

# Guide d'information à l'usage des patients et de leurs familles



Réseau K-VIROGREF

## **SOMMAIRE**

### A - Les Pathologies

- 1 - Le Lymphome EBV Induit .....p. 3 - 5
- 2 - Le Sarcome de Kaposi .....p. 6 - 8
- 3 - Le Carcinome de Merkel .....p. 8 - 10

### B - Le réseau K-VIROGREF .....p. 10 - 11

### C - Plus d'information .....p. 12

# A - LES PATHOLOGIES

## 1 - Le lymphome EBV induit

### Qu'est-ce qu'un lymphome ?

Les lymphomes sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des lymphocytes, cellules sanguines qui constituent un sous-groupe de globules blancs.

Il existe deux grands types de lymphomes, les lymphomes de Hodgkin, et les lymphomes non hodgkiniens. Ils peuvent se développer dans beaucoup d'organes. On peut, par exemple, les retrouver dans les ganglions lymphatiques, dans la moelle osseuse ou encore, dans le foie ou dans la rate.

### Qu'est-ce qu'un lymphome EBV induit ?

Le lymphome EBV induit est lié à la prolifération des lymphocytes B induite par la présence de l'EBV dans les lymphocytes B.

Il existe 2 cas de figures, Le patient a rencontré l'EBV avant la greffe et celui-ci reste quiescent dans certains lymphocytes et peut se « réveiller » et entraîner la prolifération des lymphocytes B du patient conduisant à un lymphome en raison de la baisse des défenses immunitaires qui contrôlent en permanence ce phénomène chez le sujet sain.

Et le 2eme cas de figure le patient n'a jamais rencontré le virus et c'est l'organe greffé EBV+ qui contamine les lymphocytes du receveur.

Il est connu que chez les séronégatifs EBV avant greffe, une séroconversion post-greffe, généralement dans les 3 mois, s'ac-

compagne d'une augmentation beaucoup plus importante de la charge virale sanguine, pouvant atteindre 40 fois celle observée chez les transplantés déjà séropositifs.

En effet, il existe une corrélation entre le risque de développer un lymphome et une charge virale sanguine à EBV augmentée chez le transplanté.

### Comment la maladie se manifeste-t-elle ?

Le plus souvent les proliférations se font en dehors des ganglions.

En général, les signes sont très variables liés à la localisation du lymphome : douleurs abdominales, nodules pulmonaires sur la radiographie, lésions cérébrales avec manifestations neurologiques type épilepsie etc. la maladie peut se manifester aussi par l'augmentation de la taille d'un ou de plusieurs ganglions périphériques, situés au niveau du cou ou des aisselles, ou des ganglions inguinaux

Les ganglions peuvent être également profonds dans le thorax ou dans l'abdomen

### Comment fait-on le diagnostic ?

Le diagnostic de celui-ci est formellement établi à partir d'une biopsie sur l'organe atteint, qui consiste à prélever un des ganglions ou un tissu dont le volume a augmenté, et à examiner les cellules au microscope par un médecin spécialisé dans l'étude des tissus. ( anatomopathologiste)

Les caractéristiques morphologiques et immunologiques des cellules anormales et

la présence du virus EBV permettent de porter le diagnostic.

### **Le bilan d'extension :**

D'autres examens sont ensuite réalisés afin de préciser l'extension de la maladie et son stade d'évolution.

En règle générale, le médecin prescrit un scanner du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis.

La tomographie par émission de positons (TEP-scan) est un examen souvent pratiqué pour détecter tous les foyers actifs de la maladie.

La biopsie de la moelle osseuse est nécessaire pour rechercher une localisation de la maladie.

### **Quel est le traitement de la maladie ?**

#### ***Traitement initial : baisse de l'immunosuppression***

Lorsque cela est possible, et après discussion avec le transplantateur responsable du patient, une baisse de l'immunosuppression est débutée. Celle-ci est différente selon chaque patient.

Elle permet, dans moins de 10% des cas, de faire disparaître la lymphoprolifération post transplantation surtout dans les formes précoces associées à l'EBV.

Dans l'idéal on attend jusqu'à 4 semaines avant de réévaluer la LPT par scanner/TEP-scanner ou IRM. Dans tous les cas, si la LPT progresse pendant cette période on débute un traitement sans tarder.

En absence de signe de rejet du greffon, la baisse de l'immunosuppression est maintenue quelle que soit la suite du traitement.

