

[Cancer and HIV infection.]

Emilie Lanoy, Marguerite Guiguet

▶ **To cite this version:**

Emilie Lanoy, Marguerite Guiguet. [Cancer and HIV infection.]. Médecine/Sciences, 2010, 26 (4), pp.423-6. inserm-00480502

HAL Id: inserm-00480502
https://inserm.hal.science/inserm-00480502

Submitted on 1 Oct 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cancer et infection à VIH
Cancer and HIV infection

Emilie Lanoy, Marguerite Guiguet

INSERM & UPMC Université Paris 6 UMR-S-943

56 Bd Vincent Auriol BP 335 75625 Paris Cedex 13

Email : elanoy@ccde.chups.jussieu.fr; mguiguet@ccde.chups.jussieu.fr

Trois cancers - maladie de Kaposi, lymphomes malins non hodgkiniens et le cancer du col utérin, sont très vite apparus comme ayant une incidence élévée chez les personnes infectées par le VIH (PVVIH) et font partie des événements classant le passage de l'infection à VIH dans le stade SIDA. Après 1996, avec l'arrivée des nouvelles combinaisons antirétrovirales (cART), l'incidence de ces cancers classant SIDA a fortement diminué même si elle reste bien supérieure à celle de la population générale. L'analyse de l'évolution temporelle entre 1992 et 2003 des taux d'incidences montrait, chez les PVVIH, une diminution significative des sarcomes de Kaposi et des lymphomes malins non hodgkiniens et une augmentation significative des lymphomes de Hodgkin et des cancers du canal anal [1]. L'incidence des cancers ne définissant pas le SIDA est désormais plus élevée que l'incidence des cancers classant SIDA (Figure 1). L'analyse de 18 études comparant l'incidence de cancers ne définissant pas le SIDA chez les PVVIH et dans la population générale a montré que, globalement, le risque était deux fois plus élevé chez les PVVIH [2]. Dix ans après l'introduction des cART, la pathologie tumorale était associée à un tiers des décès survenus en France chez les PVVIH dont la majorité était des cancers ne définissant pas le SIDA. [3].

L'allongement de la durée de survie des PVVIH à l'ère des cART a coïncidé avec une augmentation de l'incidence des cancers ne définissant pas le SIDA dans cette population exposée plus fréquemment que la population générale aux carcinogènes tels le tabac et aux infections virales. Une méta-analyse a estimé l'augmentation d'incidence par type de cancer chez les PVVIH et chez des transplantés d'organes comparativement à la population générale [4]. Alors que les facteurs de risque "environnementaux" sont différents entre les deux groupes, le rôle de l'immunodépression apparaît probable pour un grand nombre de cancers au vu de la similarité de l'augmentation du risque observée chez les PVVIH et chez les transplantés d'organes. Une étude menée dans la cohorte FHDH-ANRS CO4 sur la période 1998-2006, au cours de laquelle les thérapies antirétrovirales étaient largement disponibles, a étudié le risque de 7 cancers classant ou non classant SIDA – sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien et lymphome de Hodgkin, cancer pulmonaire, hépatocarcinome, cancer du col utérin et cancer du canal anal, en fonction de l'immunodépression, de la réplication virale du VIH, et du traitement antirétroviral [5]. A l'exception du cancer du canal anal, l'augmentation du risque de cancers était associée à la baisse du nombre de lymphocytes CD4, et cette augmentation était observée dès un niveau modéré d'immunodépression caractérisé par un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm^3 y compris pour les cancers ne définissant pas le SIDA (Table 1). Le risque de cancer du canal anal était augmenté avec la durée passée avec une forte immunodépression (CD4<200/mm^3) et une forte réplication virale. L'ensemble de ces

observations semble indiquer que le processus de vieillissement qui contribue aux comorbidités hors SIDA, dont les cancers, pourrait être accéléré chez les PVVIH, y compris lorsque la réplication virale du VIH apparaît contrôlée par le traitement antirétroviral, conséquence de la persistance de phénomènes d'activation et d'inflammation.

