

Observation clinique

Sarcome de Kaposi buccal post-transplantation rénale : présentation d'un cas et revue de la littérature

Wafa Hasna^{1,*}, Abdelfatteh Slama², Wissal Sahtout³, Moncef Mokni⁴, Habib Kochtali²

¹ Service de Médecine dentaire, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

² Service de Chirurgie maxillo-faciale, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

³ Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

⁴ Laboratoire d'Anatomie pathologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

(Reçu le 4 mars 2013, accepté le 18 avril 2013)

Mots clés :
transplantation rénale /
immunosuppression /
sarcome de Kaposi

Résumé – Chez les patients transplantés, le traitement immunosuppresseur est associé à une augmentation du risque de sarcome de Kaposi. La prise en charge de ces tumeurs est difficile dans la mesure où l'immunosuppression doit être poursuivie afin d'empêcher la survenue d'un rejet. En 2009, un patient âgé de 48 ans est adressé par le service de néphrologie pour une lésion palatine droite suspecte. Le patient qui avait eu une transplantation rénale en 2008, était sous traitement immunosuppresseur. L'examen endobuccal a révélé une tuméfaction palatine droite rouge violacé, de 2,5 cm dans son grand axe, indolore et de consistance ferme à la palpation. Le vestibule en regard était libre. Il n'y avait pas d'adénopathies satellites. Une biopsie a été réalisée et a conclu à un sarcome de Kaposi. Un bilan d'extension local et général a confirmé l'absence d'atteinte osseuse sous-jacente et d'autres localisations à distance. Le traitement a consisté en une modification du traitement immunosuppresseur associée à une chirurgie d'exérèse tumorale. La perte de substance muqueuse a été réparée par un lambeau vestibulaire d'avancement et un lambeau palatin de rotation. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de sarcome de Kaposi et a montré que les limites de l'exérèse passait en tissu sain. L'évolution 14 mois après l'intervention était favorable. L'examen de contrôle loco-régional (clinique et TDM) a éliminé tout signe de récurrence. Par la suite, le patient a bénéficié d'une réhabilitation prothétique par une prothèse partielle amovible.

Key words:
renal transplantation /
immunosuppression /
Kaposi sarcoma

Abstract – **Oral Kaposi sarcoma after renal transplantation: a case report and review of literature.** The immunosuppressive therapies are associated with an increase in the risk of Kaposi sarcoma among transplant patients. The management of these tumours is challenging as the immunosuppression must be monitored to prevent a potential transplant rejection. In 2009, a 48-year-old patient was referred to us by the nephrology department for a suspicious palatal lesion. The patient having had a renal transplantation in 2008 was under immunosuppressants. The intra-oral examination revealed a right red-purple palatal swelling, of 2.5 cm in long axis, painless, with firm consistency on palpation. The buccal vestibule was clear. No satellite adenopathy was observed. A biopsy revealed Kaposi sarcoma. An assessment of the local and general extension concluded an absence of an underlying osseous involvement as well as other remote locations. The treatment consisted of a modification of immunosuppressants associated with tumor resection surgery. The loss of mucous substance was repaired by an advanced vestibular flap and rotational palatal flap. The histology confirmed the diagnosis of Kaposi sarcoma and the limits of curative surgery. A 14-month follow-up showed a favorable evolution. Local and regional monitoring did not reveal any recurrence signs; this was confirmed by CTscan follow-up examination. Subsequently, the patient underwent a prosthetic restoration by means of a removable partial denture.

* Correspondance : drwafahasni@gmail.com

Le sarcome de Kaposi (SK) décrit à la fin du XIX^e siècle par un dermatologue hongrois exerçant à Vienne (Autriche), Moritz Kaposi, était une affection rare ; il a connu une recrudescence avec l'avènement de la pandémie d'infection à VIH/SIDA.

Quatre formes cliniques du SK ont été décrites : la forme chronique ou classique, la forme endémique ou lymphoadéno-pathique observée surtout en Afrique, la forme iatrogène ou post-transplantation (SKPT) chez les patients ayant eu une greffe d'organe solide et soumis à un traitement immunosuppresseur, et la forme liée au SIDA [1].

Le SKPT survient le plus souvent par réactivation du HHV8 secondaire à l'immunosuppression. Il est 14 à 500 fois plus fréquent chez les transplantés rénaux que dans le reste de la population [1]. Dans cette forme, il présente volontiers des localisations multiples, à la fois cutanée (90 % cas), viscérale (40 % cas) et muqueuse [2] ; l'atteinte isolée de la cavité buccale reste exceptionnelle. Le SKPT n'a pas de spécificité clinique par rapport aux autres formes de SK. En revanche, sa prise en charge est bien différente et souvent difficile, puisqu'elle est basée sur la levée progressive ou la substitution de l'immunosuppression, associée ou non à une exérèse chirurgicale. Ceci fait courir au patient un risque de rejet et donc d'un retour en dialyse [1].

Les auteurs présentent l'observation clinique d'un SKPT rénale ayant une localisation palatine isolée, ce qui constitue une forme rare. Ce cas illustre bien la difficulté de la prise en charge de cette maladie chez les greffés d'organe. Une revue de la littérature permet de rappeler les particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques de cette entité pathologique et de discuter les modalités thérapeutiques actuellement proposées.

Observation

Un patient, âgé de 48 ans, transplanté rénale depuis 15 mois à partir d'un donneur vivant apparenté, a consulté pour une tuméfaction palatine droite évoluant depuis 2 semaines. Dans les antécédents, on notait une hypertension artérielle sévère ancienne, responsable d'une insuffisance rénale terminale ayant conduit à la dialyse. Il était, depuis la greffe, sous trithérapie immunosuppressive associant tacrolimus, mycophénolate mofétil (MMF) et prednisone.

L'examen buccal a mis en évidence une lésion nodulaire rouge violacé sur l'hémi-palais droit, mesurant 2,5 cm dans son grand axe. Ce nodule était indolore, de consistance ferme à la palpation, et saignait au grattage (Fig. 1). L'examen dentaire était normal. Il n'y avait pas d'adénopathies satellites. L'aspect de ce nodule et l'anamnèse faisaient suspecter une tumeur maligne (type lymphome ou SK) ou une tumeur brune. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'un SK (Fig. 2). L'examen tomodynamométrique du massif facial n'a pas objectivé d'infiltration tumorale des structures molles avoisinantes ni de lyse ou de condensation osseuse sous-jacente (Fig. 3a et 3b). Le bilan d'extension général était négatif.



