

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

# La maladie de Kaposi : où en est-on ?

**RÉSUMÉ :** La maladie de Kaposi (MK) est une maladie opportuniste constituée de la prolifération de cellules endothéliales lymphatiques infectées par le virus herpès humain 8 (HHV-8). Les quatre formes clinico-épidémiologiques distinctes ont pour points communs l'histologie et l'association au virus HHV-8 (l'infection HHV-8 étant un élément nécessaire mais pas suffisant pour le développement d'une MK).

Cliniquement, le pronostic peut être très variable d'une entité à l'autre : évolution indolente chez le sujet âgé avec MK classique ou évolution agressive avec atteinte multiviscérale symptomatique pour la MK liée au VIH. L'incidence et le pronostic de cette dernière entité ont cependant été totalement modifiés avec l'arrivée des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives (HAART).

La décision et le choix du traitement doivent prendre en compte ce polymorphisme clinique et évolutif, et vont de l'abstention thérapeutique à la mise en place de chimiothérapies systémiques, en général de type anthracyclines liposomales ou taxanes.

L'introduction des HAART dans la MK liée au VIH et la diminution du régime immunosuppresseur avec modification en faveur des inhibiteurs de mTor dans la MK du transplanté ont révolutionné le pronostic et la prise en charge des patients.



→ C. PAGÈS, C. LEBBÉ

Centre d'Onco-dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**L**a maladie de Kaposi (MK) est une maladie opportuniste constituée de la prolifération de cellules endothéliales lymphatiques infectées par le virus herpès humain 8 (HHV-8). On identifie quatre formes clinico-épidémiologiques distinctes ayant cependant comme points communs l'histologie et l'association au virus HHV-8, l'immunosuppression jouant un rôle majeur dans le développement de l'affection.

### Formes clinico-épidémiologiques de la MK

#### 1. MK classique ou Kaposi méditerranéen

D'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'une forme de MK touchant préférentiellement les hommes de plus de

60 ans (sex-ratio de 10-13:1) originaires du bassin méditerranéen ou juifs ashkénazes [1]. Les lésions sont assez monomorphes, faites de lésions papuleuses infiltrées confluant en placards angiomateux, rouge violet, d'évolution lente et situés de façon préférentielle sur les membres inférieurs (**fig. 1 à 3**). On peut également observer des lésions plus nodulaires, parfois ulcérées et hémorragiques, pouvant survenir sur des placards infiltrés ou de façon isolée. Un œdème associé est souvent noté (**fig. 4**), susceptible de précéder ou suivre l'apparition des lésions cutanées, prenant à terme un aspect d'engainement du membre d'allure papillomateuse et kératosique (éléphantiasis kaposien). L'atteinte extracutanée symptomatique est rare (< 10 % des cas) et touche majoritairement les ganglions. La MK classique n'est pas une maladie mettant en jeu le pronostic vital,

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

en revanche, elle peut être source d'une impotence fonctionnelle parfois majeure.

#### 2. MK endémique ou Kaposi africain

Sur le continent africain, la MK touche une population d'âge moyen 25-50 ans essentiellement en Ouganda, en République démocratique du Congo, au Rwanda, au Burundi et dans l'est du Zaïre (**fig. 5 et 6**). L'infection à HHV-8 est endémique en Afrique subsaharienne et survient le plus souvent dans l'enfance, avec une prévalence allant de 30 à 60 % [2]. Au sein de cette entité, quatre formes sont distinguées :

- la forme nodulaire, la plus fréquente, prédominant sur les membres inférieurs, proche sur le plan clinique de la MK classique (**fig. 7**);
- la forme localement agressive;
- la forme floride, d'évolution rapide, pouvant mettre en jeu le pronostic vital;
- la forme pseudo-lymphomateuse de l'enfant, d'évolution agressive et souvent mortelle.

