

## Maladie de Kaposi Actualités 2019

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 10/05/2019

### 1. Généralités

La Maladie de Kaposi (ou Sarcome de Kaposi [SK]) peut se définir comme un processus prolifératif mésoenchymateux concernant les cellules des systèmes sanguin et lymphatique, qui est induit par des facteurs de croissance viraux, notamment l'interleukine 6 de l'herpès virus humain type 8 (HHV8).

Quatre formes de maladie de Kaposi ont été identifiées :

- une forme classique méditerranéenne, décrite en 1872 par Moritz Kaposi à Vienne en Autriche : maladie cutanée maligne, rare, atteignant surtout l'homme âgé,
- une forme endémique décrite en 1950 en Afrique centrale et de l'est, autour des Grands Lacs : maladie de l'homme adulte jeune et de l'enfant,
- une forme dite post transplant liée à une immunodépression acquise iatrogène, décrite en 1970 chez des patients greffés traités par immunosuppresseurs,
- une forme épidémique liée au sida, décrite en 1981, chez les personnes infectées par le VIH. Il s'agit d'une des affections opportunistes les plus fréquentes et le premier cancer chez les sidéens. La Maladie de Kaposi pose en Afrique de l'est et centrale un véritable problème de santé publique (elle représente dans certaines régions 20 à 50 % de tous les cancers diagnostiqués).

Tableau I. Spectre épidémiologique-clinique de la Maladie de Kaposi

Maladie de Kaposi	Kaposi classique	Kaposi endémique	Kaposi post transplant	Kaposi-sida
<b>Géographie</b>	Europe centrale Pourtour méditerranéen	Afrique centrale et de l'est	Europe Amérique du nord Moyen-Orient	Mondiale
<b>Age</b>	50-80	25-40 enfant/forme ganglionnaire	10-80	Surtout Adulte
<b>Sexe ratio</b>	15 H/1 F	H >>> F	2 H/ 1 F	50 H/ 1 F
<b>Terrain</b>	Syndrome lymphoprolifératif Lymphopénie CD4 idiopathique	?	Greffe Immunosuppresseurs Risque x 500	Homo ou bisexuels Hétérosexuels et enfants en Afrique
<b>Atteinte cutanée</b>	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
<b>Atteinte muqueuse</b>	Rares	Rares	Plus fréquentes	Fréquentes
<b>Adénopathies</b>	Rares	Surtout si forme floride Constante si forme ganglionnaire (enfant)	Occasionnelles	Fréquentes
<b>Localisations viscérales</b>	Rares : digestive, osseuse	Rares	Occasionnelles	Respiratoire, digestive, ORL, médullaire, urogénitale
<b>Evolution</b>	Lente	Variable	Localisée	Rapide
<b>Pronostic</b>	Survie 10-15 ans	1 à 10 ans	Amélioration après restauration immunitaire	Rémission sous trithérapie

Depuis 1994, un nouvel agent viral, l'*HHV-8* est identifié comme l'agent étiologique de toutes les formes de Maladie de Kaposi (classique, endémique, post transplant et épidémique liée au VIH). Toutes ces formes ont en commun une même image histologique.

Les lésions élémentaires sont identiques quel que soit le type de Maladie de Kaposi. Seuls varient leur degré d'expression, leur topographie prédominante et leur mode évolutif. Les principales caractéristiques des différentes formes de Maladie de Kaposi sont rappelées dans le tableau I. L'étude de la Maladie de Kaposi liée au sida est seule développée.

## 2. Etude de la Maladie de Kaposi liée au sida

### 2.1. Epidémiologie

Le risque de développer une Maladie de Kaposi lors du sida est estimé à 20 000 fois celui de la population générale et près de 300 fois celui des autres sujets immunodéprimés. Parmi les sidéens, le risque est bien supérieur pour les homosexuels que pour les femmes ayant eu des rapports avec des hommes bisexuels, les toxicomanes et les malades transfusés par du sang contaminé. Le rapport anal ou oro-anal homosexuel est le principal mode de transmission dans les pays du Nord. La séroprévalence peut atteindre 30 à 60 % chez les HSH pour lesquels la transmission se fait surtout pendant les contacts sexuels.