Fig. 1. Tuméfaction palatine droite rouge violacé.
Fig. 1. Right red-purple palatal swelling.

Dès que le diagnostic a été connu, un protocole de substitution du traitement anti-rejet a été entamé : la dose du MMF a été réduite et le tacrolimus remplacé par le sirolimus, un immunosuppresseur ayant peu de néphrotoxicité et qui surtout comporte une action anti-tumorale et anti-proliférative.

Entre-temps, la lésion a continué à augmenter de volume entraînant des douleurs et une gêne fonctionnelle importantes. Ceci n'a pas permis d'attendre le résultat de la modification des immunosuppresseurs. Une exérèse tumorale a été alors réalisée. Elle a été faite en monobloc avec des marges de sécurité, emportant l'os alvéolaire et l'os maxillaire situés immédiatement au contact de la tumeur. La perte de substance muqueuse a été réparée par un lambeau vestibulaire d'avancement et un lambeau palatin de rotation. Après 2 mois, la cicatrisation était bonne (Fig. 3a). L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse (Fig. 4a, 4b et 4c) a confirmé le diagnostic de SK et a montré que les limites de l'exérèse passaient en tissu sain : la lésion était constituée par une prolifération vasculaire avec une importante extravasation sanguine et de nombreuses cellules fusiformes modérément atypiques, comportant quelques figures de mitoses. Le patient a bénéficié par la suite d'une réhabilitation prothétique par une prothèse totale amovible supérieure (Fig. 4b). À l'examen clinique et à l'examen tomodynamométrique, il n'y avait aucun signe de récurrence locorégionale 2 ans après l'exérèse (Fig. 5a, 5b et 5c).

Discussion

Le SK est une maladie cutanéomuqueuse et/ou viscérale caractérisée par la prolifération de cellules dérivant de

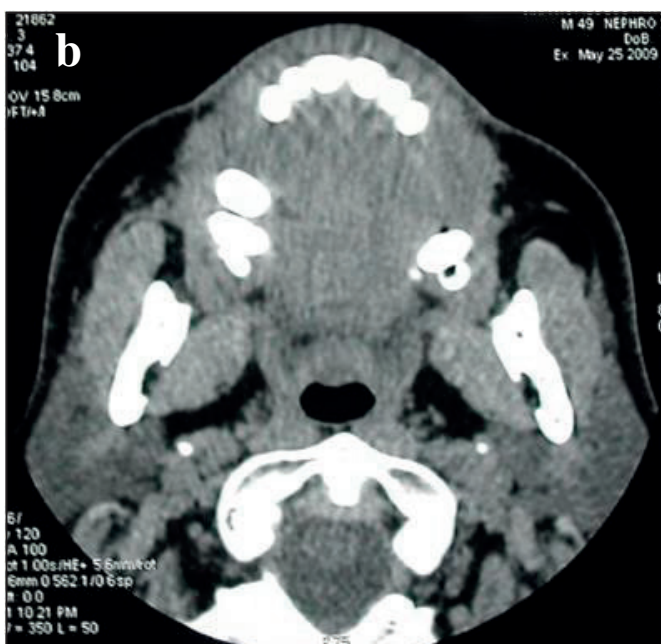
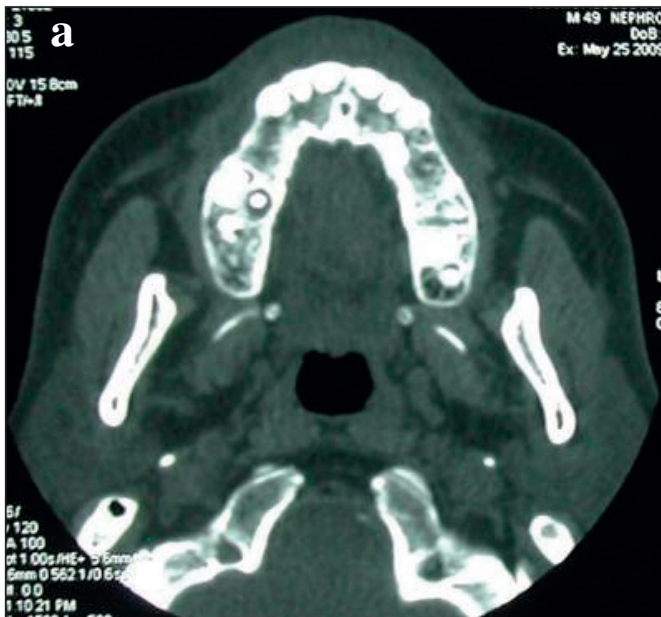


Fig. 2a et b. TDM préopératoire en coupes axiales montrant l'absence de lyse osseuse sous-jacente et l'extension lésionnelle dans les parties molles.

Fig. 2a and b. Preoperative axial CT-scan showing the absence of the underlying bone lysis and the lesion extension to the soft tissues.

l'endothélium lymphatique. Le SKPT est rencontré chez les sujets greffés, en particulier du rein et du foie, recevant un traitement immunosuppresseur de longue durée. Il est dû le plus souvent à une réactivation du HHV8 favorisée par le traitement immunosuppresseur, comme le montre la rémission des lésions de SK après la diminution ou l'arrêt du traitement [1].

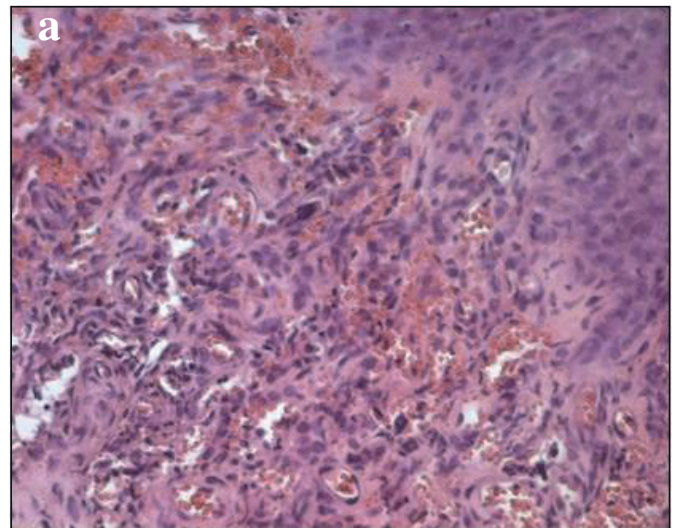


Fig. 3a. Prolifération de vaisseaux dilatés et extravasation de globules rouges sous l'épithélium, avec quelques cellules inflammatoires lymphoplasmocytaires (HE, $\times 200$).

