

5<sup>ème</sup> Conférence Francophone VIH/SIDA, Casablanca, mars 2010



# Cancers et infection par le VIH

Dr Vincent Le Moing

Maladies infectieuses et tropicales

CHRU de Montpellier

# Plan de la présentation

- Epidémiologie actuelle : Nord-Sud
- Prévention et dépistage
- Traitement : quelques pistes

# Epidémiologie actuelle

# Cancer = maladie environnementale

Epidémiologie varie dans le temps et dans l'espace

/ fréquence de certaines infections

/ conditions et modes de vie

⇒ **les 5 cancers les + fréquents**

**en population générale :**

– Pays développés :

poumon, sein, colon-rectum, prostate, estomac

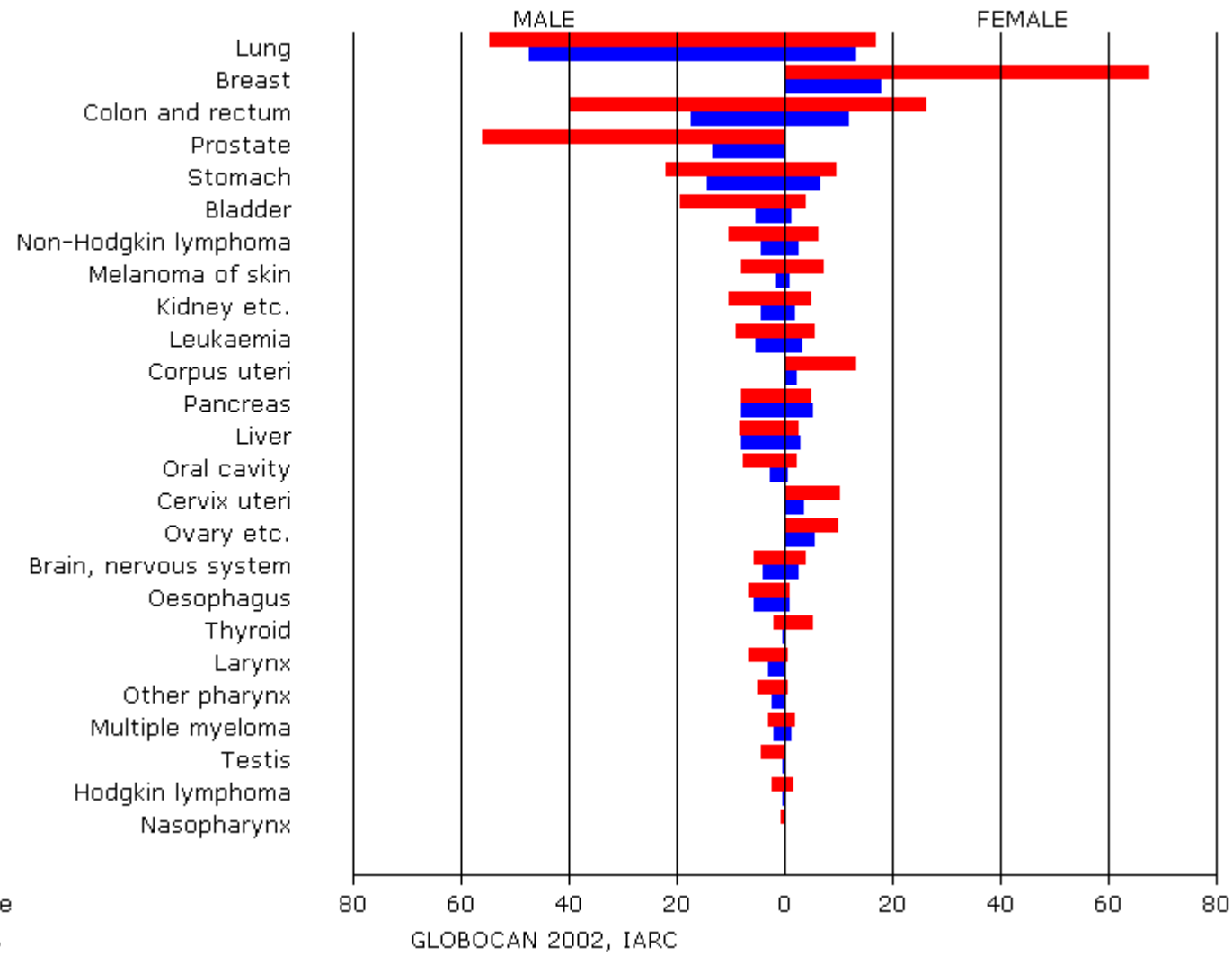
– Afrique de l'Ouest :

