

MEMOIRE MS1012021

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité

Option : Dermatologie

Maladie de Kaposi classique

Expérience du service de dermatologie-vénérologie de l'hôpital militaire
d'instruction Mohammed V - RABAT

Présenté par :

Dr. Meryem KHALIDI

Rapporteurs :

Pr Naoufal HJIRA

Pr. Mohammed BOUI

Année 2021

Remerciements

***À Mon Maître le Colonel Major, chef de l'unité de
pédagogie et de recherche de dermatologie à la faculté de
médecine et de pharmacie-Rabat
Professeur Mohammed BOUI***

Je vous dois de la reconnaissance et du respect pour ce que vous m'avez apporté tout au long de mon parcours : vous m'avez inculqué les règles de notre spécialité, mais aussi le sens de la responsabilité, du dévouement, de la rigueur et de la persévérance. Devant votre patience, votre soutien, vos encouragements, je ne peux qu'exprimer admiration et gratitude.

Veillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma haute considération et mon profond respect.

***Mon Maître le Colonel, chef du service de Dermatologie de
l'hôpital militaire Mohammed V –Rabat***

Professeur Naoufal HJIRA

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans mon exercice quotidien. Vos précieux et judicieux conseils m'ont guidé tout au long de mon résidanat et ont été d'une valeur inestimable. Merci d'avoir eu confiance en moi pour le choix de ce travail ainsi que votre encadrement pour l'achever.

***Mon Maître et chef du service de Dermatologie de l'Hôpital
Avicenne de Rabat***

Professeur Karima SENOUCI

Je tiens à vous remercier pour votre bienveillance et votre accompagnement durant ma formation. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Professeur Nadia ISMAILI

Vous m'avez fait profiter de votre confiance, de votre expertise et de votre expérience tout au long de mon résidanat. Vous avez été d'une disponibilité, d'un appui et d'une orientation tels que je ne saurais assez- vous remercier. Soyez assurée de mon estime et de ma profonde reconnaissance.

À mes Maitres et Professeurs de Dermatologie :
Pr Laila BENZEKRI, Pr Meriem MEZIANE, Pr Rachid
FRIKH

Je suis honorée d'avoir pu durant ma formation bénéficier de votre enseignement, de vos conseils précieux, et de vos encouragements.

Je porte une grande considération pour vos qualités humaines et professionnelles.

Avec mon profond respect et mes vifs remerciements.

SOMMAIRE

Introduction	1
I. Introduction.....	2
But de l'étude	4
I. But de l'étude.....	5
Matériel et méthode	6
I. Matériel et méthode.....	7
1. Patients.....	7
2. Exploitation des dossiers.....	8
II. Méthodes statistiques	13
Résultats	14
I. Résultats	15
1. Caractéristiques cliniques des patients.....	15
1.1. Prévalence annuelle	15
1.2. Répartition selon l'âge	17
1.3. Répartition selon le sexe.....	17
1.4. Répartition géographique	18
1.5. Délai de consultation.....	18
1.6. Les antécédents	18
1.7. Présentation clinique	19
1.7.1. L'atteinte cutanée	19
1.7.2. L'atteinte muqueuse	24
1.7.3. Atteinte phanérienne.....	25
1.7.4. Atteinte extra dermatologique clinique.....	25
2. Caractéristiques paracliniques des patients	26
2.1. Etude histologique	26
2.2. Examens paracliniques	26
3. Classification des patients.....	28
4. Caractéristiques du traitement	29
4.1. Abstention thérapeutique	29
4.2. Traitement local.....	29
4.2.1. La radiothérapie locale.....	30
4.2.2. La chirurgie.....	30
4.2.3. La chimiothérapie intra-lésionnelle	30
4.2.4. La cryothérapie	30
4.3. Chimiothérapie systémique	30
5. L'évolution	31
5.1. La durée du suivi.....	31
5.2. Résultats du suivi	32

5.3. Réponse thérapeutique	32
5.4. La survie sans rechute.....	35
5.5. La survie globale	35
Discussion.....	36
I. Discussion	37
1. Historique	37
2. Caractéristiques épidémiologiques	38
2.1. Répartition géographique	39
2.2. L'âge	40
2.3. Le sexe.....	41
3. Spécificités étiopathogéniques	42
3.1. L'Infection HHV-8	42
3.1.1. Classification, structure et génome	42
3.1.2. Réplication virale.....	43
3.1.3. Modes de transmission : [53,54,55,56].....	46
3.1.4. Techniques de détection	46
3.1.5. Rôle du HHV8 dans la genèse de la MK.....	46
3.2. Autres cofacteurs du HHV8	47
4. Etude clinique.....	48
4.1. Les manifestations dermatologiques	48
4.1.1. Manifestations cutanées	48
4.1.2. Les manifestations muqueuses	52
4.2. Les manifestations extra-dermatologiques.....	54
4.2.1. Atteinte ganglionnaire	54
4.2.2. Atteinte digestive.....	54
4.2.3. Atteinte osseuse	55
4.2.4. Atteinte pulmonaire	55
4.2.5. Autres localisations	56
5. Diagnostic positif	57
5.1. La dermoscopie	57
5.2. L'étude histologique.....	58
6. Diagnostic différentiel.....	59
6.1. Clinique	59
6.2. Histologique:	59
7. Classification.....	61
8. Traitements et évolution.....	62
8.1. Buts.....	62
8.2. Moyens	62
8.2.1. L'abstention thérapeutique	62

8.2.2. Traitements locaux	63
8.2.3. Traitements systémiques	66
8.3. Indications UpToDate® 2020	69
Conclusion	71
Liste des figures et tableaux	73
Abréviations	76
Références	77
Résumé	86

Introduction

I. Introduction

La maladie de Kaposi classique (MKC) ou encore appelée sarcome de kaposi méditerranéen, est une maladie proliférative multifocale, d'expression cutanée et viscérale [1], impliquant diverses cellules mésenchymateuses [2] et induite par des facteurs viraux de l'herpès virus humain type 8 (HHV8).[3,4]

Elle a été décrite pour la première fois par le dermatologue hongrois, Moritz Kaposi Kohn en 1872 sous le nom d'« hémangiome ou sarcome pigmenté cutané multiple » [5]. Il s'agissait de la forme européenne classique, sporadique, d'évolution lente, touchant plutôt des hommes âgés de 50 à 70 ans, originaires de l'Europe de l'est et du pourtour méditerranéen, souvent juifs ashkénazes. [6]

Depuis cette description princeps, trois autres formes épidémiologiques de la maladie de kaposi (MK) furent décrites [7] :

- La MK endémique, observée en 1914 au Cameroun par HALLENBERGER [12] : survient en Afrique subsaharienne chez une population plus jeune avec une évolution plus rapide, localement agressive et s'accompagne souvent d'une extension aux ganglions lymphatiques et d'une atteinte viscérale. La maladie est alors assez souvent rapidement mortelle. [8]
- La MK iatrogénique individualisée dans les années 1970, par SIEGEL [9]. Il s'agit d'une MK survenant chez des sujets soumis à des traitements immunosuppresseurs au long cours [10], dans le cadre ou non de transplantation d'organes [11], et là aussi le plus souvent chez des patients d'origine méditerranéenne [7]. L'apparition de la MK iatrogénique soulignait pour la première fois le caractère opportuniste de cette tumeur, qui allait avec l'apparition de l'épidémie de VIH prendre toute sa valeur.

- En effet, dès le début des années 1980, HYMNES rapportait la survenue de MK chez des jeunes homosexuels présentant par ailleurs d'autres infections opportunistes [12]; ainsi venait d'apparaître la quatrième forme épidémiologique de MK, dénommée MK épidémique, et que l'on sait maintenant associée au déficit immunitaire induit par le VIH. Elle se présente sous des formes cutanées extensives avec atteinte ganglionnaire et viscérale et peut conduire rapidement au décès. [13]

La forme classique reste relativement une forme rare et bénigne de la maladie de kaposi [14], depuis sa description initiale, sa place nosologique, sa morphologie clinique et son étiopathogénie ont connu plusieurs modifications.

Si les différentes formes épidémiologiques présentent des caractéristiques cliniques et évolutives spécifiques, certains points sont communs et essentiels pour apprécier la physiopathologie de la maladie de kaposi en général :

- La répartition essentiellement masculine, plus particulièrement dans la MK classique et la MK épidémique.
- Les caractéristiques histologiques sont communes.
- L'association constante au 8ème virus herpes humain (HHV-8 ou KSHV pour kaposi's sarcoma associated herpes virus).

Ce dernier point a transformé le domaine de la recherche dans la MK. En effet, les techniques de détection génomique et les techniques morphologiques ont montré l'existence d'une filiation entre l'infection par HHV8 et le développement ultérieur de la MK, ce qui prouve le lien de causalité entre cet agent viral et la MK [15].

HHV8 possède dans son génome un grand nombre de gènes potentiellement impliqués dans la régulation de la division cellulaire, dans la transformation cellulaire et également dans l'angiogenèse ouvrant la voie à de nouvelles thérapeutiques [16].

Toutefois, les moyens thérapeutiques utilisés jusqu'à maintenant, sont fonction de la forme clinique et du caractère évolutif agressif ou non de la MK [17].

But de l'étude

I. But de l'étude

La MKC est une affection rare, dont l'incidence et la prévalence sont encore mal établies dans le monde, ceci peut être dû en premier à la distribution géographique restreinte de cette pathologie.

C'est une maladie qui touche surtout les habitants de l'Europe de l'est, l'Europe centrale et les pays de la région méditerranéenne.

Le Maroc est un pays du pourtour méditerranéen où la MK dans sa forme classique est relativement commune, et de loin la plus fréquente [18].

Notre étude a pour objectif primaire d'évaluer l'expérience du service de dermatologie-vénérologie de l'HMIMV-Rabat en matière de la MKC afin d'en tirer des conclusions concernant les principales caractéristiques épidémiologiques, étiopathogéniques, cliniques et évolutives de la maladie de kaposi classique dans la population marocaine en général.

Nos objectifs secondaires sont de :

- Rapporter les différentes stratégies thérapeutiques adoptées et la réponse à ces thérapeutiques.
- Discuter à la lumière de la littérature les nouvelles données épidémiologiques, physiopathologiques, étiologiques et thérapeutiques concernant cette affection.
- Profiter de cette expérience pour une meilleure gestion des patients atteints de MKC

Matériel et méthode

I. Matériel et méthode

1. Patients

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, descriptive portant sur tous les cas de MK colligés au service de Dermatologie et vénérologie de l'hôpital militaire Mohammed V d'instruction de Rabat, sur une période de 10 ans allant de janvier 2010 à Décembre 2019.

Malheureusement nous n'avons pas pu continuer cette étude pendant l'année 2020 au vue de la crise sanitaire liée à l'apparition du nouveau Coronavirus – Covid19 et la transformation de notre service en unité de soins spécifiques à cette pandémie.

Nous avons retenu comme critères d'inclusion : un tableau clinique comportant des lésions cadrant avec une MK, une biopsie cutanée compatible avec le diagnostic et des examens complémentaires permettant de classer la maladie dans la forme épidémiologique classique (HIV négative) et d'évaluer son extension. Cependant, on a exclu tous les cas ne répondant pas à ces critères.

Pour chaque patient nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques ainsi que les modalités thérapeutiques et évolutives.

La classification clinique de KREIGEL (la plus utilisée pour la MKC) a été adoptée. Elle comporte 4 stades cliniques (I à IV) en fonction du type des lésions, le siège localisé ou diffus, le caractère agressif ou non et l'évolution.

Les données histologiques ont été classées en trois stades :

- Le stade I est caractérisé par une prolifération vasculaire du derme réticulaire parfois seulement dans sa partie supérieure.
- Le stade II correspond généralement à une prolifération vasculaire diffuse associée à une cellularité importante occupant tout le derme et parfois même une partie de l'hypoderme.
- Le stade III est caractérisé par une prolifération importante de cellules fusiformes organisées en faisceaux tourbillonnants ou en amas (nodules).

2. Exploitation des dossiers

Faite selon la fiche d'exploitation suivante :

Fiche d'exploitation de la maladie de Kaposi classique:

Service de Dermato-Vénérologie HMIMV

1. N°observation.....

2. Identité.....

3. Sexe..... 4. Age 5. Origine

6. Age de début..... 7. Age de prise en charge.....

8. 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 :.....

9. 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

10. 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

11. Examens complémentaires

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

◆ Radiologiques :

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

12. Conclusion clinique (stade KRIEGEL) :

13. Traitement :

- ✓ Abstention thérapeutique :
- ✓ Local :
 - Exérèse chirurgicale
 - Cryothérapie
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie intralésionnelle
- ✓ Général :
 - Monochimiothérapie
 - Polychimiothérapie
 - Immunothérapie

14. Suivi :

- ✓ Durée du suivi :
- ✓ Evolution :

		3mois	6mois	1an
Clinique	Etat 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
 - Etat stationnaire
 - Aggravation

15.Apparition de : Diabète Lymphome Autres pathologies

16.Perte de vue :

17.Décès :

II. Méthodes statistiques

Les données recueillies étaient saisies sur un fichier Microsoft Office Excel®.

L'analyse statistique a consisté en une description de notre série par la détermination des moyennes et des proportions de différents paramètres.

Résultats

I. Résultats

Dans cette étude rétrospective, nous avons pu recueillir 27 observations de maladie de kaposi classique dont la plus ancienne remonte à janvier 2010 et la plus récente à Novembre 2019.

Pour l'ensemble des patients recrutés nous avons décrit les caractéristiques démographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives

1. Caractéristiques cliniques des patients

1.1. Prévalence annuelle

Le tableau 1 représente le nombre de nouveaux cas de MKC recrutés chaque année par rapport au nombre de malades hospitalisés ayant une tumeur cutanée, qu'elle soit maligne ou bénigne, et au nombre total des hospitalisés toutes pathologies dermatologiques confondues.

Tableau 1 : prévalence de la MKC par rapport aux tumeurs et autres pathologies dermatologiques

Années	Nouveaux cas toute pathologie confondue	Tumeurs cutanées	MK	MKC
2010	290	15	1	1
2011	274	13	1	1
2012	313	18	2	1
2013	287	19	2	2
2014	362	21	2	2
2015	394	22	3	3
2016	388	22	3	3
2017	353	24	4	4
2018	345	25	5	5
2019	322	33	6	5

En 2012 et 2019, deux patients avaient une sérologie HIV positive, ils ont été exclu de l'étude.

Cette maladie est particulièrement rare et représente 1% des nouveaux Cas hospitalisés et seulement 14% des tumeurs cutanées hospitalisés au service chaque année.

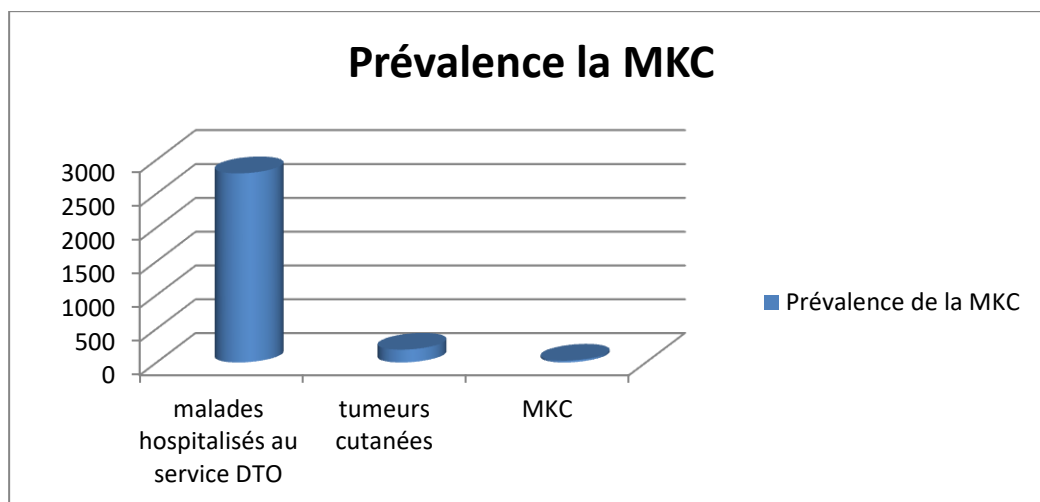


Figure 1: Taux de la MKC comparé à celui des hospitalisations et des tumeurs cutanées

La prévalence annuelle des patients hospitalisés pour MKC a connu une augmentation puis une stabilisation depuis 2013. Le pic de prévalence a été observé en 2018-2019.