Fig. 3a. Proliferation of dilated vessels and red blood cells extravasation below the epithelium, with some lymphocyte plasmocyte inflammatory cells (HE, $\times 200$).

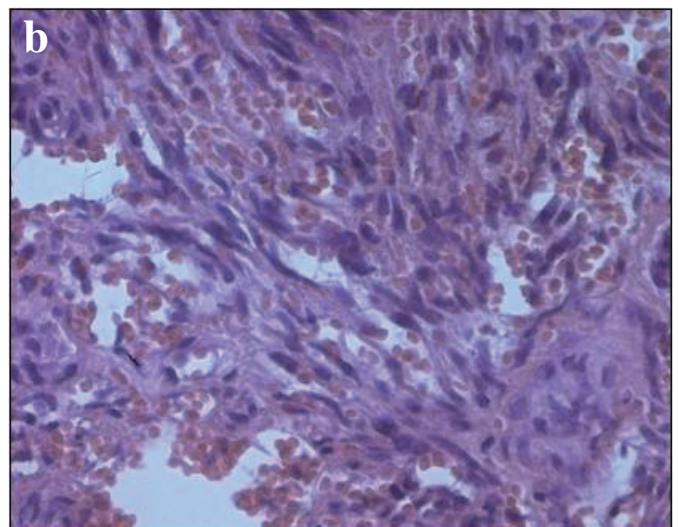


Fig. 3b. Prolifération de cellules fusiformes à noyaux allongés et extravasation sanguine (HE, $\times 400$).

Fig. 3b. Proliferation of spindle cells and extravasated red blood cells (HE, $\times 400$).

Épidémiologie

L'incidence du SKPT d'organe varie de 0,2 à 5 %, selon le pays d'origine du patient et le type d'organe transplanté. Elle est de l'ordre de 500 à 1 000 fois plus importante que dans la population générale. Le SKPT se développe principalement chez les receveurs d'organes solides et s'observe surtout après transplantation rénale et hépatique [3].

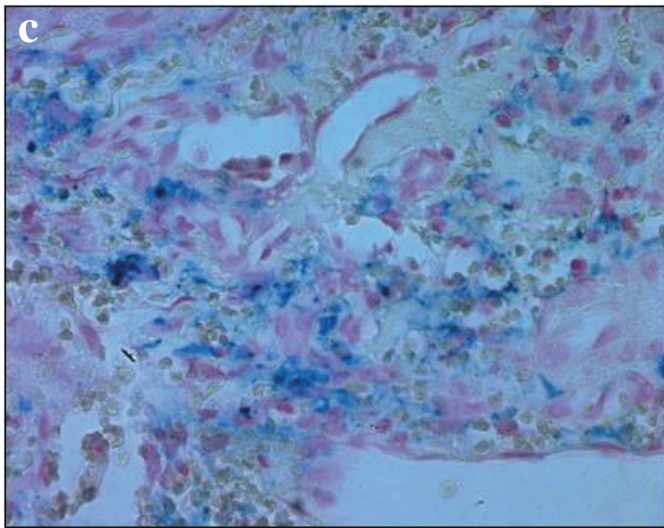


Fig. 3c. Coloration de Perls montrant les dépôts d'hémosidérine ($\times 400$).

Fig. 3c. Perls stain showing hemosiderin deposits ($\times 400$).

La prévalence du SKPT varie de 0,5 à 5 % selon les pays et elle est dépendante de la séroprévalence de l'infection à HHV8 [4-6]. Le risque de SK d'organe augmente dans les pays et les groupes ethniques ayant une incidence d'infection à HHV8 élevée, comme par exemple les patients originaires de la région méditerranéenne ou du Moyen-Orient. Ainsi, l'incidence globale est de 0,78 % mais elle s'élève à 5 % en Arabie Saoudite où l'incidence de l'infection par le HHV8 est importante [2, 3].

Le type de transplantation constitue un autre facteur clé. L'incidence est de 0,2 à 2,8 % après une greffe du foie et de 1 à 3 % après une greffe du rein [3] (Tab. 1). Dans une cohorte de 1844 patients, Serraino et al. [7] constatent que le risque de SKPT est 113 fois plus élevé chez les transplantés rénaux. En Tunisie, dans l'étude multicentrique sur les tumeurs post-transplantation rénale portant sur 36 patients réalisée par Harzallah et al. [8], le SKPT représente 41,6 % des tumeurs malignes retrouvées.

Délai d'apparition

Il est variable selon les séries. Il varie de $21,48 \pm 18,23$ mois [9] à $67,5 \pm 14,9$ mois [10]. Par exemple, en 2001, Lessan-Pezeshki et al. [11] ont retrouvé un délai moyen de $26 \pm 25,8$ mois sur une série comportant 2 050 transplantés. Dans la littérature, les valeurs extrêmes vont de quelques semaines à 18 ans [4]. Ce délai dépendrait surtout des modalités et principalement du type de traitement immunosuppresseur (Tab. I).

Dans l'observation rapportée ci-dessus, le délai a été relativement conforme à celui retrouvé dans la littérature (15 mois).



Fig. 4a. Évolution à 2 mois postopératoires. Cicatrisation complète du lambeau en-dessus de la perte de substance palatine.

Fig. 4a. Postoperative evolution after 2 months. Complete healing of the flap over the loss of palatine substance.



Fig. 4b. Restauration prothétique maxillaire.

Fig. 4b. Prosthetic maxillary restoration.

