

A black and white photograph of a construction site at sunset. Several large tower cranes are silhouetted against the bright, low sun. The cranes are reflected in a body of water in the foreground. The overall scene is dark, with the sky transitioning from a light glow near the horizon to a deep black at the top.

Ringard le kaposi ?

Le Kaposi en quelques questions

Kaposi

Nous aborderons dans le prochain numéro de Protocoles la maladie de Castleman, pathologie moins connue.

Macules : taches planes de taille généralement inférieure à un centimètre, colorées par rapport à la peau adjacente, mais de même texture et épaisseur.
Nodules : protubérances de la peau solides et de plus d'un centimètre de diamètre.

L'immunodéficience favorise le développement de maladies opportunistes associées à des bactéries et des virus. C'est le cas du virus HHV-8 associé au sarcome de Kaposi (encore appelé KSHV), caractérisé entre autres manifestations cliniques par l'apparition de plaques violacées sur le corps. L'arrivée des antirétroviraux a permis de restaurer en partie l'immunité et de juguler ainsi les infections opportunistes, à telle enseigne que, du moins pour les personnes bénéficiant de traitements, le risque de développer un sarcome de Kaposi après infection par le VIH a pu être écarté.

Mais est-ce si sûr ? Des observations épidémiologiques récentes indiquent que, même sous traitement efficace, certaines personnes peuvent développer un Kaposi – sous une forme modérée et que l'on sait fort heureusement bien traiter – voire une autre pathologie cancéreuse liée aussi au virus HHV-8, la maladie de Castleman dont le traitement n'est pas aussi immédiat, loin s'en faut*.

En 1981, l'apparition de multiples cas de maladies rares, au développement agressif chez de jeunes homosexuels aux Etats-Unis, dont le sarcome de Kaposi, fait prendre conscience qu'une nouvelle épidémie caractérisée par une immunodéficience est en train de s'installer. Le sida a touché initialement les homosexuels, mais aussi les personnes usagères de drogue, les haïtiens et les hémophiles.

Par sa localisation cutanée sous forme de plaques généralement violacées, le sarcome de Kaposi constitue une manifestation visible pour l'entourage de l'infection par le virus du sida, manifestation qui peut être stigmatisante. Tout cela, c'est du passé, direz-vous. On aimerait pouvoir le dire, mais de rares cas existent toujours avec une infection contrôlée.

Pourquoi cette maladie s'appelle-t-elle Kaposi ?

Il s'agit du nom de son découvreur, le dermatologiste hongrois Moricz Kaposi qui décrit pour la première fois à Vienne en 1872 un cancer d'un type particulier qui affecte des hommes âgés et se présente sous la forme de macules* ou nodules* d'aspect rouge violacé ou brun.

Pourquoi cette maladie est-elle un sarcome ?

L'emploi du terme sarcome renvoie à l'origine tissulaire de cette maladie. Les sarcomes sont des cancers rares qui ont pour origine des cellules des tissus conjonctifs, ces derniers constituant les tissus osseux et les tissus mous. Les tissus mous assurent les liaisons entre les organes internes et leur maintien et comprennent divers types de tissus : muscles, tendons, tissus graisseux, etc. Le sarcome de Kaposi apparaît principalement au niveau des tissus mous, mais une localisation inhabituelle au niveau de l'os et des muscles squelettiques est possible.

Quelle est l'origine cellulaire de ce sarcome ?

Ce qui caractérise les lésions les plus visibles est une forte composante sanguine (ce qui explique aussi leur couleur) due à de multiples vaisseaux nouvellement formés – dans le jargon scientifique, on parlera de tumeur fortement angiogénique, l'angiogenèse étant précisément la formation de nouveaux vaisseaux à partir de ceux existant et permettant à la tumeur de grandir en étant oxygénée et nourrie. Comme pour d'autres sarcomes, l'origine cellulaire initiale n'est pas complètement déterminée, mais la caractéristique commune des lésions est la présence de cellules en forme de fuseau*.

Ces cellules sont appelées 'spindle cells' en anglais. Voir aussi *Pour en savoir plus*.

Le terme regroupe-t-il plusieurs pathologies ?

Il existe effectivement plusieurs formes de sarcome de Kaposi.

La forme classique affecte plus particulièrement des personnes d'origine juive ashkénaze (Europe centrale) et du pourtour méditerranéen âgées de plus de 60 ans. En général, la maladie se développe plutôt lentement, mais peut fréquemment évoluer rapidement, ce qui nécessite un traitement à base de chimiothérapie. Elle se développe surtout au niveau des extrémités inférieures (peau et tissus sous-cutanés) et plutôt chez les hommes (90 % des cas). Elle est aussi connue sous le nom de forme chronique, sporadique ou européenne. C'est en Sardaigne et en Sicile que le plus grand nombre de nouveaux cas européens est rapporté. Elle est aussi un peu plus fréquente en Afrique du Nord.

