

## Prise en charge thérapeutique et évolution de la maladie de Kaposi dans les formations sanitaires de Bangui, République Centrafricaine (2006-2010)

### *Therapeutic management and evolution of Kaposi's sarcoma in the healthfacilities in Bangui, Central African Republic (2006-2010)*

L. Kobangué (1)\*, V. Fikouma (2), G.D. Dibéré Kamba (1), P. Guéréndo (1), C. Ngoazou (2), F. Lénguébanga (3), B. Yapoumandji (1), Y. Wali (4), P. Namdito (1), B. Koffi (5)

(1) Service de dermatologie et de Vénérologie, CNHU de Bangui, République Centrafricaine

(2) Centre de Traitement Ambulatoire Croix Rouge, Hôpital Communautaire de Bangui, République Centrafricaine

(3) Service de Dermatologie et de Vénérologie, Hôpital Communautaire, République Centrafricaine

(4) ONG « Amis d'Afrique de Bangui », Prise en charge de L'infection VIH/Sida-Tuberculose et de La malnutrition, République Centrafricaine

(5) Faculté des Sciences de La Santé, Université de Bangui, République Centrafricaine

#### Résumé

**Introduction.** Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité des différents protocoles thérapeutiques disponibles dans les formations sanitaires de Bangui pour le traitement de la maladie de Kaposi.

**Patients et méthodes.** Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive allant de janvier 2006 à juin 2010. Nous avons collecté les données thérapeutiques et des suites évolutives des malades traités d'après les modalités thérapeutiques.

**Résultats.** Quatre cent trente sept (437) patients étaient inclus dont 94% cas de séropositifs au VIH. Tous les patients infectés par le VIH avaient reçu un traitement antirétroviral. La majorité des patients (86,4%) avaient reçu une combinaison comportant deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase reverse plus un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase reverse ; mais la chimiothérapie a été appliquée chez 72,8% des personnes vivant avec le VIH. La chimiothérapie par la bléomycine a été utilisée chez tous les patients non infectés par le VIH. L'évolution a été marquée par la survie de 180 patients (41,2%) La mortalité était de 37,5%. Les patients perdus de vue étaient au nombre de 93 (21,3%). Les facteurs associés au décès étaient les localisations viscérales et les patrons des groupes T0S1 et T1S1 de la classification TIS.

**Conclusion.** La maladie de Kaposi a un risque de mortalité élevé dans les hôpitaux de Bangui. La prescription des trithérapies antirétrovirales comportant une antiprotéase, associées à une chimiothérapie pour les formes agressives et la prise en charge correcte des infections opportunistes contribueront à en améliorer le pronostic.

**Mots-clés :** maladie de Kaposi, HIV, traitement, évolution, Bangui

#### Abstract

**Introduction.** The aim was to evaluate the quality assessment of the management of Kaposi's sarcoma in accredited centers in Bangui.

**Patients and methods.** It was a cross retrospective, study covering the period January 1, 2006 to June 30, 2010. We collected the outcome of patients treated according to therapeutic modalities.

**Results.** The patients were HIV-positive in 94% of cases. Kaposi's sarcoma associated with HIV was not observed in 26 patients (6%). All patients infected with HIV were receiving antiretroviral treatment. Most patients (86.4%) had received a combination including two NRTI and one NNRTI, but chemotherapy was applied in 72.8% of people living with HIV. Chemotherapy with bleomycin was used in all patients not infected with HIV. The evolution was marked by the survival of 180 patients (41.2%); mortality was 37.5%. Patients were lost to the number of 93 (21.3%). Factors associated with death were visceral and obvious T0S1 and T1S1 group classification TIS.

**Conclusion.** Kaposi's sarcoma has a high risk of mortality in hospitals in Bangui. The prescription of triple therapy including a protease inhibitor, in combination with chemotherapy for aggressive forms and the proper management of opportunistic infections will help to improve prognosis.