#### ***Traitement antiviral : des résultats douteux***

Certaines équipes proposent de donner un traitement antiviral avant toute chimiothérapie. Dans ce cadre seul le Foscarnet (Foscavir®) a été efficace dans de rares cas.

#### ***Première phase : rituximab seul***

Dans la majorité des cas, la LPT est composée de lymphocytes B portant à leur surface un marqueur, le CD20, qui est la cible d'un anticorps monoclonal disponible depuis une quinzaine d'années sur le marché et dont la toxicité est très limitée, le rituximab (Mabthera®).

Les études les plus solides dans la littérature recommandent un premier cycle de 4 injections intraveineuses espacées chacune d'une semaine puis une évaluation par imagerie dans les 4 semaines suivantes. La première injection est le plus souvent faite en hospitalisation sur 24h, les suivantes en hôpital de jour.

#### ***Traitement selon la réponse au rituximab***

Les recommandations les plus récentes du groupe européen de traitement des LPT demandent de poursuivre le traitement selon les résultats de l'évaluation faite après les 4 injections de rituximab.

Si la LPT a disparu, on parle alors de rémission complète, 4 injections supplémentaires de rituximab sont proposées, chacune espacée de 21 jours.

Si la LPT est toujours active, une chimiothérapie de type R-CHOP est proposée. Quatre cures espacées de 21 jours sont effectuées.

La chimiothérapie R-CHOP comprend : Rituximab – Cyclophosphamide – Hydroxy Adriamycine – Oncovin – Prednisone, tous les produits sont donnés en intraveineux sauf la prednisone qui est donnée oralement, le rituximab peut éventuellement être fait en sous-cutané.

Ce traitement entraîne habituellement une chute temporaire des cheveux, une baisse transitoire des globules sanguins et des plaquettes, avec potentiellement un risque d'infections et de besoins de transfusions sanguines. Selon l'état général du patient, les drogues et leur dosage peuvent être modifiés.

#### **Traitement des LPT cérébrales**

Ces LPT ne peuvent bénéficier du traitement classique. La baisse de l'immunosuppression est recommandée mais son efficacité seule est quasi nulle. Le rituximab seul n'est pas efficace et l'on recommande d'emblée des chimiothérapies efficaces sur les lymphomes cérébraux. Les drogues le plus souvent utilisées sont le méthotrexate, que l'on évitera en cas d'insuffisance rénale sévère, l'aracytine et le rituximab.

La radiothérapie peut être proposée mais uniquement en cas d'échec du traitement initial ou de rechute.

Lors du bilan initial, un examen des yeux et une ponction lombaire sont effectuées. Si la ponction lombaire retrouve des cellules de la LPT, des injections de chimiothérapie par ponction lombaire pourront être proposées.

#### **Traitement des lymphomes de Hodgkin**

Après la phase de baisse de l'immunosuppression, le rituximab n'est pas utilisé puisque le marqueur CD20 n'existe pas sur les cellules de Hodgkin. On passe donc directement à une chimiothérapie utilisée dans les Hodgkin des patients immunocompétents (non greffés).

#### **Place de la chirurgie et de la radiothérapie**

Leur place est très limitée, mais quelques cas ont été décrits comme efficacement traités, lorsque la LPT était très localisée (stade I).

#### **Traitement des échecs et des rechutes**

Dans ces cas il n'existe pas de consensus de traitement. En général sont proposées des chimiothérapies validées chez les patients non greffés.

L'autogreffe est une de ces options, elle consiste, lorsque la LPT est en très bonne réponse après un traitement, d'effectuer une chimiothérapie plus intensive que d'habitude et dont la toxicité est contrebalancée par la réinjection de cellules souches du patient.

Les cellules souches sont des cellules de la moelle osseuse ayant le pouvoir de se multiplier et se transformer en cellules sanguines. Ces cellules souches sont prélevées avant l'autogreffe et congelées en attente de ce traitement.

#### **Thérapie cellulaire**

Les LPT associées à l'EBV ont été traitées dans quelques études par des lymphocytes spécifiquement dirigés contre ce virus. Cette technologie est en phase de développement mais n'est pas encore disponible en dehors de protocoles.

#### **Protocoles cliniques**

Selon les périodes, des protocoles cliniques peuvent être proposés aux patients, ils donnent alors la possibilité d'utiliser de nouvelles associations, de nouveaux traitements... Ils sont régis par une législation rigoureuse et sont validés par un comité d'éthique.