Une forme endémique encore appelée sarcome de Kaposi africain affecte les jeunes enfants et jeunes hommes d'Afrique subsaharienne.

La forme liée aux transplantations : si, dans la majorité des cas, l'atteinte est essentiellement cutanée, jusqu'à 45 % des personnes recevant une greffe développent une forme viscérale dont le pronostic est alors mauvais. Les lésions apparaissent plusieurs mois après le traitement immunosuppresseur. Une corticothérapie peut aussi entraîner cette forme qui peut régresser après arrêt de l'immunosuppression.

Le sarcome de Kaposi dit épidémique car lié à l'infection par le VIH est celui qui est décrit dans ce dossier.

Quelles sont les manifestations du sarcome de Kaposi ?

Il s'agit d'une maladie affectant plusieurs sites, quoique la peau soit généralement le premier site visible de développement des lésions (macules et nodules).

Peau : à ce niveau, les sites préférentiellement affectés sont les jambes et le visage, mais elles peuvent apparaître partout. Les lésions sont d'un aspect rouge violacé sur une peau claire et bleuâtre voire brun noir sur une peau foncée. Sur la peau, elles peuvent être initialement confondues avec des bleus et ne sont pas douloureuses, ni irritantes. Contrairement aux bleus dont la coloration disparaît temporairement après avoir appuyé dessus, les lésions de Kaposi conservent leur coloration. En évoluant, les lésions deviennent plus épaisses et peuvent fusionner. Cette évolution dépend des personnes et peut être lente comme rapide avec de nouvelles lésions chaque semaine. En dehors de la peau, des lésions peuvent se développer au niveau du pourtour de la bouche et dans les organes internes (tube digestif, poumons, cerveau, etc.).

Pourtour de la bouche : la découverte de la pathologie peut s'effectuer initialement dans la bouche à l'occasion d'une visite chez un dentiste. Une personne sur trois avec un sarcome de Kaposi en liaison avec le VIH développe des lésions dans la bouche et la gorge (palais, gencives, langue, amygdales, larynx et trachée). Elles peuvent être asymptomatiques au niveau du palais, et du coup non détectées. Par contre, ailleurs dans la bouche et la gorge, elles peuvent se mettre à suinter, notamment du sang et rendre inconfortable le fait de manger, respirer ou avaler. Des problèmes dentaires peuvent apparaître, en particulier des pertes de dents.

Organes internes : les symptômes des lésions internes dépendent de l'organe atteint. Des lésions peuvent déjà être présentes dans le système digestif au niveau gastro-intestinal lors du diagnostic de sarcome de Kaposi au niveau de la peau, mais elles peuvent aussi apparaître au niveau gastro-intestinal sans localisation au niveau de la peau. Ces lésions sont généralement asymptomatiques, mais peuvent néanmoins, dans certains cas, conduire à des douleurs et des saignements. Des

douleurs abdominales, des diarrhées ou encore plus rarement, une obstruction intestinale peuvent être associées à cette localisation.

Une atteinte du système lymphatique peut se produire, même en absence de lésions au niveau de la peau. Il y a blocage des vaisseaux et des ganglions lymphatiques, ce qui peut conduire au gonflement des extrémités. Ce type de gonflement affecte plus particulièrement les pieds et les jambes et, dans les cas les plus sévères, il peut rendre la marche difficile, voire douloureuse, et peut conduire à l'installation d'une infection bactérienne. Ces gonflements peuvent aussi atteindre l'aîne, les organes génitaux, la peau autour des yeux, mais plus rarement la poitrine et les bras.

L'atteinte pulmonaire est associée à une toux (parfois sanguinolente), une douleur au niveau de la poitrine, un essoufflement, des difficultés à respirer, de la fièvre, un gonflement des extrémités et un blocage pulmonaire.

Voir le dossier dans Protocoles 49 de janvier 2008 sur les virus de l'Herpès HSV-1 et 2 qui correspondent aux formes HHV-1 et HHV-2, respectivement.

Voir aussi *Pour en savoir plus*

Quel est le lien avec le virus KSHV ou HHV-8 ?

En 1994, le virus HHV-8 a été identifié dans des lésions de sarcome de Kaposi. Les initiales HHV renvoient à l'anglais 'human herpesvirus' pour Herpès virus humain. Il existe plusieurs types de virus HHV*. Le HHV-8 est aussi appelé KSHV pour Herpès virus associé au sarcome de Kaposi, *Kaposi's sarcoma-associated herpes virus* en anglais.

Même si tout n'est complètement élucidé quant au mode d'action de ce virus, son rôle dans le développement du Kaposi est maintenant bien établi*. Si le virus HHV-8 est nécessaire pour le développement d'un sarcome de Kaposi et sans doute l'élément initiateur, il n'est néanmoins pas suffisant et d'autres facteurs interviennent.