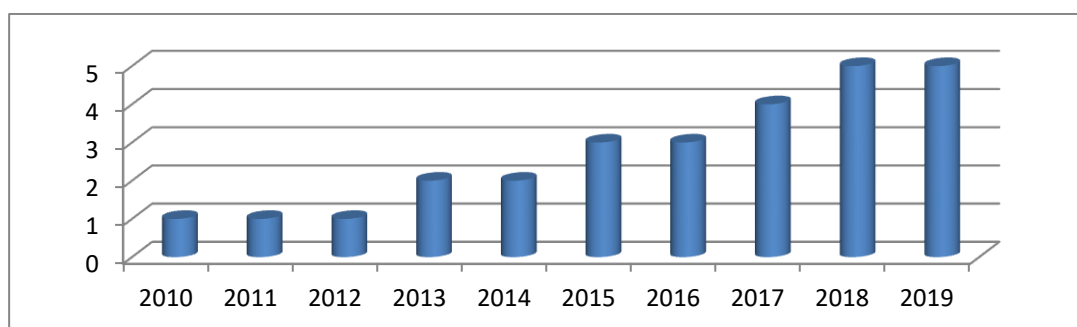


Figure 2: Prévalence annuelle de la MKC au service de dermatologie

1.2. Répartition selon l'âge

Les patients à l'admission avaient un âge médian de 66,4 ans avec des extrêmes allant de 40 à 92 ans.

La répartition selon les tranches d'âge est la suivante :

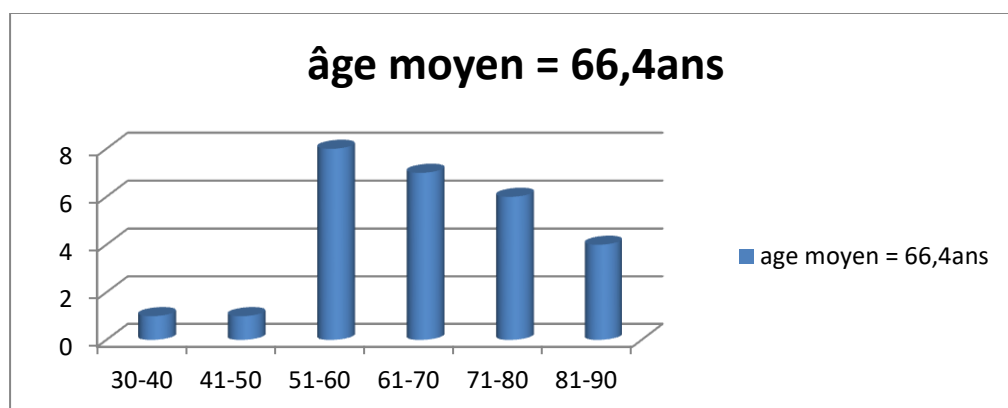


Figure 3: nombre de patients par tranche d'âge

77% des patients avaient à la consultation un âge entre 50 et 80 ans

1.3. Répartition selon le sexe

Notre série est caractérisée par une prédominance masculine :25 hommes (92,6 %) pour 2 femmes (7,4 %), soit un sexe ratio de 12,5.

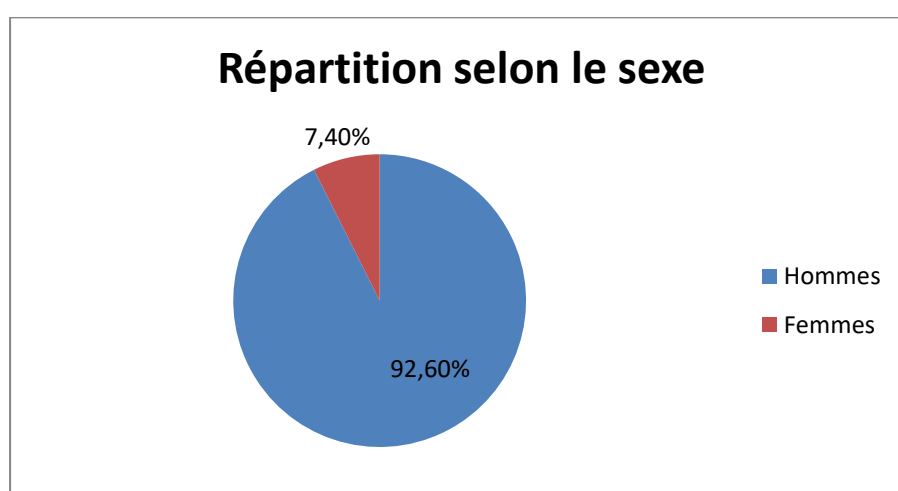


Figure 4: répartition des patients selon le sexe

1.4. Répartition géographique

La répartition géographique était généralement homogène entre les différentes régions du Maroc.

Un nombre plus important à la ville de Rabat suivi de la ville de Salé a été remarqué mais qui peut être expliqué par la proximité géographique du centre hospitalier à ces patients.

1.5. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premières lésions cutanées et la consultation était généralement long avec un délai médian de 40 mois et des extrêmes allant de 3 mois à 15ans.

1.6. Les antécédents

Dans les antécédents personnels, on a noté que :

- 8 patients étaient diabétiques (29%).
- 10 avaient la notion de rapports sexuels non protégés (37%).
- 7 cas de tabagisme chronique (25%).
- 2 cas d'exposition à des plantes traditionnelles (7,4%)
- 2 patients étaient suivis pour rhumatisme inflammatoire chronique (7,4%)
- 1 cas associé à une pathologie infectieuse : une tuberculose pulmonaire (3,7%)
- 5 patients avaient une hypertension artérielle (18,5%) et 4 une cardiopathie associée (14,8%).
- Nous n'avons pas trouvé de cas familiaux de maladie de kaposi.

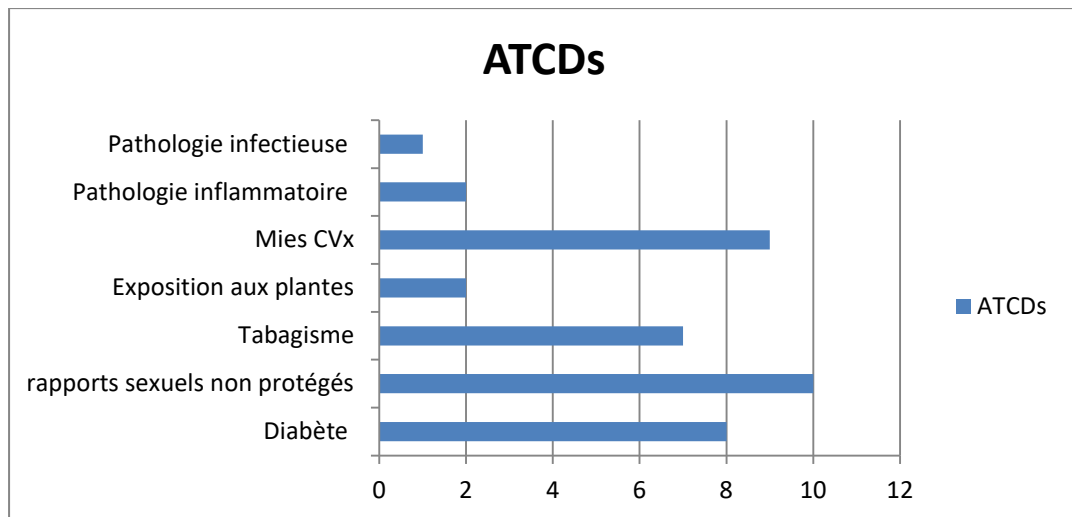


Figure 5: Antécédents des patients atteints de MKC

1.7. Présentation clinique

1.7.1. L'atteinte cutanée

a) Signes fonctionnels :

Ils sont représentés surtout par la douleur et le prurit

- La douleur chez : 9 patients (33,3%).
- Le prurit a été retrouvé chez : 5 patients (18,5%).

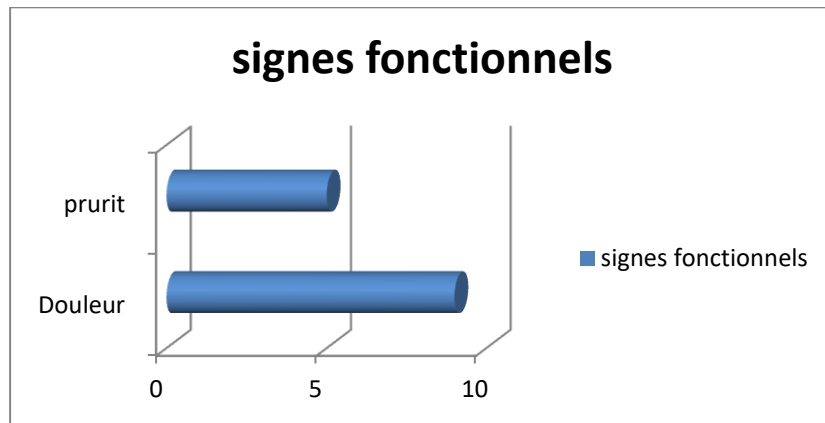


Figure 6: signes fonctionnels associés à la MKC

Tous les patients étaient en bon état général à l'admission

b) Aspect des lésions :

Plusieurs types de lésions ont été rencontrés :

- papulo-nodules.
- plaques érythémato-angiomateuses.
- macules érythémato-angiomateuses. érosives.
- lésions bulleuses
- lésions ulcéreuses/bourgeonnantes.
- lésions kératosiques
- troubles pigmentaires.
- œdème localisé.

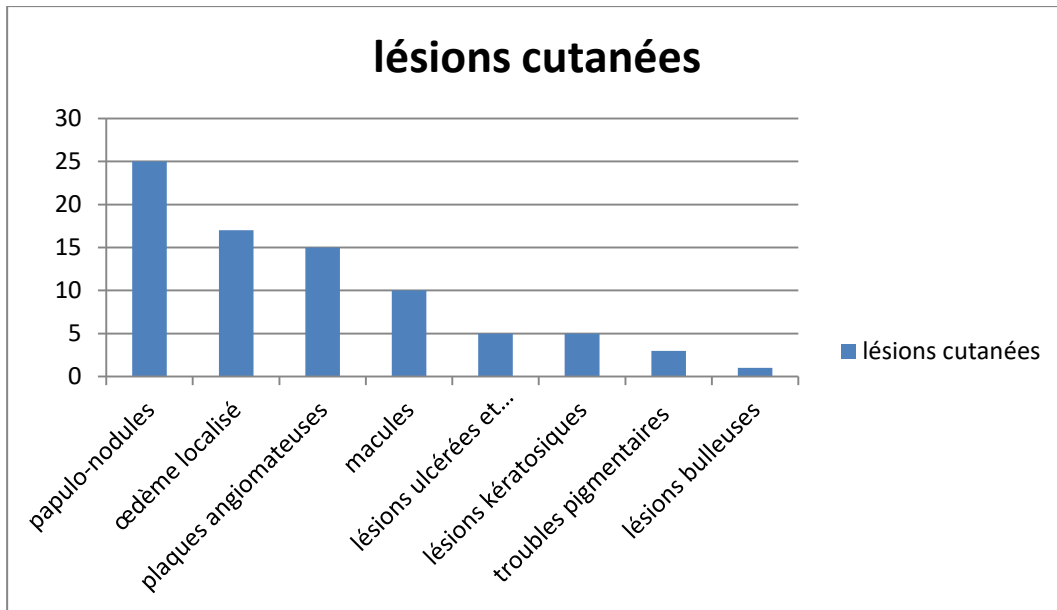


Figure 7: manifestations cutanées de la MKC

L'aspect le plus souvent retrouvé était papulo-nodulaire chez 17 patients (62,9%), les plaques angiomeuses chez 15 patients (55,5%), les macules ont été observées chez 10 cas (37%), les lésions kératosiques dans 5 cas (18,5%), les lésions ulcéreuses dans 5 cas (18,5%) et les troubles pigmentaires que dans 3 cas (11,1%).

Les nodules étaient associés aux plaques chez 11 patients (40,7%). Trois patients ont présenté des lésions bulleuses et érosives (14,2%). Le lymphœdème, par ailleurs, a été retrouvé chez 17 patients (62,6%)

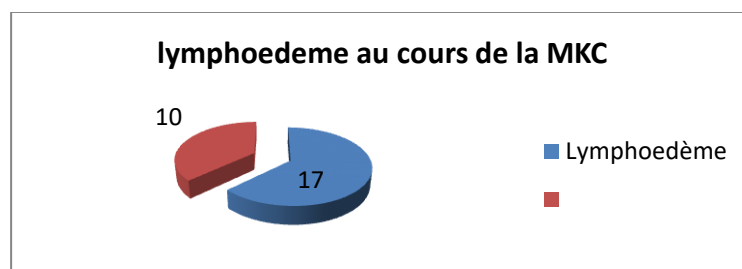


Figure 8: présence du lymphœdème chez nos patients

c) Distribution des lésions

Les lésions cutanées prédominaient surtout au niveau des membres inférieurs chez 23 patients (85%) avec une atteinte plantaire dans 10 cas (37%), une atteinte des membres supérieurs a été notée chez 14 patients (51,8%), avec atteinte simultanée des deux membres chez 11 patients (40,7%).

Les autres parties du corps étaient moins concernées : l'atteinte du tronc dans 4 cas (14,8%) et de la tête dans 5 cas(18,5%)

Par ailleurs, l'atteinte était disséminée à tout le corps Chez 3 patients (11%)

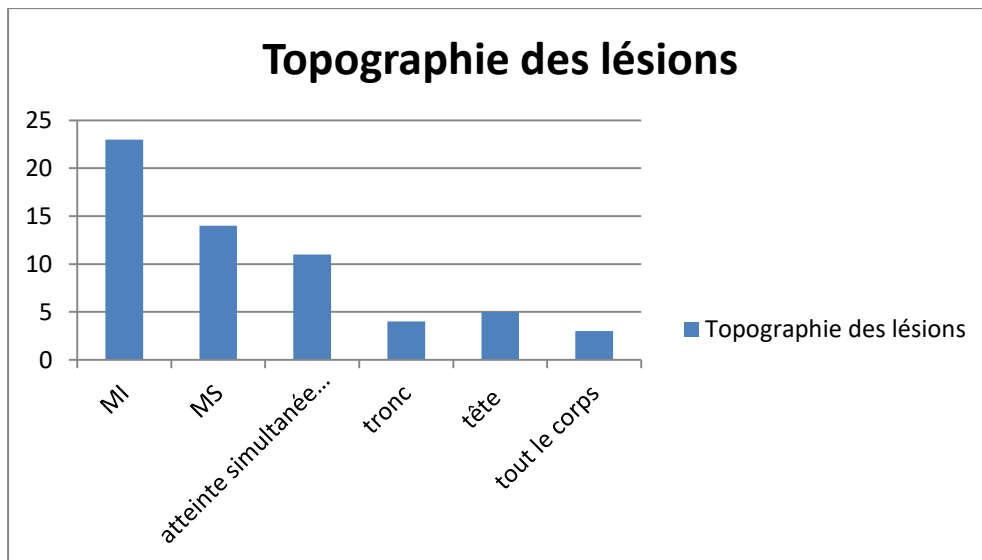


Figure 9: Topographie des lésions cutanées

d) Evolution

L'évolution était lente chez la majorité des patients : 25 patients (92,5%) et rapide chez 2 patients (7,4%) 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.

