مرض كابوسي: تجربة خدمة أمراض الجلد والأمراض الجنسية في مستشفى ابن سينا - الرباط

المؤلف: زبيدة مهساس

الكلمات الأساسية: مرض كابوزي — فيروس الهربس البشري- ضعف المناعة

مقدمة: داء كابوزي الكلاسيكي هو مرض متعدد البؤر يتميز بتكاثر مزدوج للأوعية الدموية والخلايا مغزلية الشكل. نادرة هي الدراسات التي تصف الجوانب الوبائية والتطورية لمرض كابوزي الكلاسيكي في السكان المغاربة ما حفزنا للقيام بهذا العمل بهدف رسم الملامح الوبائية، السريرية والعلاجية وكذا التطورية من خلال تتبع مجموعة من المرضى.

المواد والطرق :

هذا العمل هو دراسة وصفية استعادية لـ 83 حالة من مرض كابوسي تم تحديدها وتداركها في قسم الأمراض الجلدية بمستشفى ابن سينا بالرباط على مدى 20 عامًا من 2002 إلى 2022. جمعنا البيانات من الملفات الورقية المؤرشفة في مؤسستنا.

النتائج: أظهرت نتائج الدراسة أن من بين 83 مريضًا تم تسجيلهم وعولجوا في قسم أمراض الجلد في مستشفى ابن سينا بالرباط خلال فترة 20 عامًا بدءًا من 2002 إلى 2022 ، كان 4 من الحالات هي من نوع مالادية كابوسية مضاعفات العلاج الدوائي ، وكانت حالة واحدة من نوع مالادية كابوسية مرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية ، في حين كانت 78 حالة (93.97%) من نوع مالادية كابوسية الكلاسيكية. ومن بين الحالات الكلاسيكية ، كان 85% من الحالات للرجال وكان متوسط عمر الإصابة بالمرض هو 69 عامًا مع متوسط تأخير في العلاج بضعة أشهر. لوحظت الإصابة بالأغشية المخاطية في 35.8% من المرضى. وقد لوحظت الإصابة بالأعضاء الداخلية في 33.3% من المرضى. وبالنسبة للمضاعفات ، لوحظت مضاعفات مختلفة مرتبطة بعدوى الليزيونات في 62.54% من المرضى. وتم تقديم العديد من الخيارات العلاجية ، وتراوح مدة المتابعة بين 5 أشهر و 3 سنوات. وأخيرًا ، تم تسجيل 6 وفيات ، لكنها لم تكن مرتبطة بمرض كابوسي في 3 حالات .

الخلاصة: في نهاية هذه الدراسة، تتفق نتائجنا بشكل عام مع الدراسات السابقة مع بعض الخصائص أهمها الإصابات المهمة للأغشية المخاطية والأعضاء الداخلية. ومع ذلك، ينبغي استكمال هذه النتائج بدراسات رجعية ومستقبلية أخرى من أجل فهم أفضل لخصائص مرض كابوزي الكلاسيكي في المغرب

References

- [1] Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68:242.
- [2] Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* 2008 ;59(2):179-206.
- [3] Morand JJ, Lightburn E, Simon F, Patte JH. Update on Kaposi's sarcoma [in French]. *Med Trop (Mars)* 2007;67:123-30.
- [4] F Boué. C Lebbe. Le sarcome de Kaposi. *Bull Cancer*, 2003 ;90 (5):393-398
- [5] Kaposi, M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. Dermatol. Syph.* 4 (1872). Original description of KS.
- [6] Kaposi's multiple hemorrhagic sarcomatosis*. *Sarcomatose múltipla hemorrágica de Kaposi**. Silvio Alencar Marques1. *An Bras Dermatol.* 2005;80(5):549-52.
- [7] Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:371-95
- [8] W, Hymns V. Primary. Kaposi sarcoma of the head and neck. *Ann Intern. Med* 1984; 100:107- 14. 5
- [9] Edicoat M, Newton R. Review of the distribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in Africa in relation to the incidence of Kaposi's sarcoma. *Br J Cancer* 2003;88:1-3
- [10] Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res* 2009;7:634- 8.
- [11] Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012.
- [12] Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus-8, and the oncogenesis of Kaposi's sarcoma. *Nat Rev Cancer* 2010 ; 10 : 707-19