**Key words:** Kaposi's sarcoma, HIV, treatment, evolution, Bangui

## Introduction

La maladie ou sarcome de Kaposi (MK) est un processus prolifératif des cellules des systèmes sanguins et lymphatiques. Elle est induite par l'herpes virus humain type 8 (HHV8) [1-3]. Plusieurs classifications de la MK sont utilisées afin d'apprécier sa gravité et permettre d'orienter la stratégie thérapeutique. Ainsi, il existe la classification de Krigel [4] qui décrit quatre stades. La classification pronostique de la MK associée au syndrome d'immunodéficience humaine (Sida) [5] est clinico-immunologique et utilise la classification TIS selon Krown (tumeur, système immunitaire et symptômes systémique). Sur le plan thérapeutique, le traitement de la MK a été transformé par l'apparition des associations d'antirétroviraux (ARV) dont l'utilisation permet d'obtenir une réponse complète ou partielle dans la majorité des cas. L'association des chimiothérapies avec un traitement antirétroviral a permis chez des patients présentant des atteintes systémiques graves de la MK, d'observer des résultats habituellement meilleurs que ceux notés avec des molécules antirétrovirales ou cytotoxiques utilisées seules. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité des différents protocoles thérapeutiques disponibles dans les formations sanitaires de Bangui pour le traitement de la MK.

## Patients et méthodes

L'étude s'était déroulée dans les différentes formations sanitaires de Bangui, République Centrafricaine. Il s'agissait du Centre de traitement ambulatoire (CTA) de Bangui, du Service de médecine de l'hôpital Communautaire, le Centre de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles/Thérapie Antirétrovirale (CRIST/TAR), du Complexe Pédiatrique de Bangui, du Service d'anatomie pathologique du Laboratoire National de Biologie Clinique et de Santé Publique (LNBCSP), du Service de dermatologie du Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui (CNHUB) et du Centre de l'ONG Amis d'Afrique de Bangui. C'était une étude rétrospective descriptive sur une période de 54 mois, allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2006 au 30 Juin 2010. Ont été inclus les patients des deux sexes et de tout âge présentant des lésions cutanées, muqueuses ou viscérales de MK avec une sérologie VIH réalisée. Étaient exclus, les patients dont les dossiers étaient incomplets ou ne présentant pas de signes de MK ou ceux dont la sérologie VIH n'était pas réalisée. Le diagnostic de la MK était retenu sur la présence des lé-

sions à type de macule, ou de nodule ou de plaque hyperchromique violacée (angiomateuse) à localisation cutanée, muqueuse ou viscérale, ne s'effaçant pas à la vitre pression et/ou les résultats histologiques confirmant le diagnostic. Les variables relevées étaient sociodémographiques, cliniques à l'inclusion et au cours du traitement, para cliniques et thérapeutiques. L'évaluation du traitement en intention de traiter avait été faite selon l'évolution des lésions cutanées et le devenir des patients. La rémission partielle était définie par la disparition de plus de 50% du nombre et/ou de la taille des lésions préexistantes pendant au moins quatre semaines en l'absence d'apparition de nouvelles lésions cutanéomuqueuses ou d'aggravation des lésions préexistantes. La rémission totale, était la disparition des lésions. L'absence de rémission correspondait à la stagnation ou à l'aggravation des lésions préexistantes et le devenir des patients concernait le nombre de patients vivants, décédés ou perdus de vue. La durée de survie avait été évaluée pour chacune des trois modalités. Les données étaient traitées et analysées avec le logiciel Epi info version 3.3.2. Le test de Chi<sup>2</sup> avec un seuil de signification admis à 5% avait servi pour la comparaison des proportions. Le test de Fisher avait été utilisé dans les cas où les effectifs étaient inférieurs à 5.

## Résultats

Sur le plan épidémiologique, 456 cas de MK ont été recensés pendant la période d'étude. Dix neuf dossiers, soit 4,1%, ont été exclus pour non réalisation de sérologie VIH (8 cas soit 1,7%) et autres informations manquantes (11 cas soit 2,4%). Ont été inclus pour l'analyse 437 patients dont 411 (94,1%) infectés par le VIH et 26 (5,9%) séronégatifs. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 35,23 ±10,75 ans (extrêmes : 6 ans et 70 ans) et le sex-ratio de 1,1. Sur le plan clinique, Les localisations les plus fréquentes de MK concernaient les membres (80,3%), la muqueuse buccale (79,4%), les conjonctives palpébrales et oculaires (59,0%). Les poumons étaient également touchés avec 123 cas et les ganglions avec 55 cas. Trois cent cinq patients (soit 69,8%) étaient aux stades moyens T1S0 et T0S1 selon la classification TIS et 39 cas (soit 8,9%) au dernier stade T1S1. L'anémie dans des cas (n=178), l'insuffisance rénale dans des cas (n=154) et les leucopénies dans des cas (n=109) étaient les anomalies biologiques les plus observées chez nos patients à l'inclusion. Sur le plan thérapeuti-