Le HHV-8 est aussi associé à la maladie de Castleman et au lymphome diffusif primaire.

Comment se transmet le virus HHV-8 ?

Les modes de transmission ne sont pas encore complètement élucidés. La possibilité de transmission par piqûre d'insecte aspirant le sang fait l'objet d'une controverse. L'autre piste bien étayée par de multiples études est la salive qui contient de grandes quantités de particules virales du HHV-8 contrairement aux autres fluides (sang et sécrétions génitales) – et ceci indépendamment du nombre de CD4. La salive pourrait ainsi rendre compte des transmissions sexuelle et non sexuelle et expliquer les profils de transmission prépondérants selon les régions : transmission non sexuelle de la mère à l'enfant et dans les familles dans les régions de Kaposi endémique comme en Afrique et transmission sexuelle chez les homosexuels aux Etats-Unis, par exemple. Ceci dit, si la salive est la principale source de transmission, il reste encore à déterminer en quoi les pratiques homosexuelles conduisent à une transmission plus grande que chez les personnes hétérosexuelles. Des échanges plus fréquents ou plus intenses ont été évoqués. Ainsi plus le nombre de partenaires est élevé, plus le risque d'être infecté par le HHV-8 est élevé. Toujours chez les homosexuels, il en va de même en cas d'antécédents de maladies sexuellement transmissibles. Ces deux éléments suggèrent ainsi une transmission sexuelle chez les homosexuels.

Une transmission autre que par la salive ou par voie sexuelle – verticale de la mère à l'enfant pendant l'accouchement, sanguine ou liée à une greffe – sont néanmoins envisageables. Cependant, les taux de transmission les plus bas se retrouvent chez les personnes usagères de drogues et chez les hémophiles.

Quelle est la prévalence de l'infection par le HHV-8 ?

La séroprévalence pour le HHV-8 est très variable d'une région du globe à une autre. Typiquement, elle est de 1 à 10 % dans les pays dits développés, alors qu'elle peut atteindre 80 % de personnes infectées dans certaines régions sub-sahariennes et en Afrique équatoriale. Pour les pays développés, alors que la prévalence est faible toute population confondue, elle est plus élevée chez les homosexuels. Ainsi, elle peut atteindre 11 à 20 % des séronégatifs et 30 à 54 % des séropositifs pour le VIH en Amérique du Nord.

Le sarcome de Kaposi met-il en jeu le pronostic vital ?

Une atteinte restreinte à la peau ne met pas la vie en danger. Par contre, une extension des lésions au niveau interne peut entraîner des conséquences graves.

Quand le HHV8 rencontre le VIH

Dans les débuts de l'épidémie, le sarcome de Kaposi signait l'infection à VIH. Ces deux pathologies se sont peu à peu éloignées, dans l'esprit des personnes et dans la réalité. Pourtant aujourd'hui encore, l'association de ces deux virus a des conséquences qu'il ne faut pas négliger.

La pathologie est-elle plus grave chez les personnes vivant avec le VIH ?

Elle est effectivement plus sévère et peut atteindre un plus grand nombre d'organes. Dans 30 % des cas, le développement de la pathologie peut conduire à un cancer agressif de type lymphome. Rappelons que le sarcome de Kaposi, aussi appelé maladie de Kaposi, est une des pathologies classant sida, c'est-à-dire signant le passage de l'infection par le VIH sans symptômes au stade sida*.

Quel est le pourcentage de personnes concernées et vivant avec le VIH ?

Au début de l'épidémie, un quart des personnes vivant avec le VIH aux Etats-Unis présentaient un sarcome de Kaposi et plus de 20 % en Europe. En l'absence de traitements antirétroviraux anti-VIH, ces chiffres restent d'actualité, en particulier :

- 20 à 40 % des homosexuels masculins sont susceptibles de développer un sarcome de Kaposi ;
- chez les enfants, le pourcentage est de 1,6 % ;
- il est de 1 % chez les hémophiles ;
- il est tout aussi rare chez les femmes, quoique cette observation doit être tempérée par des considérations géographiques, puisqu'il est plus commun chez les femmes séropositives dans certains pays africains – ainsi que chez les hommes. Une étude publiée dans la revue *Gender Medicine* en septembre 2007 suggère néanmoins qu'il pourrait y avoir un biais dans l'appréciation du nombre de sarcomes de Kaposi liés au VIH chez les femmes. Les auteurs montrent que les principales études réalisées dans les pays qu'ils qualifient à *économie de marché établie* se sont focalisées sur la population masculine. Celle-ci ne reflète pas le paysage actuel de l'épidémie de VIH où la féminisation est de plus en plus prépondérante.

Quel est le risque relatif par rapport à la population séronégative ?