- [13] Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, et al. Phase II trial of Lenalidomide in HIV-infected patients with previously treated Kaposi's sarcoma: results of the ANRS 154 Lenacap trial. *AIDS Res Hum Retrovi- ruses* 2017;33(1):1–10.
- [14] Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. [English translation from *Archiv Für Dermatologie Und Syphilis* 1872; 4:265-273]. *CA Cancer J Clin* 1982; 32:342
- [15] Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi: The man and the sarcoma. In: Gottlieb GJ, Ackerman AB, editors. *Kaposi's sarcoma: A text and atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger;1988.p. 9-22.
- [16] H. Mierzecki. Sarcoma idiopathicum multiplex Kaposi. *Archives for Dermatological Research* 06/1932; 165(3):577-584.
- [17] AIDS in Naples in 1800. 12 cases of Kaposi sarcoma described by Tommaso de Amicis. *Hist Philos Life Sci.* 1994;16(2):275-309
- [18] Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000; 88:500-17
- [19] Weissmann A, and Al. Epidemiological study of classic Kaposi's sarcoma: a retrospective review of 125 cases from Northern Israel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 Mar;14(2):915.
- [20] Dogan M, Dogan L, Ozdemir F, Ozdemir NY, Coskun HS, Arslan UY, et al. Fifty-one Kaposi sarcoma patients. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:629–33.
- [21] Jakob L, Metzler G, Chen KM, Garbe C. Non-AIDS associated Kaposi's sarcoma: Clinical features and treatment outcome. *PLoS One.* 2011;6:e18397.
- [22] 22 .Tiussi RM, Caus AL, Diniz LM, Lucas EA. Kaposi's sarcoma: Clinical and pathological aspects in patients seen at the hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes-Vitória-Espírito Santo-Brazil. *An Bras Dermatol.* 2012;87:220–7.

- [23] I. Zaraa, I.Labbène , N. El Guellali , N.Ben Alaya, M. Mokni , A. Ben Osman . La maladie de Kaposi : Caractéristiques épidémio-cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques à propos de 75 cas.LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 116-121
- [24] X.-J. Wu, X.-M. Pu, X.-J. Kang, Y. Halifu, C.-X. An, D.-Z. Zhang, B. Yakeya, J. Mijit . One hundred and five Kaposi sarcoma patients: a clinical study in Xinjiang, Northwest of China. JEADV 2014, 28, 1545–1552
- [25] Rescigno P, Di Trollo R, Buonerba C, De Fata G, Federico P, Bosso D, et al. Non-AIDS-related Kaposi's sarcoma: A single-institution experience. World J Clin Oncol. 2013;4:52–7.
- [26] Laresche C, Fournier E, Dupond AS, Woronoff AS, Drobacheff-Thiebaut C, Humbert P, et al. Kaposi's sarcoma: A population-based cancer registry descriptive study of 57 consecutive cases diagnosed between 1977 and 2009. Int J Dermatol. 2014;53:e549–54.
- [27] Kamyab K, Ehsani AH, Azizpour A, Mehdizad Z, Aryanian Z, Goodarzi A, et al. Demographic and histopathologic study of Kaposi's sarcoma in a dermatology clinic in the years of 2006 to 2011. Acta Med Iran. 2014;52:381–4.
- [28] Sen F, Tambas M, Ciftci R, Toz B, Kilic L, Bozbey HU, et al. Factors affecting progression-free survival in non-HIV-related Kaposi sarcoma. J Dermatolog Treat. 2016;27:275–7.
- [29] Baykal C, Atci T, Buyukbabani N. The Spectrum of Underlying Causes of Iatrogenic Kaposi's Sarcoma in a Large Series: A Retrospective Study. Indian J Dermatol. 2019 Sep-Oct; 64(5): 392–399.
- [30] Hjalgrim H, Melbye M, Pukkala E, Langmark F, Frisch M, Dictor M, et al. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in the Nordic countries before the AIDS epidemic. Br J Cancer 1996;74: 1499e502.