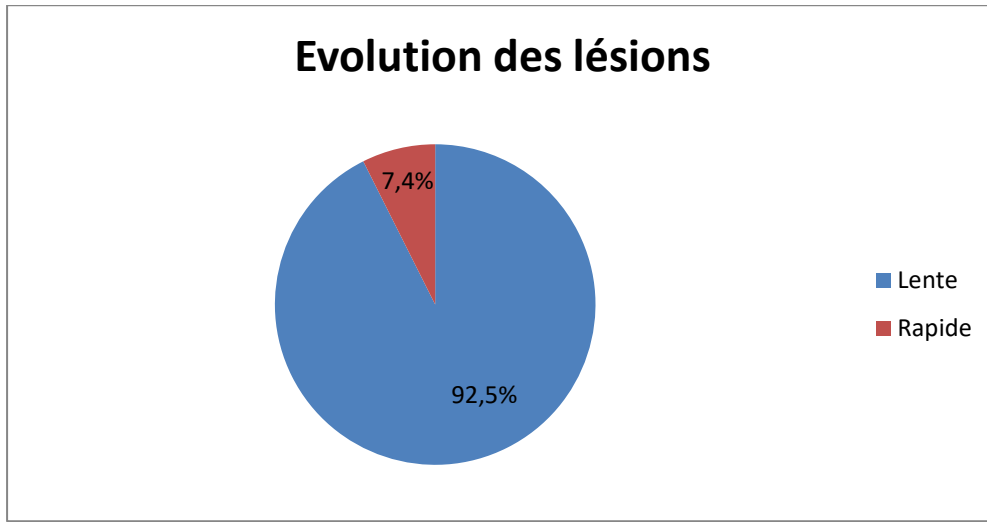


Figure 10: évolution de la MKC

e) Modes évolutifs des lésions :

On a distingué 4 modes d'évolution :

- Non agressive : 19 patients (70,3%)
- localement agressive : 6 patients (22,2%)
- Dissémination : 2 cas (7,4%)

f) Complications

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

- L'ulcération : 5 patients (18,5%)
- Le bourgeonnement : 6 patients. (22,2%)
- La surinfection : 4 patients. (14,8%)

- L'hémorragie post-traumatique : 8 patients.(29,6%)
- L'impotence fonctionnelle : 4 patients.(14,8%)

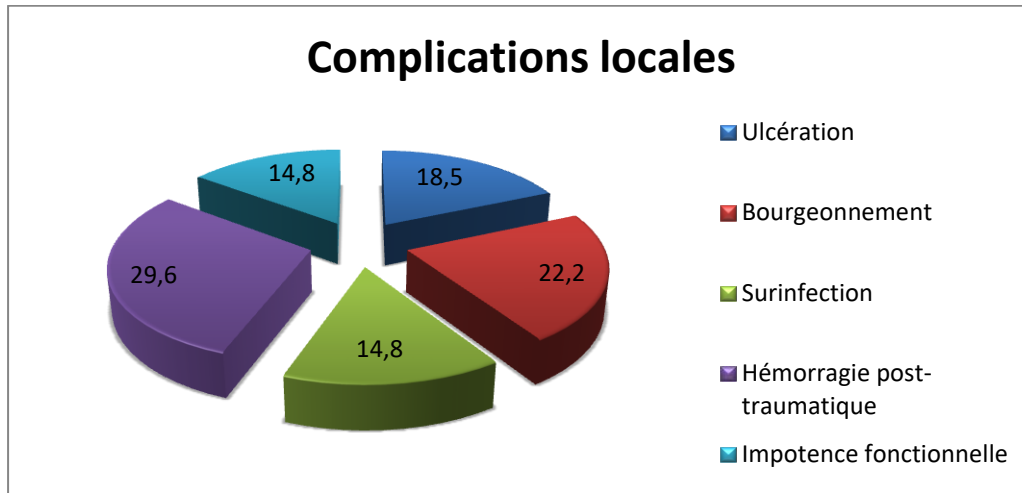


Figure 11: complications au cours de la MKC

1.7.2. L'atteinte muqueuse

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

- Buccale : chez 5 patients (18,5%).
- Génitale : chez 2 patients (7,4%)
- Aucune localisation oculaire ni anale n'a été signalée.

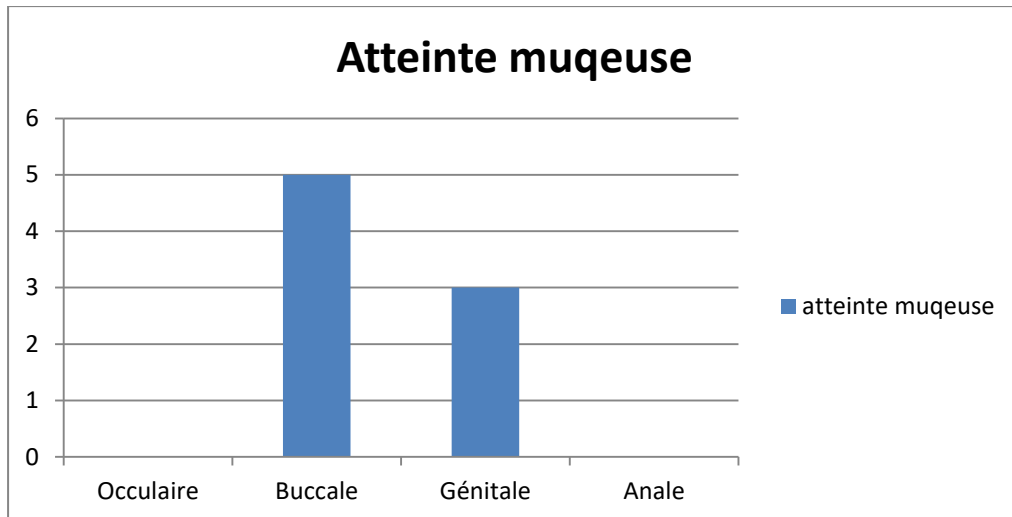


Figure 12: atteinte des différentes muqueuses au cours de la MKC

1.7.3. Atteinte phanérienne

4 patients présentaient des nodules au niveau du cuir chevelu.

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

1.7.4. Atteinte extra dermatologique clinique

L'examen clinique a révélé une localisation ganglionnaire de la MKC chez 4 patients, une toux chronique évocatrice d'une atteinte pleuro-pulmonaire chez 1 patient et une douleur osseuse exquise chez 1 autre patient, confirmées par la suite 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.

2. Caractéristiques paracliniques des patients

2.1. Etude histologique

Dans tous les cas, l'examen anatomopathologique a montré une MK avec la triple composante histologique classique : prolifération vasculaire, cellulaire fusiforme, et suffusions hémorragiques +/- infiltrat inflammatoire, avec un :

- ✓ Stade III : chez 20 cas (74%)
- ✓ Stade II : chez 7 cas (26%)

Les atypies cellulaires étaient présentes dans 20 cas, modérées et même très importantes.

Les mitoses retrouvées dans 14 cas.

Il n'y avait pas de corrélation entre l'importance des mitoses et des atypies et l'agressivité clinique de la maladie : 80% des patients ayant une maladie non agressive avaient des atypies cellulaires.

L'IHC réalisée dans 9 cas, était fortement positive au CD34 avec réactivité focale au CD31 dans 4 cas.

La détection de L'HHV8 par PCR sur fragment biopsique a été réalisée chez tous les patients, Elle était positive chez tous les patients.

2.2. Examens paracliniques

- La Sérologie HHV8 a été réalisée chez 8 patients : Elle était positive.
- La sérologie syphilitique : négative chez tous les patients.
- La sérologie hépatique C : positive chez 1 patient.
- Les hémocults* réalisés chez tous les patients n'étaient positives que dans 2 cas.
- L'hémogramme a révélé une anémie chez 5 patients : hypochrome microcytaire chez 2 patients ayant des lésions ulcérées et suintantes. Le taux des lymphocytes était normal chez tous les patients.
- La Radiographie pulmonaire a été réalisée chez tous les malades : elle a montré des images suspectes de localisation pulmonaire à type de nodules parenchymateux chez 2 patients.

- La fibroscopie bronchique avec biopsie a été réalisée chez 2 patients, elle a révélé une localisation bronchique.
- La radiographie osseuse standard a objectivé une atteinte osseuse chez 7 patients
- 18 malades ont bénéficié d'une échographie abdominale : une localisation hépatique a été suspectée chez 2 patients.
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne réalisée chez tous les patients a révélé des localisations secondaires dans 8 cas (pulmonaire, ganglionnaire, hépatique, surrénalienne, splénique ou musculaire).
- La FOGD avec biopsie a été réalisé chez 25 patients : elle a révélé chez 2 patients des lésions de kaposi gastroduodénales confirmées par examen anatomopathologique des biopsies.
- La colonoscopie a été réalisée chez 2 patients ayant des hémocults* positifs, elle a objectivé une atteinte colique associée.

❖ Résultats :

L'atteinte extra dermatologique a été retrouvée chez 9 malades d'emblée au moment du diagnostic de la maladie :

L'étude anatomopathologique était réalisée seulement sur biopsies digestives lors de la FOGD et la colonoscopie ou bronchiques au cours des fibroscopies bronchiques.

- La localisation ganglionnaire périphérique et profonde : dans 2 cas retenue sur des données de l'échographie ganglionnaire et la TDM.
- Gastro-intestinale : 2 patients
- Hépatique : chez 2 patients sur des images échographiques et scannographiques en faveur de formations tissulaires.
- Pulmonaire : chez 2 patients selon les données radiologiques et fibroscopiques
- Osseuse : chez 7 patients à type d'image d'ostéolyse
- Musculaire : chez 1 patient



- Surrénalienne : chez 1 patient
- Splénique : 1 patient devant des images scannographiques à caractère nodulaire et tissulaire.

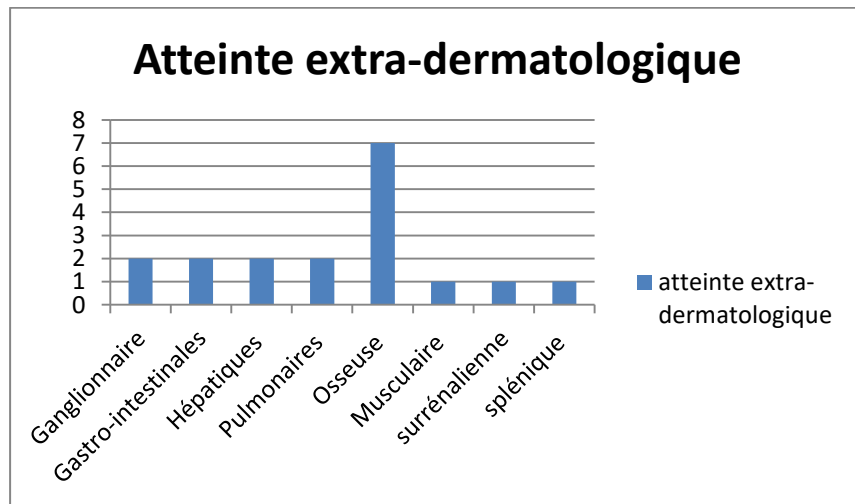


Figure 13: Atteintes extra-cutanées au cours de la MKC

3. Classification des patients

- ❖ Stade I :17 patients (62,9%)
- ❖ Stade II: 4 patients (14,8%)
- ❖ Stade III :1 patient (3,7%)
- ❖ Stade IV: 5 patients(18,5%)

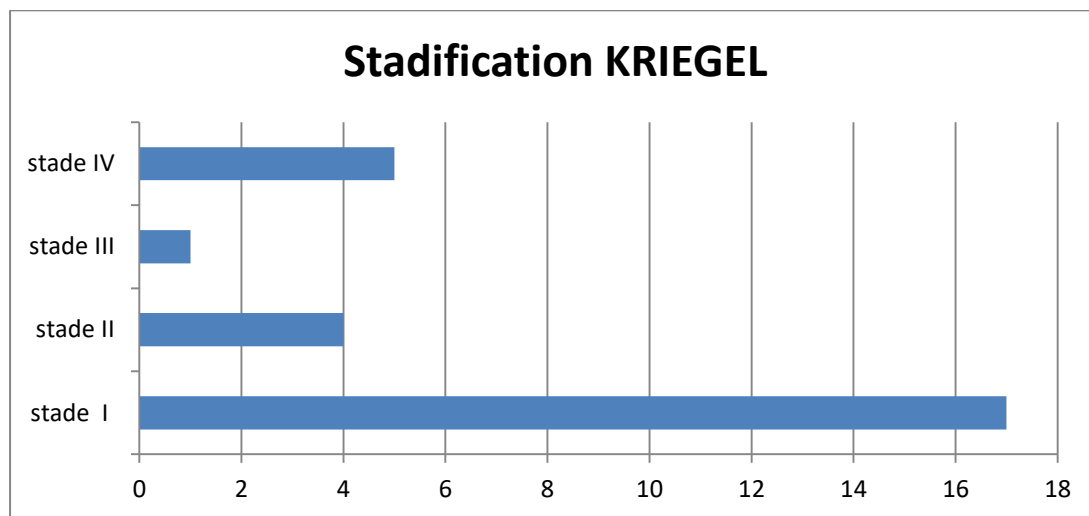


Figure 14: Stadification KRIEGEL des patients ayant MKC

4. Caractéristiques du traitement

Différentes stratégies thérapeutiques ont été suivies, guidées par :

- Le stade de la maladie.
- Le comportement et la rapidité de l'évolution.
- La localisation des lésions.

4.1. Abstention thérapeutique

Préconisée chez 11 patients ayant un stade I de la maladie avec une atteinte localisée et bien tolérée.

4.2. Traitement local

Il a été administré chez 11 patients en première intention ou en complément thérapeutique selon les modalités suivantes:

- Radiothérapie (2 patients)
- Chirurgie (1 patient)
- Cryothérapie (8 patients)
- Chimiothérapie intralésionnelle par BLEOMYCINE. (2 patients)

4.2.1. La radiothérapie locale

Elle a été utilisée chez deux patients stade II avec une gêne fonctionnelle importante grâce à un appareil de télécobalthérapie. La dose administrée était de 20 à 45 Gy. Le taux de réponse était de 50% et 100% mais au dépens d'effets secondaires : œdème important, douleur et une sclérose cutanée.

4.2.2. La chirurgie

Il y'a eu une aggravation clinique après une séance de radiothérapie chez une patiente qui présentait des lésions ulcéro-bourgeonnantes du pied avec lymphœdème et atteinte plantaire, sa mise ultérieure sous 6 cures de chimiothérapie systémique a permis une amélioration complète.

Une exérèse chirurgicale a été réalisée chez 1 patient qui présentait un nodule ulcéré douloureux de la jambe avec récurrence après 8 mois d'évolution.

4.2.3. La chimiothérapie intra-lésionnelle

A été administrée en 4 séances à intervalle de 15 jours chez deux patients, à base de BLEOMYCINE, pour des lésions papulo-nodulaires plantaires gênantes à la marche. L'évolution a été marquée par l'affaissement des lésions.

4.2.4. La cryothérapie

A été utilisée en 1^{ère} intention chez 5 patients et en complément thérapeutique chez 3 patients, avec des résultats satisfaisants.

4.3. Chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique a été administrée chez 07 patients d'emblée ou après échec thérapeutique :

** Une **monochimiothérapie** chez 6 patients :

❖ À base de BLEOMYCINE intramusculaire : D'emblée chez un patient stade III et en complément thérapeutique chez 4 patients de stade II dont deux étaient en échec thérapeutique après radiothérapie et 1 après cryothérapie et une récurrence après chirurgie.

❖ A base de PACLITAXEL seul a été administré chez 1 patient.

Une **polychimiothérapie chez 4 patients :

❖ ABV (Adriablastine-bléomycine-vinblastine) : indiquée chez 3 patients ayant un stade IV de la MKC.

❖ BLEOMYCINE + DOXORUBICINE : 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	5	6	complète	1 patient		
			stabilisation	4 patients		
PACLITAXEL	1	4	Réponse complete		Amélioration	
ABV	3	7	Réponse complete		Stabilisation	
BLEO + DOXO	1	10	Réponse partielle majeure		Stabilisation	Toxicité hématologique

5. L'évolution

5.1. La durée du suivi

Les modalités du suivi ont été très variables en rapport avec le stade initial de la maladie, le mode évolutif et les thérapeutiques administrées.

La durée du suivi était généralement courte vue la non observance des patients qui peut être due au caractère indolent surtout pour les stades mineurs de la maladie. Elle variait entre 5 mois et 8 ans avec une médiane de 36 mois.

5.2. Résultats du suivi

- 17 patients sont encore suivis dans notre formation, 2 sont en cours de traitement.
- 5 patients étaient contactés par téléphone : ont abandonné le suivi après l'amélioration clinique, tout en gardant des lésions non gênantes.
- 3 patients étaient perdus de vue et n'ont pas pu être contactés car leurs numéros téléphoniques ne répondaient pas.
- Deux patients sont décédés après l'âge de 80 ans sans causalité avec la MKC selon leurs familles.

=> 63% des patients sont suivis, 18,5% stables ont abandonné le suivi, 11% sont perdus de vue et 0% de décès lié directement à la MKC.