La présence de l'*HHV8* dans les lésions tumorales de toutes les formes de Maladie de Kaposi a été démontrée. Il a également été montré que l'infection par l'*HHV8* précédait l'apparition de la maladie de Kaposi dont le délai de développement est d'environ 5,6 ans chez les patients VIH positifs. De plus, le niveau de prévalence des anticorps anti *HHV8* et l'incidence de la Maladie de Kaposi concordent. Ces arguments associés à des données moléculaires ont permis d'impliquer l'*HHV8* comme agent causal de la Maladie de Kaposi.

L'*HHV8* est un virus oncogène appartenant à la famille des *Herpesviridae* et au genre *Rhadinovirus* dont il est le seul représentant actuellement connu chez l'homme. Il est endémique au niveau du pourtour méditerranéen (5 à 20 %) et surtout en Afrique centrale et de l'Est (> 50 %).

Alors que l'*HHV8* est transmis durant les contacts sexuels dans la population homosexuelle masculine, les modes de transmission dans les zones de forte transmission, comme en Afrique, semblent principalement la transmission mère-enfant et la transmission d'un enfant à l'autre par la salive. Ainsi, la séroprévalence est de 57 % en Ouganda à l'âge de 13 ans avant les premiers rapports sexuels. La transmission hétérosexuelle semble plus rare en zone d'endémie. Par ailleurs, l'existence de nombreux porteurs asymptomatiques de l'*HHV8* pose le problème du dépistage de ce virus dans les dons du sang et surtout dans les dons d'organes.

Comme tous les herpesvirus, l'*HHV-8* présente deux stades dans son cycle viral : une phase lytique brève et une phase de latence. Dans les cellules fusiformes de la maladie de Kaposi, il exprime quasi-exclusivement des gènes de latence. Une petite fraction seulement de ces cellules exprime également des gènes lytiques, suggérant l'importance du produit de ces gènes lytiques dans la physiopathologie de la Maladie de Kaposi.

L'*HHV8* est identifié comme l'agent étiologique de la Maladie de Kaposi, mais aussi des lymphomes des cavités ou lymphomes primitifs des séreuses (PEL), de certaines formes agressives de la maladie de Castleman multicentrique (MCM).

La Maladie de Kaposi est en régression dans les pays du sud, depuis la mise en place des thérapies antirétrovirales qui réduisent le risque de développer la maladie de 63 %, une réduction cependant moindre que dans les pays industrialisés du fait, sans doute, d'une initiation du traitement plus tardive. Cependant, il a été observé aux USA une émergence secondaire de Maladie de Kaposi chez des patients ayant un bon contrôle de leur infection VIH (une charge virale ARN-VIH indétectable et un taux de CD4 élevé).

## 2.2. Etude clinique

### 2.2.1. L'atteinte cutanée est inaugurale dans 90 % des cas

Les lésions élémentaires sont des :

- 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 lymphoedème 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.

### 2.2.2. L'atteinte muqueuse est fréquemment observée (50 % des cas)

- atteinte bucco-pharyngée : palatine, gingivale, labiale, jugale, linguale, amygdalienne, pouvant s'ulcérer et se surinfecter (champignons, bactéries),
- atteinte génitale,
- atteinte oculaire.