Étiopathogénie et facteurs de risque

La plupart des cas de SKPT rénale se développent à la suite d'une réactivation virale, puisque plus de 80 % des receveurs de greffe d'organe présentant un SKPT sont séropositifs pour le HHV8 avant la transplantation [3, 12]. Il a été montré que chez les patients qui étaient séropositifs pour l'HHV8 avant de subir une greffe rénale, le risque de développer un SKPT était de 23 à 28 %, comparé à un risque de 0,7 % chez les patients

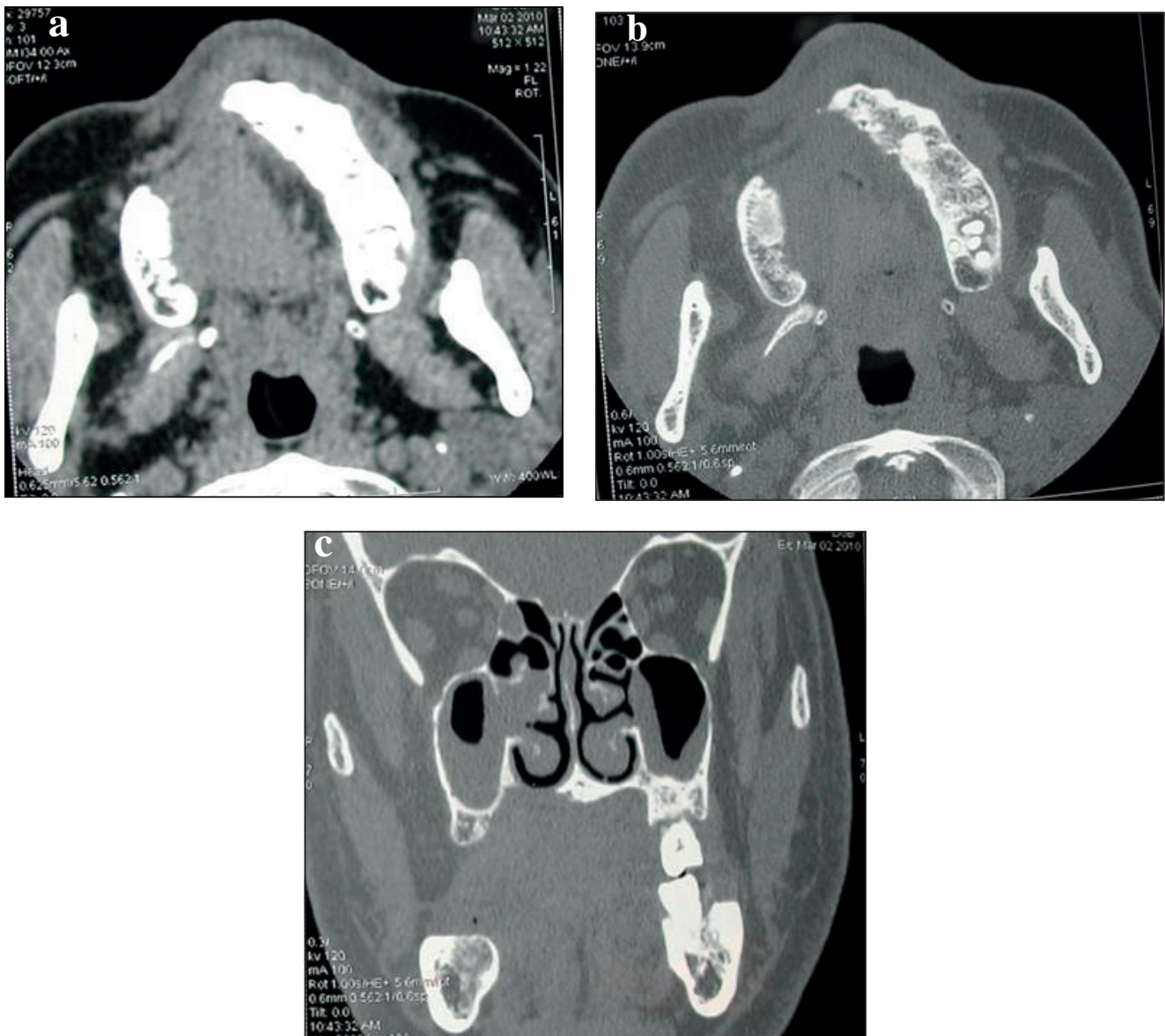


Fig. 5a, b et c. TDM postopératoire à 10 mois : absence de signes de récidence.
Fig. 5a, b and c. Postoperative CT-scan at 10 months: absence of recurrence signs.

séronégatifs pour le HHV8 avant la greffe [12]. En effet, le HHV8 code pour différents gènes susceptibles d’entraîner une dérégulation du cycle cellulaire, de stimuler l’angiogénèse et d’inhiber l’apoptose potentiellement impliquée dans la physiopathologie du SK [1].

Le SKPT peut être dû soit à la réactivation du HHV8 chez un patient déjà infecté par le virus avant la greffe, soit par contamination du receveur par le biais d’une greffe provenant d’un donneur infecté. La réactivation du HHV8 semble être le mécanisme prédominant dans le développement d’un SKPT, plutôt que par infection due à la greffe. Pour les patients infectés préalablement à la greffe, plusieurs facteurs de risque ont

été signalés. Ce sont : l’origine ethnique, le taux de séroprévalence du HHV8 dans la zone géographique d’origine du sujet, le sexe, l’âge, les co-infections virales ou bactériennes (notamment la tuberculose), et enfin le type et le degré d’immunosuppression [3, 5, 13]. Ainsi, l’incidence du SKPT est plus élevée dans les pays ou les groupes ethniques pour lesquels la séroprévalence du HHV8 est élevée. Le délai d’apparition du SKPT est plus bref que celui des autres tumeurs malignes post-transplantation : les patients sont donc plus jeunes (en moyenne 35–40 ans). Les patients de sexe masculin sont largement prédominants dans la plupart des séries, le ratio homme / femme varie de 3/1 à 8/1 [6, 14]. Par ailleurs, le degré

Tableau I. Incidence et délai d'apparition du sarcome de Kaposi dans les différentes séries de transplantés rénaux rapportées dans la littérature.

Table I. Incidence and time lapse of the Kaposi sarcoma onset in different reported series of renal transplants.