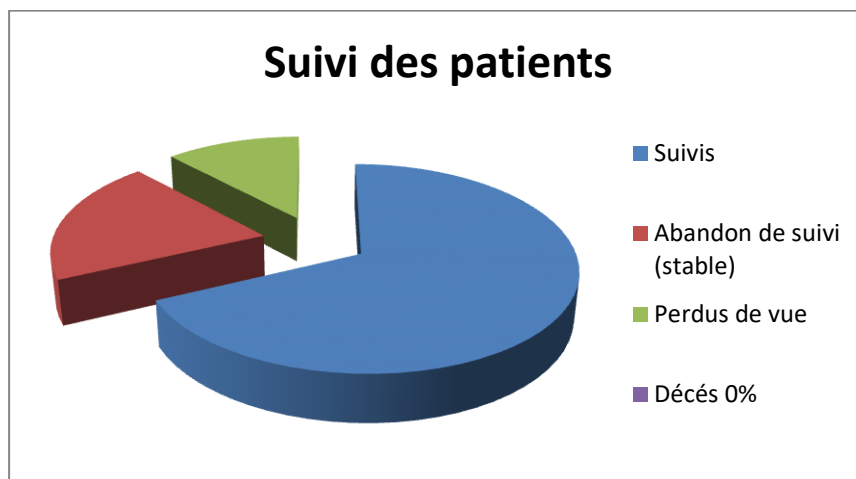


Figure 15: le suivi des patients après diagnostic de traitement de la MKC

5.3. Réponse thérapeutique

- Stabilisation : 17 patients
- Progression sous traitement : 5 patients
- Rémission complète : 3 patients
- Rémission partielle majeure : 1 patient
- Récidive : 1 patient
- Statut inconnu : 3 patients

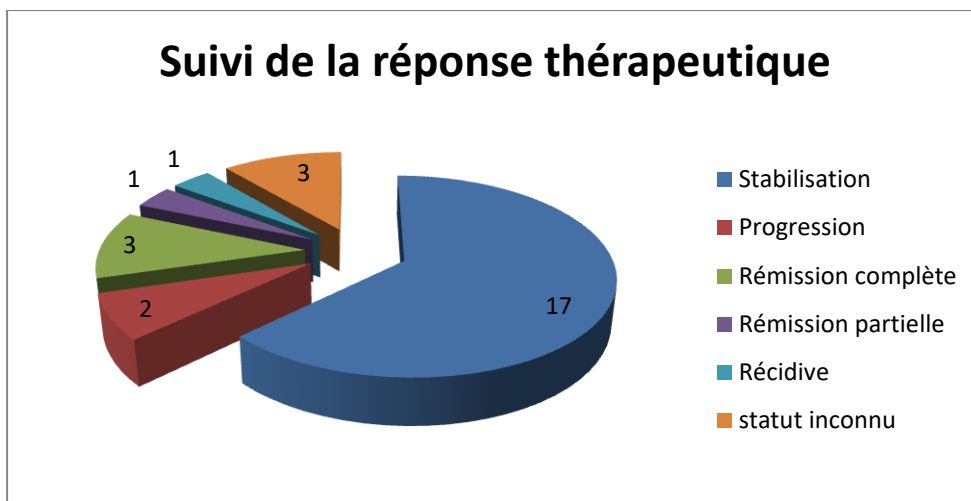


Figure 16: Résultats du suivi thérapeutique des patients au cours de la MKC

Au cours de cette étude, on a noté 70,8% de maladie stable, 12,5% de rémission complète, 8,3% de maladie progressive, 4,1% de rémission partielle et 4,1% de récurrence.

L'évolution et la réponse thérapeutique dépendait étroitement du retentissement de la maladie, son stade clinique et la modalité thérapeutique suivie.

Synthèse :

- 17 patients avaient un stade I :
 - On a préconisé une abstention thérapeutique chez 11 patients et on a noté une stabilisation des lésions chez 8 et une progression chez 3 patients qui ont bénéficié de quelques séances de cryothérapie pour des lésions papulo-nodulaires
 - 4 autres avaient bénéficié d'un traitement local par cryothérapie d'emblée.
 - 2 patients ont reçu une infiltration intralésionnelle de Bléomycine pour des lésions plantaires invalidantes.
- 4 patients avaient un stade II :
 - 1 patient avait reçu un traitement local par cryothérapie mais ses lésions ont progressé et a été mis sous cure de Bléomycine.
 - 1 patient a bénéficié d'un traitement chirurgical : stabilisation pendant 08 mois puis a présenté une récurrence
 - La Radiothérapie a été préconisée chez 2 patients, l'évolution localement progressive et les effets indésirables locaux nous ont poussé à mettre les patients sous bléomycine en Intramusculaire (6cures)
- 1 patient avait un stade III : il a été traité par cure systémique de Bléomycine avec une réponse complète puis il a été perdu de vue
- 5 patients avaient un stade IV :
 - 3 ont reçu l'ABV : 2 cas de réponse complète et 1 cas perdu de vue
 - 1 patient a reçu 4 cures de PACLITAXEL avec une réponse complète puis il a été perdu de vue
 - 1 patient a reçu un traitement à base d'ADRIAMYCINE + BLEOMYCINE avec une réponse partielle majeure.

5.4. La survie sans rechute

A cause de la médiane faible de suivi et le nombre important des perdus de vue, les survies sans rechute n'ont pu être calculé qu'à 1 an de moyenne, avec des résultats fiables.

Le taux de rechute est estimé à 2 %.

5.5. La survie globale

On a noté 2 cas de décès chez des patients qui avaient abandonné le suivi pour des raisons non liées directement à la MKC.

La maladie de kaposi classique ne semble pas influencer la survie globale des patients, vue son caractère indolent dans la plupart des cas et son évolution assez lente.

Discussion

I. Discussion

1. Historique

La MK classique est connue depuis 1872 après sa description comme « idiopathisches multiples pigmentasarkom der Haut » par Moritz Kaposi (1837- 1902) [5], membre de la faculté de dermatologie à l'université de Vienne.

Kaposi a observé une maladie qui se limitait aux membres inférieurs, évoluant de façon indolente et atteignant principalement des hommes âgés de souche méditerranéenne ou juive originaire d'Europe de l'est. [5,19]



Figure 17: Moritz Kohn

Toutefois, des cas de sarcome cutané métastatique ont été signalés plutôt en 1869 par Helmut Kobner [20].

A partir des cinq cas décrit initialement, Kaposi a obtenu du matériel pour les études anatomopathologiques qu'il a partagé et discuté avec Rudolf Virchow (1821-1902) [6].

Dans cette publication pionnière, Kaposi a reproduit des images cliniques et histopathologiques qui ont apparu uniquement dans l'« Atlas der Hautkrankheiten » édité par Hebra en 1876 [6].

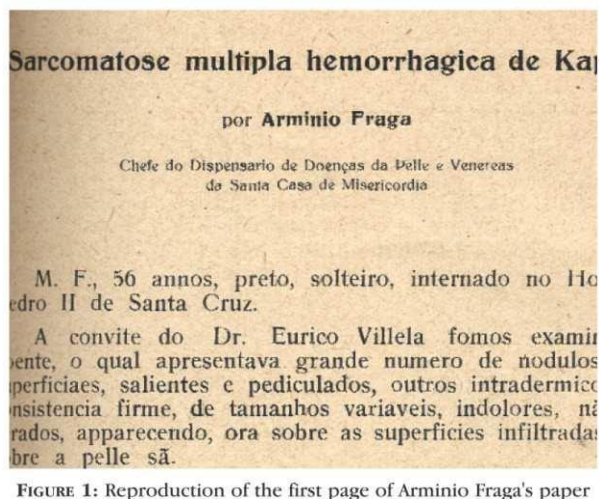


Figure 18: l'une des premières publications à propos de la MK. [6]

En 1894, dans une nouvelle publication, Kaposi utilise le nom de « sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum », soit « sarcome idiopathique multiple hémorragique » en sorte d'éviter toute confusion avec le mélanome [21].

En 1895, Koebner a proposé le nom de sarcome de kaposi [6].

Une décennie plus tard, Tommaso De Amicis de l'université de Naples en Italie, publia sous forme de monographie, une analyse détaillée de 12 patients atteints de sarcome de kaposi [22].

A la fin du 19^{ème} siècle et dans la première décennie du 20^{ème} siècle, plusieurs observations se succèdent, ce qui suggérait que cette maladie est plus fréquente chez les patients d'origine juive, méditerranéenne et de l'Europe de l'est. Alors qu'elle est particulièrement rare chez les enfants et les adolescents. [23].

2. Caractéristiques épidémiologiques

Plus de 8000 cas de maladie de kaposi classique (MKC), morphologiquement caractérisée, ont été signalés dans la littérature jusqu'à

2018 en Europe, les pays de la méditerranée et dans l'Amérique, basés sur les registres de population de cancers et sur les séries de cas. [24]

Puisque la MKC progresse lentement, il est souvent difficile d'établir avec précision, la période exacte du début et, par conséquent, il est également difficile de distinguer les taux d'incidence et de prévalence de façon fiable.

Un autre problème majeur est représenté par le fait que les rapports des registres de population de cancer fournissent souvent des renseignements en ce qui concerne le nombre de cas et l'incidence combinés de tous les types de la MK.

La situation géographique, l'origine ethnique, l'âge, le sexe et le délai diagnostique influencent fortement l'incidence de la MKC. [14,25]

Ces variables ont sans aucun doute une importance étiologique et étiopathogénique, mais leur forte interaction occulte la compréhension de chacune d'elles.

2.1. Répartition géographique

La distribution géographique varie selon le type de MK considérée

Ainsi le territoire notoire de la forme classique comprend l'Europe de l'est, l'Europe centrale et le pourtour méditerranéen avec une extension en Amérique du nord et en Israël qui s'explique par l'immigration [14,26]. Cette affection semble plus ubiquitaire qu'il n'est habituellement déclaré. En effet des séries de cas asiatiques (Japon, Chine, Arménie, Iran, Turquie) et même dans la population américaine latine ont été rapportés. [27]

La prévalence de la MKC était variable selon les études et selon les pays, ainsi on distingue des pays de forte incidence, pays d'incidence intermédiaire et des pays de faible incidence.

Le Maroc est considéré comme pays de prévalence intermédiaire en matière de MKC. Au sein de notre service cette prévalence a connu une augmentation à partir de l'année 2013 puis une stabilisation des chiffres, ceci pourrait être expliqué par l'augmentation de l'espérance de vie qu'a connu le monde et la prise de conscience de la nécessité de consultation malgré l'indolence de la maladie.

Tableau 3 : tableau comparatif de la prévalence de la MKC au Maroc par rapport au reste du monde

Etude	Période	Nombre de cas de MKC	Prévalence /an
Suède [28]	1993-2016	55	0.1%
Chine [29]	1997-2013	77	0,4%
Espagne [30]	2002-2016	35	6%
Tunisie [31]	1982-2007	70	2,8%
Maroc(oncologie Fès) [32]	2007-2017	17	0,5%
Notre étude	2010-2019	27	1%

2.2. L'âge

La forme classique de la MK survient, dans une majorité quasi unanime des cas chez les sujets âgés de plus de 50 ans.

Une incidence plus faible pour des âges plus jeunes a été observée alors que seulement quelques cas sporadiques surviennent avant l'âge de 30 ans[33]. Dans le monde, de rares cas de MKC ont été signalés chez des enfants [34,35].

Dans notre série, un seul cas de sarcome de Kaposi a été retrouvé chez un homme de moins de 40 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 66,4 ans.

Tableau 4 : Tableau comparatif de la moyenne d'âge des patients au cours de la MKC

Etude	Intervalle d'âge	Age moyen
Suède [28]	46-77	68 ans
Chine [29]	35-92	55,6 ans
Espagne [30]	58-90	74ans
Tunisie [31].	55-83	69,1 ans
Maroc (Fès) [32].	42-89	73 ans
Notre étude	38-89	66,4 ans

2.3. Le sexe

La hausse des taux d'incidence de la MKC chez les hommes par rapport aux femmes suggère que le sexe est un facteur de risque important de la MKC.

La prédominance de la maladie chez les hommes a été même indiquée dans les premières publications du siècle dernier. Dans les années 50 et jusqu'aux années 80 les registres de population ont indiqué un sexe ratio hommes-femmes de 10-15/1. [24,36]

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.

Le tableau suivant résume les différents sexes ratios rapportés dans la littérature récemment :

Tableau 5 : tableau comparatif des sexe- ratios au cours de la MKC

Pays	Période	Sex ratio H/F
Suède [28]	1993-2016	2,5:1
Chine [29]	1997-2013	15,7:1
Espagne [30]	2002-2016	2,5:1
Tunisie [31]	1982-2007	2,3:1
Fès [32]	2007-2017	3:1
Notre étude	2010-2019	12,5:1

Une hypothèse hormonale a été longtemps évoquée. Le rationnel de la relation entre les réponses immunitaires et les hormones stéroïdes suggère que l'excès en androgènes peut influencer la prolifération des lymphocytes et la production des interleukines et renforcer ainsi la suppression des fonctions des cellules T permettant ainsi la progression de la MK [37,38].

3. Spécificités étiopathogéniques

L'étiologie infectieuse (virale) a été confirmée au début du 20ème siècle.

L'explosion épidémique de cette maladie, surtout chez les homosexuels masculins dans le cadre de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH1) au début des années 1980 [39], a renforcé cette hypothèse en se basant sur des données épidémiologiques.

Il a fallu cependant attendre plus de dix ans pour que l'agent étiologique de la MK soit découvert [40]

3.1. L'Infection HHV-8

L'herpès virus humain 8 (HHV-8), aussi dénommé herpès virus associé au sarcome de Kaposi (KSHV), est le dernier décrit des herpès virus : présent dans 95% à 100% des lésions de MK, que ce soit des patients atteints de MK classique, iatrogène, endémique ou associé au VIH [41].

Cet herpès virus oncogène est aussi associé au lymphome des cavités (PEL), à certains cas de maladie de Castleman multicentrique (MCD) ainsi qu'à d'autres rares lymphomes [42,43].

Cette découverte a suscité un nouvel intérêt dans la maladie, entraînant de nombreuses recherches visant à expliquer la relation entre le HHV-8 et la prolifération vasculaire incontrôlée observée dans le MK.

3.1.1. Classification, structure et génome

L'HHV-8 est un virus ADN double brin enveloppé qui appartient à la famille des Gammaherpesviridae. 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 [44,45,46].

Les sous- types A et C sont les sous-types prédominants en Europe, aux Etats-Unis et en Eurasie (la Russie et l'Asie du Nord), tandis que le sous-type B prédomine en Afrique subsaharienne [47].

Les différents sous-types de l'HHV-8 ne seraient pas associés avec une forme particulière de la maladie. Cependant, une étude suggère que le sous- type A est associé à des MK plus agressives que les sous-types B ou C [47].

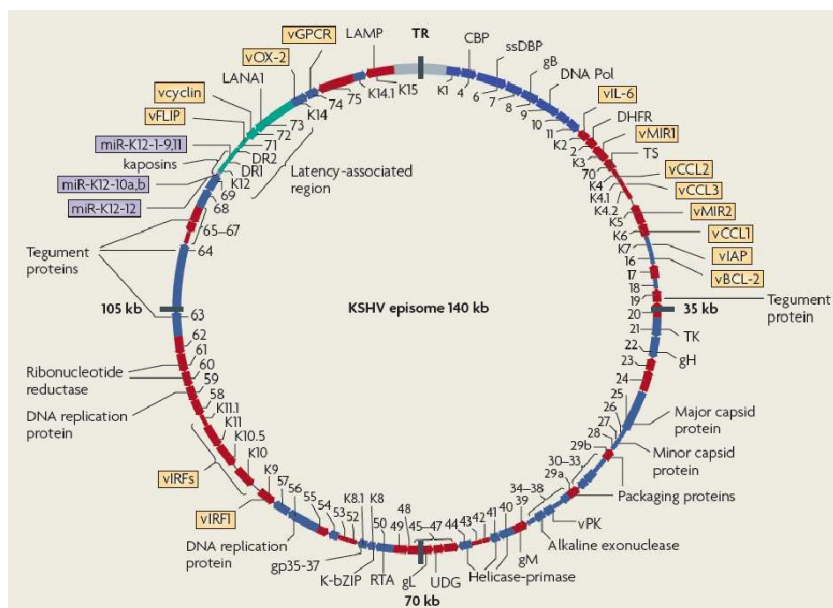


Figure 19: schéma représentant le génome viral du KSHV [16]

3.1.2. Réplication virale

Comme pour les autres virus de l'herpès, on distingue deux types d'infection des cellules hôtes par le virus HHV-8 : une phase latente et une phase lytique [48].