- [31] Guttman-Yassky E, Bar-Chana M, Yukelson A, Linn S, Friedman-Birnbaum R, Bergman R, et al. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in the Israeli Jewish population between 1960 and 1998. *Br J Cancer* 2003;89:1657e60.
- [32] Kanno T. Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol.*2010 Mar;82(3):400-6
- [33] Cattani P, Cerimele F, Porta D, et al. Age-specific seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect* 2013; 9:274.
- [34] Landau HJ, Poiesz BJ, Dube S, et al. Classic Kaposi's sarcoma associated with human herpesvirus 8 infection in a 13-year-old male: a case report. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2263.
- [35] Kalkan G, Akbay G, Gungor E, Eken A, Ozkaya O, Kutzner H, Eksioglu M. A case of classic Kaposi sarcoma in a 11-year-old male. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:730
- [36] Bieliauskiene G, Zaar O, Kolmodin I, Gillstedt J, Paoli J. Incidence of Kaposi Sarcoma in Sweden is Decreasing. *Acta Derm Venereol* 2020 Oct 28;100(17):adv00305
- [37] Marcoval J, Bonfill-Ort M, Martínez-Molina L, Valentí-Medina F, Pen R, M. O. Servitje. Evolution of Kaposi sarcoma in the past 30 years in a tertiary hospital of the European Mediterranean basin. *Clinical and Experimental Dermatology* 2018
- [38] Bedoudou H, Mellas N. Maladie de Kaposi : Expérience de 10 ans. Service d'oncologie médicale. CHU –Fès 2019
- [39] Kalkan G, Akbay G, Gungor E, Eken A, Ozkaya O, Kutzner H, Eksioglu M. A case of classic Kaposi sarcoma in a 11-year-old male. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:730
- [40] Dorffel J. Histogenesis of multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma of Kaposi. [Review on the subject on 356 cases up to 1932 and 16 cases personally]. *Arch Dermatol Syph* 1932;26:608-34.

- [41] Grossman C. Régulation of the immune system by sexsteroids. *Endocr Rev* 2014; 5:435-55.
- [42] Christeff Net al. Differences in androgens of HIV positive patients with and without Kaposi sarcoma. *J Clin Pathol*; 2005;48:513-8.
- [43] Bruno B., Sorasio R., Barozzi P., Vieira J., Omedè P., Giaretta F., et. al.: Kaposi's sarcoma triggered by endogenous HHV-8 reactivation after non-myeloablative allogeneic haematopoietic transplantation. *Eur J Haematol* 2006; 76: pp. 342-347.
- [44] Dukers NH, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS*,2003,17,pp.1717-1730
- [45] Mamimandjiami A , and al , Epidemiology and Genetic Variability of HHV-8/KSHV among Rural Populations and Kaposi's Sarcoma Patients in Gabon, Central Africa. Review of the Geographical Distribution of HHV-8 K1 Genotypes in Africa. *Viruses* 2021 Jan 25;13(2):175.
- [46] Barozzi P., Bosco R., Vallerini D., Potenza L., Torelli G., Luppi M., et. al.: KSHV/HHV-8 infection of tubular epithelial cells in transplantation kidney. *Transplantation* 2006; 82: pp. 851-852.
- [47] Penn I.: Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996; 28: pp. 876-878.
- [48] Brambilla L, Tournalaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's sarcoma: A Retrospective cohort study in an Italian tertiary care centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:e165–e171.
- [49] Francès C., Marcelin A.G., Legendre C., Chevret S., Dussaix E., Lejeune J., et. al.: The impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *Am J Transplant* 2009; 9: pp. 2580-2586.
- [50] Ariza-Heredia E.J., Razonable R.R.: Human herpes virus 8 in solid organ transplantation. *Transplantation* 2011; 92: pp. 837-844.

- [51] 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: pp. 123-128.
- [52] Brodt H.R., Kamps B.S., Gute P., Knupp B., Staszewski S., Helm E.B.: Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: pp. 1731-1738.
- [53] Bonnet F., Lewden C., May T., Heripret L., Jouglu E., Bevilacqua S., et. al.: Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004; 101: pp. 317-324.
- [54] Zargari O.: Exclusive penile Kaposi's sarcoma: report of an HIV-negative man successfully treated with radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: pp. 318-320.
- [55] Nasti G., Talamini R., Antinori A., Martellotta F., Jacchetti G., Chiodo F., 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: pp. 2876-2882.
- [56] Edmund, Joseph,; Rathore, Bharti,. Kaposi sarcoma. *SYNTHÈSE CLINIQUES*. Publié December 31, 2022.
- [57] Chalya P.L., Mbunda F., Rambau P.F., Jaka H., Masalu N., Mirambo M., et. al.: Kaposi's sarcoma: a 10-year experience with 248 patients at a single tertiary care hospital in Tanzania. *BMC Res Notes* 2015; 8: pp. 440.
- [58] Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. *Am J Epidemiol* 1998;147:217–21