**Tableau 1.** Répartition des patients selon la sérologie VIH et le protocole thérapeutique (n=437).

Protocole thérapeutique	Sérologie VIH		Total (%)
	VIH +	VIH -	
Antirétroviraux + bléomycine	253(61,6%)	0(0%)	253 (57,9)
Antirétroviraux seuls	112(27,3%)	0(0%)	112 (25,6)
Antirétroviraux + bléomycine + doxorubicine	46(11,1%)	0(0%)	46 (10,5)
Bléomycine	0(0%)	25(91,1%)	25 (7,5)
Bléomycine + doxorubicine	0(0%)	1(3,9%)	1 (0,2)
<b>Total</b>	<b>411(100%)</b>	<b>26(100%)</b>	<b>437 (100)</b>

que, le traitement antirétroviral reçu par les patients infectés par le VIH (n=411) était constitué d'une association de deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse (INNTI) chez 355 (86,4%) patients et deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) plus un inhibiteur de protéase (IP) chez 56 (13,6%) patients. La durée moyenne du traitement était de 16 mois, avec des extrêmes de 4 jours et 37 mois. Le tableau 1 montre les différents schémas thérapeutiques antirétroviraux et anticancéreux par voie générale reçus par les patients. Parmi les patients infectés par le VIH, 112 (27,3%) avaient reçu un traitement antirétroviral seul sans antimétabolites, tandis que les patients séronégatifs pour le VIH avaient tous reçu une chimiothérapie anticancéreuse par voie générale. Pour les traitements locorégionaux (Tableau II), aucune intervention locale n'a été effectuée dans 323 cas soit 73,9%, la cautérisation avait été l'intervention locale la plus utilisée (57 cas soit 13,1%) tant chez les patients séropositifs que chez les séronégatifs. Il existait une différence statistiquement significative d'intervention locale entre les deux

**Tableau 2.** Répartition des patients selon la sérologie VIH et les traitements locorégionaux (n=437).

Traitement locorégional	Sérologie VIH		Total (%)
	VIH +	VIH -	
Cautérisation	39	18	57 (13,1)
Chirurgie/exérèse	30	3	33 (7,5)
Amputation	3	4	7 (1,7)
Cryothérapie	16	1	17 (3,8)
Aucun	323	0	323 (73,9)
<b>Total</b>	<b>411</b>	<b>26</b>	<b>437 (100)</b>

groupes ( $p = 0,0000$ ).

Sur le plan évolutif, le taux semestriel moyen des lymphocytes TCD4+ (Fig. 1) a présenté un infléchissement au 12<sup>e</sup> mois des traitements antirétroviraux. Le devenir des patients (n=437) était marqué par la survie dans 41,2% des cas (n=180), le décès dans 37,5% des cas (n=164) et les perdus de vue dans 21,3% des cas (n=93). Pour les patients séropositifs et séronégatifs, le délai moyen de décès était respectivement de 11 mois et 29 mois, avec des extrêmes de 5 jours et 23 mois et de 21 mois et 47 mois. Les causes de décès sont résumées dans le tableau III. L'insuffisance respiratoire, la déshydratation sévère, et l'anémie aigue étaient les principales causes dominantes du décès.

**Tableau 3.** Répartition des patients selon les causes dominantes des décès (n=164).

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Insuffisance respiratoire	38	23,2 %
Déshydratation sévère	36	21,9 %
Anémie aigue	35	21,3 %
Insuffisance rénale	17	10,4 %
Pancréatite aigue	12	7,3 %
Coma hypoglycémique	10	6,0 %
Coma hépatique	9	5,5 %
Insuffisance cardiaque	7	4,4 %
<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>100,0 %</b>

La répartition des patients selon l'évolution des lésions a donné : la rémission partielle (n=240) soit 55,0%, la rémission totale (n=106) soit 24,2% et pas de rémission (n=91) soit 20,8%. La rémission partielle ou totale a été observée dans 79,2% des cas. Le tableau IV présente l'évolution des lésions selon les localisations de