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population	Incidence du SK (%)	Délai d'apparition (mois)
Moosa et al. [40] 2005 Afrique du Sud	Étude rétrospective 1976-1999	N = 542	3,9	NR
Muñoz et al. [9] 2002 Espagne	Étude de cohorte 1979-1989	N = 1 328	0,28	21,48 ± 18,23
Lessan-Pezeshki et al. [11] 2001 Iran	Étude de cohorte 1984-1999	N = 2 050	0,87	26 ± 25,8
Berber et al. [13] 2005 Turquie	Étude prospective, puis groupe témoin	N = 772	3	25,8
Zavos et al. [14] 2004 Grèce	Étude rétrospective 1983-2001	N = 1 055	1,7	24,7 ± 23,5
El-Agroudy et al. [10] 2003 Égypte	Étude rétrospective 1976-2002	N = 1 400	1,7	33,8 ± 24,1 67,5 ± 14,9
Serraino et al. [7] 2005 Italie	Étude prospective	N = 1 844	3	>48 dans 71 % des cas
Abbaszadeh et al. [2] 2009 Iran	Étude rétrospective 1984-2007	N = 2 211	0,45	8
Cattani et al. [12] 2000 Italie	Étude prospective 1989-1997	N = 1 75	4	de 3 à 36
Qunibi et al. [22] 1988 Arabie Saoudite	1975-1986	N = 263	5,3	NR

SK = sarcome de Kaposi ; NR = non rapporté ; N = taille de l'échantillon.

d'immunosuppression constitue un facteur critique. L'incidence du SKPT est plus élevée chez les greffés du rein que chez les patients non greffés sous dialyse. Les mécanismes selon lesquels les immunosuppresseurs influencent le développement du SKPT ne sont pas clairement établis. Il n'y a aucun élément qui permet d'affirmer que le taux de SKPT est plus élevé avec tel ou tel immunosuppresseur. À l'inverse la prescription de la rapamycine (ou sirolimus) semble présenter un intérêt car plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'amélioration ou de régression du SKPT après le remplacement de la ciclosporine ou du tacrolimus par le sirolimus [15, 16, 17]. Le sirolimus possède à la fois des propriétés immunosuppressives, anti-tumorales et anti-angiogéniques : c'est donc une drogue particulièrement intéressante chez les patients ayant un risque de SKPT. Il est

à noter que la présence de certains antigènes HLA, notamment A2 et DR2, n'est plus considérée comme un facteur génétique prédisposant [3].

Dans le cas rapporté, plusieurs facteurs semblent avoir favorisé la survenue du SK : le sexe masculin, l'âge (48 ans), la haute prévalence de l'infection à HHV8 dans le centre de la Tunisie (13,8 %) [18], une sérologie HHV8 positive avant la greffe et une immunosuppression de degré élevé.

Localisation

Le SKPT est volontiers plus agressif que le SK classique, avec une atteinte cutanée isolée prédominante (observée dans plus de 77 % des cas) et une atteinte muqueuse et viscérale

plus fréquente (observée dans 23 à 40 % des cas) [1, 8]. Margolius *et al.* [19], dans une étude portant sur 989 cas de transplantation rénale, rapportent 5 % de SKPT parmi toutes les tumeurs malignes retrouvés, un seul cas comportait une localisation buccale.

En Tunisie, Harzallah *et al.* [8], dans une série de 39 cas de tumeurs malignes post-transplantation rénale, ont constaté que le SKPT représentait 41,6 % des cancers solides, que 77 % d'entre eux intéressaient uniquement la peau et que 22 % d'entre eux présentaient une atteinte viscérale associée à des lésions buccales, oculaires ou pulmonaires. Si la cavité buccale est affectée par le SKPT, les lésions siègent généralement sur le palais (voile et/ou palais dur) ou l'oropharynx [4]. Plus rarement, la localisation peut être linguale, gingivale ou amygdalienne.

Une localisation buccale isolée, comme dans le cas rapporté, reste exceptionnelle.

Clinique

Le diagnostic positif est relativement facile. L'aspect lésionnel du SK buccal est assez typique. Les lésions peuvent être uniques ou multiples. Au début, ces lésions se traduisent par des macules ou des plaques érythémateuses ou violines, s'infiltrant progressivement. Elles ne disparaissent pas à la vitropression et elles prennent volontiers un aspect ecchymotique, hémorragique ou pigmenté. On peut aussi observer, en association ou de façon isolée, des nodules angiomateux de consistance dure, ou plus rarement des nodules lymphangiectasiques de consistance molle [1]. Secondairement, les macules et les plaques ont tendance à s'infiltrer, augmenter de volume et devenir rapidement extensives et/ou multifocales, donnant de véritables tumeurs pouvant entraîner une gêne fonctionnelle majeure. Elles sont parfois le siège d'une surinfection mycosique ou bactérienne. Quelquefois, on observe des mobilités dentaires et une lyse osseuse [20].

Le cas rapporté a été diagnostiqué au stade nodulaire. L'aspect clinique de la lésion était assez typique, la gêne fonctionnelle surtout due au volume de la tumeur et à sa localisation palatine postérieure.

Radiologie et bilan d'extension

L'examen tomodensitométrique du massif facial permet d'effectuer un bilan d'extension régional du SK. Pour les lésions buccales isolées au stade tumoral, les parties molles adjacentes sont le plus souvent respectées et la lyse osseuse sous-jacente reste exceptionnelle [20]. Le bilan d'extension générale est systématique mais il est mal codifié : il est le plus souvent guidé par les signes d'appel cliniques [21].

Dans le cas rapporté, il n'y avait pas de mobilités dentaires ni d'atteinte des structures osseuses sous-jacentes.

Diagnostic différentiel

Pour le diagnostic différentiel, on évoque en général une épulis, un hémangiome, un granulome pyogénique, un lymphome, une glossite losangique médiane ou un mélanome. Le SK peut aussi simuler une hyperplasie gingivale, notamment dans un contexte de prise de ciclosporine. Qunibi *et al.* [22] ont rapporté 2 cas où le SKPT était « intégré » dans une hyperplasie gingivale due à la ciclosporine. Toutefois, cette dernière donne souvent une hyperplasie fibreuse, étendue, associée à un érythème généralisé tandis que le SKPT se traduit par des lésions localisées et rouge violacé [4, 22, 23].

Pour ce cas, l'aspect clinique de la lésion était assez évocateur et l'anamnèse (greffe, immunodépression) a fait suspecter en premier lieu un SKPT. Cependant, un lymphome et une tumeur brune ont été également initialement évoqués.