- [59] Martin JN. Epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. In: *Viral and Immunological Malignancies*, PA Volberding and J Palefsky (Ed), BC Decker Inc, Hamilton, Ontario 2016. p.67.
- [60] T S. Uldrick, D Whitby. Update on KSHV-Epidemiology, Kaposi Sarcoma Pathogenesis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett.* 2011; 305(2): 150–162.
- [61] Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 281-92
- [62] Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. Ryan J. Sullivan, Liron Pantanowitz, Corey Casper, Justin Stebbing, and Bruce J. Dezube. *Clin Infect Dis.* 2008 November 1; 47(9): 1209–1215.
- [63] Calvez V, Marcelin AG, Agut H, Dupin N. Pouvoir pathogène et épidémiologie des infections à herpesvirus humain 8. *Ann Biol Clin.* 2001;59:37-45
- [64] Molecular characterization of strains of Human herpesvirus 8 from Japan, Argentina and Kuwait. *J Gen Virol*, 2011, 82 (Pt3), pp. 499-503
- [65] Palich R, Makinson A, Veyri M, Guihot A, Valantin MA, Bréigéon-Ronot S, Poizot-Martin I, Solas C, Grabar S, Martin-Blondel G, Spano JP. Kaposi's Sarcoma in Virally Suppressed People Living with HIV: An Emerging Condition. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 15;13(22):5702.
- [66] BECUWE, Cecile. *Maladie de Kaposi et transplantation d'organe: données clinique et virologique a propos de 21 cas* / Becuwe, C.; Claudy, A. These : Med. : Lyon 1: 2014 ; 25.
- [67] Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(1):82-7.

- [68] Gramolelli S, Schulz TF. The role of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *J Pathol.* 2015 Jan;235(2):368-80.
- [69] Lagunof M. mActivation of cellular metabolism during latent Kaposi's Sarcoma herpesvirus infection. *Curr Opin Virol* 2016 Aug;19:45-9.
- [70] Akula, S. M. ; Ford, P. W. ; Whitman, A. G. ; et al. B-Raf-dependent expression of vascular endothelial growth factor-A in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-infected human B cells. *Blood*, 2005, 105 (11), pp.4516-4522
- [71] Hamden, K. E. ; Withman, A. G. ; Ford, P. W. ; et al. Raf induced vascular endothelial growth factor augments Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. *J Virol*, 2004, 78, pp. 13381-13390
- [72] Massed, R. ; Cesarman, E. ; Smith, D. L. ; et al. Human herpesvirus-8-transformed endothelial cells have functionally activated vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor. *Am J Pathol*, 2002, 160, 23-29.
- [73] Direkze, S. ; Laman, H. Regulation of growth signalling and cell cycle by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genes. *Int J Exp Pathol*, 2004, 85(6), pp. 305-319.
- [74] Montaner, S. ; Sodhi, A. ; Molino, A. ; et al. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer cell*, 2013, 3, pp. 23-36
- [75] Delyon J, and al . Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):448-455.
- [76] Ngalamika O, Kawimbe M, Mukasine MC. Expression of CD40L on CD4+T cells distinguishes active versus inactive HIV-associated Kaposi's Sarcoma. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100361.
- [77] Iftode N, Rădulescu MA, Aramă ȘS, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) – review. *Rom J Intern Med.* 2020 Dec 17;58(4):199-208.

