



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١٠١٠١ +٠٥١٤١١٤١٤١ ٨ +٠٥٠٠٧٠٠٠٠
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

SARCOMME DE KAPOSI, EXPERIENCE DE 10 ANS. SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE, CHU HASSAN II, FES.

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur **Hanae BEDOUDOU**
Née le 31 Juillet 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : **Oncologie Médicale**

Sous la direction de :
Professeur: **MELLAS Nawfel**

Session Mai 2019

Remerciements

A Monsieur le professeur MELLAS Nawfel

*Je vous remercie pour la gentillesse avec laquelle vous avez bien accepté de
diriger ce travail.*

*J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et J'ai trouvé auprès de
vous le conseiller et le guide qui m'a reçue en toute circonstance avec
sympathie, sourire, bienveillance et patience inépuisable.*

*Votre simplicité, votre compétence, et vos qualités humaines et professionnelles
font que vous serez toujours un exemple pour nous.*

A nos maîtres

*Qu'il me soit permis en ce jour, de vous exprimer, mon profond respect et ma
très haute considération.*

Résumé

Introduction : Le sarcome de Kaposi est une maladie angio-proliférative multifocale, d'expression cutanée et viscérale, impliquant de diverses cellules mésenchymateuses et induite par des facteurs viraux de l'herpès virus humain type 8 (HHV8).

Matériel et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les dossiers de malades atteints de sarcome de Kaposi recrutés au service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Hassan II entre janvier 2007 et décembre 2017.

Résultats : 20 dossiers de malades atteints par la maladie de Kaposi ont été repérés dans le registre des malades du service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Hassan II de Fès.

Le sex-ratio est de 3/1 dans cette série, l'âge médian est de 73 ans ($\sigma = 17$ ans). La forme liée au VIH ne représente dans notre série que 10% des cas, la forme la plus fréquente est la maladie de kaposi classique dite méditerranéenne, elle est non liée au VIH.

Au moment du diagnostic, 53% des patients avaient déjà une maladie au stade IV disséminé, dans le reste des cas, des traitement locaux ont été tentés au début pour le contrôle de la maladie.

Pour la maladie localisée réfractaire au traitement local (22% des cas) ou pour les maladies d'emblée stade IV (50%), le traitement systémique par chimiothérapie a été préconisé.

4 patients ont eu des réponses objectives à une première ligne de chimiothérapie type paclitaxel, 3 ont répondu à une chimiothérapie à base d'anthracycline, 1 patient est toujours stable sous bléomycine et 1 seul patient a reçu etoposide. La chimiothérapie de 2^{ème} ligne a été basé sur taxane ou etoposide.

Sur un recul moyen de 25 mois, la médiane de survie globale de la maladie de kaposi traitée au sein de notre service se prolonge à 13 mois, la survie à 5 ans atteint 27% des patients.

Conclusion : dans notre service, le plus souvent nous faisons face à la forme classique méditerranéenne de la maladie de Kaposi. La chimiothérapie à visée palliative permet une réponse objective dans une grande partie des cas avec une prolongation considérable de survie.

PLAN

Introduction	8
Matériel et méthodes	10
Résultats	13
Discussion.....	18
I–Historique.....	19
II– Caractéristiques épidémiologiques	22
III–Physiopathologie	26
IV–étiopathogénie.....	27
V–Diagnostic	32
VI–Classification	40
VII–Traitement.....	42
Conclusion	54
Références	56

INTRODUCTION

Le sarcome de Kaposi (SK) une maladie angio-proliférative multifocale, d'expression cutanée et viscérale, impliquant de diverses cellules mésenchymateuses et induite par des facteurs viraux de l'herpès virus humain type 8 (HHV8) [1-3]. SK est classé en quatre types en fonction des circonstances cliniques dans lesquelles il se développe: *classique* (le type décrit à l'origine par Kaposi, qui se présente typiquement à un âge moyen ou avancé), *endémique* (plusieurs formes décrites chez les Africains autochtones subsahariens avant le syndrome d'immunodéficience acquise [épidémie de SIDA]), *iatrogène* (un type associé à un traitement médicamenteux immunosuppresseur, typiquement observé chez les receveurs d'allogreffe rénale) et *associé au SIDA* (SK épidémique).

Nous rapportons dans ce manuel les différentes formes rencontrées au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II depuis son instauration en détaillant leur traitement et évolution dans notre formation.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective examinant les dossiers de malades atteints de sarcome de Kaposi recrutés au service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Hassan II entre janvier 2007 et décembre 2017.

Entre 2007 et 2011, la collecte de données a porté sur des dossiers papiers archivés au centre de diagnostic d'oncologie médicale.

Depuis fin 2011, tous les dossiers sont restaurés informatiquement dans le système intranet du CHU Hassan II de Fès (Hosix.net).

Nous avons enregistré les différentes informations directement dans une fiche d'exploitation Microsoft Excel. Le traitement des données concernant la survie sont effectuées à l'aide du logrank test. L'estimation de la fonction de survie est réalisée selon la méthode de Kaplan–Meier avec loi de Chi-2 à 1 degrés de liberté (BIOSTAT).

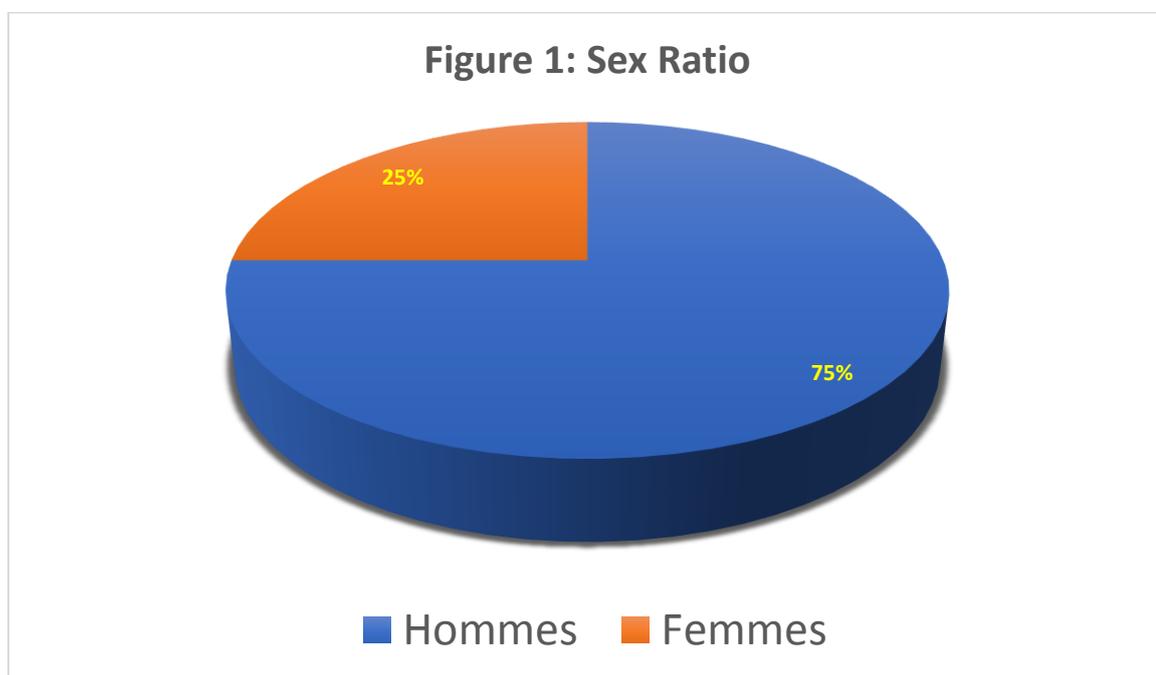
Fiche d'exploitation

- Numéro de dossier
- Index patient IP
- Sexe
- Age
- Antécédents personnels :
 - Comorbidités
 - VIH
 - Antécédents toxiques
- Antécédents familiaux
- Date de diagnostic
- Localisation
- Stade
- Traitement local
 - Réponse
 - Toxicité / grade
- Traitement systémique 1^{ère} ligne
 - Réponse
 - Toxicité / grade
- Traitement systémique 2^{ème} ligne
 - Réponse
 - Toxicité / grade
- Traitement systémique 3^{ème} ligne
 - Réponse
 - Toxicité / grade
- Date de dernière nouvelle
- Date de décès

RESULTATS

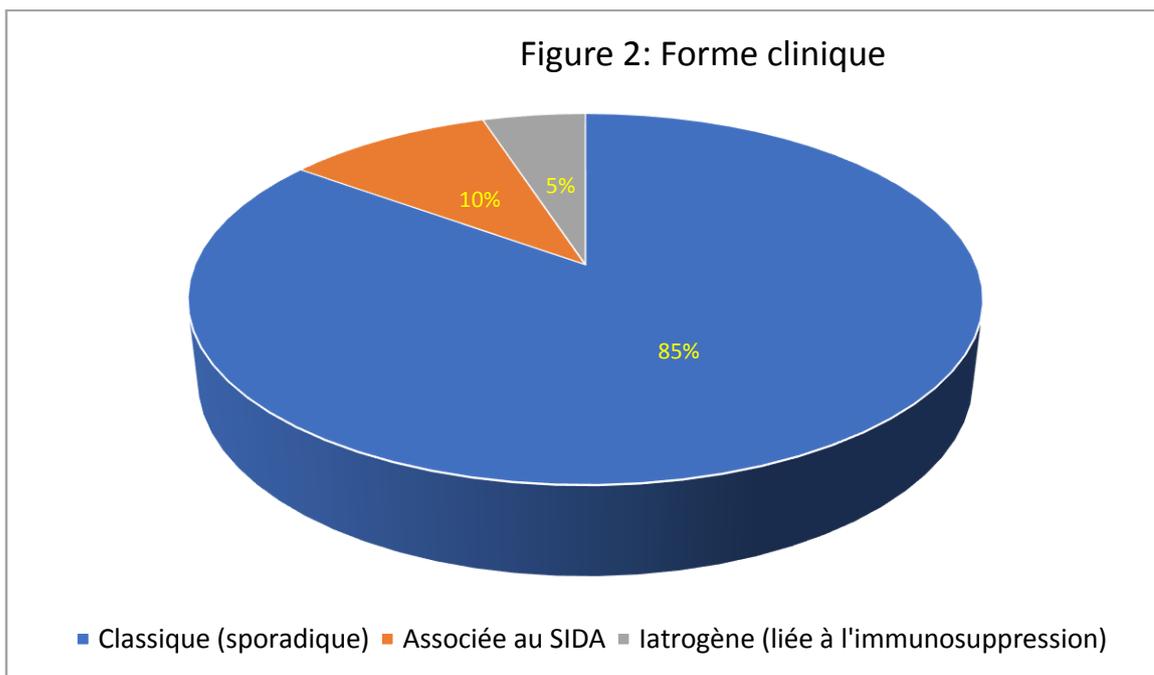
Vingt dossiers de malades atteints par la maladie de Kaposi ont été repérés dans le registre des malades du service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Hassan II de Fès. En moyenne, deux cas sont recrutés chaque année ce qui correspond à une incidence de 0.47/million/an pour la population de la région Fès-Meknès.