Aspect histopathologique et caractéristiques immunohistochimiques [4, 24]

Le développement du SK peut être divisé en 3 phases : la plage ou la macule, la plaque et le nodule. Cependant, quel que soit le stade de l'évolution, la cellule fusiforme représente la cellule du SK.

Au stade initial ou maculeux, le SK peut ressembler histologiquement à du tissu de granulation. On observe une prolifération de néo-vaisseaux qui forme un réseau vasculaire irrégulier entourant les vaisseaux pré-existants. Les cellules endothéliales lésionnelles sont encore souvent difficiles à distinguer et elles peuvent être associées à une inflammation chronique. Toutefois, on peut identifier des petits foyers de cellules fusiformes. On retrouve surtout un infiltrat inflammatoire avec une prédominance de lymphocytes CD8+ et de macrophages producteurs d'interféron gamma, et des plasmocytes en position périvasculaire. Cet infiltrat diminue au cours de l'évolution du SK classique ; il est nettement moins important chez les patients immunodéprimés [25-27].

Au stade de la plaque, le SK se caractérise par une prolifération des canaux vasculaires et le développement important de la composante constituée par les cellules fusiformes.

Dans la forme avancée, ou stade nodulaire, ou forme sarcomateuse du SK [25], il existe une prolifération de cellules fusiformes formant des faisceaux entremêlés, autour desquels on peut voir des fentes vasculaires ; les cellules fusiformes ont une activité mitotique variable et elles présentent parfois quelques atypies cytologiques modérées. Elles sont associées à un infiltrat inflammatoire mononucléé, souvent riche en plasmocytes.

À tous les stades de l'évolution, on peut observer des hématies extravasées, des dépôts d'hémosidérine et de globules hyalins PAS positif.

L'origine des cellules fusiformes a été longtemps débattue. Plusieurs origines ont été proposées : les myofibroblastes, les

péricytes, les cellules musculaires lisses, les cellules dendritiques et les cellules endothéliales. L'hypothèse de l'origine endothéliale est étayée par l'expression de nombreux antigènes ou lectines comme : l'UEAI (dont l'expression est inconstante), l'EN-4, le BMA120, le CD34, la thrombomoduline, l'ELAM1, le collagène IV et la laminine [28, 29]. L'expression du facteur VIII-RAg ou facteur Willebrand est inconstante [28, 29, 30]. Enfin, l'expression du récepteur pour le VEGFR2 et le VEGFR3 (vascular endothelial growth factor de type 2 et de type 3) et de la podoplanine par les cellules fusiformes constitue un élément important en faveur de leur origine endothéliale lymphatique [31, 32].

Le VEGFR2 et le VEGFR3 sont des récepteurs à activité tyrosine kinase qui sont exprimés de façon prédominante par les cellules endothéliales, le VEGFR3 étant détecté presque exclusivement dans les vaisseaux lymphatiques de l'adulte. Tous les deux sont des récepteurs du facteur de croissance vasculaire de type C ou VEGF-C, et ce dernier a été mis en évidence dans les cellules endothéliales des vaisseaux bordant les lésions de SK dans l'infection à VIH [33]. La podoplanine est une glycoprotéine de membrane des podocytes également exprimée par les cellules endothéliales lymphatiques. Une co-localisation CD34/HHV8, VEGFR3/HHV8, et VEGFR3/CD31 a été observée par immunohistochimie et immunofluorescence. Les cellules fusiformes expriment donc des marqueurs caractéristiques des cellules endothéliales lymphatiques, par contre l'antigène CD31 est un marqueur de cellules endothéliales vasculaires. Ainsi, les cellules fusiformes ne dériveraient peut-être pas de cellules endothéliales lymphatiques matures, mais plutôt d'un précurseur commun aux cellules endothéliales lymphatiques et vasculaires [4, 24].

Le marquage le plus important en immunohistochimie reste celui du virus causal, le HHV8, actuellement mis en évidence dans toutes les formes de SK [21].

Traitement

La conduite thérapeutique face au SKPT varie selon les équipes, l'organe transplanté, l'étendue et l'évolutivité de la maladie, et l'existence d'éventuelles infections opportunistes. La prise en charge est difficile dans la mesure où le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pour empêcher la survenue d'un rejet [24].

Prévention

On ne dispose pas actuellement d'évaluation précise de la séroprévalence du HHV8 dans la population des donneurs et des receveurs d'organes dans les différents pays. De nombreuses études ont suggéré l'intérêt potentiel de procéder à une recherche des anticorps anti-HHV8 chez les donneurs et les receveurs d'organe [3, 12]. Cependant, si les résultats de ces études plaident effectivement en faveur d'une recherche systématique du HHV8 (même dans les pays de faible prévalence),

ce n'est pas pour contre-indiquer la greffe mais pour posséder une information sur le statut HHV8 afin de pouvoir surveiller, cliniquement et biologiquement, les patients qui risquent de se développer des maladies liées au virus. La recherche des anticorps anti-HHV8 devrait ainsi être effectuée dans les jours qui suivent la transplantation [3].

En 2000, l'American Society of Transplantation a recommandé un examen annuel de la peau, des conjonctives et de la muqueuse oro-pharyngée chez les transplantés rénaux à haut risque ethnique, géographique ou sérologique (sujets séropositifs pour l'HHV8) ; une biopsie étant conseillée pour toute lésion suspecte [5]. En 2007, la Haute Autorité de Santé a recommandé un dépistage par surveillance dermatologique identique à celle conseillée pour les autres atteintes cutanées [5]. Pour les receveurs provenant d'une zone de forte prévalence pour l'infection à HHV8, la détection de la séropositivité HHV8 avant transplantation et un suivi rapproché de la sérologie sont recommandés.

Traitement chirurgical

Son but est de réduire la morbidité des lésions buccales du SKPT et donc de lutter contre la douleur, la dysphagie, les troubles de la mastication et de la phonation, l'obstruction des voies respiratoires, l'infection chronique, et d'éliminer un éventuel préjudice esthétique. Pour les lésions de petite taille et bien circonscrites, siégeant sur la langue et les gencives, l'excision chirurgicale peut être réalisée sous anesthésie locale. Cependant, l'exérèse chirurgicale expose à un risque de saignement, une douleur post-chirurgicale ou à une infection. C'est pourquoi certains auteurs limitent son indication surtout aux volumineuses tumeurs palatines [4, 20].