- [78] Volpi, A. ; Sarmati, L. ; Suligoï, B. ; et al. Correlates of human herpes virus-8 and herpes simplex virus type 2 infections in northern Cameroon. *J Med Virol*, 2004, 74, pp. 467-472.
- [79] Yazici S, Zorlu O, Bulbul Baskan E, Balaban Adim S, Aydogan K, Saricaoglu H. Retrospective Analysis of 91 Kaposi's Sarcoma Cases: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Dermatology*. 2018;234(5-6):205-213.
- [80] GIRARD, Celine. Maladie de Kaposi: recherche de cofacteurs viraux associés à HHV-8 / Girard, C. ; Guillot, B. These : Med : Montpellier 1: 2003 ; 14.
- [81] Fang Q, Liu Z, Zhang T. Human leukocyte antigen polymorphisms and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection outcomes: A call for deeper exploration. *J Med Virol*. 2019 Apr;91(4):541-548.
- [82] Weissmann A, and Al. Epidemiological study of classic Kaposi's sarcoma: a retrospective review of 125 cases from Northern Israel. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Mar;14(2):915.
- [83] Simonart T. Role of environmental factors in the pathogenesis of classic and African-endemic Kaposi sarcoma. *Cancer Lett* 2006; 244: 1-7.
- [84] Pelsler C, Dazzi C, Graubard BI, et al. Risk of classic Kaposi sarcoma with residential exposure to volcanic and related soils in Sicily. *Ann Epidemiol* 2009; 19:597.
- [85] Guillot B : maladie de Kaposi. Quoi de neuf en clinique ?objectifs. *Peau* N°35 décembre 2017. Vol 5, 369-371
- [86] Shervin A. Etemad, BS, Anna K. Dewan, MD, MHS. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin* <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.008>
- [87] Degos R : La maladie de Kaposi. *Dermatologie*, Flammarion medecine science – Paris, édition 2014 : chapitre XIX ; p924-934
- [88] Cottoni F, Masala MV, Piras P, et al. Mucosal involvement in classic Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 2003; 148:1273.

- [89] Zeinaty PE, Lebbé C, Delyon J. Endemic Kaposi's Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 31;15(3):872.
- [90] Sedat Çađlý et al. Kaposi Sarcoma of Vocal Cord. *Erciyes Medical Journal*: 2010;32(4):301-304.
- [91] Cottoni F, Masala MV, Piras P, et al. Mucosal involvement in classic Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 2013; 148:1273
- [92] H. Abi Rached, S. Javed, P. Lepesant, L. Mortier. Maladie de Kaposi. *Dermatologie*, 2018-06-01, Volume 20, Numéro 4, Pages 1-12.
- [93] CADRANEL J., KHALIL A.M., MAYAUD C.: Les localisations broncho-pulmonaires du sarcome de Kaposi. *Nouv. Dermatol.* 2016, 15 (suppl): pp. 24.
- [94] Kaposi Sarcoma. In: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone*, Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds), IARC, Lyon, France 2012. p.170.
- [95] Posttransplant Kaposi's sarcoma: report from a single center [Internet]. *PubMed Journals*. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur : <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/15518778/>.
- [96] Wakeham K., Webb E.L., Sebina I., Nalwoga A., Muhangi L., Miley W., et. al.: Risk factors for seropositivity to Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus among children in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: pp. 228-233.
- [97] Ruocco V., Ruocco E., Schwartz R.A., Janniger C.K.: Kaposi sarcoma and quinine: a potentially overlooked triggering factor in millions of Africans. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: pp. 434-436.
- [99] Turlaki A, and al . Clinical, Dermoscopic, Ultrasonographic, and Histopathologic Correlations in Kaposi's Sarcoma Lesions and Their Differential Diagnoses: A Single-Center Prospective Study. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 278

- [100] Ertürk Yılmaz T, Akay BN, Okçu Heper A. Dermoscopic findings of Kaposi sarcoma and dermatopathological correlations .Australas J Dermatol. 2020 Feb;61(1):e46-e53.
- [101] Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. Diagn Pathol 2008; 3:31
- [102] Díaz-Flores L, Gutiérrez R, González-Gómez M, García MDP, Palmas M, Carrasco JL, Madrid JF, Díaz-Flores L Jr. Delimiting CD34+ Stromal Cells/Telocytes Are Resident Mesenchymal Cells That Participate in Neovessel Formation in Skin Kaposi Sarcoma. Int J Mol Sci. 2023 Feb 14;24(4):3793.
- [103] Li S, Bai L, Dong J, Sun R, Lan K. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: Epidemiology and Molecular Biology Adv Exp Med Biol. 2017;1018:91-127.
- [104] B. E. Kassimi, N. Benchemsi, O. Mikou, T. E. Ouazzani, et H. Lakhdar, « Maladie de Kaposi et anticorps anti-herpès virus-8 au Maroc Kaposi's sarcoma and anti-herpes virus 8 antibodies in Morocco », Médecine et maladies infectieuses, p. 3, 2003.
- [105] Brambilla L., Boneschi V., Taglioni M., Ferrucci S.: Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. Eur J Dermatol 2003; 13: pp. 83-86
- [106] Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma Nat Rev Dis Primers. 2019 Jan 31;5(1):9.
- [107] Lebbe C, and al . Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). Eur J Cancer. 2019 Jun;114:117-127.
- [108] Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Cruz J, Sanmartín O, Serra-Guillén C, Llombart B. Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2018 Dec;109(10):878-887.