#### **Le suivi du patient :**

Même s'il est faible, le risque de rechute existe, des consultations régulières avec des imageries de contrôle sont nécessaires. Le suivi en parallèle entre le médecin hématologue et l'équipe de greffe est obligatoire.

## **2- Le sarcome de Kaposi**

### **Qu'est-ce que le sarcome de Kaposi ?**

Le sarcome de Kaposi (KS) est une maladie dans laquelle les cellules cancéreuses (malignes) sont des cellules des vaisseaux lymphatiques. Il se manifeste le plus souvent par des lésions dermatologiques à type d'œdème des jambes ou de plaques rouges de la peau et/ou des muqueuses. D'autres localisations profondes peuvent être associées, notamment ganglionnaires, digestives, pulmonaires...

Jusqu'au début des années 1980, le sarcome de Kaposi était dans les pays européens une maladie rare touchant essentiellement les hommes âgés du bassin méditerranéen, ou des transplantés d'organe.

Avec l'épidémie de syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) dans le début des années 1980, il a été diagnostiqué plus fréquemment chez les sidéens avec une immunosuppression induite par le virus de cette maladie ; il est devenu beaucoup plus rare dans cette population depuis l'efficacité des thérapies antirétrovirales du fait de la diminution de l'immunosuppression.

### **Quelle est la cause du sarcome de Kaposi ?**

Pour développer un sarcome de Kaposi, il faut être infecté par un virus, le virus de l'herpès associé au Kaposi (KSHV), également dénommé virus de l'herpès humain 8 (HHV-8) et avoir une baisse de l'immunité.

L'HHV-8 appartient à la famille des herpès virus. Comme tous les herpès virus, il reste dans l'organisme toute la vie, ne se manifestant que dans certaines situations.

L'infection est le plus souvent totalement asymptomatique chez les sujets ayant une immunité correcte, transmise essentiellement par la salive mais aussi moins fréquemment par d'autres voies (sexuelle, organe transplanté...).

La prévalence de l'infection HHV-8 est très variable d'un pays à l'autre, rare en Europe du Nord, plus fréquente au Sud de Europe avec un gradient Nord-Sud, encore plus fréquente en Afrique subsaharienne.

La baisse de l'immunité peut être en rapport avec l'âge, les médicaments donnés pour tolérer l'organe transplanté ou traiter une maladie auto-immune, les conséquences d'une infection par le virus du SIDA ou d'une tuberculose étendue.

### **Comment la maladie se manifeste-t-elle ?**

Le sarcome de Kaposi se manifeste dans 90% des cas par une atteinte dermatologique avec des plaques rouges de taille et d'épaisseur variable, situées souvent sur les jambes mais pouvant être présentes sur tout le tégument, y compris le visage et les muqueuses.

Elles ont un inconvénient esthétique lorsqu'elles sont situées sur des zones accessibles au regard des autres, parfois aussi un inconvénient fonctionnel lorsqu'elles sont volumineuses, limitant la mobilité d'un membre.

Chez les personnes ayant une peau foncée, les lésions peuvent prendre une couleur brune ou noire. Les lésions cutanées initiales ne provoquent pas de démangeaison ni de douleur. Il s'y associe souvent des œdèmes des jambes plus ou moins volumineux, avec parfois un retentissement fonctionnel sur la marche lorsqu'ils sont volumineux.

Dans les formes plus évoluées, des douleurs sont parfois signalées, liées à un englobement des petits nerfs cutanés par la prolifération tumorale.

Une atteinte digestive est possible pouvant atteindre tous les étages du système digestif; elle est le plus souvent asymptotique visible uniquement lors des endoscopies; ailleurs, un saignement des lésions peut être à l'origine d'une baisse des globules rouges (anémie), source de fatigue.

L'atteinte pulmonaire peut être asymptotique ou donner des troubles respiratoires avec des difficultés à respirer (dyspnée).

Les atteintes ganglionnaires sont généralement dépistées par les examens complémentaires, rarement à l'origine de compression des organes avoisinants.

### **Comment fait-on le diagnostic ?**

Le diagnostic de sarcome de Kaposi est évoqué sur l'aspect clinique des lésions; il doit toujours être confirmé par l'analyse au microscope d'un prélèvement biopsique de l'une d'elle avec mise en évidence au sein des lésions de la présence du virus HHV-8 (*figure 1*).



*figure 1*

### **Le bilan d'extension :**

Pour apprécier l'extension de la maladie une cartographie des lésions dermatologiques est souhaitable.