En Europe et aux Etats-Unis, le risque de développer un sarcome de Kaposi chez les personnes séropositives pour le VIH est 1 000 à 5 000 fois supérieur à celui chez la population séronégative. En Afrique, le rapport de risque relatif n'est que de 30 à 50 fois, mais monte à 1 600 pour les personnes séropositives pour le VIH qui ont un taux élevé d'anticorps produit contre le virus HHV-8 associé au Kaposi.

Les lymphomes non Hodgkiniens et le cancer du col de l'utérus avancé sont aussi des cancers classant sida.

Kaposi

Quelle est son importance parmi les pathologies classant sida en France ?

Le suivi de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 indique que la seconde cause de morbidité sévère après les infections bactériennes est représentée par les maladies classant sida, y compris le sarcome de Kaposi. Toujours en France, l'étude ONCOVIH de 2006 recensant les cancers chez les personnes séropositives met en évidence un fort pourcentage de tumeurs classant sida : 38 % des 694 tumeurs recensées étaient de ce type dont 107 sarcomes de Kaposi ; les autres cancers classant sida correspondent à 145 lymphomes non hodgkiniens et 10 cancers du col de l'utérus. Parmi les 107 cas de Kaposi, 29 étaient de type viscéral. La répartition sexuée était : 92 chez les hommes et 15 chez les femmes.

Quels sont les facteurs de risque ?

L'immunosuppression est le facteur de risque le plus important et plus le nombre de CD4 est faible, plus le risque de développer un sarcome de Kaposi est grand. Les personnes atteintes de maladie de Kaposi ont généralement peu de lymphocytes CD4 (moins de 150 par mm³) et une charge virale importante (supérieure à 10 000 copies par millilitre). Une atteinte des organes internes est alors plus susceptible de se produire en cas de nombre réduit de CD4.

Est-ce le VIH qui cause le sarcome de Kaposi ?

Le VIH n'infecte pas les cellules à l'origine des lésions du Kaposi, ce qui rend peu probable un effet direct. Par contre, le VIH pouvant conduire à une immunodépression et donc à une forte probabilité d'être touché par d'autres agents infectieux, il est susceptible de conduire à l'apparition du sarcome de Kaposi indirectement – d'où le terme de forme épidémique pour les personnes vivant avec le VIH. Un lien a ainsi été établi avec un autre virus associé au développement du sarcome de Kaposi.

Quels sont les traitements d'un Kaposi ?

Un traitement antirétroviral dirigé contre le VIH – et non le KSHV qui n'est pas un rétrovirus – permet, chez la personne n'ayant jamais reçu ce type de traitement, d'arriver dans la plupart des cas à traiter le sarcome de Kaposi en quelques mois (3 à 6). La régression s'accompagne d'une remontée des CD4 et d'une baisse de la charge virale. Au contraire, la progression de la maladie de Kaposi est associée à des CD4 en faible nombre, une charge virale élevée et la survenue d'autres maladies opportunistes.

Y a-t-il un risque de syndrome de reconstitution immunitaire après traitement antirétroviral ?

Comme pour toute infection opportuniste chez la personne naïve de traitement antirétroviral, un syndrome de reconstitution immunitaire* (IRIS) peut se produire en réaction à ce traitement au bout d'un mois, ce qui se traduit par une poussée des symptômes du sarcome de Kaposi. Les recommandations du rapport d'experts pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (rapport 2008) préconisent une vigilance accrue dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral, surtout en cas d'atteinte viscérale.

Les antirétroviraux suffisent-ils à traiter le sarcome de Kaposi ?

En cas de syndrome de reconstitution immunitaire ou pour les formes avancées de la maladie de Kaposi, un sarcome étant un cancer, un traitement à base de chimiothérapie anticancéreuse de type cytotoxique (c'est-à-dire qui tuent les cellules) sera administré par voie intraveineuse (encore appelé voie systémique) en complément du traitement antirétroviral dirigé contre le VIH.

Quels sont les traitements supplémentaires ?

Concernant la peau, si les lésions cutanées sont en faible nombre et peu étendues, elles peuvent ne pas être traitées, à moins qu'elles ne soient douloureuses ou qu'elles ne posent un problème esthétique. Un traitement local ne garantit pas que la lésion ne réapparaisse pas. Ce type de traitement inclut l'application locale d'un gel

d'alitrétinoïne (acide rétinoïque, Panretin®). La lésion peut aussi être traitée localement par radiation, enlevée chirurgicalement ou traitée au laser ou à l'azote liquide (cryothérapie). Des agents anticancéreux cytotoxiques peuvent aussi être appliqués par injection dans les lésions invalidantes.

Si le sarcome est étendu aux organes internes, notamment aux poumons, donc non accessibles pour une administration locale directe, il existe plusieurs types de traitement à l'efficacité éprouvée. Le traitement recommandé est l'administration de façon systémique cette fois (voie intraveineuse) d'anticancéreux de type cytotoxique en complément du traitement antirétroviral.