- [109]** SAIAG P.H., BRUNET H., FORTIER- BEAULIEU M.: nouveautés des traitements locaux dans la maladie de Kaposi . Ann. Dermatol. Venereol. 2015, 122:551-557.

- [110] Htet KZ, Waul MA, Leslie KS. Topical treatments for Kaposi sarcoma: A systematic review. *J Med Case Rep*. 2022 Nov 4;16(1):405.
- [111] Dupin N. Update on oncogenesis and therapy for Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2020 Mar;32(2):122-128.
- [112] Francisco Gil I, Margarida Rato, Ana Monteiro, Joana Parente, Helena Garcia. An Unusual Cause of Papules on the Face. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019 Mar;27(1):40-41.
- [113] Díaz-Ley B, Grillo E, Ríos-Buceta L, et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatol Ther* 2015; 28:40.
- [114] Alcántara-Reifs CM, Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo GM, Vélez García- Nieto A. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical 0.5% timolol gel. *Dermatol Ther* 2016; 29:309.
- [115] Abdelmaksoud A, Filoni A, Giudice G, Vestita M. Classic and HIV-related Kaposi sarcoma treated with 0.1% topical timolol gel. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:153.
- [116] Brambilla L, Tournalaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol* 2006;33:451-6.
- [117] Brambilla L, Miedico A, Ferrucci S, Romanelli A, Brambati M, Vinci M, et al. Combination of vinblastine and bleomycin as first-line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1090-4).
- [118] Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):313-31.
- [119] Brambilla L, Romanelli A, Bellinvia M, et al. Weekly paclitaxel for advanced aggressive Kaposi sarcoma: experienced in 17 cases. *Br J Dermatol* 2008; 158:1339 – 1344.

- [120] Fardet L, Stoebner P-E, Bachelez H, Descamps V, Kerob D, Meunier L, et al. Treatment with taxanes of refractory or life-threatening Kaposi sarcoma not associated with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2006;106:1785-9.)
- [121] Costa da Cunha CS, Lebbe C, Rybojad M, et al. Long-term follow-up of non- HIV Kaposi's sarcoma treated with low-dose recombinant interferon alfa-2b. *Arch Dermatol* 2016; 132:285.
- [122] Tur E, Brenner S, Michalevicz R. Low dose recombinant interferon alfa treatment for classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 2003; 129:1297.
- [123] Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007;215:202-5.
- [124] Delyon J, Bizot A, Battistella M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in & endemic Kaposi sarcoma. *Ann Oncol* 2018; 9:1067 – 1069.
- [125] Galina N, Goodman AM, Cohen PR, et al. Successful treatment of HIV- associated Kaposi sarcoma with immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res* 2018; 6:1129 – 1135.
- [126] Delyon J, Arangalage D, Baroudjian B, Lebbe´ C. Letter to the editor: could immunogenicity of Kaposi sarcoma be more linked to viral antigens than to the tumor mutational burden? *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:1418 – 1419.
- [127] Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-case cancer. A systematic review. *Jama Oncol* 2019; 5:1049 – 1054.
- [128] Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trolio R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first line therapy in the treatment of non visceral classic's Kaposi sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1578 – 1580.
- [129] Denis D, Regnier-Rosencher E, Kramkimel N, et al. First line treatment with paclitaxel for non-HIV related Kaposi sarcoma: experience in ten cases. *Br J Dermatol* 2016; 174:905 – 908.

- [130] Akasbi . Y Kaposi's sarcoma: a review and therapeutic perspectives. Bull Cancer 2022 ; 99 : E92-E99.
- [131] Volkow P, Cesarman-Maus G, Garciadiego-Fossas P, et al. Clonal characteristics, predictors, of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. AIDS Res Ther 2017.
- [132] Hosseinipour MC, Kang M, Krown SE, et al., A5264/AMC-067 REACT-KS 134. Team. As needed vs immediate etoposide chemotherapy in combination with antiretroviral therapy for mild-to-moderate AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: A5264/AMC-067 randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2018; 67:251 – 260.
- [133] Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for KS in renal-transplant recipients. N Eng J Med 2005; 352:1317 – 1323.