Il n'y a pas de parallélisme entre l'extension des lésions cutanées et celle des atteintes viscérales. Aussi est-il habituel de faire systématiquement un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une fibroscopie digestive haute.

Certaines équipes complètent ce bilan initial par une colonoscopie et un PET-Scan qui permet de déceler les foyers infectieux et tumoraux.

Lorsque des anomalies sont constatées sur le scanner thoracique au niveau des poumons, il faut faire une fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire à la recherche d'une infection associée qu'il serait nécessaire de traiter ainsi que pour confirmer la présence éventuelle de Kaposi sur des prélèvements biopsiques.

### **Quel est le traitement de la maladie ?**

La découverte d'un sarcome de Kaposi après une greffe d'organe justifie une baisse progressive du traitement immunosuppresseur sans prendre de risque majeur pour l'organe transplanté.

Dans certains cas, il est possible de changer de médicament immunosuppresseur en donnant un autre qui a l'avantage à la fois de protéger l'organe transplanté, et à la fois de lutter contre le développement du sarcome de Kaposi (dérivés de la rapamycine).

Il faut attendre plusieurs mois avant qu'un changement de l'immunosuppression ait une efficacité sur le sarcome de Kaposi.

Le but n'est pas de faire disparaître complètement le sarcome de Kaposi mais de

préservé une vie normale avec conservation de l'organe transplanté.

Pour prévenir ou limiter les œdèmes des jambes, il est conseillé de porter des chaussettes, bas ou collants de contention dès le lever du lit jusqu'au coucher.

Les lésions cutanées inesthétiques peuvent être traitées localement avec différentes techniques (cryothérapie, radiothérapie, exérèse chirurgicale...).

Quand une atteinte viscérale a un retentissement fonctionnel ou un risque vital, il est nécessaire d'envisager une chimiothérapie.

### **Quelle est l'évolution de la maladie avec le traitement ?**

Grâce à une meilleure prise en charge du sarcome de Kaposi du transplanté d'organe, le pronostic a été considérablement amélioré depuis une trentaine d'années. Aujourd'hui l'espérance de vie d'un transplanté avec sarcome de Kaposi est pratiquement équivalente à celle d'un autre transplanté sans sarcome de Kaposi, souvent au prix de la persistance de lésions résiduelles de Kaposi ou d'un œdème combattu par la contention mécanique.

### **Le suivi du patient :**

L'évolution des lésions cutanées est généralement parallèle à celle des lésions viscérales. Aussi leur évolution donne une idée générale de l'évolution de la maladie.

La recherche d'une activité du virus HHV-8 dans le sang peut être utile pour savoir si le virus est en phase d'activité ou dans une phase de latence.

Les examens pour dépister et évaluer l'étendue des atteintes viscérales sont souvent contrôlés pour suivre l'évolution des lésions de sarcome de Kaposi.

## **3 - le carcinome de Merkel**

### **Qu'est-ce que le carcinome à cellules de Meckel ?**

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur neuroendocrine cutanée rare, elle se présente comme un nodule dur, rouge puis violacé, de croissance rapide, localisé le plus souvent sur les extrémités. Elle touche essentiellement la population à peau claire sans prédominance de sexe.

### **Quelle est la cause du carcinome à cellules de Merkel ?**

L'exposition aux ultraviolets est la principale cause du CCM et celui-ci survient le plus souvent sur les zones photo-exposées en particulier la tête et le cou.

Les autres facteurs de risque sont l'immunosuppression notamment chez les greffés d'organe, chez les patients atteints d'hémopathie maligne ou encore chez les patients séropositifs pour le VIH.

### **Comment la maladie se manifeste-t-elle ?**

Le CCM se manifeste par un nodule dur, rouge puis violacé, de croissance rapide, localisé le plus souvent sur les extrémités.

Le diagnostic n'est pas toujours évoqué cliniquement et est établi sur l'aspect histologique (tumeur du derme qui s'étend aux tissus sous-dermiques, épargnant habituellement l'épiderme), complété par l'immunohistochimie.

### **Comment fait-on le diagnostic ?**

En général, il apparaît sur la peau, sur les zones à forte exposition solaire, sous forme de masse non douloureuse qui

grandit rapidement. Cela peut être une grosseur ferme, en forme de coupole ou légèrement surélevée, de couleur rouge ou violette (*figure 2*).