Le sex-ratio est de 3/1 dans cette série (Figure 1), l'âge médian est de 73 ans ($\sigma = 17$ ans).

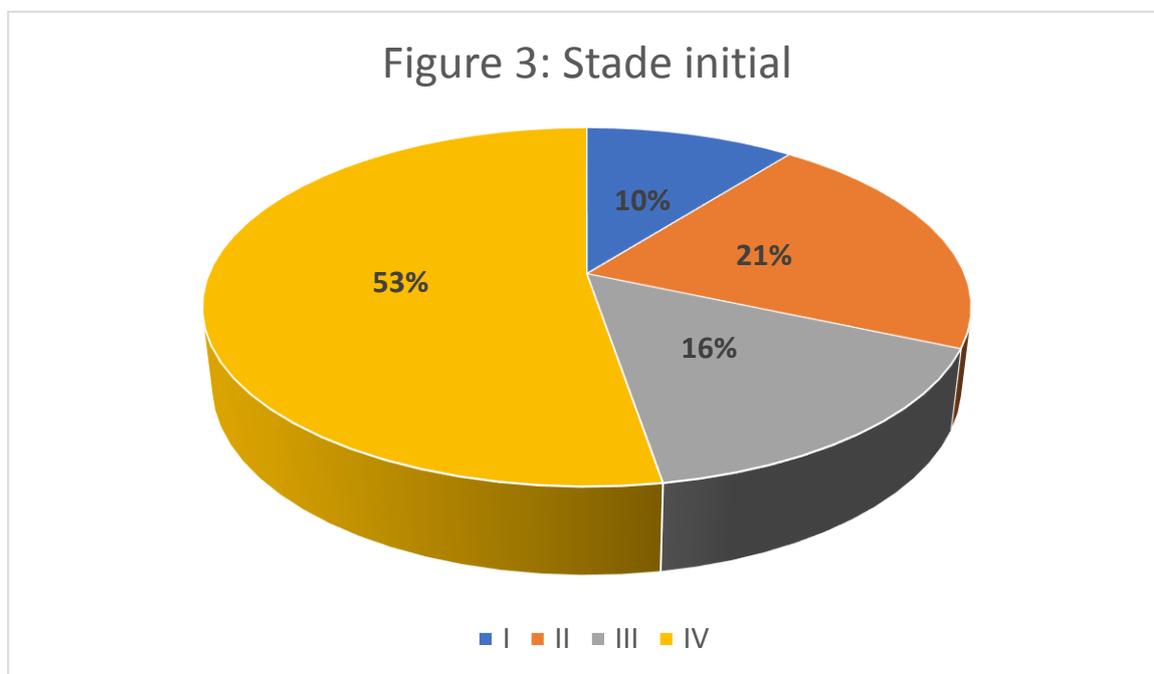


La forme liée au SIDA ne représente dans notre série que 10% des cas, la forme la plus fréquente est la maladie de kaposi classique dite méditerranéenne (85%), elle est non liée au SIDA (Figure 2).

20% des patients ont eu des antécédents de diabète, ces derniers présentaient la forme classique de la maladie. Deux patients ont rapporté un tabagisme actif, il s'agit d'un jeune patient séro-positif (26 ans) et d'un patient de 68 ans présentant une forme classique.



Au moment du diagnostic, 53% des patients avaient déjà une maladie au stade IV disséminé, dans le reste des cas, des traitements locaux ont été tentés au début pour le contrôle de la maladie (Figure 3, 4).

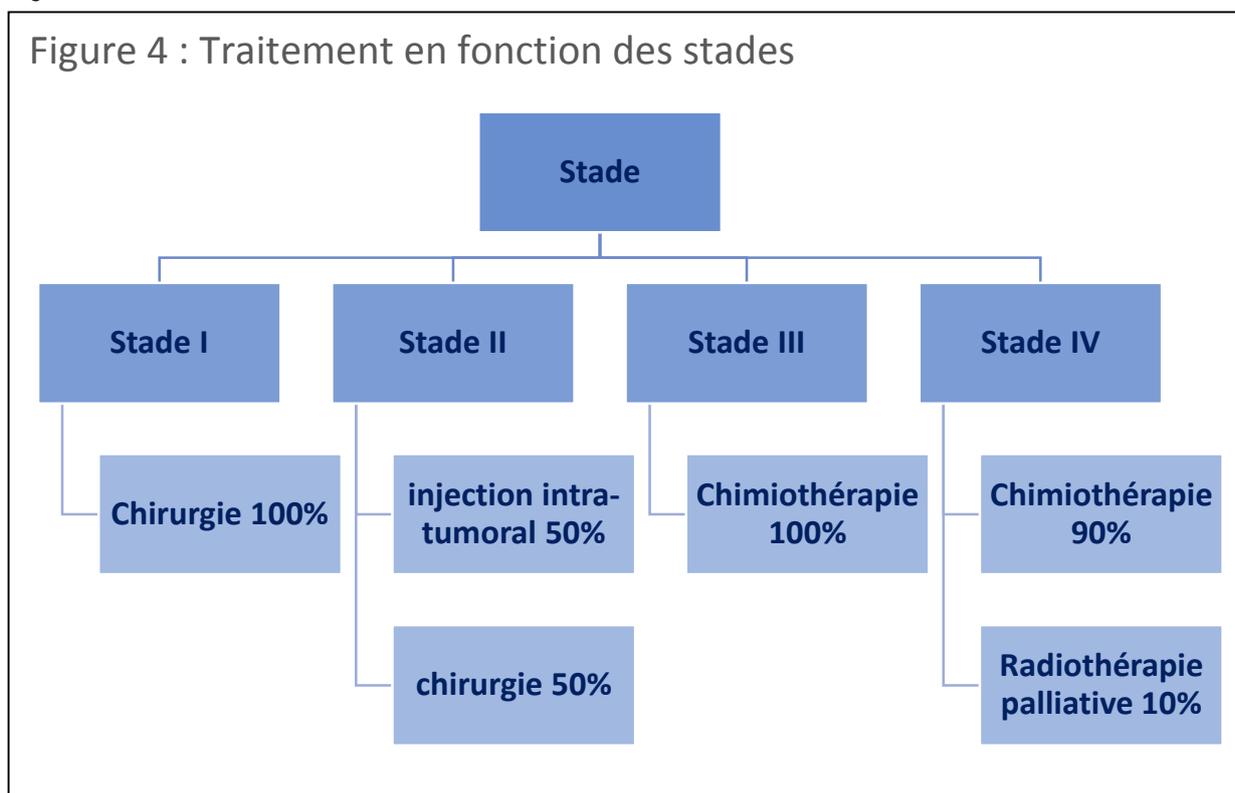


Pour la maladie localisée réfractaire au traitement local (31% des cas) ou pour les maladies d'emblée stade IV (53%), le traitement systémique par chimiothérapie a été préconisé (Figure 4).

Quatre patients ont reçu une première ligne de chimiothérapie type paclitaxel, il s'agit essentiellement d'octogénaires dont un patient qui a eu une rémission complète après 10 cures de paclitaxel hebdomadaire 100 mg dose totale. Trois ont été mis sous chimiothérapie à base d'anthracycline dont un seul patient jeune (26 ans) qui a reçu une bithérapie, un patient est toujours stable sous bléomycine et un seul patient a reçu étoposide.

La chimiothérapie de 2ème ligne a été basé sur taxane (66% des patients qui n'ont pas reçu taxanes en première ligne) ou étoposide.

Chez un patient traité par méthotrexate pour une polyarthrite, l'amélioration a été remarquée après l'arrêt de l'immunosuppresseur, il est toujours sous surveillance.



Les protocoles de chimiothérapie ont été globalement bien tolérés. On a assisté à une neutropénie grade I-II chez 10% des patients sans aucun épisode de neutropénie fébrile, une bicytopenie grade I chez un seul patient sous doxorubicine, une toxicité cutanée sous docetaxel à type de desquamation généralisée a nécessité l'arrêt de traitement chez un seul patient. Aucun patient sous taxanes n'a accusé de neuropathies.

Aucune toxicité cardiaque sous anthracyclines n'a été mentionnée. Aucun syndrome restrictif sous bléomycine n'a été mentionné. Aucun décès lié au traitement n'est mentionné.

Sur un recul moyen de 25 mois, la médiane de survie globale de la maladie de kaposi traitée au sein de notre service se prolonge à 13 mois, la survie à 5 ans atteint 27% des patients (Figure 5).

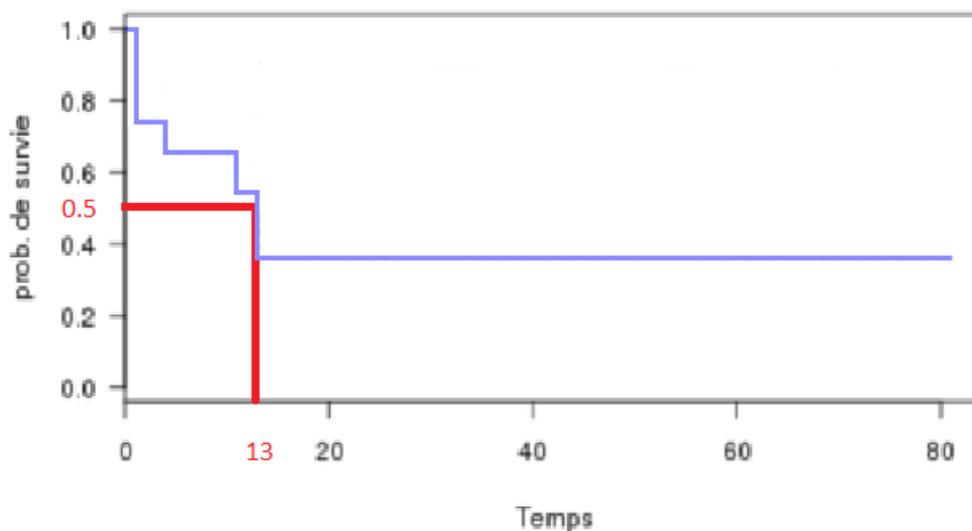


Figure 5 : Courbe de survie de nos malades.