#### 3. MK épidémique ou associée au VIH

L'incidence de la MK parmi les patients atteints du sida varie largement selon les populations considérées : en Occident, la MK liée au sida affecte majoritairement les hommes homosexuels séropositifs pour le VIH [3]. Son incidence s'est effondrée avec l'arrivée des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives (HAART, *Highly active antiretroviral treatment*) [4]. Cliniquement, il s'agit d'une forme plus agressive avec atteinte cutanéomuqueuse (**fig. 5 et 6**) et viscérale (poumons, tube digestif en particulier). Une exacerbation de la symptomatologie clinique peut également survenir au moment de l'introduction des HAART lors d'un phénomène de restauration immunitaire.

#### 4. MK iatrogénique ou MK du transplanté

La MK iatrogénique est associée à un contexte d'immunosuppression



**FIG. 1 à 3 :** Maladie de Kaposi classique, Kaposi méditerranéen.



**FIG. 4 :** Maladie de Kaposi classique, Kaposi méditerranéen avec lymphœdème associé.



**FIG. 5 et 6 :** Maladie de Kaposi endémique.



**FIG. 6.**

**FIG. 2.**



**FIG. 3.**



**FIG. 7 :** Kaposi africain. Forme nodulaire.

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

induite le plus souvent après une greffe d'organe. La prévalence de cette forme de MK est corrélée à la séroprévalence HHV-8 dans le monde. Ainsi, en France, la MK du transplanté va surtout concerner les patients originaires du bassin méditerranéen, d'Afrique subsaharienne ou des Antilles [5]. Dans la plupart des cas, la MK post-greffe fait suite à la réactivation d'une infection HHV-8 précédant la greffe. Le délai médian de survenue de la MK est de 13 mois après la greffe (extrêmes : quelques semaines-18 ans) [6].

Cliniquement, une atteinte cutanéomuqueuse est présente dans plus de 90 % des cas et est similaire à celle déjà décrite dans les autres formes de MK. L'atteinte viscérale touche préférentiellement les ganglions, le tube digestif et les poumons. Dans la série de 20 patients transplantés publiée par Barete *et al.*, 50 % d'entre eux présentaient une atteinte digestive (estomac, duodénum et colon) et 20 % avaient une atteinte pulmonaire [7].

### Histologie

Les différentes formes cliniques ne sont pas histologiquement distinguables. L'examen anatomopathologique montre une prolifération de cellules fusiformes associée à une angiogenèse importante avec fentes vasculaires, prolifération organisée en nodules dans le derme moyen et profond. On peut trouver un infiltrat inflammatoire mixte composé de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules dendritiques. La coloration de Perls est positive. En immunohistochimie, les lésions sont positives pour des marqueurs endothéliaux tels que le facteur VIII Willebrand, CD31 et CD34. Les cellules fusiformes expriment aussi quelques marqueurs de différenciation lymphatique comme D2-40, LYVE-1, VEGFR-3 et PROX-1. Enfin, l'identification et la localisation d'HHV-8, en

utilisant un anticorps dirigé contre l'antigène nucléaire de latence LANA (*Latency-associated nuclear antigen*, agissant comme facteur de régulation transcriptionnelle) dans les lésions, est la technique la plus utile pour éliminer les diagnostics différentiels de la MK.

### Physiopathologie

La MK, ou sarcome de Kaposi, n'est pas un sarcome au sens de "cancer"; l'évolution est souvent multifocale, mais il ne s'agit pas de "métastases" au sens clonal du terme. L'origine de la cellule kaposienne a longtemps été débattue. Il a été montré que HHV-8 était capable de reprogrammer des cellules endothéliales pour exprimer des marqueurs des cellules lympho-endothéliales tels que PROX-1 ou VEGFR-3 et il est reconnu aujourd'hui que la cellule kaposienne est une cellule ayant un phénotype de cellule endothéliale peu différenciée. La plupart des cellules de MK sont infectées de façon latente par le virus, seules une minorité de cellules sont envahies par un virus en cours de répllication lytique [8]. Le virus peut aussi être retrouvé dans les cellules du sang (lymphocytes B essentiellement) et la charge virale apparaît corrélée à la gravité de la maladie.