col utérin, sein, foie, prostate, lymphome

– Afrique du Nord :

vessie, sein, poumon, col utérin, colon-rectum

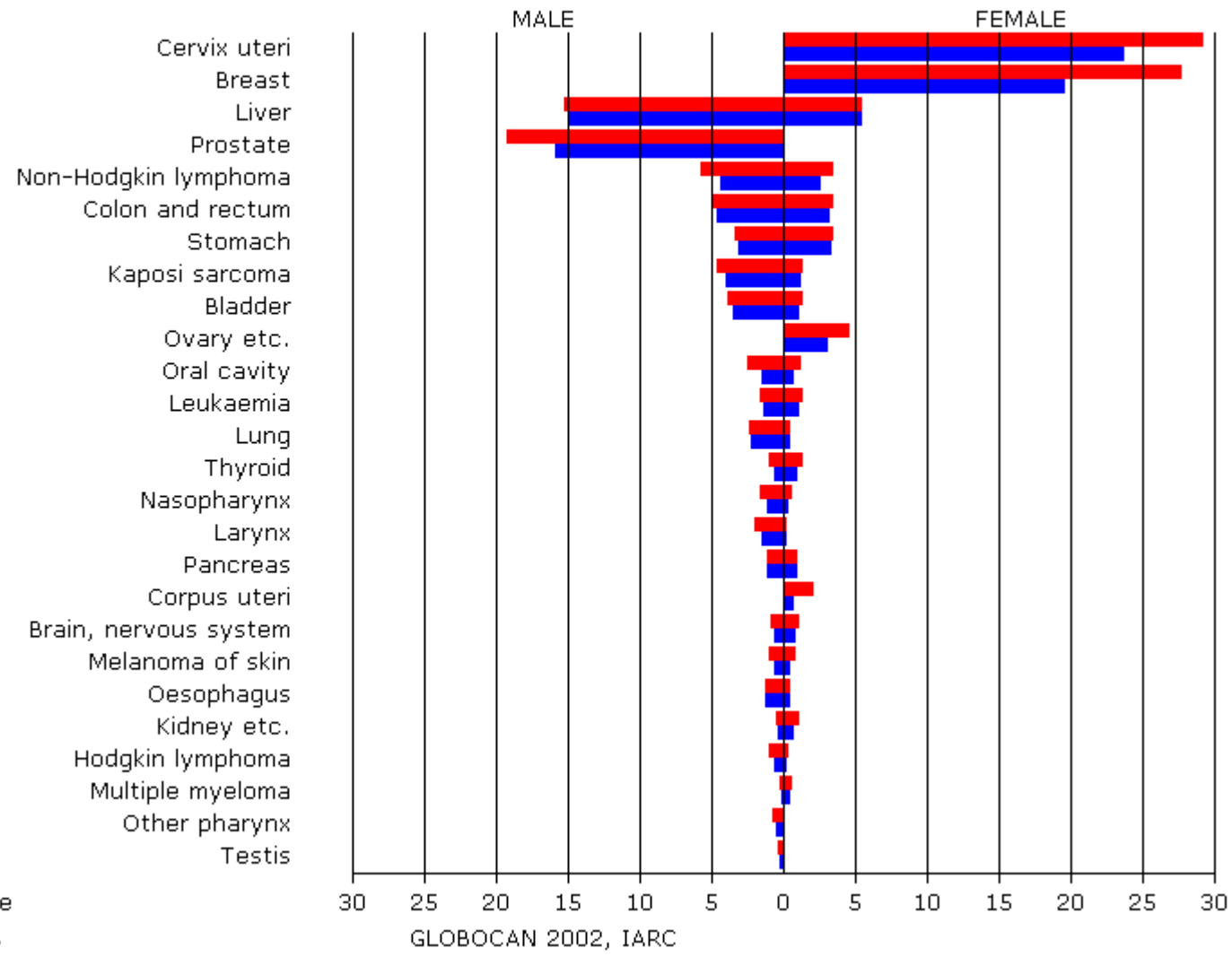
More developed regions  
Age-Standardized rate per 100,000 (all ages)