DISCUSSION

I-Historique

C'est en 1872 que le dermatologue hongrois Moritz Kaposi a décrit un sarcome pigmentaire cutané multiple et idiopathique. La maladie se limitait aux membres inférieurs et évoluait de façon indolente et, surtout atteignait principalement des hommes âgés de souche méditerranéenne ou juive originaire d'Europe de l'Est.

Depuis cette description princeps, trois autres formes de sarcome de Kaposi furent décrites (Figure 7).

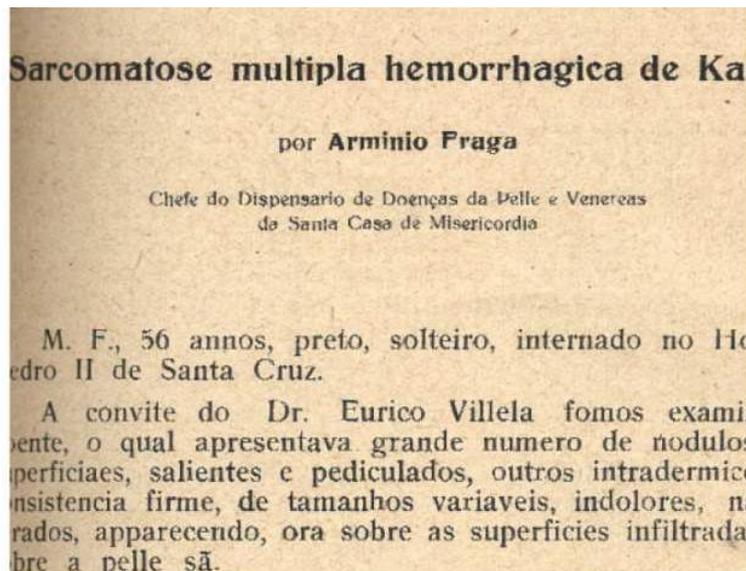
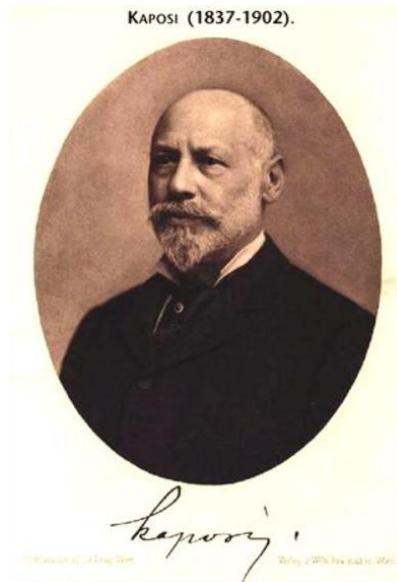


Figure 6 : l'une des premières publications sur le SK. À gauche la première page du papier d'Arminio Fraga et à droite un cas décrit dans Volume 1 de *Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia*

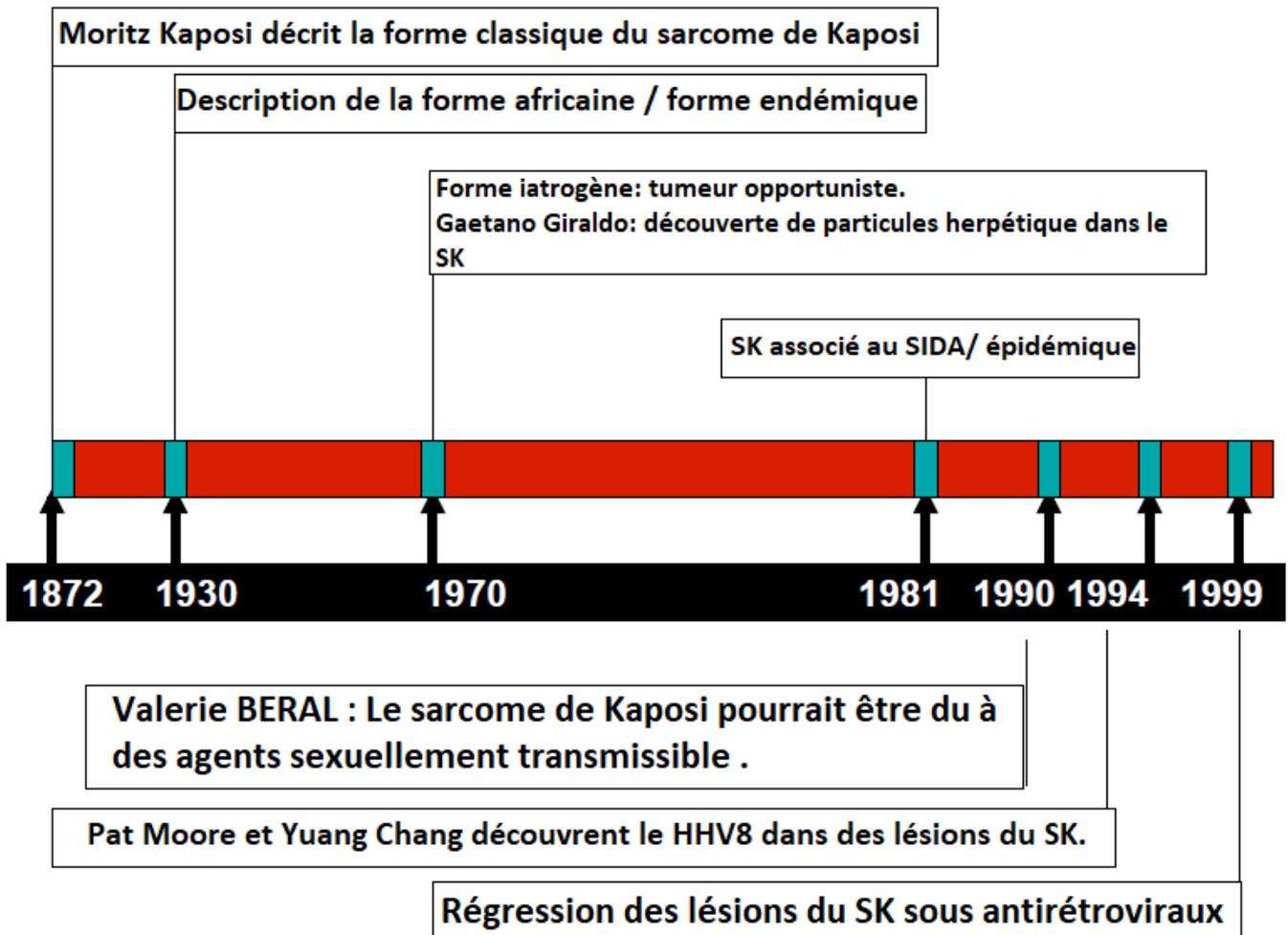


Figure 7 : Historique du sarcome de Kaposi

(Résumé en français de [3])

II- Caractéristiques épidémiologiques

Plus de 6000 cas de maladie de kaposi (MK) ont été signalés dans la littérature jusqu'à 2011 en Europe, les pays de la méditerranée et dans l'Amérique [4]. La situation géographique, l'origine ethnique, l'âge, le sexe et le délai diagnostique influencent fortement l'incidence du SK [5].

1- Répartition géographique

La distribution géographique varie selon le type de SK considéré.

L'incidence la plus basse a été signalée en Angleterre et au Pays des Galles (0,40/million chez les hommes et 0,22/million chez les femmes entre 1970–1992) (Tableau 1,2).

Les incidences intermédiaires ont été signalées en Suède (4/million/an chez les hommes et 1,4/million/an chez les femmes entre 1958–1982) (Tableau 1,2).

Alors que des taux plus élevés ont été signalés en Italie (10,5/million/an chez les hommes et de 2,7/million/an chez les femmes) (Tableau 1,2).

Avant 1999, l'incidence moyenne de la maladie à Rabat était faible par rapport à la période suivante (0.65 Vs 5.9/million/an). Ceci est probablement dû à une méconnaissance de la maladie initialement puis à une centralisation de tous les cas à l'Institut National d'Oncologie, y compris ceux de notre région.

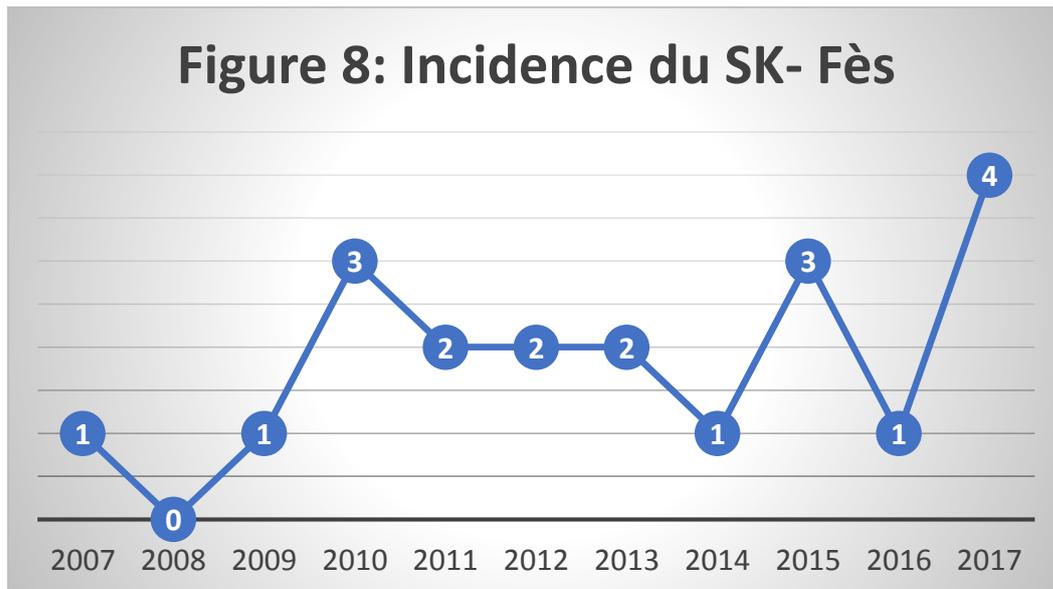
Dans notre service, l'incidence moyenne est de 2 patients par an sur une période étalée de 2007 à 2017 ce qui correspond à 0.47/million/an dans la région de Fès–Meknès (Figure 8). Ce chiffre est certainement sous-estimé à cause de la prise en charge de cette maladie dans d'autres structures notamment le service de dermatologie (27 patients entre 2005–2012, Dr BOUZIDI H. thèse 40/13 faculté de médecine et de pharmacie de Fès) mais aussi le secteur privé ou le suivi en dehors de la région.