***la phase latente** : ou le génome viral intègre l'ADN cellulaire et se réplique avec lui. Pendant cette phase l'expression des gènes de HHV-8 est réduite au minimum, et le virus a besoin de la machinerie de réplication de l'ADN de la cellule pour sa survie. Ce « silence » des gènes viraux pendant la latence minimise la présentation antigénique et favorise ainsi l'échappement aux réponses immunes de l'hôte.

Ainsi, au cours de la MKC, le virus est retrouvé très majoritairement sous forme latente dans les cellules fusiformes qui caractérisent les tumeurs de kaposi.

***la phase lytique :**

La réactivation virale entraînant la réplication lytique peut se faire en réponse à des signaux cellulaires. Ces signaux cellulaires peuvent être des agents chimiques (butyrate de sodium), des agents viraux (VIH, ou plus spécifiquement la protéine Tat du VIH) ou des facteurs physiologiques (notamment des cytokines inflammatoires). Cette phase de réplication lytique conduit à la production de virions avec lyse et mort cellulaire [49].

Tableau 6 : les différents produits viraux du HHV8 et leurs fonctions [50,51,52]

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	

3.1.3. Modes de transmission : [53,54,55,56]

- 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

3.1.4. Techniques de détection

*Tests sérologiques pour détecter les anticorps anti-HHV-8 :

- Immunofluorescence (IFA)
- Immunoperoxydase (IP),
- Tests immuno-enzymatiques (Elisa), et Western Blot (WB).

*Détection des particules virales sur fragment biopsique tissulaire par immunomarquage ou par PCR.

Lors de notre étude la détection de l'HHV8 par PCR était positive chez tous les patients.

3.1.5. Rôle du HHV8 dans la genèse de la MK

L'HHV-8 possède un nombre très important de gènes impliqués dans les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire, dont certains pourraient avoir été "piratés" par le virus à partir du génome de la cellule "hôte" au cours de son évolution.

Certains gènes sont exprimés durant la phase d'infection latente. Ainsi, le gène LNA-1 (Latent Nuclear Antigen-1) est fortement exprimé dans les lésions de Kaposi, tout comme un gène homologue au gène humain codant pour la cycline D (v-cyclin) ou un gène homologue au gène humain codant pour la protéine FLIP (v-FLIP). À l'inverse, les gènes lytiques ne sont que très peu, voire pas, exprimés dans les tumeurs de Kaposi et pourraient jouer un rôle soit en amont du processus

tumoral soit dans la pérennisation du processus tumoral en favorisant la production de nouveaux virions ou le développement d'une néoangiogenèse ou en permettant au virus d'échapper au contrôle immunitaire [57,58,59]

Le virus peut être retrouvé dans les cellules du sang. Les cellules majoritairement infectées sont les lymphocytes B et également des cellules circulantes d'origine endothéliale qui pourraient véhiculer le virus jusqu'à la peau, lieu d'expression clinique de la maladie de Kaposi.

3.2. Autres cofacteurs du HHV8

* L'immunodépression : liée à la diminution du nombre des lymphocytes CD4 est associée à un risque accru de MK SIDA et classique. L'immunosuppression iatrogène est un facteur de risque prouvé. [60]

* Génétique : certaines ethnies comme les Bantous, Juifs Ashkenazes, Haitiens ont présenté une forte incidence de la MK pouvant faire évoquer le rôle d'une prédisposition génétique. [61]

* le facteur Hormonal :

L'excès d'androgènes chez le sujet masculin pourrait influencer la prolifération des lymphocytes et la production de lymphokines et permettrait par ce biais la progression de la MK. [62]

* l'hypothèse du Fer : a permis également de stipuler une explication non-hormonale de la faible prévalence de la MKC chez les femmes, car elles sont connues pour avoir une faible réserve en fer que les hommes. A cet égard, il se peut également comprendre la disparition signalée des lésions de Kaposi pendant ou juste après la grossesse. L'exposition au fer dans les sols volcaniques a été associée à une forte incidence de la MK.

Dans notre étude les patientes avaient toutes une anémie ferriprive au moment du diagnostic. [63,64]

4. Etude clinique

La MKC est une affection multifocale d'évolution indolente qui est généralement limitée à la peau des membres inférieurs mais qui peut progresser vers une atteinte cutanée et multiviscérale.

4.1. Les manifestations dermatologiques

4.1.1. Manifestations cutanées

a) Les papulo-nodules :

Développées soit en peau saine ou sur des macules érythémato-angiomateuses.

Nettement délimitées, leur taille varie de quelques millimètres à 1 ou 2 centimètres, formant alors de volumineuses tumeurs volontiers végétantes et adhérentes au plan profond.

Elles sont enchâssées dans le derme ou plus rarement pédiculées. Leur surface est habituellement lisse et luisante ne s'effaçant pas à la vitropression, elles peuvent parfois se révéler rugueuses et couvertes de squames ou de croûtes.

Leur couleur est rouge violacée ou franchement brunâtre. Leur consistance est variable : fluctuante, molle ou dure. En se rompant, elles peuvent donner issue à un écoulement aqueux ou à une substance amorphe semblable à l'albumine coagulée, plus tard, devenues moins évolutives, certaines lésions prennent un aspect de cicatrices chéloïdes [65,66,67]

Elles peuvent notamment évoluer vers des tumeurs exophytiques.

Ils ont été retrouvée chez 63% de nos malades et semblent être les lésions les plus fréquentes au cours de la MKC dans la littérature [28,29,30,31,32]



Figure 20: nodule kaposien siégeant en regard du tendon d'Achille droit

b) Les plaques et macules érythémato-angiomateuses :

De coloration rouge vive à rouge violacé ne disparaissant pas à la vitropression surtout lorsqu'il s'agit de lésions anciennes. Elles sont de taille et de contours variables, mais nets, bien qu'irréguliers. Planes, maculeuses et lisses au début, elles deviennent vite infiltrées mais restent à peine saillantes, voire même pour les plus anciennes nettement kératosiques. Elles revêtent un aspect angiomateux ou ecchymotique avec présence parfois de quelques zones jaune-verdâtres en bordure [68].



Figure 21: Macules érythématoviolines du pied droit



Figure 22: Plaque angiomateuse du gros orteil

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



Figure 23: aspect kératosique et infiltration des MI au cours de la MKC [69].

c) le lymphodème:

le lymphoedème kaposien est d'abord mou, blanc, prenant le godet, volontiers bilatéral, intermittent au départ puis il devient permanent pouvant évoluer vers un véritable éléphantias , source de signes fonctionnels et de surinfections itératives [67].

d) 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.

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

L'œdème localisé a été retrouvé dans 62% des cas de notre série et 56% des cas de l'étude tunisienne, contrairement aux séries chinoise, suédoise et espagnole qui enregistrent des chiffres plus bas.

Les complications locales essentiellement : le bourgeonnement , l'hémorragie post-traumatique et la surinfection sont les complications les plus remarquées dans les différentes séries y compris la notre et elle ne semblent toucher que moins de 20% des cas au cours de l'évolution de leur maladie

Tableau 7 : tableau comparatif des aspects cutanés au cours de la MKC

Etude	Papulo-nodules	Plaques angiomeuses	Macules érythémato-angiomeuses	Oedème	Complications locales :
Chinoise [29]	71%	85%	53%	29,9%	7,3%
Suèdoise [28]	63 %	51%	34%	9,2%	2,4%
Espagnole [30]	57,7%	33,3	8,89%	21,2%	9%
Tunisie [31]	83%	48%	43%	56%	19%
Notre série	63%	55,5%	37%	62,6%	18,5%

e) 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. [70]

Tableau 8 : distribution des lésions au cours de la MKC

Etude / Localisation	MI	MS	Tronc	Tête	Disséminée
Chine [29]	62%	37%	15%	15%	7%
Suède [28]	77,5%	25%	8,9%	11,4%	9%
Espagne [30]	84,9%	24,5%	3,7%	5,6%	3,2%
Tunisie [31]	64%	27%	13%	21%	9,7%
Notre série	85,2%	51,9%	14,8%	18,5%	11%

L'atteinte simultanée des MI et MS a été retrouvée chez 40 % de nos patients.

4.1.2. Les manifestations muqueuses

La fréquence de l'atteinte muqueuse augmente avec l'ancienneté de la MK. Si elle est globalement élevée dans les grandes séries de MK liée au SIDA, elle reste toutefois rare au cours de la MK classique. Elle peut être isolée ou associée à des lésions cutanées et doit être recherchée systématiquement [71].

***Les lésions bucco pharyngées :**

Sont les plus fréquentes, elles réalisent des lésions planes angiomatiformes visibles à jour frisant ou, au contraire, nodulaires et massives.

Elles sont des lésions sous-muqueuses de coloration violine, de la taille d'une lentille à celle d'un noyau de cerise, parfois plus volumineuses exophytiques ou ulcérées donnant une sensation de corps étranger et engendrant une gêne fonctionnelle majeure [72]. Elles atteignent le palais buccal dans 31 à 70% des cas et concernent moins fréquemment la face interne des joues, les amygdales, les piliers, la paroi postérieure du pharynx, la commissure intermaxillaire ou les gencives et beaucoup plus rarement encore le larynx et la face dorsale de la langue.

Ces lésions bucco-pharyngées sont souvent associées à d'autres localisations, surtout **digestives** auxquelles elles doivent faire penser et rechercher systématiquement [72].



Figure 24: la MKC atteinte du palais au cours de [74]



Collection HMIM V

Figure 25:localisation pénienne de MKC

***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 [73].

***La localisation génitale** est rare, et intéresse surtout le gland sous forme de macules, plaques ou nodules violacés [73]

Dans notre série nous avons retrouvé une atteinte muqueuse buccale dans 18,5% et une atteinte génitale chez 7,4% des patients.

Aucune atteinte conjonctivale ni anale n'a été retrouvée.

L'atteinte muqueuse dans la littérature est faible et ne dépasse pas les 10% des séries publiées. Les atteintes oculaires et anales sont anecdotiques.

Nos chiffres légèrement élevés peuvent s'expliquer par le retard de consultation des patients vue l'évolution indolore et lente de la maladie.

Tableau 9 : l'atteinte muqueuse au cours de la MKC

	Buccale	Génitale
Chine [29]	6,5%	2,6%
Suède [28]	2,3%	0,5%
Espagne [30]	0%	3,7%
Tunisie [31]	24,5%	1,8%
Notre série	18,5%	7,4%

4.2. Les manifestations extra-dermatologiques

4.2.1. Atteinte ganglionnaire

Il s'agit le plus souvent d'une hyperplasie non spécifique réactionnelle au processus cutané, plus rarement cette adénopathie relève réellement du processus kaposien. Dans tous les cas, c'est la biopsie ganglionnaire qui permet de trancher entre les deux formes. Toutes les chaînes peuvent être atteintes, les ganglions profonds, inaccessibles à l'examen clinique, sont détectés par les moyens de l'imagerie médicale. [75]

Dans notre étude, elle a été retrouvée chez 2 patients selon les données échographiques et scannographiques. La biopsie ganglionnaire n'a pas été réalisée chez ces patients vu l'atteinte multiviscérale qu'ils présentaient et l'indication d'emblée à un traitement systémique.

Cette atteinte n'est pas très fréquente selon la littérature, 8% dans l'étude tunisienne, et aucun cas dans les séries espagnole et suédoise.

Elle regagne tout son intérêt au cours de la MK associée au SIDA et la forme épidémique ou elle détermine le pronostic.

4.2.2. Atteinte digestive

Elle est le plus souvent asymptomatique mais peut être responsable de divers troubles selon la localisation des lésions kaposiennes qui peuvent intéresser n'importe quel niveau du tube digestif, allant de l'œsophage à l'anus.[76]

La recherche de sang dans les selles (test de Weber ou Hémocult*) doit être systématique. Elle peut orienter vers une atteinte digestive lorsqu'elle est positive invitante, alors, à réaliser des examens plus poussés [77] notamment endoscopiques qui peuvent montrer des lésions maculeuses ou nodulaires rougeâtres et violines.

Dans notre série les hémocults* étaient de grande aide, elles étaient positives chez 2 patients chez lesquels une atteinte digestive a été confirmée par endoscopie et étude anatomopathologique des prélèvements biopsiques.

Cette atteinte a été faiblement rapportée lors des études suédoise et chinoise [28,29], elle est de l'ordre de 8% en Tunisie [31] et atteint 7,5 % de notre série.

4.2.3. Atteinte osseuse

Cette localisation est fréquente et reconnue de longue date, elle est estimée à peu près à un tiers des cas. Habituellement asymptomatique, cette atteinte est de découverte fortuite ou systématique. Exceptionnellement, ce sont des douleurs, une fracture pathologique ou une déformation qui nécessite un bilan radiologique. Les images radiologiques observées peuvent être non spécifiques, comme des décalcifications voire des microgéodes corticales ou spécifiques sous forme d'une condensation osseuse liée à la prolifération kaposienne. Ces images prédominent aux extrémités et en regard des lésions cutanées surtout lorsque le plan osseux est superficiel. [78,79]



Figure 26: lésions ostéolytiques du P1 au cours de la MKC (collection HMIMV)

Dans notre série, cette atteinte a été la plus fréquente : 25,9 % ce qui concorde avec les données de la littérature. Les lésions siégeaient essentiellement en regard des lésions des MI et un seul patient se plaignait d'une douleur à la palpation osseuse.

4.2.4. 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. [80]

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. [81]

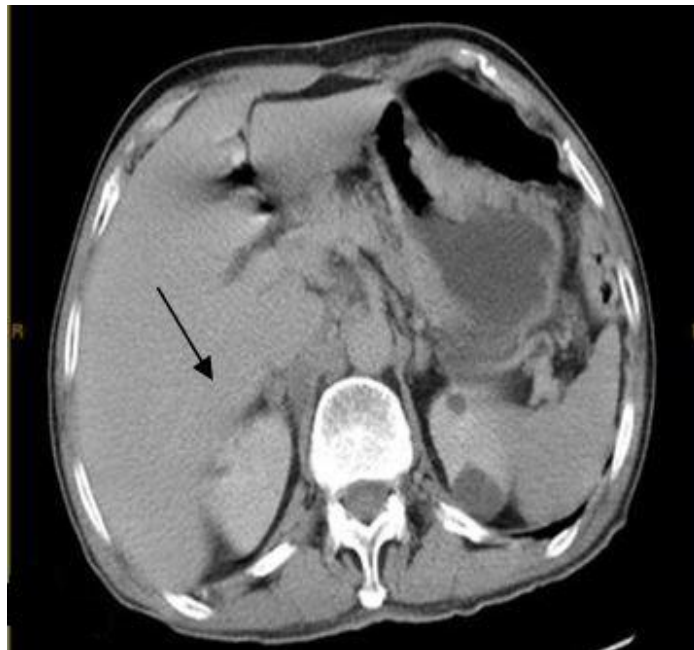
Dans notre étude, 7,4% des patients avaient une atteinte pulmonaire parallèlement à 6% des patients de l'étude tunisienne [31]. Ce chiffre ne dépassait pas les 10% des patients dans les différentes séries.

4.2.5. Autres localisations

Elles sont très rarement rapportées, et peuvent être de découverte autopsique.

Elles peuvent concerner le cerveau, le foie, la rate, les surrénales, les reins, les voies urinaires, le pancréas, le corps thyroïde, l'épididyme, le cordon spermatique, le scrotum, les testicules, l'utérus, les ovaires, les trompes, Aucun organe ne semble à l'abri du développement de lésions Kaposiennes.[82]

Dans notre contexte l'atteinte hépatique a été retrouvée chez 2 patients, et l'atteinte musculaire, splénique et surrénalienne chez un patient qui avait un stade avancé de la maladie.



**Figure 27: nodule surrénalien très compatible avec un aspect de MKC (image d'IRM)
(collection HMIMV)**

5. Diagnostic positif

5.1. La dermoscopie

La maladie de Kaposi est actuellement une entité mieux décrite en dermoscopie [83]. Plusieurs aspects sont fréquemment retrouvés : couleur rose-violacé, squames en superficie, petits globules marrons ainsi que l'aspect multicolore « arc-en-ciel ». Cet aspect multicolore dû à la diffraction lumineuse est observé seulement en utilisant un microscope en lumière polarisée. Ce signe semble être relativement spécifique de la maladie de Kaposi même s'il a également été signalé en cas de carcinome basocellulaire et de mélanome achromique [84].