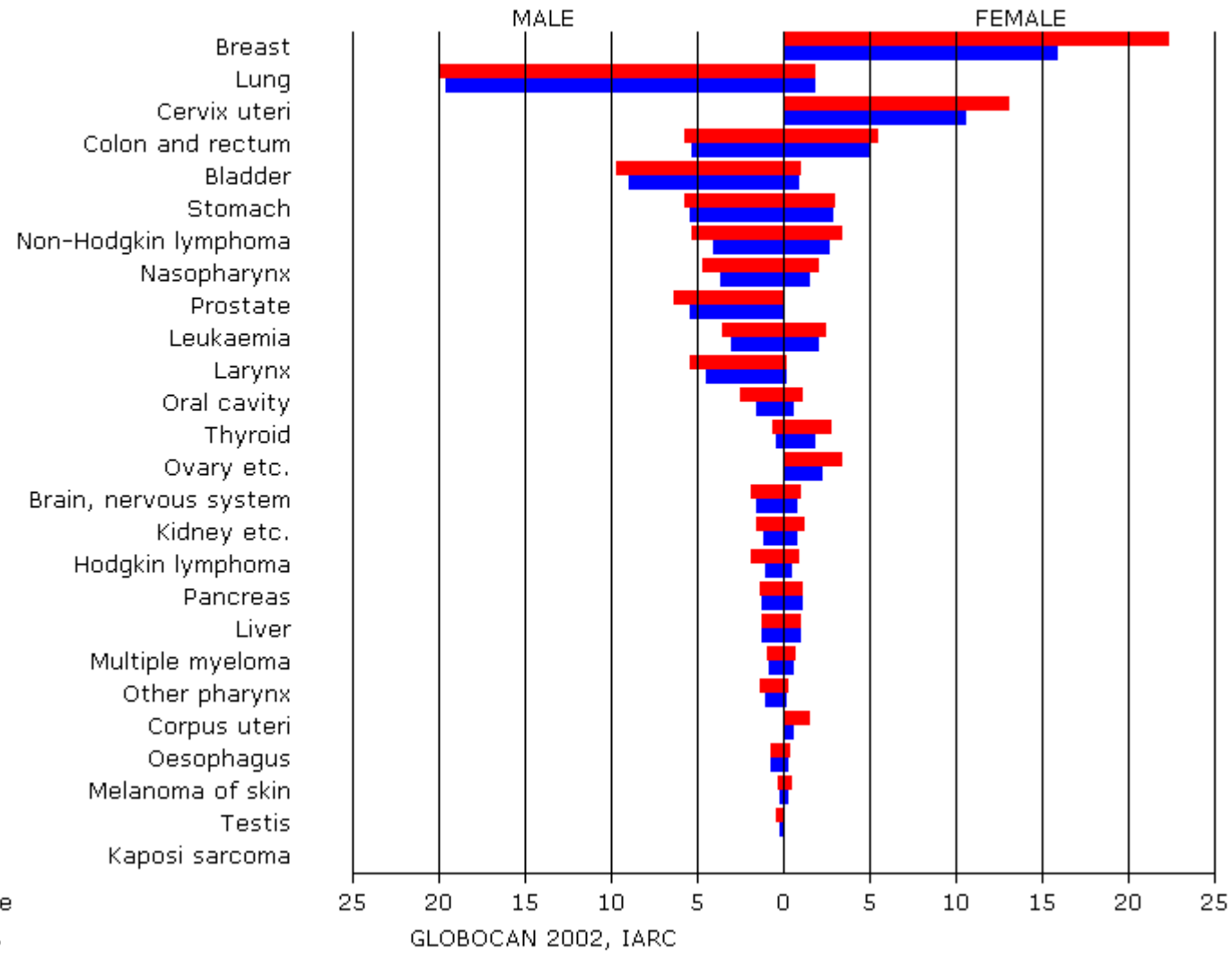
■ Incidence  
■ Mortality

GLOBOCAN 2002, IARC

## Western Africa Age-Standardized rate per 100,000 (all ages)



## Morocco Age-Standardized rate per 100,000 (all ages)





# VIH et cancer : données au Nord

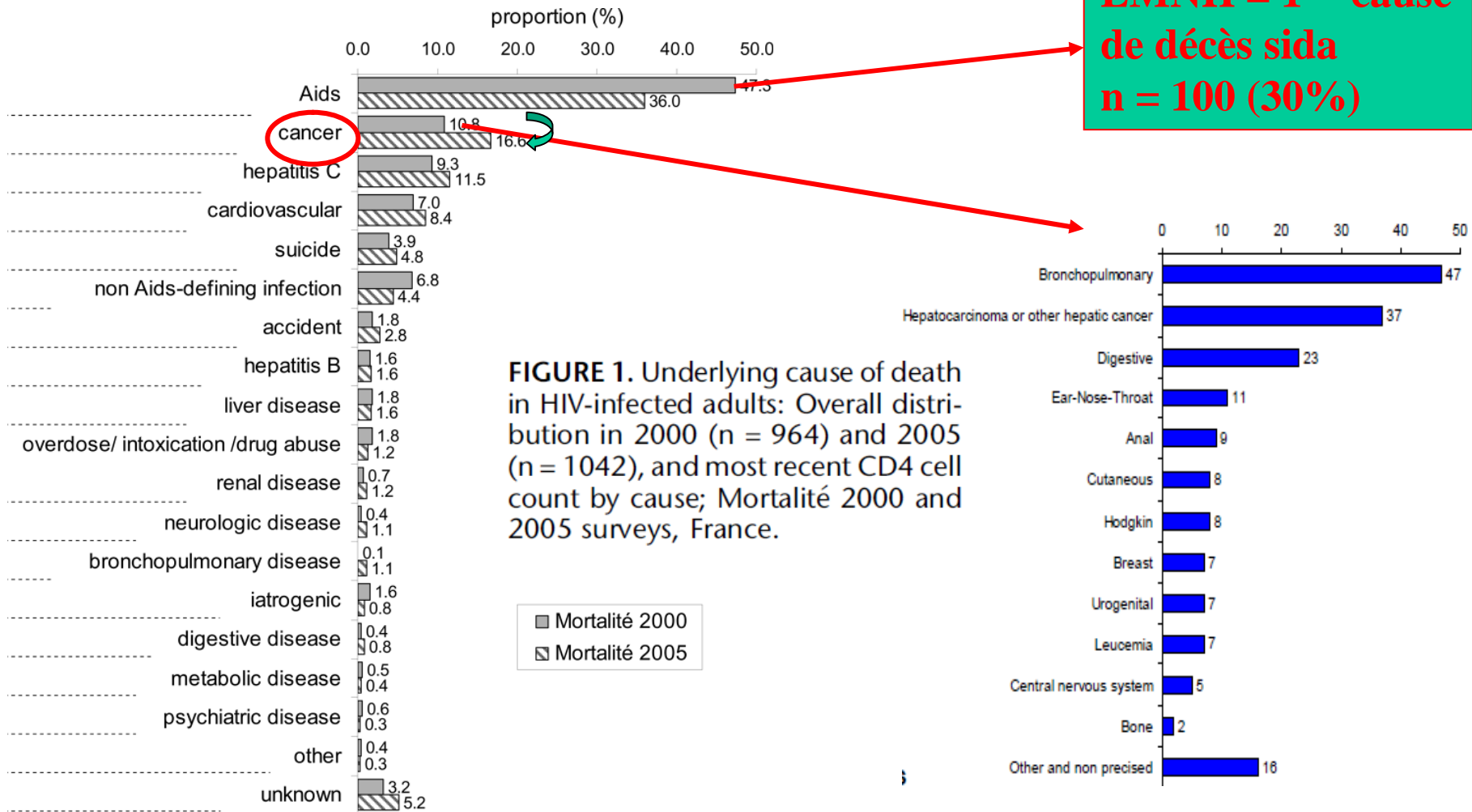