L'infection HHV-8 est, certes, un élément nécessaire mais pas suffisant pour permettre le développement d'une MK. En effet, la forte prévalence de la séropositivité pour HHV-8 dans le monde rapportée à l'incidence de la MK suggère l'intervention d'autres facteurs dans la pathogenèse de la MK. Les cofacteurs qui, associés à l'infection HHV-8 (sauf l'infection VIH et l'immunodépression iatrogène), favorisent l'apparition d'une MK sont mal connus; le rôle de facteurs génétiques et environnementaux a été suggéré (marche pieds nus avec micro-traumatismes répétés et exposition à des particules de fer ou d'aluminium présentes dans le sol).

### Traitement

La prise en charge thérapeutique peut faire appel à différentes méthodes (traitement local et/ou traitement général). L'abstention thérapeutique fait aussi partie des modalités de prise en charge de certaines formes de MK, essentiellement dans le cadre de la MK classique.

#### 1. Traitements locaux

Ils permettent de traiter des lésions de petite taille et peuvent apporter un réel confort aux patients sans pour autant avoir une action sur la progression de la maladie. Ces traitements locaux sont multiples; ils ont surtout été utilisés, dans la littérature, dans la MK classique et englobent la chirurgie d'exérèse, la cryothérapie, les injections intralésionnelles de vincristine ou d'interféron alfa-2, l'application locale d'imiquimod, d'altitrétinoïne, la radiothérapie ou encore l'électrochimiothérapie. Il n'existe pas d'étude publiée randomisée comparant ces différentes modalités: la littérature repose essentiellement sur des études contrôlées, séries rétrospectives ou cas cliniques isolés rendant impossible leur comparaison.

La revue de la littérature publiée en 2012 par Régnier-Roscher *et al.* sur les traitements de la MK classique rapporte une diminution de taille d'au moins 50 % pour 62 % des lésions traitées par injection intralésionnelle de vincristine, 50 à 90 % des lésions traitées par injection locale d'interféron alfa-2 et 56 % des lésions traitées par imiquimod. Pour la radiothérapie, les taux de réponse complète observés varient de 60 à 90 % selon la technique utilisée [9]. La chirurgie ne faisait pas l'objet d'étude spécifique dans cette revue de la littérature mais, dans la série rétrospective de Brenner *et al.* portant sur 52 cas localisés et symptomatiques de MK classique traités par chirurgie, 67 % des patients ne récidivaient pas après 2 ans de suivi. Le possible phénomène de Koebner sur

## POINTS FORTS

- ➞ Les quatre entités clinico-épidémiologiques classiquement décrites ont pour point commun d'être associées au virus HHV-8 et d'avoir une histologie similaire.
- ➞ La MK (ou sarcome de Kaposi) ne doit pas être considérée comme sarcome au sens "cancer" du terme. La cellule kaposienne est une cellule ayant un phénotype de cellule endothéliale peu différenciée, infectée de façon latente par le virus; une minorité de cellules sont envahies par un virus en cours de réplication lytique.
- ➞ La présentation clinique et le pronostic sont très variables d'un patient à l'autre et d'une entité à l'autre. La décision de traitement doit être adaptée au cas par cas, selon un rapport bénéfice/risque évalué et dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie et le confort du patient.
- ➞ Toute MK associée au VIH doit bénéficier de l'introduction des HAART; une chimiothérapie de type anthracyclines liposomales ou taxanes pourra être discutée en cas de forme évolutive et/ou d'échec des HAART.
- ➞ Une des premières étapes de la prise en charge de la MK du transplanté consiste à diminuer le régime immunosuppresseur, voire à le modifier en faveur d'inhibiteurs de mTor.
- ➞ L'inclusion dans des essais de recherche clinique doit si possible être privilégiée.

cicatrice peut cependant être un facteur limitant de la chirurgie dans la prise en charge de la MK et, si cette alternative thérapeutique est retenue, elle ne doit en aucun cas aboutir à un geste délabrant [10].

L'alitrétinoïne gel 0,1 % est validée comme traitement local de la MK liée au VIH sur la base d'un essai de phase III randomisé contre placebo montrant une différence statistiquement significative en faveur du bras alitrétinoïne (taux de réponse global de 37 % *versus* 7 % pour le bras placebo) [11]. L'électrochimiothérapie est une procédure visant à augmenter la pénétration intracellulaire des cytotoxiques administrés par électroporation. Plusieurs essais prospectifs avec injection intra-veineuse de bléomycine ont montré des taux de réponse de l'ordre de 65 à 89 % après 1 à 3 séances [12].