Figure 28: nodule violacé développé au dépend de l'éponychium du premier orteil gauche

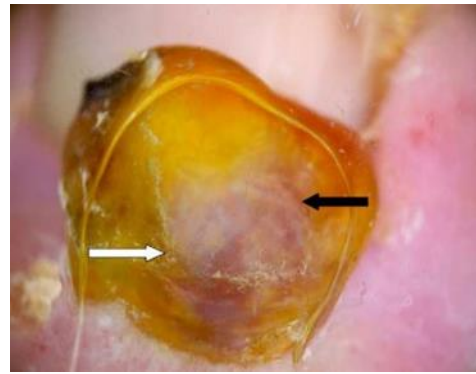


Figure 29: Aspect en dermoscopique : fines squames en surface (flèche blanche). Patron multicolore « arc-en-ciel » (flèche noire) [83]

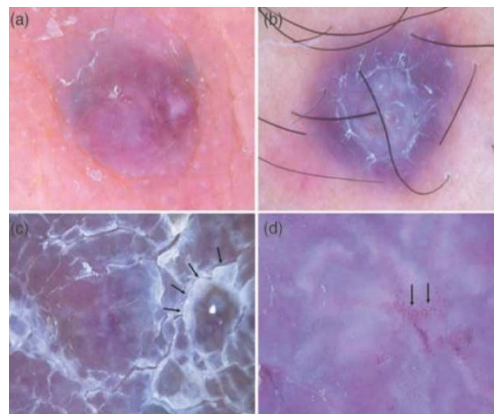


Figure 30: Coloration bleu-rougeâtre (a,b), surface squameuse (c:flèches noires) et de petits globules bruns (d :flèches noires).[84]

5.2. L'étude histologique

L'aspect histologique des lésions de la MK est caractéristique et presque pathognomonique et permet, en cas de doute, de confirmer le diagnostic.

Le diagnostic histopathologique de la MK est basé sur la présence simultanée de structures vasculaires, de cellules fusiformes, d'éléments lympho-plasmocytaires et de dépôts ferriques. Il ne se présente pas de différences majeures selon la forme clinique ou la localisation (cutanée ou viscérale) des lésions [85].

Les atypies cellulaires sont généralement nombreuses, alors que les mitoses sont souvent rares.

Nos patients avaient essentiellement un stade III (74%) et un stade II (26%) histologiques. Ceci a été rapporté aussi par l'équipe tunisienne mentionnant la fréquence élevée des stades II et III histologiques sans corrélation avec l'agressivité de la maladie.

L'immunohistochimie est utilisée lors des doutes diagnostiques, L'anticorps LANA-1 de L'HHV-8 et les marqueurs D2-40 des cellules endothéliales lymphatiques peuvent s'avérer très utiles dans ce contexte. La coloration de ces marqueurs est préférable aux marqueurs vasculaires moins spécifiques tels que CD31 ou CD34, car ceux-ci ne facilitent pas la reconnaissance des cellules endothéliales lésionnelles et non lésionnelles [86,87].

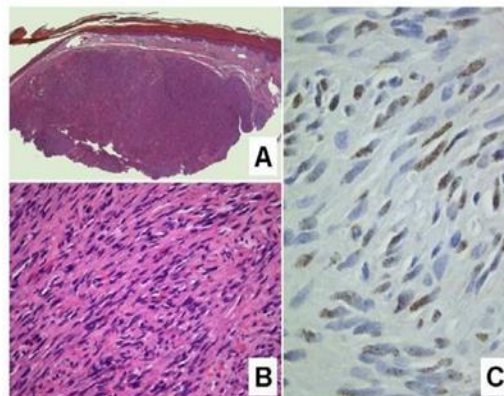


Figure 31: Aspect histologique au stade nodulaire

A : Le derme est élargi par un nodule tumoral solide (HE).

B : Faisceaux de cellules fusiformes relativement monomorphes, avec des fentes vasculaires contenant des érythrocytes (HE).

C : Les noyaux des cellules tumorales montrent une immunoréactivité pour le HHV-8 (IHC LANA-1). [85]

6. Diagnostic différentiel

6.1. 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** : angiome, lymphangiome, angiosarcome....

***Pseudo-Kaposi** : Entité anatomo-clinique ressemblant cliniquement et histologiquement à une MK, et survenant sur un terrain particulier : malformation artério-veineuse, membre paralytique, moignon d'amputation, fistule artério-veineuse des hémodialysés. Se manifeste par des macules érythémato-violacées pouvant devenir nodulaires ou verruqueuses.

***Autres** Angiomatose bacillaire, mycobactéries atypiques, CMV... : surtout dans le cadre de MK et SIDA.

6.2. Histologique:

Le diagnostic histologique est difficile, principalement dans les formes précoces comportant peu ou pas de cellule fusiformes ou dans les formes plus tardives peu vasculaires.

*La prolifération vasculaire peut faire évoquer une cicatrice récente ou une télangiectasie, mais le contexte clinique permet d'écarter ces deux hypothèses.

***Un botriomycome** présente généralement un aspect assez différent (prolifération capillaire sous forme de lobules.

***Pseudo-Kaposi** : ressemble histologiquement à la MK mais il n'existe pas de fentes Vasculaires.

***L'angiosarcome** (forme à cellules fusiformes) peut présenter par endroit une différenciation vasculaire nette. Les atypies cellulaires sont généralement plus fréquentes et il existe souvent des zones plus angiomateuses que dans la MK. Le contexte clinique différent (atteinte du visage et du scalp chez des sujets âgés) peut aussi orienter le diagnostic.

***L'acro-angiodermatite** (ou dermatite pigmentée purpurique) présente un aspect proche cliniquement et histologiquement. Il existe une prolifération de petits vaisseaux dilatés au niveau du derme superficiel, centrés dans les papilles dermiques et ne s'étendent pas dans le derme profond. Le diagnostic est aidé par la clinique : présence d'une insuffisance veineuse ou d'une malformation artério-veineuse locale.

***Le lymphangio-endothéliome bénin** (ou lymphangiome acquis progressif) : des vaisseaux irréguliers dissèquent le collagène mais il n'y a pas d'infiltrat, de plasmocytes, de globules rouges extravasés, de dépôt d'hémosidérine ni de tendance à la néovascularisation autour des structures dermiques existantes, contrairement à la MK.

***L'angiomatose bacillaire** : on note la présence de neutrophiles, de cellules endothéliales épithélioïdes et de bactéries visibles sous forme d'amas granuleux (bien visualisés par des colorations spécifiques). Il n'y a pas de cellules fusiformes, de globules hyalins, ni de vaisseaux anguleux disséquant le collagène : les vaisseaux sont petits, ronds, dans un stroma œdémateux.

***L'hémangioendothéliome à cellules fusiformes** associe un contingent de vaisseaux à parois fines à des zones plus cellulaires composées de cellules fusiformes. Cependant les espaces vasculaires sont très dilatés, contenant des thrombus et sont bordés de cellules épithélioïdes à noyau vésiculeux.

***L'histiocytofibrome**, en particulier, dans la forme anévrysmale, peut prêter à confusion avec la MK : il existe une prolifération de cellules fusiformes au niveau dermique. Dans les formes anévrysmales cette prolifération cellulaire s'associe à des espaces pseudovasculaires non bordés de cellules endothéliales, parfois remplies de globules rouges et pouvant donc faire évoquer des capillaires. En périphérie, il existe des images caractéristiques d'encapsulation de fibres de collagène par les cellules tumorales, ce qui peut aider au diagnostic.

***Autres tumeurs à cellules fusiformes** : un fibrosarcome, un léiomyosarcome, un mélanome malin desmoplastique, ou même un carcinome épidermoïde dans une forme sarcomateuse.

7. Classification

La MK est une affection énigmatique qui apparait dans différentes formes épidémiologiques, cliniques et histologiques. Au fil des années, ce polymorphisme a donné lieu à de nombreuses classifications, et même aujourd'hui, aucune classification uniforme n'a pu être établie.

La classification de KRIEGEL, mise en place depuis 1983, est la plus communément utilisée et la plus simple pour stadifier toutes les formes de la MK excepté celle associée à l'infection au VIH, afin d'apprécier la gravité de la MK et permet ainsi d'orienter la stratégie thérapeutique. Elle décrit quatre stades : [28]

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 cutanéomuqueuse généralisée et /ou ganglionnaire
Stade IV	forme viscérale.

Nous nous sommes basées sur cette classification pour stadifier nos patients. On a noté une prédominance du stade I avec 63% des cas, suivi du stade IV avec 18,5%.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature, et ceci revient à l'évolution lente et progressive connue de la MKC.

Stade I: 63 %

Stade II: 14,8 %

Stade III : 3,7 %

Stade IV : 18,5 %

8. Traitements et évolution

8.1. Buts

La physiopathologie de la MK telle qu'elle est perçue à travers les données actuelles et le terrain sur lequel survient cette affection font que le traitement ne doit pas viser à tout prix la rémission complète, au risque d'aggraver ou d'induire un déficit immunitaire.

Le but étant surtout de rétablir et d'assurer le confort et la bonne qualité de vie du patient.

Les options thérapeutiques sont basées sur le stade de la maladie, le mode d'évolution, la clinique, et le statut du système immunitaire .Vue que l'histoire naturelle de la MK est variable, l'évaluation de la réponse thérapeutique peut être difficile.

Les patients doivent donc être informés que la MK est une maladie multicentrique et sa régression nécessite le plus souvent une approche systémique. La combinaison des thérapeutiques locales et systémiques, dans certains cas ,peut être préférable [88].

8.2. Moyens

8.2.1. L'abstention thérapeutique

Elle est judicieuse devant des lésions non affichantes, en petit nombre et sans gêne fonctionnelle ou esthétique chez le patient.

Elle a été le traitement le plus utilisé dans notre série en première intention (40%), surtout chez des patients ayant un stade I de KRIEGLER .

Cette attitude a été envisagée dans 37% et 41% des patients des séries chinoise et espagnole respectivement. [29,30]

8.2.2. Traitements locaux

** L'exérèse chirurgicale :

Elle peut être indiquée pour les lésions localisées, mais elle a été très peu utilisée dans la littérature, à cause des risques de récurrence et du phénomène de Koebner incriminés dans la MK. [89]

Dans notre série, l'exérèse chirurgicale a été faite chez un patient qui avait un gros nodule ulcéré du pied. L'évolution était marquée par une récurrence après 8 mois de suivi.

** La cryothérapie ou traitement par le froid :

C'est le traitement de choix pour les patients qui ont un nombre limité de lésions cutanées sans dissémination viscérale de la MKC. Elle a l'avantage d'être accessible et pas coûteuse.

Il s'agit d'un réservoir thermo-isolé muni d'un gicleur qui permet de pulvériser l'azote liquide sur les lésions jusqu'à l'observation d'un givrage. Chaque séance doit comporter au moins deux cycles de congélation de 30 secondes chacun. L'évolution se fait vers la nécrose de la lésion kaposienne.

Cette méthode permet de bons résultats avec des taux de rémission complète ou partielle de près de 88%. La récurrence est fréquente, elle s'explique par la persistance de foyers kaposiens au niveau du derme profond à l'histologie. [90]

La cryochirurgie permet un meilleur contrôle de la congélation et une destruction plus sélective des tissus. Son efficacité est évaluée à 97% de rémission lésionnelle complète. [90]

Dans notre série la cryothérapie a été utilisée chez 8 patients (29,6%) d'emblée ou en complément thérapeutique après chimiothérapie. La réponse thérapeutique a été favorable chez 87,5 % des patients. 1 patient a eu une réponse partielle et a présenté une récurrence rapide des lésions.

**** La radiothérapie :**

La MK est très radiosensible et des doses de 15 à 40 Gy entraînent un taux de rémission partielle ou comprise entre 40 et 90%. Elle peut être utile dans des formes localisées, maculeuses, papuleuses ou nodulaires, cutanées ou muqueuses.

Certaines localisations telles que la cavité buccale, l'œil, les plantes peuvent cependant se compliquer d'ulcérations douloureuses et doivent être confiées à des équipes spécialisées.

La dose et le nombre de séances restent mal codifiés, certains protocoles fractionnent la dose de 20 à 30 grays en 5 à 20 séances, d'autres proposent au contraire jusqu'à 8 grays en une fois.

La radiothérapie donne de bons résultats dans la MKC. Certains auteurs font état de 80% de rémissions complètes dans la MKC avec une durée de rémission moyenne de 2 ans. [91]

Dans notre série, elle a été utilisée chez 2 patients, les taux de rémission étaient de 50-100%. Mais un patient n'a pas toléré les effets indésirables et il a été mis sous chimiothérapie systémique.

L'équipe chinoise admet aussi la nécessité d'associer des cures d'interféron systémique à la radiothérapie chez 40% de cas patients n'ayant pas supporté la dermatite exsudative et l'œdème qui résultent de l'irradiation. [29]

****La chimiothérapie intralésionnelle :**

L'injection intra-lésionnelle de chimiothérapie (le plus souvent la vinblastine, mais parfois la bléomycine ou d'autres agents) conduit à une régression locale des lésions cutanées de MK [93]. Ces injections peuvent être douloureuses et conduire à des cicatrices locales.

Des « cases reports » ont également décrit un taux de réponse élevé dans les lésions de MKC nodulaires uniques traitées avec de la vincristine [92] ou de la doxorubicine intralésionnelle [94].

Bien que les caractéristiques des patients les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie intra-lésionnelle n'aient pas été systématiquement étudiées, certains auteurs considèrent les meilleurs candidats à cette technique comme des patients atteints de MKC nodulaire sans atteinte viscérale, avec moins de 10 lésions de localisation acrale [94].

Une injection intra-lésionnelle d'interféron alfa (IFNa), seul ou en association avec l'interleukine-2, a également été rapportée comme induisant une régression des lésions du MKC [95,96].

Les études suscitées ont évalué les effets des injections deux fois ou trois fois par semaine sur une période de quatre à six semaines, ce qui est peu pratique pour le traitement de routine des individus présentant des lésions cutanées multiples.

L'électro-chimiothérapie utilise un petit courant électrique pour augmenter l'administration de médicament dans la tumeur ; cette approche a été utilisée principalement avec la bléomycine. Dans une série de 23 patients atteints de MKC traités avec cette approche, tous les patients ont montré une régression tumorale, qui était complète dans 65% des cas [97]. A noter, cependant, qu'une anesthésie générale ou rachidienne était nécessaire pour administrer le traitement.

Un taux de réponse similaire a été noté dans une série de 19 patients ayant un MKC de stade I ou II [98].

Dans notre série , 2 patients ont reçu des injections intralésionnelles de Bléomycine et ont vu leurs lésions régresser à 100% sans récurrence notée.

****le Laser CO2 :**

Il permet la destruction et la vaporisation des lésions aussi efficacement que la chirurgie classique, mais le risque de projection de particules virales, qui est également possible avec l'électrocoagulation, en limite l'emploi et impose des précautions [99]. Son utilisation a été rapportée pour une localisation pénienne chez trois malades en Corée avec une bonne évolution, [100]

Par contre le laser à colorant pulsé n'est efficace, quoique transitoirement, que sur les lésions maculeuses localisées au tronc ou aux bras. [101]

Ces techniques n'ont pas été utilisées dans notre série

**** La thérapie topique :**

- **L'alitrétinoïne** (acide 9-cis-rétinoïque) : un gel de 0,1 % a le FDA (US Food and Drug Administration) pour le traitement de la MK associée au SIDA, mais les publications sur la MKC classique sont limitées.[101]

-Imiquimod : Un essai clinique prospectif sur l'imiquimod topique a démontré une réponse objective chez 47% des 17 patients atteints de MKC [103].

Un cas clinique décrit une régression complète de la MKC en utilisant l'imiquimod topique avec des pansements occlusifs [104].

-Patches de nicotine : En se basant sur l'observation que le tabagisme est associé à un risque réduit de MKC et les effets potentiels de la nicotine à la fois sur la fonction immunitaire et la vasoconstriction, un essai randomisé de patchs à la nicotine contre placebo a été mené [105] mais il n'avait pas rapporté d'effet thérapeutique significatif.