Traitement médical

La restauration de la réponse immunitaire de l'hôte est essentielle pour le contrôle des tumeurs viro-induites chez les transplantés d'organe. Une diminution, une modification ou une levée progressive du traitement immunosuppresseur sont souvent préconisées pour obtenir une régression ou une stabilisation de la lésion. Ceci peut faire courir au patient le risque d'un rejet, et donc d'un retour en dialyse. La décision de la diminution de l'immunosuppression doit tenir compte, après information du patient, de plusieurs facteurs : localisation viscérale grave du SKPT, retentissement fonctionnel important des lésions buccales, évolutivité importante des lésions...

En raison de ses propriétés immunosuppressives, antitumorales et anti-angiogéniques, le sirolimus constitue une drogue particulièrement intéressante chez les patients à risque de SKPT. La substitution des inhibiteurs de la calcineurine par le sirolimus semble être une bonne alternative. Le sirolimus inhibe la progression du SKPT, tout en exerçant un effet anti-rejet [8, 16, 34, 35].

Par ailleurs, les formes localisées, peu évolutives, peuvent être surveillées cliniquement ou bénéficier de traitements locaux, en évitant la radiothérapie sur ce terrain où le risque de développer un carcinome est important [36]. Certains auteurs ont signalé l'efficacité de la vinblastine et du sodium tétradecyl sulfate en injection intra-lésionnelle [37]. Ce traitement présente l'avantage de n'avoir aucun effet indésirable, d'être peu coûteux et d'utilisation pratique (une seule injection).

Dans les formes sévères, notamment les formes viscérales symptomatiques, une chimiothérapie peut être discutée. L'interféron alpha est contre-indiqué car il expose au risque de rejet du greffon [38].

Pour le cas rapporté, on a prescrit une diminution de la dose du MMF et une substitution du tacrolimus par le sirolimus. Mais, en raison de l'importance des douleurs et de la gêne fonctionnelle, on a dû réaliser une exérèse chirurgicale, sans pouvoir attendre le résultat de la substitution des immunosuppresseurs. Certains auteurs considèrent que l'exérèse chirurgicale constitue une bonne indication pour les lésions de SKPT isolées mais, sans traitement adjuvant, les récurrences sont fréquentes.

Évolution

Le pronostic du SKPT dépend pour certaines séries de la présence d'une atteinte viscérale, d'une prolifération associée, notamment un lymphome non hodgkinien (dans 6 % des cas dans certaines séries) ou d'une autre infection opportuniste, notamment une tuberculose. Un bilan exhaustif est donc préconisé. Dans la série de Penn [39], le taux de mortalité est plus élevé chez les patients ayant une atteinte viscérale décelable (57 %) que chez les patients sans atteinte viscérale (23 %). Le pronostic du SKPT semble plus dépendre de l'évolutivité du SK, de l'existence d'un rejet chronique, de la possibilité ou non de diminuer l'immunosuppression, que de l'extension du SK lui-même.

Certains patients perdent leur greffon rénal après l'arrêt ou la diminution de l'immunosuppression, mesure indispensable pour guérir le SKPT [40]. Si ces patients sont re-transplantés, ils ont un risque non négligeable, mais non quantifiable, de développer un nouveau SKPT, et donc de perdre le deuxième greffon et de retourner en dialyse [41]. Cependant, dans plusieurs cas où il n'y a pas eu de récurrence du SKPT après la 2^e greffe [15, 42].

Dans le cas rapporté, l'association chirurgie / modification du traitement immunosuppresseur a permis d'obtenir une évolution favorable. Il n'y a aucun signe de récurrence 2 ans après l'exérèse chirurgicale.

Conclusion

L'incidence du SKPT rénale est 500 à 1 000 fois plus élevée que dans la population générale. Son développement est favorisé par la réactivation du HHV8, secondaire à la thérapie

immunosuppressive. Un dépistage de ce virus chez les candidats à la transplantation ainsi que chez les donneurs d'organe est actuellement recommandé. De même, le dépistage du SKPT par une surveillance dermatologique et stomatologique régulière semble justifié. Sur le plan thérapeutique, la diminution de l'immunosuppression permet, dans la majorité des cas, la régression, voire la guérison complète des lésions. Toutefois, ceci expose le patient à un risque majeur de rejet. En raison de son action anti-néoplasique et anti-angiogénique, le sirolimus peut être proposé pour remplacer un des immunosuppresseurs. Dans le SKPT à localisation buccale, une exérèse chirurgicale peut être justifiée, notamment en cas de gêne fonctionnelle importante.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Wendling J, Francès C, Thervet E, Agbalika F, Morinet F, Bedrossian J, Morel P, Legendre Ch, Lebbè C. Maladie de Kaposi post-transplantation rénale. *Courrier Transplant* 2001;1:78-81.
2. Abbaszadeh S, Taheri S. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:775-8.
3. Marcelin A-G. HHV8, maladie de Kaposi et transplantation d'organe : devrions-nous procéder à un dépistage. *Virologie* 2007;11:279-88.
4. Darling M, Thompson I, Meer M. Oral Kaposi's sarcoma in a renal transplant patient: case report and literature review. *J Can Dent Assoc* 2004;70:617-20.
5. HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au delà de 3 mois après transplantation. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_recommandations.pdf. (page consultée le 12/12/2012).
6. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(suppl 1):17-22.
7. Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Minetti E, Pozzetto A, Civati G, Bellelli S, Farchi F, Citterio F, Rezza G, Franceschi S, Busnach G. Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *Br J Cancer* 2005;92:572-5.
8. Harzallah K, Abderrahim E, Charfeddine K, Yeich S, Belhadj R, Skhiri H, Younsi F, Ben Abdallah T, Abdelletif A, Hachicha J, Hmida J, El May M, Khedr A, Manaa J. Cancers after renal transplantation: multicenter experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:825-30.
9. Muñoz P, Alvarez P, De Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine (Baltimore)* 2002 81:293-304.
10. El-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab El-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004;77:1381-5.
11. Lessan-Pezeshki M, Einollahi B, Khatami MR, Mahdavi M. Kidney transplantation and Kaposi's sarcoma: review of 2050 recipients. *Transplant Proc* 2001;33:2818.

12. Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, Cerimele F, Cerimele D, Nanni G, Fadda G. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2001;39:506-8.
13. Berber I, Altaca G, Aydin C, Dural A, Kara VM, Yigit B, Turkmen A, Titiz MI. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. *Transplant Proc* 2005;37:967-8.
14. Zavos G, Bokus J, Papaconstantinou I, Boletis J, Gazouli M, Kakisis J, Zografidis A, Kostakis A. Clinicopathological aspects of 18 Kaposi's sarcoma among 1055 greek renal transplant recipients. *Artif Organs* 2004;28:595-9.
15. Friedersdorff F, Giessing M, Roller C, Baumunk D, Deger S, Budde K, Liefelt L, Hartmann V, Fuller TF. De novo renal transplantation after Kaposi sarcoma: favorable outcome in a patient receiving sirolimus and mycophenolate-based immunosuppression. *Case Rep Dermatol* 2010;2:32-5.
16. Johari Y, Nicholson ML. Complete resolution of oral Kaposi's sarcoma achieved by changing immunosuppression: a case report. *Ann R Coll Surg Eng* 2010;92:W45-6.
17. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
18. Hannachi N, Ben Fredj N, Samoud S, Ferjani A, Khelif A, Boughammoura L, Soussi S, Aouni M, Skouri H, Boukadida J. Seroprevalence and risk factors of human herpes virus 8 infection in central-east Tunisia. *Pathol Biol (Paris)* 2012;60:282-6.
19. Margolius L, Stein M, Spencer D, Bezwoda WR. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: experience at Johannesburg Hospital, 1966-1989. *S Afr Med J* 1994;84:16-7.
20. Lausten L, Ferguson B, Barker B, Cobb C. Oral Kaposi sarcoma associated with severe alveolar bone loss: case report and review of the literature. *J Periodontol* 2003;74:1668-75.
21. Zaraq I, Labbene I, El Guellali I, Ben Alaya N, Mokni M, Ben Osman A. La maladie de Kaposi : caractéristiques épidémiocliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques à propos de 75 cas. *Tunisie Méd* 2012;90:116-21.
22. Qunibi W, Akhtar M, Ginn E, Smith P. Kaposi's sarcoma in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 1988;11:349-52.
23. Bowie SJ, Bach D. Oral Kaposi's sarcoma in a non-AIDS patient. *Gen Dent* 1999;47:413-5.
24. Akasbi Y. Le sarcome de Kaposi de la verge (à propos d'un cas et une revue de la littérature). http://scolaritefmp-usmbaacma/cdim/mediatheque/e_theses/66-09pdf.
25. Chor P, Santa Cruz D. Kaposi's sarcoma. *J Cut Pathol* 1992;19:6-20.
26. Santucci M, Pimpinelli N, Moretti S, Giannotti B. Classic and immunodeficiency-associated Kaposi's sarcoma. Clinical, histological, and immunologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1214-20.
27. Fiorelli V, Gendelman R, Sirianni MC, Chang HK, Colombini S, Markham PD, Monini P, Sonnabend J, Pintus A, Gallo RC, Ensoli B. Gamma-interferon produced by CD8+ T cells infiltrating Kaposi's sarcoma induces spindle cells with angiogenic phenotype and synergy with human immunodeficiency virus-1 Tat protein: an immune response to human human herpesvirus-8 infection? *Blood* 1998;91:956-67.
28. Roth WK, Brandstetter H, Stürzl M. Cellular and molecular features of HIV associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992;6:895-913.
29. Regezi J, MacPhail L, Daniels TE, DeSouza YG, Greenspan JS, Greenspan D. Human immunodeficiency virus-associated oral Kaposi's sarcoma. A heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cells. *Am J Pathol* 1993;143:240-9.
30. Zhang YM, Bachmann S, Hemmer C, van Lunzen J, von Stemm A, Kern P, Dietrich M, Ziegler R, Waldherr R, Nawroth PP. Vascular origin of Kaposi's sarcoma. Expression of leukocyte adhesion molecule-1, Thrombomodulin, and tissue factor. *Am J Pathol* 1994;144:51-9.
31. Jussila L, Valtola R, Partanen TA, Salven P, Heikkilä P, Matikainen MT, Renkonen R, Kaipainen A, Demar M, Tschachler E, Alitalo K, Alitalo K. Lymphatic endothelium and Kaposi's sarcoma spindle cells detected by antibodies against the VEGF receptor 3. *Cancer Res* 1998;58:1599-604.
32. Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S, Mayer C, Kowalski H, Mildner M, Pammer J, Stürzl M, Kerjaschki D, Alitalo K, Tschachler E. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest* 1999;79:243-51.
33. Skobe M, Brown LF, Tognazzi K, Ganju RK, Dezube BJ, Alitalo K, Detmar M. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and its receptor KDR and flt-4 are expressed in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1999;113:1047-53.
34. Marcén R, Galeano C, Fernández-Rodríguez A, Jiménez-Alvaro S, Teruel JL, Rivera M, Burgos FJ, Quereda C. Effects of the new immunosuppressive agents on the occurrence of malignancies after renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3055-7.
35. Yılmaz R, Akoglu H, Kirkpantur A, Kilickap S, Arici M, Altun B, Aki T, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C. A novel immunosuppressive agent, sirolimus, in the treatment of Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient. *Ren Fail* 2007;29:103-5.
36. Alamartine E, Berthoux F. Complications carcinologiques après transplantation rénale. *Presse Méd* 1991;20:891-5.
37. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, De la Rosa-García E, Volkow-Fernández P, Súchil-Bernal L, Mohar A. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002;38:460-7.
38. Magnone M, Holley J, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M, Vivas C, Starzl T, Johnson J. Interferon-alpha-induced acute allograft rejection. *Transplantation* 1995;59:1068-70.
39. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: report of 20 cases. *Transplantation* 1979;27:8-11.
40. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM* 2005;98:205-14.
41. Doutrelepont JM, De Pauw L, Gruber SA, Dunn DL, Qunibi W, Kinnaert P, Vereerstraeten P, Penn I, Abramowicz D. Renal transplantation exposes patients with previous Kaposi's sarcoma to a high risk of recurrence. *Transplantation* 1996;62:463-6.
42. Euvrard S, Kanitakis J, Bosshard S, Lebbe C, Garnier JL, Touraine JL, Claudy A. No recurrence of posttransplantation Kaposi's sarcoma three years after renal retransplantation. *Transplantation* 2002;73:297-9.