Tableau 1 : Incidents de SK dans les pays occidentaux

Pays	Incidence : (million/an)		Années	Références
	Hommes	Femmes		
Angleterre et pays des Galles	0,4	0,22	1970 - 1992	[6]
USA	2,9	0,7	1973 - 1979	[7]
Suède	4	1,4	1998 - 1982	[8]
Grèce	5,8	3,7	1979 - 1983	[9]
Italie	10,5	2,7	1976 - 1984	[10]
Italie	10	4	1985 - 1998	[11]
Sardaigne	24,3	7,7	1977 - 1991	[12]
Sardaigne	24,9	7	1998 - 2002	[13]
Sicile	30,1	5,4	1976 - 1984	[14]
Israël	20,7	7,5	1969 - 1998	[15]

Tableau 2 : Incidents de SK au Maghreb

Villes	Références	Années	Nombre de cas	Incidence moyenne/an
Oran	[16]	1989 - 1998	18	2
Alger	[17]	1989 - 1998	26	2,8
Tunis	[18]	1982 - 2007	70	2,8
Casablanca	[19]	1989 - 1998	27	3
Rabat	[20]	1973 - 1999	17	0,65
Rabat (INO)	[21]	1998 - 2007	51	5,9
Notre série		2007 - 2017	20	2



2- Ethnicité

Une étude Nord-Américaine publiée en 2008 s'est intéressée à comparer l'incidence du SK associé au SIDA et SK classique au cours de la plus grande étude jamais réalisée sur le SK aux états unis d'Amérique [23].

Il y a eu 438 patients cliniquement et histologiquement confirmés.

La diversité ethnique, et la distribution raciale ont été rapportées. 38% patients avec SK classique sont des américains caucasiens et 22% sont d'origine méditerranéenne [23].

Bien que les cas aient été décrits partout au monde, notamment en Amérique du Sud [25] et en Asie [26], la maladie est le plus souvent diagnostiquée chez des individus du bassin méditerranéen et d'Europe centrale et orientale [12,26,27] ou de leurs descendants [8,11,28,29].

3- Age

Dans notre série l'âge médian est de 73 ans. Nous rapportons la moyenne d'âge dans d'autres séries dans le **tableau 3**. On remarque qu'il y a un

vieillesse de cette population grâce certainement à l'amélioration de l'espérance de vie depuis les années 90s (moyenne d'âge à 54 ans dans les années 1989-1998 à Rabat).

Tableau 3 : moyenne d'âge des patients ayant un SK

Série	Durée	Intervalle d'âge	Moyenne d'âge	Référence
Italie	1996 - 1997	50 - 85 ans	66,7	[10]
Israël	1989 - 1998	11 - 91 ans	67	[22]
USA	1980 - 2000	65 - 94 ans	74	[23]
Oran, Algérie	1989 - 1998	26 - 87 ans	62,5	[16]
Tunisie	1982 - 2007	55 - 83 ans	69,16	[18]
Casablanca	1989 - 1998		58	[20]
Rabat	1989 - 1998	24 - 75 ans	54,4	[24]
INO (Rabat)	1998 - 2007	15 - 86 ans	63	[21]
Notre série	2007 - 2017	26 - 89 ans	73	

4- Sexe

Dans notre série le sex-ratio est de 3/1. Il rejoint celui des autres séries **tableau 4.**

Tableau 4 : Le sex-ratio des patients maghrébins ayant un SK

Villes	Référence	Années	Nombre de cas
Oran	[16]	1989 - 1998	17/1
Tunis	[18]	1982 - 2007	2,3/1
Casablanca	[20]	1989 - 1998	3/1
Rabat	[19]	1973 - 1999	17/1
Rabat (INO)	[21]	1998 - 2007	4/1
Notre série		2007 - 2017	3/1

III- Physiopathologie

Plusieurs produits géniques viraux du HHV-8 affectent à la fois la régulation du cycle cellulaire et le contrôle de l'apoptose. Des segments du génome du HHV-8 contiennent des oncogènes viraux jouant un rôle important dans la pathogenèse de la formation de tumeurs. La plupart des cellules fusiformes dans les lésions du SK montrent une infection latente avec HHV-8, bien qu'une petite proportion de cellules expriment des gènes du cycle lytique. Le nombre limité de gènes viraux exprimés pendant la latence sont ceux qui permettent au virus de se répliquer dans la cellule hôte en tant qu'épisome tout en perturbant la fonction des gènes suppresseurs de tumeurs et en évitant la reconnaissance par le système immunitaire de l'hôte. D'autre part, les gènes viraux exprimés pendant le cycle lytique peuvent être particulièrement importants dans l'expression accrue des facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), qui stimulent l'angiogenèse et activent les voies régulatrices de la

croissance, comme la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), qui conduit à une croissance cellulaire dérégulée [31,31].

On ne sait pas si la présence d'une maladie vasculaire périphérique (avec l'hypoxie tissulaire résultante et l'élaboration locale de facteurs angiogéniques) explique le développement fréquent de lésions SK sur les membres inférieurs des patients adultes plus âgés qui sont le plus à risque de SK classique.

IV- Etiopathogénie

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, 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 du SK soit découvert.

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 SK, que ce soit des patients atteints de SK classique, iatrogène, endémique ou associé au VIH [32].

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 SK plus agressifs que les sous-types B ou C [32].

a- Réplication virale

Comme pour les autres virus de l'herpès, on distingue deux phases:

Phase lytique (Figure 9) :

Accumulation de formes génomiques linéaires initiées par des protéines transactivatrices codées par des gènes viraux. La réactivation virale entraînant la réplication lytique peut se faire en réponse à des signaux cellulaires ; des agents chimiques ; des agents viraux (VIH, spécifiquement la protéine Tat du VIH) ou des facteurs physiologiques (des cytokines inflammatoires).

Cette phase lytique conduit à la production de virions avec lyse et mort cellulaire.

- **Phase latente (Figure 9) :**

C'est lorsque le virion entre dans une nouvelle cellule hôte. Le génome linéaire de HHV-8 se recircularise par ses extrémités terminales donnant un épisode circulaire. L'épisode est maintenu dans la cellule répliquative grâce à la protéine LANA codée par le gène ORF73.

Ainsi, au cours du SK, le virus est retrouvé très majoritairement sous forme latente dans les cellules fusiformes qui caractérisent ces tumeurs.

La charge virale dans une cellule fusiforme est estimée entre 1 et 5 copies par cellule.

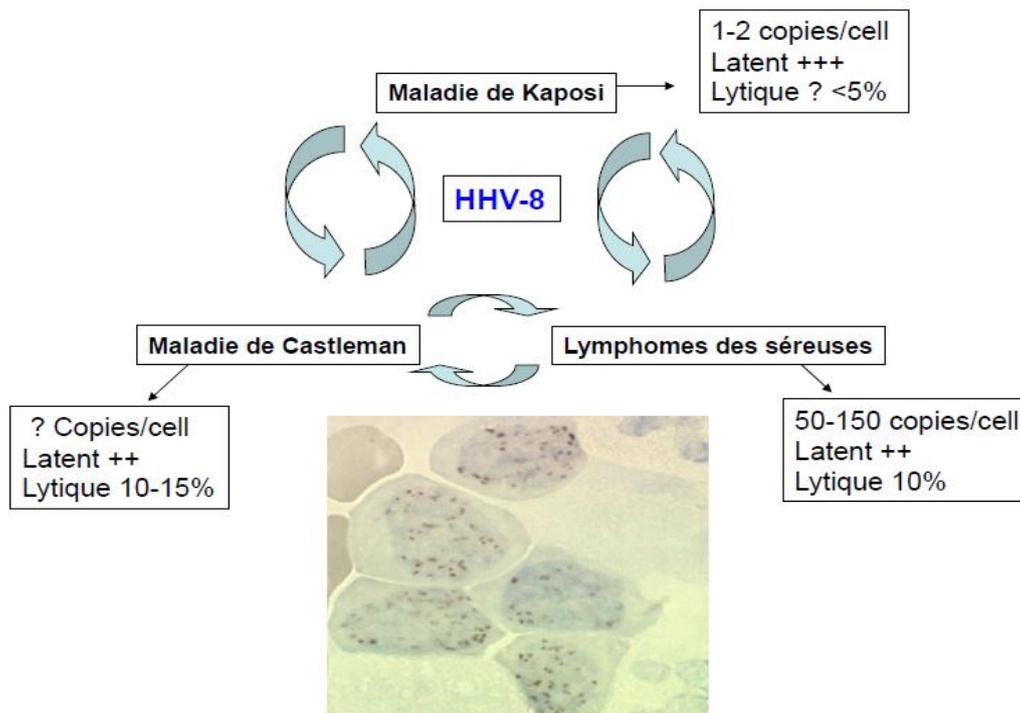


Figure 9 : phases de la réplication virale du virus HHV-8 (immunopaedia.org 2018)

b- Modes de transmission :

- Transmission salivaire.
- Transmission par voie sexuelle.
- Transmission par le sang et les produits sanguins.
- Transmission de la mère à l'enfant

2- Rôle du VIH dans la genèse de la maladie de Kaposi

Indépendamment du déficit immunitaire qu'il génère, le VIH pourrait jouer un rôle dans le phénomène complexe de la genèse du SK. En se répliquant dans les lymphocytes CD4, le VIH les amène à produire une protéine Tat. Cette dernière semble pouvoir promouvoir l'émergence de cellules fusiformes d'origine endothéliale.

La maladie à VIH est accompagnée d'une hyperproduction chronique d'IL6 qui s'accompagne d'une activation polyclonale des lymphocytes B et d'une production d'immunoglobulines polyclonales. Cette production de cytokines pro-inflammatoires est évoquée dans l'émergence de la maladie de Kaposi [33].

3- Rôle des cytokines dans la genèse du SK.