- **Rapamycine** : Un seul cas décrit une régression de la MKC après 16 semaines de traitement topique par la rapamycine (sirolimus) [106].

-Timolol : Quelques petites séries de cas ont noté une régression des lésions traitées avec du timolol topique, un antagoniste bêta-adrénergique non sélectif pour la similitude angiogénique qu'a l'hémangiome infantile avec les lésions de la MKC. [107-108].

****les bas de contention** : peuvent être utilisés pour le traitement du lymphœdème associé aux lésions des MI au cours de la MKC.

****le camouflage des lésions :**

Bien qu'il ne soit pas à vrai dire un traitement, le camouflage par divers artifices s'impose pour des lésions affichantes ou stigmatisantes.

8.2.3. Traitements systémiques

**** la Chimiothérapie systémique :**

Une MK classique généralisée, volumineuse ou rapidement progressive, en particulier lorsqu'elle interfère avec le pronostic fonctionnel ou lorsqu'elle est associée à un œdème symptomatique modéré à sévère ou à une atteinte des organes viscéraux, est une indication de chimiothérapie systémique.

Bien qu'aucun agent cytotoxique n'ait été approuvé spécifiquement pour le traitement de la MKC, un certain nombre de médicaments approuvés pour le traitement la MK associée au SIDA ont une activité contre la forme classique, soit comme chimiothérapie initiale ou après échec d'un traitement antérieur.

Ceux-ci comprennent la **doxorubicine liposomale pégylée** (PLD, 20 mg / m² toutes les trois semaines) **la vinblastine** (seule en intra-veineux 3 mg / m² par semaine pendant trois semaines, puis 6 mg / m² toutes les trois semaines ou en combinaison avec la **bléomycine** par voie intra-musculaire 15mg/3 semaines), **le paclitaxel** (100mg/semaine), **l'étoposide** oral (60 mg / m² par jour pendant trois jours pour le premier cycle, quatre jours pour le deuxième cycle, et cinq jours pour le troisième cycle, avec des cycles répétés toutes les trois semaines), **la vinorelbine** (25-30mg/m² à J1 et J8 par cycle de 21 jours) et la gemcitabine (1000mg à J1, J8 et J15 ou 1250mg à J1 et J8 chaque 3 semaines) [91,109-110].

Les taux de réponse globale pour toutes ces molécules ou de leurs combinaisons ont été assez élevés (de 60 à plus de 90 %), et les traitements sont généralement bien tolérés, même chez les sujets âgés.

La durée de réponse médiane varie de quatre mois à plus de deux ans.

En l'absence de critères objectifs uniformes, définis prospectivement, pour l'inclusion, la réponse ou la progression, et en l'absence d'essais randomisés, il est difficile de recommander des traitements en fonction des taux de réponse, de la durée du bénéfice ou des effets indésirables [112].

Un seul essai randomisé a été mené dans lequel deux traitements systémiques différents ont été comparés [113] : l'étoposide par voie orale et la vinblastine par voie intraveineuse.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements concernant les taux de réponse (74 versus 58% avec étoposide et vinblastine, respectivement P=0.3), la durée de réponse ou la survie (médiane non atteinte dans les deux groupes avec un suivi médian de 38 mois). Les effets secondaires étaient rares et bénins dans les deux groupes, bien que l'alopécie et les nausées et vomissements (tous grades 1 ou 2) étaient plus marqués avec l'étoposide et la myélosuppression était plus évidente avec la vinblastine.

Malgré l'absence d'essais randomisés démontrant une supériorité, la plupart des cliniciens considèrent le **PLD** comme traitement de choix, à moins d'une contre-indication cardiaque. Le bénéfice de la PLD en première ligne a été noté dans une série rétrospective multi-institutionnelle de 55 patients atteints de MKC [114]. Une réponse complète ou majeure a été observée chez 71% des patients. Le délai médian de réponse était de quatre mois et la durée médiane de réponse était de 25 mois.

Pour les patients qui ne répondent pas à la PLD (ou qui répondent initialement mais deviennent réfractaires au médicament), le choix d'un agent de deuxième ligne (vinblastine seule ou en association avec la bléomycine, le paclitaxel, l'étoposide oral ou la gemcitabine) doit être individualisé, en tenant compte de l'âge, de la comorbidité et de la préférence personnelle.

Dans notre série nos patients étaient principalement soit sous bléomycine ou Paclitaxel en monothérapie, les associations ABV et Bléomycine+ doxorubicine ont été utilisées avec des taux de rémission complète assez élevés et de stabilisation chez <10% des patients.

**** Immunomodulateurs**

L'**IFNa** recombinant est utilisé pour le traitement de la MKC. Bien que le mécanisme de l'action antitumorale de l'IFNa dans la MK 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 [115].

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 IFNa (5 millions d'unités par voie sous-cutanée trois fois par semaine) pour un minimum de six mois [115].

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. Cependant, les effets secondaires, en particulier la fatigue, la fièvre de bas grade, les myalgies et la dépression, peuvent être importants.

Des doses plus faibles d'IFNa (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 [116].

Similaire à l'IFNa, la thalidomide, a des effets anti-angiogéniques, antiinflammatoires et immunomodulateurs, mais il n'a pas démontré d'effets bénéfiques sur la MKC. [117]

****Thérapies expérimentales**

Les approches étudiées pour la MK associée au SIDA, dont beaucoup ciblent l'angiogenèse, sont également testées contre la MKC [118].

Une étude s'est basée sur la découverte que les inhibiteurs de la protéase du VIH exercent des propriétés anti-angiogéniques et antitumorales distinctes de leurs effets antirétroviraux [119].

Seize des 28 patients traités par **indinavir** ont présenté un bénéfice incluant une réponse complète (n = 1), une réponse partielle (n = 2), une « amélioration de la maladie » (n = 5) et une stabilisation de la maladie progressive (n = 8).

Les auteurs ont décrit une association entre une évolution clinique favorable et des taux plasmatiques d'indinavir plus élevés, des taux réduits de facteur de croissance fibroblastique basique, une diminution du nombre de cellules endothéliales circulantes et une réduction des titres d'anticorps anti HHV -8.

Des cas ont décrit la régression de la MKC chez des patients traités par l'inhibiteur de mTOR, la rapamycine (sirolimus) [120,121].

8.3. Indications UpToDate® 2020

Il n'existe pas de consensus concernant le traitement optimal de la MKC. Plusieurs approches ont été développées laissant le choix à l'expérience du clinicien et aux préférences du patients.

a- Abstention thérapeutique et Surveillance :

Pour les patients ayant un nombre limité de lésions asymptomatiques. Les signes liés à l'œdème léger peuvent être contrôlés par simple compression élastique.

b- Traitement local :

Pour les patients ayant des lésions limitées mais symptomatiques. Le choix d'une modalité par rapport à une autre dépend du site, de l'extension en superficie et les préférences clinicien / patient.

c- Traitement systémique :

Il n'existe pas de consensus concernant les indications du traitement systémique.

On considère cette approche si :

- Atteinte muqueuse ou viscérale
- Atteinte diffuse et extensive compliquant le ciblage des lésions par un traitement local.
- Atteinte localisée mais volumineuse ne pouvant pas être englobée en un seul champ d'irradiation par exemple.
- Œdème des membres inférieurs modéré à sévère.

→ Si indication au traitement systémique :

Première ligne : on propose la PLD en absence de contre-indication cardiaque. Cependant, et vue la non disponibilité du produit dans les services d'oncologie, l'utilisation des taxanes en monothérapie et notamment le Paclitaxel 100 mg dose totale en hebdomadaire a permis d'avoir des réponses objectives intéressantes chez des patients comme le montre la figure 28.



Figure 32: disparition des plaques de MKC après cure de Paclitaxel

Deuxième ligne : plusieurs drogues sont actives et peuvent être utilisées sans préférence comme les taxanes, etoposide orale, bléomycine, vinblastine ou gemcitabine.

Conclusion

La maladie de kaposi classique est une maladie rare. C'est un processus angiogénique multifocal caractérisé par une double prolifération vasculaire et cellulaire volontiers multicentrique dont la nature néoplasique est discutée.

Sa physiopathologie est un phénomène complexe et multifactoriel qui a connu des avancées importantes ces vingt dernières années grâce à la découverte de l'herpès virusHHV8.

Celui-ci code pour des gènes potentiellement impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire offrant de nouvelles perspectives dans ce domaine.

Toutefois, des mystères persistent concernant en particulier la nature clonale ou polyclonale de cette maladie viro-induite, les cofacteurs infectieux, immunologiques, endocriniens et génétiques éventuellement impliqués.

Les traitements de la maladie de Kaposi sont multiples. Le choix du traitement nécessite une approche individualisée basée sur l'étendue et la localisation des lésions, les attentes et les plaintes du patient, la présence de symptômes associés à la tumeur, la présence de pathologies associées et la tolérance du patient au traitement.

Au terme de notre étude, nous avons dégagé certaines particularités concernant la MKC en particulier la fréquence importante de la localisation céphalique, de l'atteinte muqueuse et des atteintes extra-dermatologiques incitant à pousser les explorations même en l'absence de signes d'appel. La survenue d'une atteinte viscérale paraît corrélée à l'existence de lésions muqueuses. Ces résultats méritent d'être confirmés par des études multicentriques afin d'évaluer l'incidence réelle de la MKC et de préciser ses caractéristiques épidémiocliniques dans tout le Maroc. Des études prospectives seraient également d'un grand intérêt pour mieux évaluer les protocoles thérapeutiques et le profil évolutif de la maladie.

Liste des figures et tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1 : prévalence de la MKC par rapport aux tumeurs et autres pathologies dermatologiques	15
Tableau 2 : les traitements systémiques administrés et leur réponse thérapeutique	31
Tableau 3 : tableau comparatif de la prévalence de la MKC au Maroc par rapport au reste du monde	40
Tableau 4 : Tableau comparatif de la moyenne d'âge des patients au cours de la MKC	41
Tableau 5 : tableau comparatif des sexe- ratios au cours de la MKC	41

Tableau 6 : les différents produits viraux du HHV8 et leurs fonctions [50,51,52]..	45
Tableau 7 : tableau comparatif des aspects cutanés au cours de la MKC.....	51
Tableau 8 : distribution des lésions au cours de la MKC.....	52
Tableau 9 : l'atteinte muqueuse au cours de la MKC	53

Liste des figures

Figure 1: Taux de la MKC comparé à celui des hospitalisations et des tumeurs cutanées.....	16
Figure 2: Prévalence annuelle de la MKC au service de dermatologie	16
Figure 3: nombre de patients par tranche d'âge	17
Figure 4: répartition des patients selon le sexe.....	17
Figure 5: Antécédents des patients atteints de MKC.....	19
Figure 6: signes fonctionnels associés à la MKC	20
Figure 7: manifestations cutanées de la MKC	21
Figure 8: présence du lymphœdème chez nos patients	21
Figure 9: Topographie des lésions cutanées.....	22
Figure 10: évolution de la MKC	23
Figure 11: complications au cours de la MKC	24
Figure 12: atteinte des différentes muqueuses au cours de la MKC	25
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	32
Figure 16: Résultats du suivi thérapeutique des patients au cours de la MKC.....	33
Figure 17: Moritz Kohn.....	37
Figure 18: l'une des premières publications à propos de la MK. [6].....	38
Figure 19: schéma représentant le génome viral du KSHV [16]	43
Figure 20: nodule kaposien siégeant en regard du tendon d'Achille droit	49
Figure 21: Macules érythématoviolines du pied droit.....	50
Figure 22: Plaque angiomateuse du gros orteil	50
Figure 23: aspect kératosique et infiltration des MI au cours de la MKC [69].....	50
Figure 24: la MKC atteinte du palais au cours de [74]	53
Figure 25:localisation pénienne de MKC.....	53
Figure 26: lésions ostéolytiques du P1 au cours de la MKC (collection HMIMV).....	55
Figure 27: nodule surrénalien très compatible avec un aspect de MKC (image d'IRM) (collection HMIMV)	56
Figure 28: nodule violacé développé au dépend de l'éponychium du premier orteil gauche. 57	
Figure 29: Aspect en dermoscopique : fines squames en surface (flèche blanche). Patron multicolore	« arc-en-
[83] ciel » (flèche noire) [83]	57
Figure 30: Coloration bleu-rougeâtre (a,b), surface squameuse (c:flèches noires) et de petits globules bruns (d :flèches noires).[84]	57
Figure 31: Aspect histologique au stade nodulaire	58
Figure 32: disparition des plaques de MKC après cure de Paclitaxel.....	70

Abréviations

ABV : adriamycine + bléomycine+ Vinblastine

DTO : dermatologie

HHV : humain herpes virus

HIV : human immunodeficiency virus

IFNa : interféron alpha

LNA-1 : latent nuclear Antigen-1

MCD : maladie de Castelman multicentrique

MI : membres inférieurs

MK : maladie de kaposi

MKC : maladie de Kaposi classique

MS : membres supérieurs

PEL : lymphome primitif des séreuses

PLD : doxorubicine liposomale pégylée

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

Références

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. 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
9. Siegel JH. Disseminated visceral Kaposi's sarcoma. Appearance after human renal homograft operation. *JAMA* 207:1493 (1969)
10. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. European Conference on Infections in Leukemia. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:227-404
11. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:669-73. 23.
12. W, Hymns V. Primary. Kaposi sarcoma of the head and neck. *Ann Intern. Med* 1984; 100:107- 14. 5
13. 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.
14. Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1712
15. 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.
16. 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

17. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012.
18. Classic Kaposi's sarcoma in Morocco: clinico-epidemiological study at the National Institute of Oncology. Errihani H, Berrada N, Raissouni S, Rais F, Mrabti H, Rais G. *BMC Dermatol*. 2011 Nov 11;11:15.
19. 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
20. 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.
21. H. Mierzecki. Sarcoma idiopathicum multiplex Kaposi. *Archives for Dermatological Research* 06/1932; 165(3):577-584.
22. AIDS in Naples in 1800. 12 cases of Kaposi sarcoma described by Tommaso de Amicis. *Hist Philos Life Sci*. 1994;16(2):275-309
23. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000; 88:500-17
24. Kaldor JM, Coates M, Vettom L, Taylor R. Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994; 70:674
25. Jose Iscovich, M.D.Paolo Boffetta, M.D.Silvia Franceschi, M.D.Esther Azizi, M.D.Ronit Sarid, Ph.D. ;Classic Kaposi Sarcoma Epidemiology and Risk Factors. (August 12, 1999).
26. Jose Iscovich, M.D.Paolo Boffetta, M.D.Silvia Franceschi, M.D.Esther Azizi, M.D.Ronit Sarid, Ph.D. ;Classic Kaposi Sarcoma Epidemiology and Risk Factors. (August 12, 1999)
27. Kanno T. Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol*.2010 Mar;82(3):400-6
28. G.Bieliauskiene , O. Zaar, I.Kolmodin, M. Gillstedt, J. Paoli .Incidence of Kaposi Sarcoma in Sweden is Decreasing. *Acta Derm Venereol* 2020 Oct 28;100(17):adv00305
29. 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
30. J. Marcoval, M. Bonfill-Ort, L. Martinez-Molina,F. Valenti-Medina, R. M. Pen and 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
31. I. Zaraa, I.Labbène , N. El Guellali , N.Ben Alaya, M. Mokni , A. Ben Osman . La maladie de Kaposi : Caractéristiques épidémiocliniques, anatomopathologiques et

thérapeutiques à propos de 75 cas. LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 116-121

32. H.Bedoudou , N.Mellas .Maladie de Kaposi : Expérience de 10 ans. Service d'oncologie médicale. CHU –Fès 2019
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. 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.
37. Grossman C. Régulation of the immune system by sexsteroids. *Endocr Rev* 2014; 5:435-55.
38. Christeff Net al. Differences in androgens of HIV positive patients with and without Kaposi sarcoma. *J Clin Pathol*; 20055;48:513-8.
39. 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
40. 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.
41. T S. Uldrick, D Whitby. Update on KSHV-Epidemiology, Kaposi Sarcoma Pathogenesis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett.* 2011; 305(2): 150–162.
42. 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
43. 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.
44. Calvez V, Marcelin AG, Agut H, Dupin N. Pouvoir pathogène et épidémiologie des infections à herpèsvirus humain 8. *Ann Biol Clin.* 2001;59:37-45
45. Zong J, Ciufu DM, Viscidi R. Genotypic analysis at multiple loci across Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV) DNA molecules: clustering patterns, novel variants and chimerism. *J Clin Virol.* 2002; 23:119-48