Parmi les virus facteurs de risque connus de cancer, le virus de l'herpès humain HHV-8 est retrouvé dans les sarcomes de Kaposi, le virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes en particulier dans les lymphomes non-hodgkiniens, et le papillomavirus humain dans le cancer invasif du col utérin, ces trois types de cancer étant les premiers cancers qui ont été associés à l'infection à VIH. Plus généralement, les cancers dont le risque est augmenté avec l'immunodépression sont le plus souvent associés à une infection virale et une revue récente synthétise la variabilité des processus d'oncogénèse en cause [6]. Dans le contexte de l'infection à VIH, certains virus pourraient avoir un effet oncogène directement ou via un processus de facilitation, l'immunodépression limitant la capacité de l'hôte de contrôler précocement l'expansion tumorale ou la réplication virale. L'apparition des combinaisons de traitements antirétroviraux s'est accompagnée d'une diminution du risque pour les cancers classant SIDA mais pas pour les cancers ne définissant pas le SIDA [7]. Devant cette apparente contradiction, l'hypothèse d'une toxicité de certaines molécules antirétrovirales a été posée, mais les résultats des différentes études rapportant les associations entre une classe thérapeutique particulière et le risque de cancers ne définissant pas le SIDA sont contradictoires [8]. L'étude de l'impact des molécules antirétrovirales sur le risque de cancers est compliquée par le fait que certaines molécules ont des effets néoplasiques, d'autres pourraient interagir avec des carcinogènes comme par exemple le tabac. L' utilisation de données issues de cohortes observationnelles pour répondre à cette question de l'impact du traitement antirétroviral en tant que facteur de risque de cancer est difficile en présence de facteurs de confusion dont ceux liés à l'immunodépression car ces facteurs président au choix du traitement mais sont également associés à la survenue de cancer, des méthodologies adaptées doivent être appliquées [9].

Même si la diversité des types tumoraux entraine une variabilité des taux de survie, il apparaît que les taux de survie après un diagnostic de cancer sont significativement plus faibles chez les PVVIH que dans la population générale posant la question de la sévérité de leur présentation, et aussi celle de leur prise en charge [10]. Les recommandations préconisent d'associer prise en charge de l'infection à VIH par thérapie antiretrovirale et chimiothérapie anti-tumorale ce qui nécessite de tenir compte des interactions médicamenteuses et des pharmaco-cinétiques des deux traitements pour établir des protocoles adaptés. Dans le contexte de l'amélioration de l'espérance de vie des PVVIH et donc de leur vieillissement, la prévention des cancers dans cette population est également posée même si la multiplicité des mécanismes potentiels et leurs interactions rend cette prévention particulièrement complexe. Au vu du rôle joué par l'immunodépression dans la survenue des cancers chez les PVVIH, l'essai thérapeutique START qui compare deux stratégies thérapeutiques d'initiation à un seuil de CD4 supérieur à 500/mm3 ou supérieur à 350/mm3 a retenu un critère de jugement principal de morbi-mortalité incluant la survenue de cancers, dont les cancers ne définissant pas le SIDA. L'hypothèse de cet essai est que l'éventuelle augmentation du risque de morbi-mortalité de maladies hors-SIDA associée au traitement antirétroviral serait largement contrebalancée par un

risque réduit du à la suppression de la réplication virale du VIH, d'un nombre plus élevé de CD4 ou d'autres effets bénéfiques du traitement antirétroviral. Par ailleurs le bénéfice d'interventions, comme l'aide à l'arrêt du tabac ou la prise en charge des co-infections par les virus des hépatites, doivent faire l'objet d'évaluations chez les PVVIH et parallèlement, pour les cancers pouvant faire l'objet d'un dépistage précoce comme le cancer du canal anal, des études doivent être menées pour estimer l'utilité de campagnes de dépistage systématiques dans cette population.

Références

1. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med 2008; 148:728-736

2. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 52:611-622

3. Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients : the Mortalité 2005 survey. Clin Infect Dis 2009; 48 : 633-639

4. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant patient recipients: a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 59-67

5. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective study. Lancet oncol. 2009;10:1152-1159.