Y a-t-il des différences dans le traitement des personnes séropositives et séronégatives ?

Généralement les doses d'agents anticancéreux administrés sont moindres que celles utilisées pour traiter les cancers dans la population générale afin de tenir compte de l'immunosuppression due au VIH. En cas d'échappement aux traitements contre le VIH, une chimiothérapie anticancéreuse administrée par voie systémique peut être proposée. Les effets secondaires associés à la chimiothérapie sont typiques de cette classe de traitements qui ne sont pas spécifiques et ne tuent pas uniquement les cellules cancéreuses : nausées, vomissements, perte des cheveux, mais aussi atteinte d'organes et aussi de populations cellulaires-clés pour la défense de l'organisme (cellules de la moelle osseuse).

Comment se positionne le traitement du Kaposi par rapport au traitement antirétroviral du VIH ?

De façon générale, pour les atteintes de type cancer liées à l'immunosuppression, voire au VIH lui-même, le rapport d'experts 2008 de la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH recommande une initiation de traitement antirétroviral chez les personnes qui n'en ont pas encore reçu et une optimisation de ce traitement chez les personnes prétraitées, quel que soit le taux de CD4, en veillant aux problèmes de toxicité cumulée des traitements antirétroviraux et anticancéreux. Il est aussi recommandé de ne pas retarder le traitement spécifique par la chimiothérapie anticancéreuse ou la radiothérapie. Enfin, en cas de problèmes digestifs (vomissements dus à la chimiothérapie, mucites, c'est-à-dire une inflammation des cellules qui couvrent la partie interne des viscères, les muqueuses digestives), il est recommandé de privilégier la chimiothérapie, quitte à arrêter temporairement le traitement antirétroviral.

Les traitements antirétroviraux anti-VIH suffisent-ils à prévenir le Kaposi ?

Malgré l'existence des traitements antirétroviraux dirigés contre le VIH, l'incidence* du sarcome de Kaposi reste 20 fois supérieure environ à celle de la population générale séronégative pour le VIH.

Nombre de nouveaux cas d'une maladie (ou de personnes malades) pendant une période donnée et pour une population donnée.

A retenir

Le sarcome de Kaposi correspond à une forme cancéreuse des vaisseaux sanguins. Pour les personnes vivant avec le VIH, c'est une pathologie classant sida associée à une infection opportuniste par un autre virus, le HHV-8. En absence de traitement antirétroviral contre le VIH, le risque de développer un sarcome de Kaposi est multiplié plusieurs milliers de fois par rapport à la population séronégative et ce risque est considérablement diminué par les traitements antirétroviraux anti-VIH qui constituent d'ailleurs le traitement de première intention du sarcome. En cas de forme avancée, notamment d'atteinte viscérale et non pas seulement cutanée, un traitement à base de molécules anticancéreuses pourra être administré.

Kaposi et infection à VIH contrôlée

Depuis l'introduction des trithérapies antirétrovirales et malgré l'efficacité de ces traitements, leur accessibilité et une bonne observance dans leur prise, des cas de sarcomes de Kaposi ont été observés chez des personnes séropositives pour le VIH ayant une charge virale contrôlée. Certaines observations indiquent que les homosexuels pourraient être plus concernés, en lien avec la prévalence du virus HHV-8 associé au sarcome de Kaposi plus forte chez eux. Une autre inquiétude est la persistance du sarcome de Kaposi chez certaines personnes malgré les traitements antirétroviraux et la chimiothérapie additionnelle.

Les cas de sarcome de Kaposi restent courants dans les pays n'ayant pas ou peu accès aux antirétroviraux. La prévalence dans les autres pays a considérablement chuté à tel point que l'on ne s'en préoccupait plus vraiment. Néanmoins, les sarcomes de Kaposi restent encore d'actualité dans ce contexte, heureusement en très faible nombre et souvent sous une forme moins agressive. Il n'en reste pas moins qu'ils sont plutôt surprenants quand il s'agit de personnes contrôlant l'infection par le VIH grâce à des traitements antirétroviraux, d'autant plus quand ils persistent.

Situation aux Etats-Unis

En septembre 2007, dans la revue médicale américaine New England Journal of Medicine (NEJM), une équipe de médecins dermatologues à San Francisco publiait une observation de neuf cas inhabituels de sarcome de Kaposi cutané et durable chez des personnes contrôlant leur infection par le VIH. Leur nombre de CD4 était élevé (supérieur à 300 par mm³) et leur charge virale basse (moins de 300 copies par millilitre sur une durée d'au moins deux ans). Il s'agissait de cas récents, ayant été recensés lors de consultations entre novembre 2004 et janvier 2006 et les personnes suivaient un traitement antirétroviral comprenant au moins un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les auteurs fournissaient aussi un certain nombre de détails complémentaires : un âge médian de 51 ans (fourchette de 41 à 74 ans), une durée d'infection médiane de 18 ans (entre 4 et 25 ans) et une durée médiane de suivi de traitement antirétroviral de 7 ans (entre moins d'un an et 19 ans). Le nadir* médian du nombre de CD4 était de 340 (entre 90 et 455) et aucune des personnes n'avaient eu d'infection opportuniste précédemment. Le suivi de la pathologie a révélé un sarcome de Kaposi plutôt peu agressif, sans éclatement des lésions cutanées, sans implication viscérale et, enfin, sans apparition d'autres manifestations pathologiques classant au stade sida.