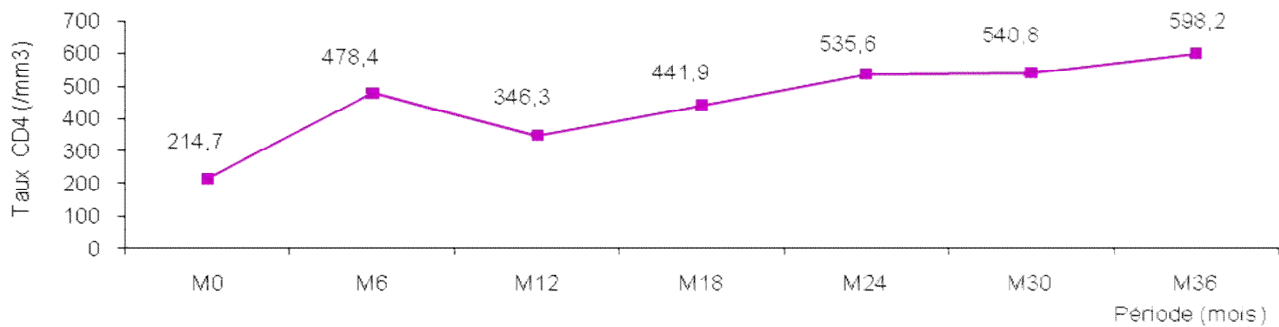


Figure 1. Evolution du taux semestriel moyen des lymphocytes T CD4+ des patients mis sous traitement ARV (n=411).

la MK. La rémission des lésions était statistiquement plus fréquente pour les localisations cutanées ( $p = 0,0000$ ). La répartition des patients selon l'évolution des lésions et la classification TIS a montré que la fréquence de la rémission des lésions était statistiquement plus élevée pour les patients classés T0S0 et T0S1 (80,8% avec  $p = 0,0000$ ). L'évolution des lésions selon les protocoles incluant la chimiothérapie sérologie VIH était marquée par une rémission dans 81,2 des cas (n=334/411) les sujets séropositifs et dans 46,1% des cas (n=12/26) les séronégatifs (soit 46,1%) avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,00001$ ). La Répartition des patients selon la survie et la classification TIS avait révélé T0S0 44 cas (soit 35,0%) de décès parmi les 126 patients, T1S0 31 cas de décès sur 104 patients (soit 29,8%), T0S1 53 cas de décès sur 74 patients (soit 71,7%) et T1S1 36 cas de décès sur 40 patients (soit 90,0%). Les cas de décès étaient statistiquement plus fréquents parmi les patients classés T0S1 et T1S1 ( $p = 0,000000$ ). La répartition des patients selon la survie et les localisations a donné: localisations viscérales 31 cas de décès sur 34 patients (soit 91,2%) et autres localisations 133 cas de décès sur 344 patients (soit 42,9%). Les cas de décès étaient statistiquement plus élevés parmi les patients présentant des localisations viscérales ( $p = 0,0000$ ).

## Discussion

L'intérêt de cette étude était d'évaluer l'efficacité des différents protocoles thérapeutiques disponibles dans les formations sanitaires de Bangui pour le traitement de la MK à Bangui à la lumière des données de la littérature médicale. Cependant, notre étude a montré certaines faiblesses telles que l'insuffisance des examens paracliniques et du traitement de nos patients dont les composantes non subventionnées étaient à la charge des patients, l'impossibilité de retrouver les dossiers de certains patients hospitalisés pour MK et le taux élevé des patients perdus de vue. Mais elle conserve tout son intérêt car il s'agissait d'une première évaluation du traitement de la MK à l'ère des multithérapies antirétrovirales en RCA d'une part et, d'autre part, les résultats obtenus reflétaient la situation vécue dans les centres de Bangui. Quatre cent trente sept patients étaient inclus dans l'étude dont 411 séropositifs pour le VIH. L'ensemble des sujets séropositifs (100%) avaient reçu une multithérapie antirétrovirale. Ce taux correspond à celui de Pellet, *et al.* en France [10]. Par contre, les séries de Cissé, *et al.* [11] au Mali et Chu, *et al.* [12] en Afrique du Sud, ne comportaient respectivement que 86,4% et 75% de patients mis sous traitements antirétroviraux. Les trithéra-

Tableau 4. Evolution des lésions selon les localisations de la maladie de Kaposi (n=861).