6. Schulz T. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals Int J Cancer 2009; 125:1755-1763

7. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, et al. Trends in the incidence of cancer among HIV infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. AIDS 2009; 23:41-50

8. Silverberg MJ, Abrams DI. Do antiretroviral reduce the risk of non-AIDS defining malignancies. Curr Opin HIV AIDS 2009; 4(1):42-51

9. HIV-Causal Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV infected individuals. AIDS 2010; 24:123-137

10. Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. J Clin Oncol 2008; 26:4834-4842

Figure 1: Evolution de l'incidence des cancers classant SIDA (sarcome de Kaposi, lymphomes non hodgkiniens), et des cancers ne définissant pas le SIDA entre 1994 et 2008 dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (cohorte FHDH-ANRS CO4).

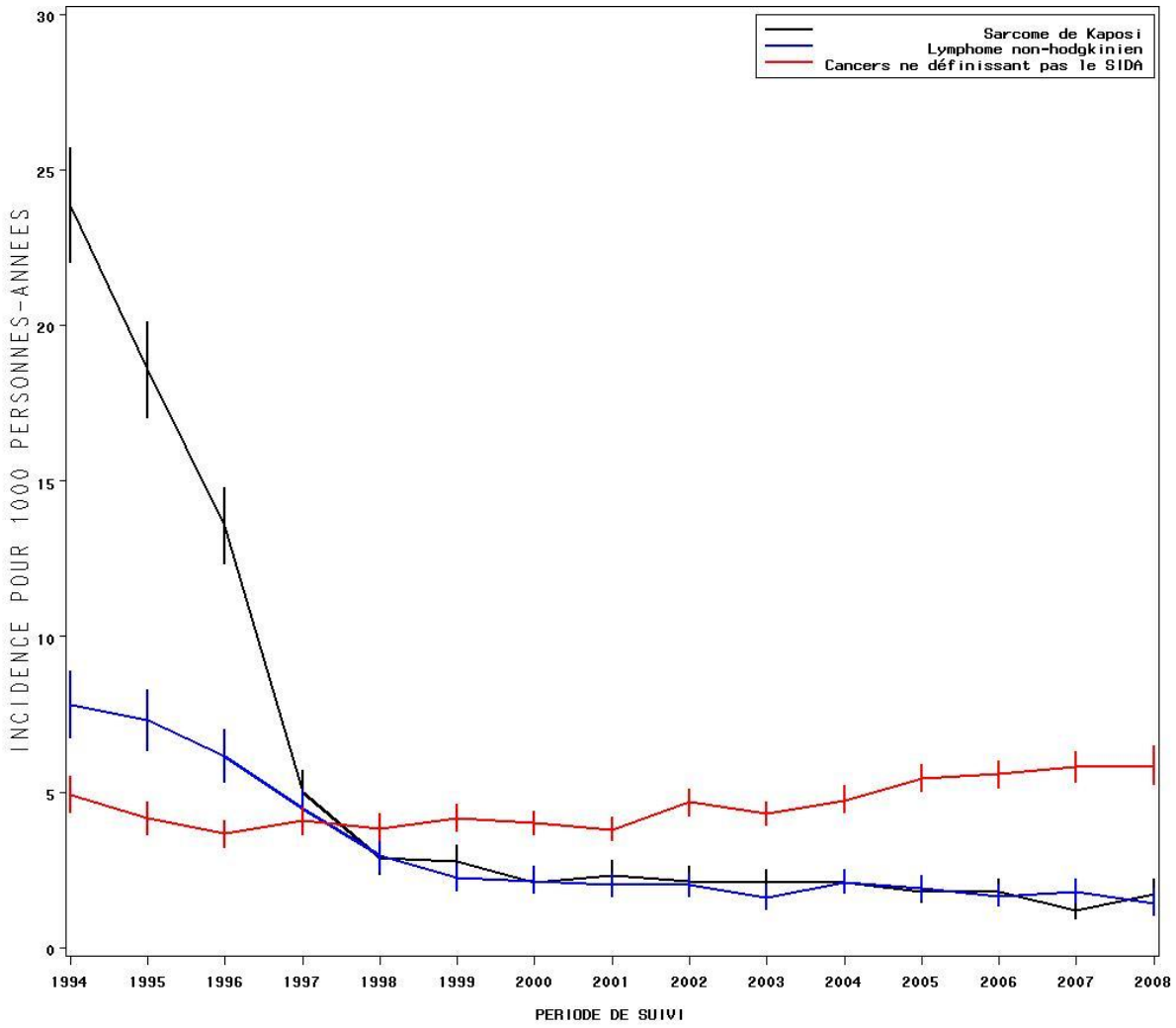


Table 1 : Analyse multivariée des facteurs de risque de trois cancers ne définissant pas le SIDA (149 lymphomes de Hodgkin, 207 cancers pulmonaires, 119 hépatocarcinomes) (5)

	Lymphome de Hodgkin		**Cancer pulmonaire**		**Hépatocarcinome**			
					Modèle 1		**Modèle 2**	
	RR (IC 95%)	**p**	**RR (IC 95%)**	**p**	**RR (IC 95%)**	**p**	**RR (IC 95%)**	**p**
Dernier taux de CD4 cellules/mm^3								