Les cellules kaposiennes et/ou les lymphocytes et monocytes infiltrant le tissu synthétisent des facteurs de croissance angiogéniques tels que le FGFb (basic fibroblast growth factor) et le VEGF (vascular endothelial growth factor), des cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 1 et 6, le TNFa et l'interféron potentiellement impliqués dans la prolifération tumorale de façon autocrine ou paracrine (Tableau 5) [34].

4- Rôle du déficit immunitaire dans la genèse du SK.

De nombreuses observations ont permis de montrer que la levée de l'immunosuppression au cours des sarcomes de Kaposi chez les malades transplantés amène une régression de la maladie. Ceci concorde parfaitement avec

notre cas de SK chez un patient sous immunosuppresseur (méthotrexate) qui a bien évolué après changement de traitement.

Cela est aussi observé chez les patients infectés par le VIH chez lesquels la mise sous traitement antirétroviral amène en quelques mois une régression partielle puis complète des lésions de Kaposi [36].

Le déficit immunitaire pourrait jouer un rôle important à deux niveaux :

- Le contrôle de la réplication des cellules hébergeant le HHV8
- Le passage de leur phase latente à leur phase lytique qui semble être un moment clé du déclenchement du processus prolifératif.

Tableau 5: CELLULES DÉRIVÉES DE SK (HIV+ ET HIV-) : SYNTHÈSE ET SÉCRÉTION DE CYTOKINES OU FACTEURS DE CROISSANCE PAR LES CELLULES EN CULTURE				
Cytokine ou facteur de croissance	Ensolli*	Roth*	Corbeil*	Lebbé*
TNF α	-	ND	++	-
TNF β	-	ND	+	ND
IL6	+++	ND	+++	++
IL1 α	+	ND	ND	+/-
IL1 β	+++	ND	+++	ND
TGF β	++	++	ND	+/-
GM-CSF	+	ND	+++	+/-
VEGF	ND	ND	ND	++
Oncostatine	+	ND	ND	-
PDGFA	+	++	+	ND
PDGFB	+	-	+	ND
M-CSF	-	ND	ND	ND
Endothéline	ND	ND	++	ND
IL-2	-	+++	ND	-
Interféron γ	-	ND	+	-
Interféron α	+	ND	ND	ND

* Références citées dans [35]

Bien que les résultats varient selon les équipes, reflétant des conditions expérimentales différentes, les cellules kaposiennes en culture synthétisent des cytokines et des facteurs de croissance dont certains, en particulier l'IL6 et le PDGF, jouent un rôle autocrine. (-) absence de synthèse détectable, (+/-) synthèse faible inconstamment détectable, (+) synthèse minimum détectable, (++) 5 à 10 fois la synthèse minimum détectable, (+++) 10 à 50 fois la synthèse minimum détectable. ND : non déterminé.

V- Diagnostic

1- Clinique

Le SK est une affection multifocale. Elle est généralement limitée à la peau, mais peut se localiser parfois au niveau des muqueuses, des ganglions lymphatiques ou des viscères.

a- Les manifestations dermatologiques

- **Manifestations cutanées (Images 1-3) :**

Les lésions élémentaires sont :

- macules brun violet ou marron sur peau pigmentée,
- papulo-nodules pigmentés
- nodule angiomateux
- placard infiltré ou verruqueux ou ulcéro-papuleux

Toutes ces lésions peuvent atteindre l'ensemble des téguments en particulier le tronc, les membres (extrémités : mains, pieds), et le visage (nez et paupières).

Un lymphœdème du membre atteint peut être révélateur.

De nombreux diagnostics différentiels cliniques se posent devant ces lésions élémentaires, mais la profusion des lésions, la fréquence des autres localisations, en particulier muqueuses et leur topographie faciale attirent l'attention.



Images 1–3 prises au service d'oncologie médicale, CHU Hassan II de Fès. 1 = nodules et placards angiomateux surmontant un lymphœdème du membre inférieurs gauche. 2 = atteinte des membres supérieurs. 3 = placard infiltré ulcéré des plantes des pieds.

- **Manifestations muqueuses :**

La fréquence de l'atteinte muqueuse augmente avec l'ancienneté du SK. Leur incidence est élevée avec le SIDA.

- atteinte bucco-pharyngée (Image 4) : il s'agit de l'atteinte la plus rencontrée, peut être palatine, gingivale, labiale, jugale, linguale, amygdalienne, peut s'ulcérer et se surinfecter,
- atteinte génitale,
- atteinte oculaire.



Image 4 : atteinte de la muqueuse gingivale.

(Photo téléchargée du Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL) sous le numéro d'identification #6058)

b- Les manifestations extra-cutanées

• **Manifestations digestives :**

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 :

- Dysphagies
- Diarrhées souvent sanglantes
- Hémorragies digestives
- Occlusions intestinales
- Perforation suite à la colectasie.

• **Manifestations pulmonaires :**

Sans manquer dans les autres formes, les localisations endothoraciques du SK sont essentiellement observées au cours de l'infection par le VIH. Le plus souvent une toux non productive, une dyspnée d'aggravation progressive, des douleurs thoraciques d'origine pleurale ou des hémoptysies.

• **Manifestations ganglionnaires :**

Une adénopathie est observée dans 10% des cas de SK classique. Il s'agit le plus souvent d'une hyperplasie non spécifique réactionnelle au processus cutané, plus rarement cette adénopathie relève réellement du processus kaposien.

Au cours de la forme africaine, le déterminisme ganglionnaire est au contraire très fréquent. Elle représente parfois la seule manifestation clinique de la maladie. Au cours de la forme associée au SIDA, l'atteinte ganglionnaire est très fréquente.

- **Manifestations osseuses :**

Cette localisation est fréquente, elle est estimée au tiers des cas et elle est habituellement asymptomatique.

- **Manifestations cardio-vasculaires :**

Le plus souvent latente. L'atteinte cardiaque d'origine Kaposienne est très rare, elle touche le sujet jeune et peut entraîner le décès par insuffisance cardiaque.

2- Diagnostic positif

a- Examen au dermoscope

La maladie de Kaposi est actuellement une entité mieux décrite. Plusieurs aspects sont fréquemment retrouvés :

- Couleur rose-violace (Image 5, a).
- Squames en superficie (Image 5, b).
- Petits globules marrons (Image 5, c).
- L'aspect multicolore « arc-en-ciel » (Image 5, d). Cet aspect est observé en microscope à lumière polarisée.

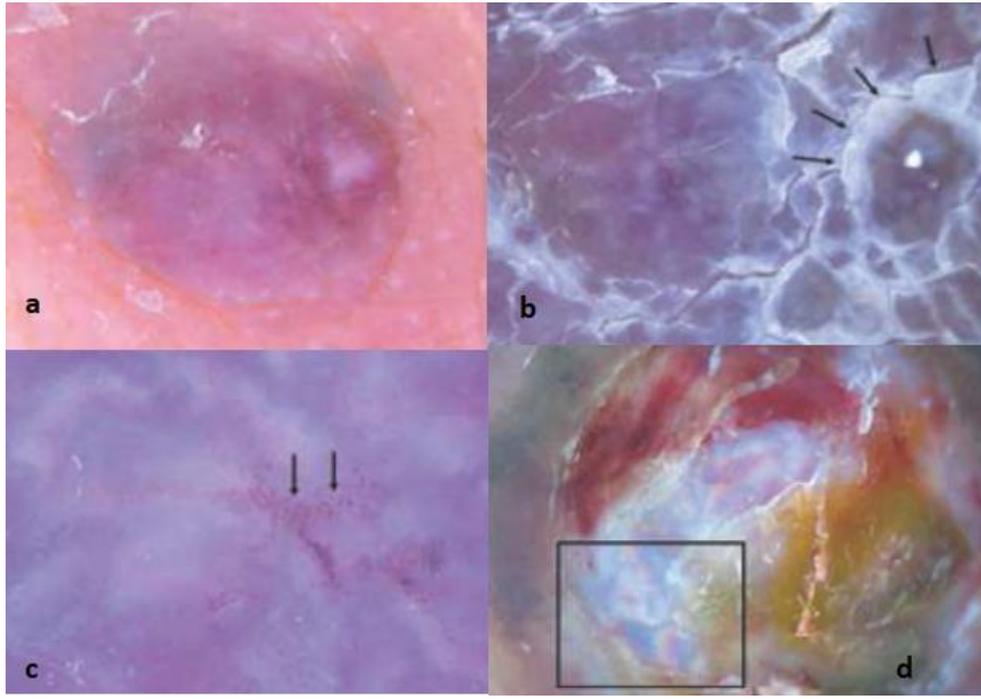


Image 5 a : examen dermoscopique. a : lésion rose-violacée, b : squames en superficie. c : petits globules bruns. d : aspect arc en ciel. Grossissement x 10

[DermLite Foto].

Au stade actuel, une analyse histologique reste indispensable pour établir le diagnostic, mais l'examen dermoscopique, en tant que complément non invasif de l'examen clinique, peut améliorer la précision du diagnostic du SK.

b- Histologie

L'aspect histologique des lésions du SK est caractéristique et presque pathognomonique.

Le diagnostic histopathologique de cette maladie est basé sur la présence simultanée de structures vasculaire, de cellules fusiformes d'éléments lympho-plasmocytaires et de dépôts ferriques (Image 6).

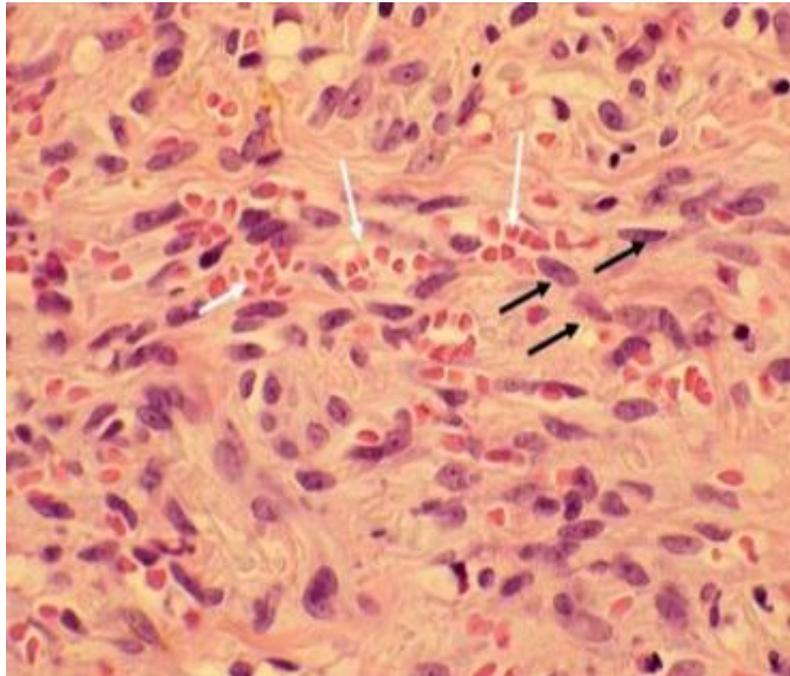


Image 6 : coloration HES objectivant une prolifération de cellules fusiformes (flèche noires), une angiogènèse importante (érythrocytes en flèche blanches) Infiltrat lymphoplasmocytaire.