Pour expliquer ce regroupement – en faible nombre – de personnes contrôlant leur infection et développant un Kaposi, les auteurs évoquaient la situation géographique

Vient de l'arabe et signifie opposé au zénith. Il indique la valeur minimale enregistrée d'un paramètre quelconque, lorsqu'on regarde une courbe mathématique, représentant par exemple l'évolution de la charge virale ou des CD4.

– San Francisco – où la proportion de personnes infectées par le VIH et le virus KSHV (HHV-8) est forte et constitue, de surcroît, une population vieillissante. Ils s'interrogeaient alors sur l'état du système immunitaire de cette population infectée par le VIH depuis longtemps, et plus particulièrement sur leur capacité à contrôler certains virus comme le KSHV. Dans la mesure où l'apparition de tels cas pourrait s'accroître, les auteurs recommandaient que les médecins soient sensibilisés à cette possibilité chez les personnes vieillissantes avec le VIH.

En réponse à cet article, dans une lettre du NEJM, datée du 31 janvier de cette année, des médecins et chercheurs américains du AIDS Malignancy Consortium indiquent que la persistance d'un sarcome de Kaposi malgré une thérapie antirétrovirale efficace n'est pas si rare que cela, ni même récente. Ce consortium créé par l'institut du cancer américain (National Cancer Institute) a permis le recrutement dans des essais cliniques de 442 personnes vivant avec le VIH et présentant un sarcome de Kaposi, entre 1996 et 2007. L'âge médian des participants est de 40 ans (entre 23 et 66 ans), le nombre de CD4 médian de 266 par mm³. Le pourcentage de personnes ayant un nombre de CD4 supérieur à 300/mm³ et une charge virale indétectable est d'environ 30 % d'après les auteurs de cette lettre qui ne précisent toutefois pas les durées correspondant à ces observations. Cette fois, les auteurs s'interrogent plutôt sur les mécanismes de contrôle du sarcome de Kaposi, en particulier sur l'influence du virus associé, le KSHV, en terme de charge virale et d'expression dans les lésions, mais aussi d'âge et de durée d'infection par le VIH.

Et de l'autre côté de l'Atlantique ?

Les deux articles précédents concernent les Etats-Unis. Comme dans les autres régions qui ont bénéficié de traitements antirétroviraux, l'incidence du sarcome de Kaposi en Suisse a chuté brutalement en 1996-1998. La très récente publication dans le British Journal of Cancer des chiffres d'incidence du sarcome de Kaposi parmi les personnes séropositives pour le VIH de la cohorte suisse (Swiss HIV Cohort Study) indique qu'entre 1984 et 2006, sur les 12 959 personnes suivies, 597 cas ont été recensés dont 52 étaient sous antirétroviraux. Une des limites de cette étude porte sur le fait que la classification 'personne utilisatrice d'un traitement antirétroviral' ne tient pas compte des périodes éventuelles où le traitement a été interrompu. De fait, une bonne partie de ces personnes avaient arrêté leur traitement 6 mois avant le diagnostic de Kaposi – d'autres avaient débuté un traitement moins de six mois avant le diagnostic.

HHV-8, Kaposi et sexualité entre hommes séropositifs ou séronégatifs

Parmi les 52 personnes de la cohorte suisse, il y avait 35 homosexuels et une personne usagère de drogues. Les auteurs de l'étude notent que cinq hommes ont développé un sarcome de Kaposi alors qu'ils ont reçu un traitement antirétroviral et qu'ils avaient un nombre de CD4 pour lequel un sarcome de Kaposi est rarement vu. Malgré les limites évoquées précédemment sur l'absence de détails quant à la durée et séquence de traitement pour ces cinq personnes, il est à noter qu'il s'agit de personnes homosexuelles. Les deux courriers américains au journal NEJM ne précisent pas si les personnes contrôlant leur infection par le VIH mais développant un Kaposi étaient des homosexuels. Un article plus ancien de 1999 dans le JAIDS (Journal of AIDS) rapporte deux cas similaires d'homosexuels qui développent un sarcome de Kaposi alors que leur charge virale est contrôlée depuis au moins sept mois. Plusieurs études, dont l'étude prospective EuroSIDA, s'accordent à montrer une plus grande incidence de sarcomes de Kaposi chez les homosexuels séropositifs, malgré l'introduction des traitements antirétroviraux.