### 2.2.3. L'atteinte ganglionnaire est fréquente

### 2.2.4. Les atteintes viscérales sont fréquentes, surtout digestive et pulmonaire

- **atteinte digestive** : dans 50 % des Maladies de Kaposi avec atteinte cutanée, 100 % avec localisation buccale. Asymptomatique ou révélée par des douleurs, une diarrhée, des hémorragies digestives, avec à l'examen endoscopique : papules ou nodules angiomateux, rouges, siégeant au niveau de l'estomac, du duodénum, du colon, du rectum ;
- **atteinte pulmonaire** : dans 20 à 50 % des Maladies de Kaposi, révélée par une toux sèche, une dyspnée, un SDRA évoquant une pneumocystose, avec des signes radiologiques non spécifiques : infiltrat interstitiel ou alvéolaire bilatéral et images nodulaires mal limitées ;
- **autres atteintes** : tous les organes peuvent être atteints, en particulier atteinte ORL, médullaire, uro-gynécologique, osseuse.

**L'évolution**, en l'absence de traitement antirétroviral, est rapidement progressive vers une forme polyviscérale, associée à des infections opportunistes qu'il faut systématiquement rechercher.

Le pronostic de la Maladie de Kaposi dépend de la classification TIS pour Tumeur, Système Immunitaire, Symptômes Systémiques.

Tableau II. Classement pronostique du SK-sida

Classification TIS	Meilleur risque 0	Mauvais risque 1
T : Tumeur	Restreinte à - peau et/ou - ganglions et/ou - lésion plane du palais	Associée à - œdème et/ou ulcération cutanée - lésions buccales non planes - autres localisations viscérales
I : Système Immunitaire	CD4 $\geq$ 200/mm <sup>3</sup>	CD4 $\leq$ 200/mm <sup>3</sup>
S : Symptômes systémiques	- pas d'antécédent d'IO - pas d'antécédent de candidose oro-pharyngée - pas de fièvre ou d'amaigrissement - indice de Karnovsky > 70*	- antécédents d'infection opportuniste - fièvre, amaigrissement, - indice de Karnovsky < 70* - autres atteintes liées au VIH (neurologique, etc ...)

\* indice de Karnovsky à 70 : patient incapable de mener une activité normale ou de travailler, capable de vivre, chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire.

Une étude rétrospective cas-témoin, menée de 2001 à 2016 au Cameroun, a montré que la maladie de Kaposi constituait un mode de révélation fréquent de l'infection à VIH/Sida. Les lésions étaient principalement localisées à la peau, plus rarement aux muqueuses. Les principaux aspects cliniques étaient le lymphoedème (35 %), les papulo-nodules (25,8 %), les macules d'érythémato-angiomatoses (14,3 %). Seul le taux de CD4 a été retenu comme ayant un impact significatif sur la survenue de la Maladie de Kaposi : un taux de CD4  $\geq$  500 cellules /mm<sup>3</sup> présente un risque plus faible de développer la maladie.

## 2.3. Diagnostic

**2.3.1. Le diagnostic de l'infection à HHV8** repose sur la sérologie (immunofluorescence, ELISA), la mise en évidence des protéines virales dans les tissus cibles, et des séquences génomiques par PCR.

**2.3.2. Le diagnostic de la Maladie de Kaposi** est histologique : prolifération de fentes vasculaires irrégulièrement anastomosées, s'insinuant entre les amas de collagène et s'étendant autour des vaisseaux dermiques normaux ainsi que des annexes, mêlées à des faisceaux de cellules fusiformes, à un infiltrat inflammatoire mononuclé à prédominance lymphocytaire avec des globules rouges extravasés prenant, une fois phagocytés, l'aspect de globules hyalins. L'immunomarquage *HHV8* est positif.

**2.3.3. Le diagnostic différentiel** se pose en Afrique entre la forme épidémique liée au sida et la forme endémique, avec des lésions cutanées florides ou infiltrantes. Chez l'enfant africain, la Maladie de Kaposi se caractérise par une atteinte ganglionnaire, sans signe cutané, mais avec des atteintes viscérales et une évolution rapidement disséminée et une survie courte (1 à 3 ans).

Le diagnostic différentiel entre la forme épidémique et les autres formes repose sur la recherche d'autres éléments cliniques en faveur du sida et sur la sérologie VIH.