Les marquages aident considérablement au diagnostic. Les cellules fusiformes expriment une différenciation vasculaire : les marquages avec les anticorps CD 31 et CD 34 sont positifs. Le marquage le plus intéressant est celui du virus causal, HHV8 (**Image 7**). La sensibilité et la spécificité sont très bonnes et permettent d'utiliser ce marquage pour la distinction avec d'autres tumeurs comportant un contingent vasculaire.

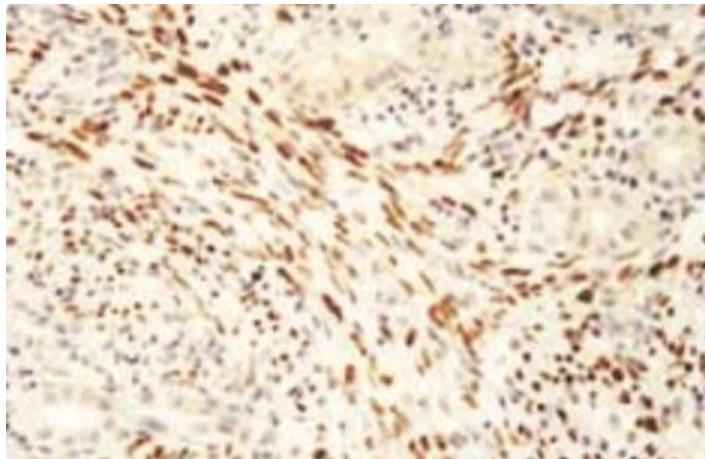


Image 7 : marquage par HHV-8 latent antigen (LANA-1)

c- Biologie

En dehors d'une pathologie associée, les investigations biologiques révèlent des paramètres dans les limites de la normale. Seule une discrète anémie associée à une hyperleucocytose est parfois retrouvée, de même une augmentation souvent modérée des lymphocytes et des monocytes peut également être constatée.

La sérologie HHV-8 n'est pas encore réalisée en routine pour le diagnostic étiologique.

d- Bilan d'extension

- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale FOGD et Colonoscopie : à la recherche des lésions du tube digestif
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : à la recherche de lésions extra-cutanée infraclinique.

3- Diagnostic différentiel

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

L'angiosarcome (forme a 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 le SK.

L'histiocytofibrome : en particulier, dans la forme anévrysmale, peut prêter à confusion avec un SK.

VI- Classification

1- Formes cliniques

Il s'agit d'aspects clinique et épidémiologique de la maladie (**Tableau 6**).

SARCOME DE KAPOSII, EXPERIENCE DE 10 ANS. SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE, CHU HASSAN II, FES.

Tableau 6: Spectre épidémioclinique de la Maladie de Kaposi

Maladie de Kaposi	Kaposi classique	Kaposi endémique	Kaposi post transplant	Kaposi-sida
Géographie	Europe centrale Pourtour méditerranéen	Afrique centrale et de l'est	Europe Amérique du nord Moyen-Orient	Mondiale
Age	50-80	25-40 enfant/forme ganglionnaire	10-80	Surtout Adulte
Sexe ratio	15 H/1 F	H >>> F	2 H/ 1 F	50 H/ 1 F
Terrain	Syndrome lymphoprolifératif Lymphopénie CD4 idiopathique	?	Greffe Immunosuppresseurs Risque x 500	Homo ou bisexuels Hétérosexuels et enfants en Afrique
Atteinte cutanée	Macules Papulo-nodules Larges plaques coalescentes Localisation acrale Lymphoedème	Idem/forme nodulaire 25% forme floride 40% forme infiltrante/MI 15% forme ganglionnaire/enfant 20%	Expression clinique intermédiaire (dépend du déficit immunitaire) Atteinte visage et tronc possible	Macules, papules, nodules, Plaques diffuses (faciales, génitales) Ulcérations
Atteinte muqueuse	Rares	Rares	Plus fréquentes	Fréquentes
Adénopathies	Rares	Surtout si forme floride Constante si forme ganglionnaire (enfant)	Occasionnelles	Fréquentes
Localisations viscérales	Rares : digestive, osseuse	Rares	Occasionnelles	Respiratoire, digestive, ORL, médullaire, urogénitale
Evolution	Lente	Variable	Localisée	Rapide
Pronostic	Survie 10-15 ans	1 à 10 ans	Amélioration après restauration immunitaire	Rémission sous trithérapie

2- Stades pronostiques

L'AJCC (American Joint Committee on Cancer) a exclu les SK de la classification TNM des tissus mous. On distingue quatre stades de la maladie :

- 4- **Stade I (maculonodulaire)** : petites macules et nodules essentiellement au niveau des membres inférieurs.
- 5- **Stade II (infiltrant)** : plaques intéressant surtout les membres inférieurs associées ou non à des nodules.
- 6- **Stade III (floride)** : multiples plaques et nodules angiomateux parfois ulcérés se situant au niveau des membres inférieurs.
- 7- **Stade IV (disséminé)** : multiples plaques et nodules angiomateux au-delà des membres inférieurs.

VII- Traitement

Dans ce volet, nous allons détailler le traitement du sarcome de Kaposi classique, le plus fréquent dans notre contexte.

1- But

Étant donné l'absence de traitements capables d'éradiquer l'herpès virus humain latent 8 (HHV-8), on peut se demander si une forme quelconque SK, y compris le SK classique, peut être considérée comme « curable ». Néanmoins, un certain nombre de stratégies ont été utilisées pour traiter le SK classique, avec les principaux objectifs thérapeutiques de soulager les symptômes, réduire le lymphœdème, diminuer la taille des lésions cutanées ou viscérales, retarder ou prévenir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie.

2- Moyens

a-Traitement local

- Chirurgie

L'excision seule peut assurer un contrôle tumoral local [37-39], mais habituellement de nouvelles lésions se développent ailleurs. Le curetage des nodules uniques de SK, suivi d'une application topique de peroxyde d'hydrogène (pour obtenir l'hémostase) est une méthode sûre, efficace et simple pour le contrôle des lésions [40].

- Radiothérapie

Toutes les formes de SK, y compris le SK classique, sont très sensibles à la radiothérapie (RT). Cependant, en raison de la nature multifocale de la maladie, de la persistance du HHV-8 malgré un contrôle efficace des lésions locales et de

la tendance à développer de nouvelles lésions dans les zones non irradiées, il n'existe pas de consensus sur la place de la RT dans l'arsenal thérapeutique. En particulier quand choisir RT sur la thérapie systémique ou quelle est la technique d'irradiation optimale.

Plusieurs stratégies efficaces ont été décrites [37, 41–51]. Des taux élevés de régression tumorale sont rapportés en utilisant différentes techniques (Cobalt-60, électrons à faible énergie, rayons X superficiels) pour délivrer une RT locale (ou parfois à champ étendu). On observe une variation marquée des doses totales de RT (6 à 60 Gy) et des schémas de fractionnement, qui vont de 6 à 12 Gy en une seule fraction à des doses totales plus importantes administrées en plusieurs petites fractions sur plusieurs semaines [37,41,42, 44–48,51]. L'un des protocoles les plus couramment prescrits est de 30 Gy en 15 fractions quotidiennes de 2 Gy [49,50].

Bien que le contrôle local durable des lésions et l'atténuation des symptômes puissent être atteints dans plus de 90% des cas, la plupart des publications n'abordent pas clairement la fréquence des récurrences hors champ et le besoin éventuel d'une thérapie locale ou systémique supplémentaire. Le traitement des lésions peut nécessiter l'irradiation de nombreux champs adjacents et peut entraîner des problèmes dosimétriques aux points de jonction. Pour cette raison, bien que les taux de réponse globaux soient similaires, certains auteurs préfèrent une stratégie de traitement par faisceau d'électrons (pour trois à quatre séances) à une fois par semaine, totale ou subtotale, par rapport à la RT locale [43]. Une autre technique fréquemment utilisée est le traitement des membres inférieurs, lorsqu'ils sont fortement impliqués, en utilisant le bain d'eau, qui permet une irradiation homogène d'une cible complexe. Dans une série utilisant cette

technique, une disparition des lésions a été observée chez 89% des patients, bien que l'œdème des membres n'ait régressé que dans 57% des cas [52].

- **Cryothérapie et thérapie au laser**

Comme pour le SK [53] lié au SIDA, la cryothérapie à l'azote liquide est parfois utilisée (principalement par des dermatologues) pour le contrôle local des petites lésions de SK classique [54,55]. Cependant, l'effet est principalement cosmétique, et il n'y a aucune information sur l'impact de cette forme de thérapie locale sur le contrôle de la maladie à long terme.

La thérapie au laser peut également être utile pour certains cas [56–58].

- **Thérapie intra-lésionnelle**

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 du SK [59–60]. Ces injections peuvent être douloureuses et conduire à des cicatrices locales.

Des cas reports ont également décrit un taux de réponse élevé dans les lésions de SK classique nodulaires uniques traitées avec de la vincristine [60] ou de la doxorubicine intra-lésionnelle [62].

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 SK classique nodulaire sans atteinte viscérale, avec moins de 10 lésions de localisation acrale [62].

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 SK classique [63,64]. Les études citées 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 SK classique traités avec cette approche, tous les patients ont montré une régression tumorale, qui était complète dans 65% des cas [65]. 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 SK de stade I ou II [66].

- **Thérapie topique**

- **l'acide cis-rétinoïque/alitrétinoïne (acide 9-cis-rétinoïque)** : un gel de 0,1 % a le FDA (US Food and Drug Administration) pour le traitement du SK associé au SIDA, mais les publications sur le SK classique sont limitées.