Localisations des lésions de MK	Evolution des lésions de MK		Total (%)
	Rémission	Pas de rémission	
Atteinte cutanée	242 (67,2%)	118 (32,8%)	360(100%)
Atteinte muqueuse	91 (45,9%)	107(54,1%)	198(100%)
Atteinte viscérale	2 (1,2%)	163(98,8%)	168(100%)
Atteinte cutanéomuqueuse	31(22,4%)	107(77,6%)	138(100%)
<b>Total</b>	<b>366</b>	<b>495</b>	<b>861</b>

pies comportant un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse avaient été prescrites à la plus part de nos patients (86,4%). Il en était de même pour Cissé, *et al.* [11] qui avaient utilisé ces combinaisons chez 62,1% des sujets de leur série. Ce protocole était différent de celui de Pellet *et al.* [10] où 100% des patients prenaient une association comportant un inhibiteur de protéase. La différence observée dans les choix des protocoles ARV s'expliquerait par le fait que le coût des antiprotéases était relativement élevé dans les pays à ressources limitées où les associations de deux INTI plus un INNTI sont préférentiellement utilisées en traitement de première ligne même dans les cas d'affections tumorales. Cette approche était contraire aux recommandations internationales qui préconisent l'association d'ARV comportant les inhibiteurs de protéase aux patients infectés par le VIH et souffrant de maladies cancéreuses dont la MK, afin de restaurer rapidement l'immunité [10,13]. et pouvoir bénéficier de son effet antiprolifératif antiangiogénique par rapport aux INNT [13-16]. La chimiothérapie anticancéreuse associée aux antirétroviraux a été prescrite chez près de ¾ des patients de notre étude. Dans la série de Cissé, *et al.* seuls 5 patients (13,5%) avaient suivi une chimiothérapie, malgré la fréquence élevée des localisations viscérales (59,4%). Chu *et al.* en Afrique du Sud [12], Pellet, *et al.* [10] en France, avaient respectivement 29% et 57,7% de patients sous chimiothérapie. En Afrique, le coût dissuasif des molécules anticancéreuses demeure un facteur limitant de leur prescription [15]. En effet, le meilleur traitement est la chimiothérapie associant à des degrés divers la bléomycine, la vincristine, la vinblastine et l'anthracycline. Nos moyens étaient limités à la bléomycine mise à notre disponibilité par le programme VIH/Sida et parfois la doxorubicine. Par rapport aux aspects évolutifs et facteurs pronostiques, nous avons eu une évolution favorable, en terme de patients en vie à la fin de l'étude, dans 41,2% des cas. La durée moyenne de survie des patients infectés par le VIH était de 19 mois. Le taux de survie dans ce travail était inférieur à celui de Lodi, *et al.* [16] qui, dans une série de 555 patients au Royaume-Uni, avaient observé une amélioration du taux de survie à 2 ans des cas de MK, passant de 35% avant les trithérapies en 1996, à 84% entre 1996 et 2000, et 81% entre 2001 et 2006. De même, Pellet, *et al.* [10] trouvaient que 85% de leurs patients avaient une réponse clinique prolongée sous traitement antirétroviral seul ou associé à une chimiothérapie. Sur le plan du pronostic, les principaux facteurs associés à une rémission statistiquement significative des lésions

cutanées étaient : les localisations cutanées, les groupes T0S0 et T0S1 de la classification TIS. Par contre, les décès avaient une liaison statistiquement significative avec les localisations viscérales, les groupes T0S1 et T1S1 de la classification TIS. Il était difficile de déterminer la mortalité directement liée à la MK seule. Nos résultats étaient conformes aux constats faits par certains auteurs comme Martinez, *et al.* [13] et Chakib, *et al.* [6] qui avaient montré dans leurs études que l'atteinte viscérale constituait un facteur de mauvais pronostic dans 91,3%. Les travaux de Chu, *et al.* [12] par ailleurs avaient relevé que les patients classés T1 ou S1 ainsi que l'absence de chimiothérapie étaient associés à la mortalité. Ce constat était confirmé par Martinez, *et al.* [13] qui identifiaient le groupe T1S1 comme facteur de mauvais pronostic. Ce groupe traduit une forme agressive de MK associée à diverses infections opportunistes ou un état clinique grave. Ce qui justifie l'impérative nécessité d'appliquer non seulement les protocoles ARV comportant des antiprotéases, mais aussi de rendre disponible les anticancéreux indiqués et les traitements des maladies opportunistes. La survie des patients était meilleure dans les groupes T0S0 (65,0%), T1S0 (70,2%) par rapport au groupe T1S1 (10,0%). Ce résultat était comparable à celui de Martinez, *et al.* en France [13], à l'exception du groupe T0S1 qui constitue un facteur de risque de mortalité dans notre étude.