Pour détecter et diagnostiquer son apparition de manière précoce, il faut prendre en compte les antécédents personnels et familiaux du patient et réaliser un examen physique complet, en se servant de tests pour examiner et détecter les grosseurs ou les taches d'aspect anormal dans leur couleur, leur taille, leur forme ou leur texture. Il faut aussi observer la taille, la forme et la texture des ganglions lymphatiques.

Le diagnostic définitif s'obtient avec une biopsie de la peau, lors de laquelle des cellules de la peau ou des tissus sont extraits puis observés au microscope afin de déterminer s'il existe des signes de cancer.



*figure 2*

### **Le bilan d'extension :**

Le CCM est une tumeur agressive et peut envahir les ganglions lymphatiques et d'autres organes.

Au moment du diagnostic, environ 20 % des patients présentent un envahissement ganglionnaire local d'emblée et 5 % ont des métastases à distance. Le bilan d'extension initial comprend un examen clinique attentif, une échographie des aires ganglionnaires de drainage et un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral.

Une scintigraphie osseuse peut se discuter en cas de signe d'appel clinique.

La tomographie par émission de positons a un intérêt pour le dépistage des métastases, notamment ganglionnaires.

### **Quel est le traitement de la maladie ?**

Dans les **stades I et II** de la maladie, le traitement optimal associe la chirurgie et une radiothérapie du site tumoral.

Pour les patients inopérables (contre-indication anesthésique, topographie ou volume de la tumeur), la radiothérapie seule semble donner des résultats tout à fait comparables à la prise en charge classique (chirurgie + radiothérapie).

**Le stade III** est marqué par un envahissement ganglionnaire régional clinique ou une positivité du ganglion sentinelle.

La prise en charge thérapeutique inclut la chirurgie, le curage ganglionnaire et la radiothérapie du site tumoral initial. La radiothérapie des aires se discute en cas d'envahissement ganglionnaire.

Au **stade IV**, les métastases à distance sont fréquentes au moment du diagnostic initial. Les organes les plus souvent touchés sont le foie, l'os, le poumon, le cerveau et la peau.

Le pronostic des patients atteints de métastases à distance est mauvais avec une médiane de survie de neuf mois et le traitement est purement palliatif.

La radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif sur les métastases osseuses, cérébrales ou cutanées.

Les réponses à la chimiothérapie sont en général de courte durée et la plupart des cas décèdent.

L'électro chimiothérapie est un traitement relativement nouveau dans les lésions localement avancées.

### Quelle est l'évolution de la maladie avec le traitement ?

La récurrence d'un carcinome à cellules de Merkel signifie que le cancer réapparaît à la suite du traitement.

Il peut récidiver au même emplacement que la tumeur d'origine ou réapparaître dans une autre partie du corps (carcinome à cellules de Merkel métastatique).

### Le suivi du patient :

Il semble raisonnable de proposer au minimum une surveillance clinique trimestrielle les deux premières années, puis tous les 6 mois pour une durée totale de 5 ans.

L'examen clinique comprend la recherche d'une récurrence locale, ganglionnaire ou à distance.

L'échographie des aires ganglionnaires de drainage, de la cicatrice d'exérèse et à la recherche de métastases cutanées ou sous-cutanées peut être proposée en complément de l'examen clinique en raison de la fréquence des récurrences ganglionnaires et de la possibilité d'un nouveau traitement par chirurgie ou radiothérapie.

## B - LE RESEAU K-VIROGREF

### Quelle est l'origine du réseau ?

L'Institut national du cancer (INCa) a été chargé d'organiser, en lien avec la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), la prise en charge des patients adultes atteints de cancers rares, complétant ainsi l'organisation en centres de référence et

centres de compétence pour les maladies rares mise en place par le plan maladies rares.

L'INCa est une institution publique autonome créée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Elle a vocation d'agence nationale d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie.

La France a bénéficié de trois Plans cancer depuis 2003. Deux actions du Plan cancer 2009-2013 étaient dédiées aux cancers rares : l'action 23.1 « Labelliser les centres de référence pour les cancers rares » et l'action 20.3 « Soutenir la démarche qualité au sein de la profession d'anatomocytopathologie ».

Cette organisation spécifique pour les patients adultes atteints de cancers rares a été mise en place au travers de quatre appels à projets successifs INCa-DGOS depuis 2009 et a abouti à la mise en place de 23 réseaux nationaux cliniques, ainsi que de 4 réseaux nationaux anatomopathologiques.