Un seul cas d'un patient adulte âgé ayant un SK classique a noté une bonne réponse locale, avec une résolution partielle ou complète des multiples lésions cutanées traitées, bien que le patient a continué à développer de nouvelles lésions dans la peau non traitée [67]. Un autre rapport de cas décrit l'échec du gel d'alitrétinoïne chez un patient atteint de SK classique [68].

- **Imiquimod** : Un essai clinique prospectif sur l'imiquimod topique a démontré une réponse objective chez 47% des 17 patients atteints de SK non liés au SIDA [69]. La réponse a été évaluée à un seul point (36 semaines) et la durée du contrôle de la maladie n'a pas été rapportée. Un case report décrit une

régression complète du SK classique en utilisant l'imiquimod topique avec des pansements occlusifs [70].

- **patches de nicotine** : En se basant sur l'observation que le tabagisme est associé à un risque réduit de SK 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 [71]. Le traitement était bien toléré, mais il n'y avait pas d'effets significatifs ni sur les lésions du SK classique, ni sur les titres d'anticorps HHV-8 ni sur les taux d'ADN dans les cellules mononucléées du sang périphérique [71].

- **Rapamycine** : Un seul cas décrit une régression de SK après 16 semaines de traitement topique par la rapamycine (sirolimus) [72].

- **Timolol** : Quelques petites séries de cas ont noté une régression des lésions traitées avec du timolol topique, un antagoniste bêta-adrénergique non sélectif [73-75]. L'utilisation de tels agents est intéressante étant donné l'efficacité clinique du propranolol oral et topique, un autre bêta-bloquant, dans le traitement de l'hémangiome infantile, une affection bénigne caractérisée par une angiogenèse anormale.

L'efficacité clinique du propranolol dans l'hémangiome infantile [76], a conduit à étudier son activité potentielle anti-SK dans un modèle in vitro et a démontré une diminution de la prolifération des cellules endothéliales infectées par le virus de l'herpès associé au SK (KSHV) [77], un effet qui peut être médié par la régulation négative du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) [78].

b- Traitement systémique

- **Chimiothérapie**

Un SK classique généralisé, volumineux ou rapidement progressif, en particulier lorsqu'il interfère avec le pronostic fonctionnel ou lorsqu'il est associé 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 SK classique, un certain nombre de médicaments approuvés pour le traitement du SK associé au SIDA ont une activité contre la forme classique, soit comme chimiothérapie initiale, soit 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) [37,79-96].

Les taux de réponse globale pour tous ces médicaments ou combinaisons de médicaments ont été assez élevés (de 60 à plus de 90 %), et les traitements sont généralement bien tolérés, même chez les adultes plus âgés présentant le plus grand risque de SK. 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 [97].

Un seul essai randomisé a été mené dans lequel deux traitements systémiques différents ont été comparés [80]. Soixante-cinq patients avec SK classique ont reçu soit l'étoposide par voie orale (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) ou la vinblastine par voie intraveineuse (3 mg / m² par semaine pendant trois semaines, puis 6 mg / m² toutes les trois semaines).

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 (grade 1 chez 7 cas et grade 3 chez 2 cas).

Malgré l'absence d'essais randomisés démontrant une supériorité, la plupart des cliniciens considèrent le PLD (un médicament approuvé aux Etats-Unis pour le SK lié au SIDA) comme le traitement de choix, à moins d'une contre-indication cardiaque. Le bénéfice de la première ligne PLD (20 mg / m² toutes les trois semaines) a été noté dans une série rétrospective multi-institutionnelle de 55 patients atteints de SK classique [53]. Une réponse complète (absence de lésions détectables pendant au moins huit semaines) ou majeure (diminution de 50% du

nombre de lésions mesurables et absence de nouvelles lésions cutanées pendant au moins huit semaines) 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.

La durée optimale de la chimiothérapie n'a pas été systématiquement étudiée. On traite habituellement avec un ou deux cycles au-delà d'une réponse maximale stable et on étend progressivement les intervalles entre les traitements. S'il n'y a pas de signe de progression, on essaie d'arrêter le traitement et de surveiller le patient en offrant un rechallenge du même protocole au moment de la progression.

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.

- **Immunomodulateurs**

L'IFNa recombinante est approuvée pour le traitement du SK associé au SIDA aux États-Unis. Bien que le mécanisme de l'action antitumorale de l'IFNa dans SK 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 [98].

Il y a une expérience limitée avec ce médicament dans le SK classique. Dans un essai clinique prospectif de phase II, 16 patients (13 avec SK classique, 3 avec SK endémique africain), dont 9 étaient réfractaires à la chimiothérapie et / ou à la RT, ont été traités par IFNa (5 millions d'unités par voie sous-cutanée trois fois par semaine) pour un minimum de six mois [99]. Des régressions tumorales majeures (complètes ou partielles) ont été observées chez 10 patients, et 4 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 SK classique chez trois patients et une régression partielle chez un autre patient [100]. Dans une autre petite série, un seul des six patients traités à une dose de 3 millions d'unités trois fois par semaine a présenté une réponse majeure, tandis que quatre autres ont présenté une régression tumorale mineure (<50%) [83].

Similaire à l'IFNa, la thalidomide, a des effets anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et immunomodulateurs, et le médicament est actif dans le SK lié au SIDA [101]. L'expérience avec la thalidomide est limitée dans SK classique [102,103]. Un rapport a noté une activité chez trois patients atteints de SK classique qui ont reçu 100 mg de thalidomide par jour [102]. Deux des trois avaient une réponse clinique complète après 12 mois de traitement. Dans la deuxième série, 3 des 11 patients atteints de SK classique ont eu une réponse partielle à la même dose de thalidomide [103]. Trois patients ont arrêté prématurément le traitement médicamenteux en raison d'une neuropathie sensorielle ou d'un vertige. La thalidomide n'est pas un traitement approuvé par la FDA pour toute forme de SK.

Le pomalidomide, un analogue de la thalidomide, a été conçu pour augmenter davantage les effets anti-angiogéniques et immunomodulateurs. Dans une étude de phase I / II de pomalidomide chez 22 patients avec SK, les sept patients ayant un SK classique ont présenté une régression (une complète, six partielle) [104]. Le traitement à la dose de 5 mg par jour par voie orale pendant 21 jours consécutifs de chaque cycle de traitement de 28 jours a été bien toléré

et les réponses se sont généralement produites rapidement après l'initiation du traitement. Semblable à la thalidomide, la pomalidomide n'est pas un traitement approuvé par la FDA pour toute forme de SK.

- **Thérapies expérimentales**

Les approches étudiées pour le SK associé au SIDA, dont beaucoup ciblent l'angiogénèse, sont également testées contre SK classique [105-107]. Plusieurs protocoles de phase II étudiant de nouvelles approches sont ouverts aux patients avec un SK lié au VIH ou non [108]. Si elles s'avèrent efficaces, il n'y a pas de raison de croire qu'aucune de ces approches ne s'applique au traitement des SK classique (à l'exception de celles qui ciblent spécifiquement l'infection par le VIH).

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 [109]. 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 (élevées dans SK classique [110]) et une réduction des titres d'anticorps anti HHV -8.

Des cas ont décrit la régression du SK classique chez des patients traités par l'inhibiteur de mTOR, la rapamycine (sirolimus) [107,111], suggérant que cette approche, qui s'est révélée efficace dans certains cas de SK associée à une greffe, peut être applicable de manière plus étendue.

3- Indications UpToDate® 2018

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

a- 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 on propose un traitement local. 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 de traitement systémique :

Première ligne : on propose la PLD en absence de contre-indication cardiaque. Cependant, et vu la non disponibilité du produit dans notre service,

l'utilisation des taxane en monothérapie et notamment le paclitaxel 100 mg dose totale en hebdomadaire a permis d'avoir des réponses objectives intéressantes chez des patients âgés suivi pour SK classique (Image 8).



Image 8 [112]: lésions de SK sur la main (a) et leur évolution après traitement par paclitaxel (b) chez un patient suivi au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

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

CONCLUSION

L'incidence de la maladie de Kaposi dans la région Fès-Meknès est probablement sous-estimée à travers notre étude à cause de la prise en charge partagée entre service de dermatologie et service d'oncologie ainsi que la répartition des malades entre les différents secteurs de santé et les régions du Maroc indépendamment de leurs origines.

Dans notre service, nous faisons le plus souvent face à la forme classique méditerranéenne de la maladie de Kaposi. La chimiothérapie à visée palliative permet une réponse objective dans une grande partie des cas avec une prolongation considérable de survie. Le schéma paclitaxel 100mg par semaine a été particulièrement avantageux, surtout pour les personnes âgées ou altérées. Néanmoins, il est nécessaire d'instaurer des essais cliniques prospectifs avec des critères bien définis afin de déterminer le traitement et la séquence optimale pour la prise en charge du SK.

Enfin, nous encourageons les programmes de lutte contre le SIDA et la prévention de l'infection par VIH qui permettent un contrôle en amont et une nette diminution de l'incidence la forme endémique.

Références

1. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335:233.
2. Gao SJ, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996; 2:925.
3. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338:948.
4. Hengge UR, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. *Lancet Infect Dis* 2002
5. Goedert JJ, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002
6. Grulich AE, Beral V, Swerdlow AJ. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1992; 66:1135.
7. Laor Y, Schwartz RA. Epidemiologic aspects of American Kaposi's sarcoma. *J Surg Oncol* 1979;12:299–303.)
8. Dictor M, Attewell R. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in Sweden prior to the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Cancer* 1988; 42:346.
9. Touloumi G, Kaklamanis L, Potouridou I, et al. The epidemiologic profile of Kaposi's sarcoma in Greece prior to and during the AIDS era. *Int J Cancer* 1997; 70:538.
10. Montesu M, Rossella M, Cottoni F: Le sedi nel sarcoma di Kaposi classico. Studio su una casistica di 200 pazienti [in Italian]. *G Ital Dermatol Venereol* 1998,133 :247–50.
11. Dal Maso L, Polesel J, Ascoli V, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Italy 1985–1998. *Br J Cancer* 2005; 92:188.