Les homosexuels séronégatifs pour le VIH sont aussi concernés par le sarcome de Kaposi. Ainsi, dans le numéro de juin de la revue AIDS, l'équipe de Nicolas Dupin du département de dermatologie à l'hôpital Cochin de Paris rappelle que le virus HHV-8 associé au sarcome de Kaposi est beaucoup plus présent dans les pays occidentaux chez les homosexuels que dans la population générale. Au cours de leur étude rétrospective, l'équipe de Cochin a recensé 28 cas d'homosexuels et bisexuels ayant

développé un sarcome de Kaposi alors qu'ils sont séronégatifs pour le VIH. La forme est semblable au Kaposi dit classique – quoique l'âge moyen soit plus bas (53 ans) avec un bon pronostic et une atteinte limitée – et 88 % des personnes avaient une sérologie positive pour le HHV-8.

Le plus grand nombre de Kaposi chez les homosexuels ne serait donc que le reflet d'un plus grand pourcentage de personnes infectées par le HHV-8. Ceci pourrait être mis en relation avec des pratiques différentes de celles de la population générale en terme de transmission (voir partie questions-réponses), quoique la réponse ne soit pas si claire que cela. Des études comportementales plus précises s'avèrent nécessaires pour mieux comprendre les pratiques qui conduiraient à une plus grande prévalence du HHV-8 chez les homosexuels, si la transmission par la salive est effectivement la voie principale. Certains auteurs incitent à la recherche d'un vaccin contre le HHV-8. Nous n'en sommes pas là et, sans être pessimiste, la mise en application d'une telle stratégie vaccinale est semée d'embûches, comme on a pu le voir avec les vaccins préventifs contre les papillomavirus associés au cancer de l'utérus – avec, en plus, la question du type de vaccin, préventif ou thérapeutique.

Persistance du sarcome de Kaposi malgré les traitements

Dans une étude publiée dans la revue AIDS portant sur le suivi de 64 personnes avec un sarcome de Kaposi confirmé, les travaux de l'équipe de Corey Casper du département d'épidémiologie du Fred Hutchinson Cancer Center de Seattle aux Etats-Unis suggèrent que la moitié seulement des personnes séropositives pour le VIH traitées pour le sarcome de Kaposi par un traitement antirétroviral et par une chimiothérapie arrive à juguler la maladie. Les autres participants de l'étude avaient un sarcome qui persiste après trois ans malgré les traitements, entraînant une dégradation de la qualité de vie et une possible stigmatisation due aux lésions apparentes. Les auteurs concluent à la nécessité de trouver d'autres types de traitement.

A retenir

Il ne s'agit pas d'une nouvelle épidémie de sarcome de Kaposi dans les pays occidentaux. Les cas restent en faible nombre et peuvent être plus fréquents chez les homosexuels dans la mesure où ils sont plus fréquemment infectés par le virus associé au sarcome de Kaposi, le HHV-8. Il n'y a donc pas lieu de s'inquiéter comme on a pu le faire au début des années 80. Néanmoins, pour les personnes concernées, ceci reste un problème de qualité de vie, surtout lorsqu'il y a persistance du sarcome malgré les traitements antirétroviraux et la chimiothérapie associée pour les formes les plus avancées.

Pour en savoir plus

Cet article peut être plus ardu mais c'est en élevant le niveau du savoir des uns et des autres, que la relation entre le malade et son médecin peut s'améliorer. Ces informations un peu plus pointues permettront peut-être de mieux comprendre le discours médical et apportera sans doute un meilleur éclairage sur les traitements.

Origine cellulaire du sarcome de Kaposi

Plusieurs types cellulaires peuvent être candidats pour l'origine :

- les cellules endothéliales : cellules spécialisées qui bordent de façon continue – ce que l'on appelle l'endothélium – les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et sont en contact direct avec le sang ou la lymphe ;
- les cellules musculaires dites lisses (par opposition à celles des muscles squelettiques dites striées) ;
- les monocytes et les cellules qui en dérivent, les macrophages* et cellules dendritiques*.

Le HHV-8 ou KSHV, mode d'emploi

Famille : le HHV-8 (human herpes virus en anglais) est le dernier membre découvert de la famille des Herpesviridae. Les HHV-1 et HHV-2 correspondent aux deux virus de l'herpès oraux et génitaux, HSV-1 et HSV-2 ; le HHV-3 est le virus du zona et de la varicelle (VZV, varicella zoster virus en anglais) ; le HHV-4 est le virus d'Epstein-Barr (EBV) ; le HHV-5 est le cytomégalovirus (CMV) ; et les HHV-6 et 7 correspondent aux roséolovirus.