46. Molecular characterization of strains of Human herpesvirus 8 from Japan, Argentina and Kuwait. *J Gen Virol*, 2011, 82 (Pt3), pp. 499-503
47. Dukers NH, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS*, 2003, 17, pp. 1717-1730.
48. Pellet C; Lebbe C: Rôle du virus de l'herpes humain 8 dans l'étiologie de la maladie de Kaposi/ thèse de médecine: Paris VII 2012
49. BECUWE, Cecile. Maladie de Kaposi et transplantation d'organe: donnees clinique et virologique apropos de 21 cas / Becuwe, C.; Claudy, A. These : Med. : Lyon 1: 2014 ; 25.
50. Dupin, N. ; Calvez, V. Virus HHV-8 / KHSV. I—Aspects epidemiologiques et moleculaires. *Ann Dermatol Venereol*, 2000, 127 (5), pp. 528-531.
51. Cesarman, E. ; Mesri, E. A. ; Gershengorn, M. C. Viral G protein-coupled receptor and Kaposi's sarcoma: a model of paracrine neoplasia? *J ExpMed*, 2000, 191, pp. 417-422'
52. 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
53. Marcelin AG, Calvez V, Dussaix E. KSHV after an organ transplant: should we screen? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007; 312:245–262.
54. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, Grigg R, Hylton T, Pawlish KS, McNeel TS, Goedert JJ. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008; 123:187–194.
55. Lavreys, L. ; Chohan, B. ; Ashley, R. ; et al. Human herpesvirus 8 : seroprevalence and correlates in prostitutes in Mombasa, Kenya. *J Infect Dis*, 2003, 187, pp. 359-363.
56. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol.* 1981;;5:468—70
57. Gong, V. Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 2004, 364 (9436), pp. 740-741.
58. Ensoli, B. ; Sgadari, C. ; Barillari, G. ; et al. Biology of Kaposi's sarcoma. *Eur J Cane*, 2001, 37, 1251-1269
59. Cannon, M. J.; Dollard, S. C.; Black, J. B.; et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS*, 2003, 17, pp. 215-222.
60. Touloumi G, Hatzakis A, Potouridou I, et al. The role of immunosuppression and immune-activation in classic Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer* 1999; 82:817.
61. L. Strichman-Almashanu, S. Weltfriend, O. Gideoni, R. Friedman-Birnbaum, S. Pollack, No significant association between HLA antigens and classic Kaposi sarcoma: molecular analysis of 49 Jewish patients, *J. Clin. Immunol.* 15 (1995) 205-209.

62. Greenblatt, R. M ; Jacobson, L.P. ; Levine, A.M. ; et al. Human herpesvirus 8 infection and Kaposi's sarcoma among human immunodeficiency virus-infected and -uninfected women. *J Infect Dis*, 2001, 183, pp. 1130-1134
63. Hsing AW, McLaughlin JK, Olsen JH, Mellekjar. Cancer risk following primary hemochromatosis: a population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995;60:160–162. 69.
64. Pelser 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
65. Charbi. La maladie de Kaposi. *Dermatologie*, EMC, édition technique, Paris, 2018, A 1-6
66. Degos R : La maladie de Kaposi. *Dermatologie*, Flammarion medecine science – Paris, édition 1981 : chapitre XIX ; p924-934
67. Pantanowitz L, Dezube BJ: Kaposi's sarcoma: progression, exacerbation and regression. *Cancer Research Journal* 2018 in press
68. Guillot B : maladie de Kaposi. *Quoi de neuf en clinique ?objectifs. Peau* N°35 décembre 2017. Vol 5, 369-371
69. H.Bedoudou , N.Mellas .Maladie de Kaposi : Expérience de 10 ans. Service d'oncologie médicale. CHU –Fès 2019
70. Degos R : La maladie de Kaposi. *Dermatologie*, Flammarion medecine science – Paris, édition 2014 : chapitre XIX ; p924-934
71. Cottoni F, Masala MV, Piras P, et al. Mucosal involvement in classic Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 2003; 148:1273.
72. Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jan;113(1):2-16
73. Cottoni F, Masala MV, Piras P, et al. Mucosal involvement in classic Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 2013; 148:1273
74. <https://societechirorale.com/diagnostic/voir-cas/12>
75. PENN L: Sarcomas in organ allografts recipients. *Transplantation*, 2005; 60: 1485- 1491.
76. Balachandra B, Tunitsky E, Dawood S, et al. Classic Kaposi's sarcoma presenting first with gastrointestinal tract involvement in a HIV-negative Inuit male--a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2016; 202:623
77. Kolios G, Kaloterakis A, Filiotou A, et al. Gastroscopic findings in Mediterranean Kaposi's sarcoma (non-AIDS). *Gastrointest Endosc* 2011; 42:336.
78. 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.

79. Bordelon TR, Burton GV, Grafton WD, Mills GM. Kaposi's sarcoma involvement of the bone marrow. *Am J Med Sci* 2018; 300:383.
80. MAYAUD C., F. PARQUIN, N. CADRANEL, S. DOMTNIQUE : Les localisations pulmonaires et pleurales du sarcome de Kaposi. *Rev. Pneurnol. Clin.* 2007, 46, 237-243.
81. CADRANEL J., KHALIL A.M., MAYAUD C.: Les localisations broncho-pulmonaires du sarcome de Kaposi. *Nouv. Dermatol.* 2016, 15 (suppl): pp. 24
82. Sedat Çađlý et al. Kaposi Sarcoma of Vocal Cord. *Erciyes Medical Journal*: 2010;32(4):301-304
83. S. Dalle, A. Finet, L. Thomas. Maladie de Kaposi: FICHE THÉMATIQUE / DERMOSCOPIE. *Ann Dermatol Venereol* (2019) 139, 73—74.
84. S C-S Hu, C-L K Ke, C-L K Ke et al. Dermoscopy of Kaposi's sarcoma: Areas exhibiting the multicoloured 'rainbow pattern'. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Oct;23(10):1128-32.
85. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol* 2018; 3:31
86. Sangüeza OP, Requena L: Malignant neoplasms. Kaposi's sarcoma. In *Pathology of vascular skin lesions. Clinicopathologic correlations* Edited by: Sangüeza OP, Requena L. Humana Press, New Jersey; 2003:217-235.
87. Céleste Lebbé. Caractéristiques cellulaires et moléculaires du sarcome de Kaposi. *médecine/sciences* 2016; 12,' 105 5-63
88. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014
89. Weintraub CM, Skudowitz RB. Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. *S Afr J Surg* 2002;40:80.
90. SAIAG P.H., BRUNET H., FORTIER- BEAULIEU M.: nouveautés des traitements locaux dans la maladie de Kaposi . *Ann. Dermatol. Venereol.* 2015, 122:551-557.
91. C Requena, M Alsina , D Morgado-Carrasco , J Cruz , O Sanmartín , C Serra-Guillén , B Llombart. Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment . *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Dec;109(10):878-887
92. Brambilla L, Bellinvia M, Turlaki A, et al. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162:854.
93. Vassallo C, Carugno A, Derlino F, et al. Intralesional vinblastine injections for treatment of classic Kaposi sarcoma in diabetic patients. *Cutis* 2015; 95:E28

94. Mirza YA, Altamura D, Hirbod T, Verdolini R. Long-Term Response of Classic Kaposi's Sarcoma to Intralesional Doxorubicin: A Case Report. *Case Rep Dermatol* 2015; 7:17.
95. Ghyka G, Alecu M, Halalau F, Coman G. Intralesional human leukocyte interferon treatment alone or associated with IL-2 in non-AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Dermatol* 1992; 19:35.
96. Trattner A, Reizis Z, David M, et al. The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1993; 129:590.
97. Curatolo P, Quaglino P, Marengo F, et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma cutaneous lesions: a two-center prospective phase II trial. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:192.
98. Di Monta G, Caracò C, Benedetto L, et al. Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:61.
99. Marchell N, Alster TS. Successful treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma by the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1997; 23:973.
100. Chun YS, Chang SN, Park WH. A case of classical Kaposi's sarcoma of the penis showing a good response to high-energy pulsed carbon dioxide laser therapy. *J Dermatol* 2016; 26:240.
101. Traitement des lésions cutanées de la maladie de Kaposi classique par laser Nd :YAG 1064 nm long pulse, T. Badri, H. Akkari, 2011
102. Rongioletti F, Zaccaria E, Viglizzo G. Failure of topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma: first European experience. *Br J Dermatol* 2006; 155:856
103. Célestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:585.
104. Goiriz R, Ríos-Buceta L, De Arriba AG, et al. Treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical imiquimod. *Dermatol Surg* 2009; 35:147.
105. Goedert JJ, Scoppio BM, Pfeiffer R, et al. Treatment of classic Kaposi sarcoma with a nicotine dermal patch: a phase II clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1101.
106. Díaz-Ley B, Grillo E, Ríos-Buceta L, et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatol Ther* 2015; 28:40.
107. 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.
108. 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.

109. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1578.
110. Brambilla L, Recalcati S, Tournalaki A. Vinorelbine therapy in classic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 20 patients. *Eur J Dermatol* 2015; 25:535
112. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:313.
113. Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, et al. Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly. A randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer* 1994; 74:2873.
114. Potouridou I, Korfitis C, Ioannidou D, et al. Low to moderate cumulative doses of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of classic Kaposi sarcoma in elderly patients with comorbidities. *Br J Dermatol* 2008; 158:431
115. 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.
116. Tur E, Brenner S, Michalevicz R. Low dose recombinant interferon alfa treatment for classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 2003; 129:1297.
117. Krown SE. Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:374.
118. Active protocols for treatment of Kaposi's sarcoma available online. www.cancer.gov/clinicaltrials/search (Accessed on February 29, 2018)
119. Monini P, Sgadari C, Grosso MG, et al. Clinical course of classic Kaposi's sarcoma in HIV-negative patients treated with the HIV protease inhibitor indinavir. *AIDS* 2009; 23:534
120. Guenova E, Metzler G, Hoetzenecker W, et al. Classic Mediterranean Kaposi's sarcoma regression with sirolimus treatment. *Arch Dermatol* 2008; 144:692.
121. Merimsky O, Jiveliouk I, Sagi-Eisenberg R. Targeting mTOR in HIV-Negative Classic Kaposi's Sarcoma. *Sarcoma* 2018; 2008:825093.

Résumé

Titre : Maladie de Kaposi classique : Expérience du service de dermatologie-vénérologie de l'HMIMV

Auteur : Meryem KHALIDI

Mots-clés : maladie de kaposi- HHV8-forme classique

Introduction :

La maladie de kaposi classique est un processus angiogénique multifocal caractérisé par une double prolifération vasculaire et cellulaire. C'est une maladie rare associée à l'infection par le virus de l'herpès humain 8 (HHV-8). Il y'a un manque de données chez la population marocaine atteinte de cette maladie. Nous souhaitons remettre la lumière sur cette affection.

Matériel et méthode :

Nous avons effectué une étude rétrospective des patients présentant une MKC confirmée par l'histologie, recrutés au sein du service de dermatologie de l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat entre janvier 2010 et décembre 2019. Les renseignements examinés comportent le profil épidémiologique, clinique et évolutif sous traitement.

Résultats :

27 cas étaient hospitalisés durant ces 10 dernières années dont 92,6% étaient de sexe masculin. L'âge moyen du début de la maladie était de 66,4 ans avec un délai de consultation long : 40 mois en moyenne.

On a noté une MKC développée peu après une tuberculose pulmonaire chez un cas, et un cas de MKC d'évolution agressive d'emblée avec une atteinte multiviscérale avancée. L'atteinte muqueuse était présente dans 25% des cas.

L'atteinte viscérale dans 33,3% des cas avec des localisations particulières musculaire et surrénalienne. Le lymphœdème était associé dans 62,6% des cas.

Plusieurs options thérapeutiques ont été proposées. 63% des patients ont été suivis avec une médiane de 36 mois, dont 70,5 % avaient une maladie stable, 8,3% une maladie progressive et 12,5% étaient en rémission complète sur un intervalle moyen de 5 mois.

Conclusion :

Cette étude a révélé des nouveautés particulières de la MKC concernant sa physiopathologie qui a connu un progrès considérable après la découverte de sa causalité par l'HHV-8. La meilleure connaissance biomoléculaire de cet agent ouvrirait de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Abstract

Title: Classical Kaposi's disease: Experience of the dermatology-venereology department of the HMIMV

Author: Meryem KHALIDI

Keywords: Kaposi disease - HHV8-classical form

Introduction:

Classical kaposi disease is a multifocal angiogenic process characterized by dual vascular and cellular proliferation. It is a rare disease associated with infection with the human herpes virus 8 (HHV-8). There is a lack of data in the Moroccan population with this disease. We want to shed light on this condition.

Material and method :

We performed a retrospective study of patients with histologically confirmed MKC recruited from the dermatology department of the Mohammed V military hospital in Rabat between January 2010 and December 2019. The information reviewed includes the epidemiological, clinical and clinical profile. evolving under treatment.

Results:

27 cases were hospitalized during the last 10 years, 92.6% of which were male. The average age of onset was 66.4 years with a long consultation time: 40 months on average.

There was a case of MKC developed shortly after pulmonary tuberculosis in one case, and one case of early aggressive MKC with advanced multiple organ disease. Mucosal involvement was present in 25% of cases.

Visceral involvement in 33.3% of cases with particular muscle and adrenal locations. Lymphedema was associated in 62.6% of cases.

Several therapeutic options have been proposed. 63% of patients were followed up with a median of 36 months, of which 70.5% had stable disease, 8.3% progressive disease and 12.5% were in complete remission over a mean interval of 5 months.

Conclusion:

This study revealed particular novelties of MKC concerning its pathophysiology which underwent considerable progress after the discovery of its causation by the HHV-8. Better biomolecular knowledge of this agent would open up new therapeutic perspectives.

ملخص

العنوان: مرض كابوزي الكلاسيكي: تجربة قسم الأمراض الجلدية والتناسلية في

تأليف: مريم الخالدي

الكلمات الرئيسية: داء كابوزي- فيروس الهربس البشري -شكل كلاسيكي

مقدمة:

داء كابوزي الكلاسيكي هو مرض متعدد البؤر يتميز بتكاثر الأوعية الدموية والخلوية المزروجة. إنه مرض نادر يرتبط بالإصابة بفيروس الهربس البشري 8 (ه ه ف 8). هناك نقص في البيانات لدى المغاربة المصابين بهذا المرض. نريد أن نلقي الضوء على هذا المرض

المواد والطريقة:

أجرينا دراسة بأثر رجعي لمرضى مصابين بداء كابوزي الكلاسيكي مؤكداً نسيجياً تم انتقائهم من قسم الأمراض الجلدية في مستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط بين يناير 2010 وديسمبر 2019. تتضمن المعلومات التي تمت مراجعتها الملف الوبائي والسرييري والسرييري الذي يتطور تحت العلاج.

النتائج:

تم إدخال 27 حالة إلى المستشفى خلال السنوات العشر الماضية ، 92.6% منهم من الذكور. كان متوسط عمر ظهور المرض 66.4 سنة مع فترة استشارة طبية متأخرة: 40 شهراً في المتوسط. كانت هناك حالة تطورت بعد فترة وجيزة من مرض السل الرئوي، وحالة واحدة من مرض كابوزي الكلاسيكي العدوانى المبكر مع مرض متقدم في الأعضاء. كانت إصابة الغشاء المخاطي موجودة في 25% من الحالات

لوحظت إصابة الأحشاء في 33.3% من الحالات مع مناطق عضلية وكظرية معينة. وجدت الودمة اللمفية عند 62.6% من الحالات.

تم اقتراح العديد من الخيارات العلاجية. تمت متابعة 63% من المرضى بمتوسط 36 شهراً ، منهم 70.5% لديهم مرض مستقر ، و 8.3% مرض تقدمي و 12.5% كانوا في حالة انحدار كامل للمرض على مدى فترة متوسطة تبلغ 5 أشهر.

الاستنتاج:

كشفت هذه الدراسة عن مستجدات معينة عن مرض كابوزي الكلاسيكي فيما يتعلق بالفيزيولوجيا المرضية التي خضعت لتقدم كبير بعد اكتشاف تورط فيروس الهربس البشري . سوف تمكن المعرفة الجزيئية الحيوية لهذا العامل من فتح آفاقاً علاجية جديدة.