12. Angeloni A, Heston L, Uccini S, et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis* 1998; 177:1715.
13. Atzori, L.; Fadda, D. ; Ferreli, C. ; et al. Classic Kaposi's sarcoma in southern Sardinia , Italy. *Br J Caneer*, 2004, 91 (7), pp. 1261–1262.
14. Anderson LA, Lauria C, Romano N, et al. Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population–based case–control study in Sicily. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:3435.
15. Guttman–Yassky E, Bar–Chana M, Yukelson A, et al. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in the Israeli Jewish population between 1960 and 1998. *Br J Cancer* 2003; 89: 1657–60.
16. Serradi A, Dahmani b. Chiau A: la maladie de kaposi au service de dermatologie– CHU Oran, rapport du VIème congrès maghrébin de dermatologie 6–7 octobre 1999, Alger.
17. Otsmane F., Challane N., Benkaidali I., : Sarcome de Kaposi, à propos de 31 cas. Rapport du VIème Congrès Maghrébin de Dermatologie, 6–7 octobre 1999, Alger.
18. Kaposi's disease: Epidemiological, clinical, anatomopathological and therapeutic features in 75 patients. Inès Zaraa, Imen Labbène, Nadia El Guellali, Nissaf Ben Alaya, Mourad Mokni, Amel Ben Osman. *La Tunisie médicale*. 2012, vol. 90, no2, pp. 116–121
19. Alioua Zoubida : maladie de kaposi classique : revue de la littérature : thèse en médecine 2000.

20. El Fihri N. Profil épidémiologique et clinique de la maladie de kaposi à Casablanca (38 cas), rapport du VIème congrès maghrébin de dermatologie 6-7 octobre 1999, Alger.
21. 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.
22. Weissmann A, and Al. Epidemiological study of classic Kaposi's sarcoma: a retrospective review of 125 cases from Northern Israel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 Mar;14(2):91-5.
23. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 nonHIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008; 21:572.
24. Ismaili N., Mernissi F.Z., Senoussi K., Hassam B., La maladie de Kaposi à propos de 24 cas. Rapport du VIème Congrès Maghrébin de Dermatologie, 6-7 octobre 1999, Alger.
25. Mohanna S, Ferrufino JC, Sanchez J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:435.
26. Jang HS, Cha JH, Oh CK, Kwon KS. A case of classic Kaposi's sarcoma with multiple organ involvement. *J Dermatol* 2000; 27:740.
27. Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961-1989: a population-based incidence study. *AIDS* 1998; 12:2067.

28. Cattani P, Cerimele F, Porta D, et al. Age-specific seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:274.
29. Hjalgrim H, Melbye M, Lecker S, et al. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in
30. Douglas JL, Gustin JK, Dezube B, et al. Kaposi's sarcoma: a model of both malignancy and chronic inflammation. *Panminerva Med* 2007; 49:119.
31. Dittmer DP, Krown SE. Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:452.
32. Dukers et AL :Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS*,2003.
33. Henderson H. Kaposi sarcoma is the most common cancer diagnosed in HIVinfected persons. *HIV Clin* 2009
34. Ensoli et al Biology of Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001
35. Céleste Lebbé. Caractéristiques cellulaires et moléculaires du sarcome de Kaposi. *médecine/sciences* 1996; 12,' 105 5-63
36. Regnier-Rosencher E,. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012.
37. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol* 1999; 14:1097.
38. Zurrida S, Bartoli C, Nolé F, et al. Classic Kaposi's sarcoma: a review of 90 cases. *J Dermatol* 1992; 19:548.
39. Weintraub CM, Skudowitz RB. Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. *S Afr J Surg* 2002; 40:80.
40. Turlaki A, Bellinvia M, Brambilla L. Recommended surgery of Kaposi's sarcoma nodules. *J Dermatolog Treat* 2015; 26:354.

41. Tombolini V, Osti MF, Bonanni A, et al. Radiotherapy in classic Kaposi's sarcoma (CKS): experience of the Institute of Radiology of University "La Sapienza" of Rome. *Anticancer Res* 1999; 19:4539.
42. Cooper JS, Sacco J, Newall J. The duration of local control of classic (non-AIDS-associated) Kaposi's sarcoma by radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:59.
43. Nisce LZ, Safai B, Poussin-Rosillo H. Once weekly total and subtotal skin electron beam therapy for Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1981; 47:640.
44. Stein ME, Lakier R, Spencer D, et al. Radiation therapy for non-AIDS associated (classic and endemic African) and epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:613.
45. Huang KM, Hsu CH, Cheng JC, et al. Radiotherapy of classic Kaposi's sarcoma in Taiwan, an area where classic Kaposi's sarcoma is not prevalent. *Anticancer Res* 2006; 26:4659.
46. Chang LF, Reddy S, Shidnia H. Comparison of radiation therapy of classic and epidemic Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:200.
47. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G. Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:297.
48. Yildiz F, Ozyar E, Uzal D, et al. Kaposi's sarcoma: the efficacy of a single fraction of 800 cGy. *Dermatology* 1997; 195:142.
49. Hauerstock D, Gerstein W, Vuong T. Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg* 2009; 13:18.

50. Kirova YM, Belembaogo E, Frikha H, et al. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 643 cases. *Radiother Oncol* 1998; 46:19.
51. Hamilton CR, Cummings BJ, Harwood AR. Radiotherapy of Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1931.
52. Weshler Z, Loewinger E, Loewenthal E, et al. Megavoltage radiotherapy using water bolus in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:2029.
53. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, et al. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:839.
54. Von Roenn JH, Cianfrocca M. Treatment of Kaposi's sarcoma. *Cancer Treat Res* 2001; 104:127.
55. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatol Surg* 1995; 21:205.
56. 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* 1999; 26:240.
57. Marchell N, Alster TS. Successful treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma by the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1997; 23:973.
58. Özdemir M, Balevi A. Successful Treatment of Classic Kaposi Sarcoma With Long-Pulse Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser: A Preliminary Study. *Dermatol Surg* 2017; 43:366.
59. Odom RB, Goette DK. Treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma with intralesional vincristine. *Arch Dermatol* 1978; 114:1693.

60. Brambilla L, Bellinvia M, Tournalaki 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.
61. Vassallo C, Carugno A, Derlino F, et al. Intralesional vinblastine injections for treatment of classic Kaposi sarcoma in diabetic patients. *Cutis* 2015; 95:E28
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Morganroth GS. Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2002; 138:542.
68. 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.

69. 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.
70. Goiriz R, Ríos–Buceta L, De Arriba AG, et al. Treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical imiquimod. *Dermatol Surg* 2009; 35:147.
71. 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.
72. Díaz–Ley B, Grillo E, Ríos–Buceta L, et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatol Ther* 2015; 28:40.
73. 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.
74. 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.
75. Meseguer–Yebra C, Cardeñoso–Álvarez ME, Bordel–Gómez MT, et al. Successful treatment of classic Kaposi sarcoma with topical timolol: report of two cases. *Br J Dermatol* 2015; 173:860.
76. Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta–adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1201.
77. McAllister SC, Hanson RS, Manion RD. Propranolol Decreases Proliferation of Endothelial Cells Transformed by Kaposi's Sarcoma–Associated Herpesvirus and Induces Lytic Viral Gene Expression. *J Virol* 2015; 89:11144.

78. Zhang L, Mai HM, Zheng J, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:48.
79. 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.
80. 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.
81. Castiñeiras I, Almagro M, Rodríguez-Lozano J, et al. Disseminated classic Kaposi's sarcoma. Two cases with excellent response to pegylated liposomal doxorubicin. *J Dermatolog Treat* 2006; 17:377.
82. Di Lorenzo G, Di Trollo R, Montesarchio V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. *Cancer* 2008; 112:1147.
83. Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest* 2005; 23:653.
84. 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.

85. Brambilla L, Labianca R, Ferrucci SM, et al. Treatment of classical Kaposi's sarcoma with gemcitabine. *Dermatology* 2001; 202:119.
86. Brambilla L, Boneschi V, Fossati S, et al. Oral etoposide for Kaposi's Mediterranean sarcoma. *Dermatologica* 1988; 177:365.
87. Brambilla L, Miedico A, Ferrucci S, et al. Combination of vinblastine and bleomycin as first line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:1090.
88. Brambilla L, Romanelli A, Bellinvia M, et al. Weekly paclitaxel for advanced aggressive classic Kaposi sarcoma: experience in 17 cases. *Br J Dermatol* 2008; 158:1339.
89. Chao SC, Lee JY, Tsao CJ. Treatment of classical type Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Anticancer Res* 2001; 21:571.
90. Fardet L, Stoebner PE, Bachelez H, et al. Treatment with taxanes of refractory or life-threatening Kaposi sarcoma not associated with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2006; 106:1785.
91. Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D. Important role of gemcitabine in the treatment of classic Kaposi's sarcoma. *Tumori* 2009; 95:562.
92. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, Taman S. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:251.
93. et al, Brambilla L, Labianca R, Fossati S. Vinorelbine: an active drug in Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Eur J Dermatol* 1995; 5:467.
94. Tas F, Sen F, Keskin S, Kilic L. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:789.

95. Zustovich F, Ferro A, Toso S. Gemcitabine for the treatment of classic Kaposi's Sarcoma: a case series. *Anticancer Res* 2013; 33:5531.
96. 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.
97. 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.
98. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18:395.
99. 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* 1996; 132:285.
100. Tur E, Brenner S, Michalevicz R. Low dose recombinant interferon alfa treatment for classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1993; 129:1297.
101. Krown SE. Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:374.
102. Rubegni P, Sbrano P, De Aloe G, et al. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215:240.
103. Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215:202.
104. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:4125.

105. Dittmer DP, Krown SE. Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:452.
106. Ganjoo K, Jacobs C. Antiangiogenesis agents in the treatment of soft tissue sarcomas. *Cancer* 2010; 116:1177.
107. Guenova E, Metzler G, Hoetzenecker W, et al. Classic Mediterranean Kaposi's sarcoma regression with sirolimus treatment. *Arch Dermatol* 2008; 144:692.
108. Active protocols for treatment of Kaposi's sarcoma available online. www.cancer.gov/clinicaltrials/search (Accessed on February 29, 2012).
109. 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.
110. Taddeo A, Presicce P, Brambilla L, et al. Circulating endothelial progenitor cells are increased in patients with classic Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2125.
111. Merimsky O, Jiveliouk I, Sagi-Eisenberg R. Targeting mTOR in HIV-Negative Classic Kaposi's Sarcoma. *Sarcoma* 2008; 2008:825093.
112. Zineb Benbrahim, Samia Arifi, et al., "Quasi-Complete Response of Classic Kaposi's Sarcoma Treated with Weekly Paclitaxel," *Case Reports in Oncological Medicine*, vol. 2013, Article ID 196878, 3 pages, 2013. doi:10.1155/2013/196878