>500	1.0	<.0001	1.0	<.0001	1.0	<.0001	1.0	<.0001
350-499	1.2 (0.7-2.2)		2.2 (1.3-3.6)		2.0 (0.9-4.5)		1.6 (0.7-3.9)	
200-349	2.2 (1.3-3.8)		3.4 (2.1-5.5)		4.1 (2.0-8.2)		4.1 (1.9-8.7)	
100-199	4.8 (2.8-8.3)		4.8 (2.8-8.0)		7.3 (3.5-15.3)		5.9 (2.6-13.3)	
50-99	7.7 (3.9-15.2)		4.9 (2.3-10.2)		6.6 (2.4-17.6)		5.0 (1.6-15.7)	
0-49	5.4 (2.4-12.1)		8.5 (4.3-16.7)		7.6 (2.7-20.8)		4.3 (1.1-15.8)	
Age, années								
<30	1.0	.16	1.0	<.0001	1.0	<.0001	1.0	<.0001
30-40	1.5 (0.7-3.0)		2.1 (0.5-8.7)		2.4 (0.3-18.2)		1.5 (0.2-11.8)	
40-50	1.0 (0.4-2.1)		7.0 (1.7-28.2)		6.6 (0.9-48.9)		4.3 (0.6-31.6)	
50-60	0.7 (0.3-1.9)		14.1 (3.4-57.7)		15.6 (2.0-119.3)		14.7 (1.9-112)	
>60	1.2 (0.4-3.4)		28.4 (6.9-118.0)		26.6 (3.3-212.8)		25.2 (3.1-203)	
Sexe et mode d'exposition au VIH								
Homosexuel	1.0 (0.7-1.6)	<.0001	0.7 (0.5-1.1)	<.0001	0.8 (0.5-1.5)	<.0001	1.0 (0.5-2.0)	<.0001
Injection de drogue	0.8 (0.5-1.3)		1.6 (1.1-2.5)		3.8 (2.1-6.7)		1.4 (0.7-2.9)	
Autre - homme	1.0		1.0		1.0		1.0	
Autre - femme	0.2 (0.1-0.4)		0.3 (0.2-0.6)		0.2 (0.1-0.5)		0.2 (0.1-0.7)	
Lieu de séjour hors de France: Afrique subsaharienne	0.7 (0.3-1.4)	.26	0.4 (0.2-0.9)	.005	1.8 (0.9-3.6)	.14	2.0 (0.9-4.0)	.14
Coinfection par les virus des hépatites							14.4 (7.1-29.0)	<.0001

RR: risque relatif, IC: intervalle de confiance. Estimations par modèle de Poisson.