## 2.4. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la Maladie de Kaposi. La prise en charge thérapeutique repose sur la restauration de l'immunité.

**2.4.1. Le traitement de la Maladie de Kaposi liée au sida repose d'abord et essentiellement sur le traitement antirétroviral** qui a considérablement modifié le pronostic de la Maladie de Kaposi. On note cependant des aggravations paradoxales de Maladie de Kaposi dans les premiers mois qui suivent la mise en route du traitement antirétroviral et la Maladie de Kaposi fait partie des infections opportunistes les plus fréquemment rapportées au cours des syndromes de restauration immunitaire.

**2.4.2. Le traitement spécifique de la Maladie de Kaposi** repose sur des moyens locaux et généraux

- locaux : chirurgie sur lésions limitées, peu nombreuses, permettant l'examen histologique ; cryothérapie à l'azote liquide ; cryochirurgie au protoxyde d'azote ; radiothérapie à doses fractionnées ; chimiothérapie locale à la vinblastine ;
- généraux : monothérapie par bléomycine ; vincristine, épirubicine, étoposide, surtout anthracyclines liposomiales et taxanes qui tendent désormais à remplacer la polychimiothérapie de type ABV (adriamycine + bléomycine + vincristine)

### 2.4.3. Les indications

- si les lésions cutanées sont peu étendues, le traitement est local,
- si les lésions cutanées sont étendues et les lésions viscérales peu évolutives, le traitement repose sur une monochimiothérapie par bléomycine, 5 mg x 3 IM/14 j.
- si les lésions cutanées sont oedématisées et les lésions viscérales graves, il repose classiquement sur une polychimiothérapie associant adriamycine, bléomycine, vincristine, mais avec le risque d'infections opportunistes et une toxicité hématologique. La réalisation d'une chimiothérapie systémique n'allonge pas la survie. Ces traitements sont difficiles à appliquer dans les PED. Un traitement non agressif par monothérapie est préférable devant ce processus prolifératif et non tumoral.

En pratique, le traitement de la Maladie de Kaposi est le traitement par les antirétroviraux. La maladie a régressé dans les pays du sud, comme en Afrique du sud, ce qui est dû à l'impact des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART).

## Références

- Dupin N. Maladie de Kaposi. *Rev. Med. Int.*, 1995, 16, 484-486.
- Camparo P., Gessain A, Arborio M. Sarcome de Kaposi et virus herpes humain type 8 : Acquisitions récentes. *Med. Trop.*, 1996, 56, 231-237.
- Boulanger E. L'herpès virus humain (HHV8). I - Caractérisation et épidémiologie. *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 643-650 et II - Rôle pathogène et sensibilité aux antiviraux. *Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57, 19-28.
- Lebbé C. Maladie de Kaposi. *Rev. Prat.* 1999, 49, 843-846.
- Gessain A. Virus et lymphomes chez l'homme. Aspects épidémiologiques. *Revue Française des Laboratoires*, 2005, suppl. au n° 369, 36-40.
- Hladik W. et coll. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1331-1338
- Morand J.J., Lightburn E., Simon F., Potte J.H. Actualités sur la Maladie de Kaposi. *Med. Trop.*, 2007, 67, 123-130.
- Site Web de l'Institut Pasteur. Sarcome de Kaposi et Herpes virus Humain, 8 Janvier 2011.
- Tounouga C. Caractéristiques cliniques et déterminants de survenue de la maladie de Kaposi au cours de l'infection par le VIH : étude cas-témoins rétrospective de 16 ans à Yaoundé, Cameroun. 31<sup>ème</sup> congrès de l'ADF (Association des Dermatologues Francophones), Bruxelles, 16-18 mai 2018.
- Jary A, Dupin N, Calcez V, Marcellin AG. Herpèsvirus humain 8 : aspects virologiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *EMC – Maladies infectieuses* 2019 ; 16(2) : 1-12 [Article 8-070-B-20].