## Conclusion

Dans cette étude, la MK prédomine chez les personnes vivant avec le VIH où les formes agressives sont fréquentes avec des manifestations cliniques sévères. La mortalité dans ce groupe de patients reste préoccupante malgré un traitement antirétroviral et une chimiothérapie appliquée à la majorité des patients. Le stade clinique avancé de nos patients exige la prescription d'une trithérapie comportant une antiprotéase en cas de MK et une prise en charge optimale incluant le diagnostic précoce et la prise en charge optimale des infections opportunistes.

**Remerciement** : Prof. A. Gessain, Institut Pasteur de Paris, pour tous ses conseils dans ce travail.

## Références

1. Lyubomin A, Dourmishev V, Assen L, *et al.* Molecular genetic of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (HHV8): Epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Molec Biol Rev* 2003; 67: 175-212.

2. Duprez R, Kassa-Kélémbho E, Plancoulaine S, *et al.* Human herpes virus 8 serological markers and viral load in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma in Central African Republic. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9): 4840-3.
3. Kadjo K, Niamkey K, Ouattara B, *et al.* Endoscopie digestive haute et maladie de Kaposi. *Med Afr Noire* 1988; 78: 45-50.
4. Krigel RL, Laubenstein LJ, Muggia, *et al.* Kaposi's sarcoma: a new staging classification. *Can Treat Rep* 1983; 67: 531-4.
5. Lelenbaum RC, Ratnerb L. Systemic treatment of Kaposi's sarcoma; Current status and future direction. *AIDS* 1994; 8; 141-51.
6. Chakib A, Hlima W, Maril Lhimmich H. Maladie de Kaposi au cours de l'infection à VIH au Maroc. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; 22: 151-7.
7. Zabi M, Regaya S, Regaya MA, *et al.* Contribution à l'étude des aspects anatomo-cliniques et histo-génétiques du sarcome de Kaposi. *Tunisie Med* 1993; 71: 151-8.
8. Assoued K, Clauved JP, Katlama C, *et al.* Treatment of the acquired immune deficiency syndrome Related Kaposi's sarcoma with bleomycin as a single agent. *Cancer* 1990; 66: 1869-72.
9. Fischl MA, Finkelstein DM, He W, *et al.* A phase study of recombinant Human interferon alpha- 2a and Zidovudine in patients with. AIDS-Related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11(4): 379-84.
10. Pellet C, Chevret J, Blum L, *et al.* Virologic and immunologic parameters that predict clinical response of AIDS-Associated Kaposi's sarcoma to highly active antiretroviral therapy. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 858-61.
11. Cissé H, Dao S, Ooumar AA, *et al.* Maladie de Kaposi au cours de l'infection à VIH/SIDA en milieu hospitalier. *Mali Méd* 2007; 4: 29-32.
12. Chu KM, Mahlangeni G, Swannet S, *et al.* AIDS- Associated Kaposi's sarcoma is linked to advanced and high mortality in primary care HIV programme in South Africa. *J Int AIDS Soc* 2010 ; 30: 13-23.
13. Martinez V, Caumes E. Maladie de Kaposi. In: Girard PM, Katlama CH, Pialoux G: VIH. Paris, Ed. Doin 2007, p187
14. Sgadari C, Monini P, Barillari G, *et al.* Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumor growth. *Lancet Oncol* 2003; 4: 537-47.
15. Tchangai Walla K, Pitché P, Kombaté K, *et al.* La maladie de Kaposi en consultation dermatologique à Lomé, Togo. *Med Trop* 1995; 55(3): 246-8.
16. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, *et al.* Incidence du sarcome de Kaposi et la survie chez les homosexuels. *J Inst Cancer Nat* 2010; 102: 784-92.