## 2. Traitements généraux

La mise en place d'un traitement systémique dans le traitement de la MK s'adresse à différents tableaux cliniques : formes rapidement évolutives, formes étendues et/ou avec atteinte muqueuse extensive, et/ou avec atteinte viscérale, et/ou avec lymphœdème majeur.

### >>> Chimiothérapie

Actuellement, les deux classes de chimiothérapie de référence sont les anthracyclines liposomales (doxorubicine pégylée liposomale et daunorubicine liposomale) et les taxanes (paclitaxel). D'autres drogues comme la bléomycine ou l'étoposide ne sont quasiment plus utilisées aujourd'hui compte tenu des taux de réponse importants obtenus avec les anthracyclines liposomales ou les taxanes, et ce avec

une moindre toxicité. La revue de la littérature de Régnier-Rosencher *et al.* portant sur les traitements de la MK classique retrouve l'obtention de réponse de l'ordre d'une diminution de plus de 50 % de la taille des lésions dans 71 à 100 % des cas traités par doxorubicine liposomale pégylée et dans 93 à 100 % des cas traités par taxanes [9]. Cependant, compte tenu des biais multiples (hétérogénéité des essais dans les populations incluses, dans l'évaluation de la réponse au traitement, etc.) et du peu d'essais randomisés publiés, les auteurs rappellent qu'aucun consensus n'existe actuellement pour privilégier tel ou tel type de traitement systémique.

### >>> Interféron (IFN)

Dans le traitement de la MK classique, une diminution de la taille des lésions d'au moins 50 % était observée chez 71 à 100 % des patients traités par IFN $\alpha$ -2 [9]. Il n'existe aucun essai randomisé contrôlé publié comparant l'efficacité de l'interféron *versus* les chimiothérapies cytotoxiques. Kreuter *et al.* ont rapporté dans un essai cas-témoin multicentrique la supériorité de la doxorubicine liposomale pégylée par rapport à l'IFN $\alpha$ -2a en termes de réponse tumorale et de délai d'obtention de cette réponse (moyenne de 8,6 semaines pour la doxorubicine liposomale pégylée *versus* 12,7 semaines pour l'IFN). Cependant, ces données rétrospectives portaient sur de petits effectifs (18 patients au total) [13]. En pratique courante, l'IFN est moins utilisé que les monochimiothérapies compte tenu des problèmes de tolérance (chez les patients âgés notamment) mais aussi du délai de réponse plus long.

## 3. Particularités de la MK associée au sida

En Occident, le développement des HAART a révolutionné la prise en charge et le pronostic de cette forme particulière de MK tant en termes de taux de réponse tumorale (pouvant aller jusqu'à 80 %)

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

que de survie globale [14]. Beaucoup s'accordent cependant sur la nécessité de débiter une chimiothérapie dans certaines situations : MK associée au VIH rapidement extensive et patients ayant une MK évolutive malgré la mise en place de HAART, y compris lors d'un syndrome de restauration immunitaire. Ce dernier, également connu sous le nom de IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*), correspond à la réapparition ou à l'aggravation de manifestations inflammatoires, de maladies opportunistes sous traitement spécifique lors de la restauration immunitaire. Les molécules de chimiothérapie de référence restent, là encore, les anthracyclines liposomales et les taxanes [15].

#### 4. Particularités de la MK du transplanté d'organe

La particularité de la prise en charge de cette forme de MK réside dans le fait que, avant même d'envisager un traitement spécifique local ou systémique, la première mesure à mettre en œuvre est la diminution du traitement immunosuppresseur (IS), tout en respectant la balance bénéfice/risque dans cette situation (risque de rejet du greffon). Le pourcentage de rémission après simple levée de l'immunosuppression rapporté dans la littérature est de l'ordre de 25 à 30 % pour des MK peu étendues [16]. L'autre particularité est l'importance du régime IS employé et l'intérêt à remplacer les inhibiteurs de calcineurine (CNI) par des inhibiteurs de mTor : en effet, le sirolimus et apparentés ont fait la démonstration de leurs propriétés à la fois immunosuppressives, antinéoplasiques et antiangiogéniques.