Découverte : le HHV-8 a été isolé en 1994 dans une lésion d'un sarcome de Kaposi chez une personne séropositive pour le VIH, d'où son autre nom, herpès virus associé au sarcome de Kaposi (KSHV en anglais). Les données épidémiologiques ont confirmé sa forte association avec le sarcome de Kaposi. De plus, ce virus à ADN code pour tout un ensemble de protéines homologues à des oncogènes cellulaires, ce qui renforce l'hypothèse de son implication dans l'apparition de lésions à caractère cancéreux. Même si, une fois infectée, la personne reste porteuse du virus pour la vie, cela ne veut pas dire qu'elle va nécessairement développer un cancer du type sarcome de Kaposi. Cet événement reste rare.

Mécanisme d'action : comme pour les virus de l'herpès HSV-1 et HSV-2 (voir dossier Protocoles 49), le virus HHV-8 peut se présenter sous forme latente ou lytique. Contrairement aux virus HSV-1 et 2 qui affectent plutôt les cellules des muqueuses (cellules épithéliales) et restent à l'état latent dans des cellules nerveuses de certains ganglions, le HHV-8 affecte principalement les cellules des vaisseaux (cellules endothéliales), des cellules épithéliales, des lymphocytes, les kératinocytes et les cellules stromales de la moelle osseuse. Les monocytes et les lymphocytes B servent de réservoirs.

Tout n'est pas encore connu sur ce virus récemment découvert et il est possible que

macrophage : cellule ayant la capacité d'absorber et de digérer les corps étrangers à l'organisme.
cellule dendritique : cellule ramifiée, rencontrée souvent au niveau des muqueuses. Toutes les deux sont impliquées dans l'immunité – présentation des antigènes aux lymphocytes.

Kaposi

d'autres pathologies lui soient associées, en dehors du sarcome de Kaposi, de la maladie de Castleman et du lymphome primaire effusif.

Traitement du Kaposi

Pour les atteintes cutanées invalidantes, le rapport d'experts préconise des chimiothérapies locales à base d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine (Velbé®) ou de bléomycine. L'effet systémique de telles chimiothérapies anticancéreuses (bléomycine ou doxorubicine sous une forme liposomiale, Caelyx®) sur les lésions cutanées n'a pas été évalué sur une courte durée (2 à 3 mois pour limiter les effets toxiques). Le rapport mentionne aussi l'utilisation possible, mais restreinte, de l'interféron de type alpha 2a recombinant qui est, de toute façon, contre-indiqué en cas d'immunodéficience (nombre de CD4 inférieur à 200/mm³).

Pour les formes évoluées et notamment les atteintes viscérales, différents agents anticancéreux de type cytotoxique sont préconisés par le rapport d'experts français. Il s'agit de préférence de la doxorubicine liposomiale Caelix®, dosée à 20 mg/m² toutes les deux ou trois semaines. Elle est en effet plus efficace et mieux tolérée, notamment au niveau cardiaque, que le traitement classique à base de trois agents anticancéreux : adriamycine, vincristine et bléomycine. Un autre produit, la daunorubicine sous forme liposomiale* (Daunoxome®) peut être administrée à 40 – 60 mg/m² toutes les deux semaines. La doxorubicine et la daunorubicine appartiennent à la même classe d'anticancéreux (anthracyclines) et en cas d'échec du traitement du sarcome de Kaposi avec ces molécules, une autre classe peut être proposée, celle des taxanes dont font partie le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®). Seul le paclitaxel est autorisé en Europe pour le traitement du sarcome de Kaposi, dosé à 100 mg/m² tous les quinze jours. Le paclitaxel s'est avéré efficace chez environ 60 % des personnes traitées (réponses complètes ou partielles) et bien toléré.

Est-il possible d'améliorer les traitements du Kaposi chez les personnes vivant avec le VIH ?

Des essais sont en cours pour effectivement améliorer cette prise en charge. En particulier, du fait de l'implication des cellules qui forment les vaisseaux dans le développement du sarcome de Kaposi, des composés dits anti-angiogéniques sont actuellement évalués dans cette maladie (l'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux). Ils visent à enrayer la production de nouveaux vaisseaux sanguins, tout particulièrement en bloquant un facteur de croissance des cellules endothéliales qui forment les vaisseaux, le VEGF (*vascular endothelial growth factor* en anglais). Les produits correspondants sont un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF (bevacizumab/Avastin®) et des petites molécules de synthèse agissant sur les récepteurs du VEGF présents à la surface des cellules endothéliales (sorafenib/Nexavar® et sunitinib malate/Sutent®). D'autres molécules sont aussi évaluées : des analogues de médicaments actuellement utilisés comme des dérivés de la vitamine A, des inhibiteurs de cytokines, ...

Particule sphérique composée de lipides emprisonnant le médicament assurant une meilleure pénétration de celui-ci à l'intérieur de la cellule pour y agir