### Quelle est l'organisation du réseau ?

Chaque réseau national pour cancers rares de l'adulte est composé d'un centre expert national (ou centre de référence) et de centres experts régionaux ou interrégionaux (ou centres de compétence) **figure 3**.

Le **centre expert national clinique** est chargé de structurer le réseau national, d'organiser la double lecture des prélèvements tumoraux, de structurer des réunions de concertation pluridisciplinaires de recours, de contribuer à la recherche clinique sur ces cancers rares, de permettre l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et leur diffusion à l'ensemble du réseau, de mettre en place une base de données nationale pour contribuer à l'observation de ces cancers,

d'organiser la formation de tous les professionnels de santé concernés, de travailler en collaboration avec les associations de patients et d'assurer aux patients et leurs proches une information pertinente.

Les missions d'un **centre expert régional clinique** sont de décliner ces missions au niveau régional, notamment d'organiser une RCP de recours régionale, d'inclure les patients dans les essais cliniques, de former au niveau régional les professionnels de santé, et de développer une coordination avec les établissements de santé autorisés pour le traitement du cancer afin d'optimiser le parcours du patient.

### **Les missions du réseau :**

Tout patient atteint d'un de ces cancers rares doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge dans l'établissement de son choix tout en étant assuré d'un diagnostic de certitude grâce à la double lecture anatomopathologique de sa tumeur, d'une discussion de son dossier en RCP de recours, du choix d'une stratégie thérapeutique adaptée, souvent innovante dans le

cadre d'un essai clinique, et de l'appui d'une association de patients.

Le plan cancer 2014-2019 poursuit la mise en place de cette organisation spécifique en l'élargissant aux prises en charge complexes. Un des objectifs du Plan est en effet de garantir une prise en charge adaptée en termes de compétence et d'expertise pour tous les patients, afin d'éviter une perte de chance et d'assurer l'équité sur le territoire national, quel que soit le lieu de prise en charge.

Le réseau expert participe également à la formation des personnels de santé sur la pathologie et à la diffusion d'une meilleure information sur la maladie à destination des patients et de leurs familles, notamment grâce au partenariat avec les associations de patients.

Un autre objectif important du réseau K-VIROGREF est de pouvoir développer des essais thérapeutiques ou de permettre aux hôpitaux français de participer à des essais thérapeutiques internationaux.

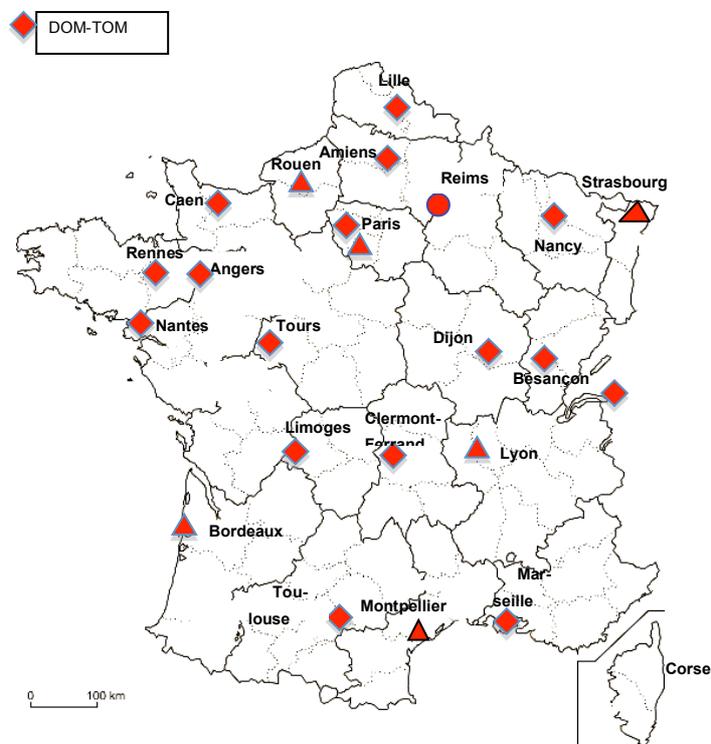


figure 3

## + D'INFORMATIONS

- Site internet du réseau : [www.k-virogref.org](http://www.k-virogref.org)
- Associations de patients : France Lymphome Espoir  
[www.francelymphomeespoir.fr](http://www.francelymphomeespoir.fr)
- Site de l'Institut National du cancer : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)  
rubrique soins puis les cancers rares