Dans la littérature, de nombreux cas cliniques ou petites séries rapportent la disparition de lésions de MK après passage au sirolimus [17]. Les traitements spécifiques (locaux ou systémiques) de la MK peuvent être utiles si les mesures mentionnées ci-dessus ne sont pas suffisantes pour obtenir un contrôle de la

MK. L'indication d'une chimiothérapie sera retenue en cas de maladie rapidement progressive malgré la baisse des IS ou en cas de lésions menaçant le pronostic vital. L'interféron est en règle générale contre-indiqué car il majore le risque de rejet de greffe. La place de l'utilisation des antiviraux dans le traitement de la MK du transplanté (foscarnet, ganciclovir, cidofovir) n'est pas établie en curatif. De même, l'intérêt de leur utilisation en préventif dans des zones à forte prévalence HHV-8 ou chez des patients à risque (forte charge virale répliquative HHV-8) reste hypothétique et non validé par des essais contrôlés validés.

Ainsi, les traitements de la MK sont multiples et doivent être adaptés au contexte (notamment MK associée au sida ou MK du transplanté), à l'extension et au site des lésions, ainsi qu'au terrain lui-même (âge du patient, comorbidités). La découverte de HHV-8 comme agent étiopathogénique et les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la MK permettent l'évaluation de nouveaux traitements comme des antiangiogéniques, des drogues contrôlant le maintien de la latence virale ou l'immunoévasion induite par HHV-8. C'est ainsi que nous évaluons actuellement, dans le cadre d'un essai de phase II, l'intérêt de la digoxine (pour ses propriétés anti-HIF-1 $\alpha$  et donc antiangiogéniques) dans la maladie de Kaposi classique et qu'un essai de phase II évaluant le pembrolizumab (anticorps anti-PD1) dans la maladie de Kaposi classique va également prochainement débiter dans le centre.

#### Bibliographie

1. SZAJERKA T, JABLECKI J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev*, 2007;9:230-236.
2. GOPAL S, WOOD WA, LEE SJ *et al*. Meeting the challenge of hematologic malignancies in sub-Saharan Africa. *Blood*, 2012; 119:5078-5087.
3. MESRI E, CESARMAN E, BOSHOF C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer*, 2010;10:707-719.
4. SCHWARZ L, CHEN MJ, VITTINGHOFF E *et al*. Declining incidence of AIDS-defining

opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*, 2013;27:597-605.

5. LEBBE C, LEGENDRE C, FRANCES C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008;22:252-261.
6. EUVRARD S, KANTAKIS J, CLAUDY A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*, 2003;348:1681-1691.
7. BARRETE S, CALVEZ V, MOUQUET C *et al*. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Arch Dermatol*, 2000;136:1452-1458.
8. SULLIVAN RJ, PANTANOWITZ L, CASPER C *et al*. Epidemiology, Pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castelman disease. *Clin Infect Dis*, 2008;47:1209-1215.
9. RÉGNIER-ROSENCHER E, GUILLOT B, DUPIN N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:313-331.
10. BRENNER B, RAKOWSKY E, KATZ A *et al*. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*, 1999;14:1097-1102.
11. BODSWORTH NJ, BLOCH M, BOWER M *et al*. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol*, 2001;2:77-87.
12. DI MONTA G, CARACO C, BENEDETTO L. Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 2014;40:61-66.
13. 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. *Cancer Invest*, 2005; 23:653-659.
14. HOLKOVA B, TAKESHITA K, CHENG DM *et al*. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2001;19:3848-3851.
15. BOWER M, PALFREEMAN A, ALFA-WALI M *et al*. British guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med*, 2014;15 Suppl 2:1-92.
16. RAZONABLE RR. Human herpesviruses 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2013 Suppl 3;13:67-77;quizz 77-78.
17. STALLONE G, SCHENA A, INFANTE B *et al*. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2005; 352:1317-1323.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.