# Cancer = 1<sup>ère</sup> cause de décès (34%) des sujets infectés par le VIH

France – Enquêtes Mortalité 2000 et 2005

**LMNH = 1<sup>ère</sup> cause  
de décès sida  
n = 100 (30%)**

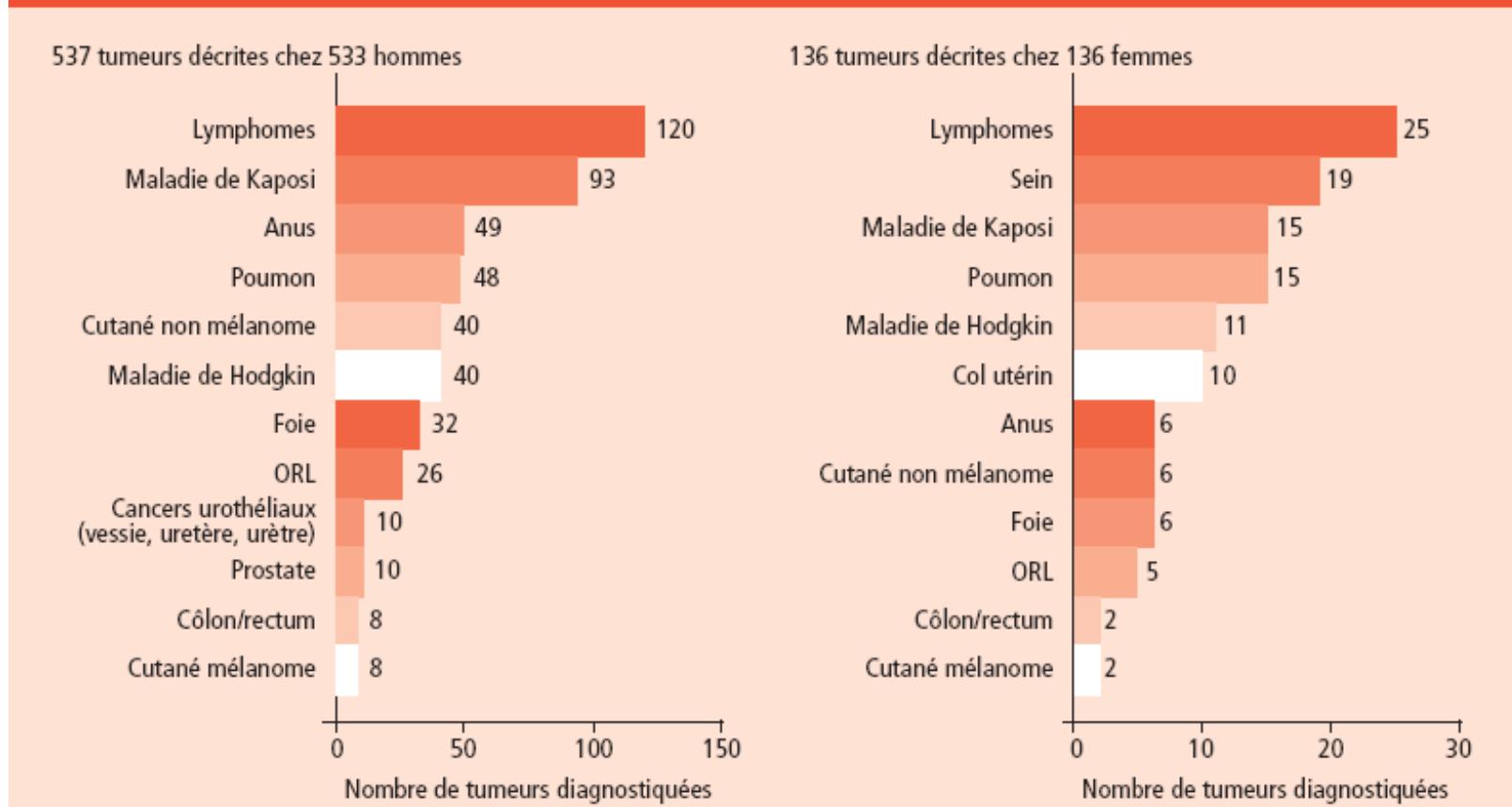


**FIGURE 1.** Underlying cause of death in HIV-infected adults: Overall distribution in 2000 (n = 964) and 2005 (n = 1042), and most recent CD4 cell count by cause; Mortalité 2000 and 2005 surveys, France.

## Cancers chez les patients infectés par le VIH en France en 2006 : l'étude OncoVIH

Emilie Lanoy (elanoy@ccde.chups.jussieu.fr)<sup>1</sup>, Jean-Philippe Spano<sup>2</sup>, Fabrice Bonnet<sup>3,4</sup>, François Boué<sup>5</sup>, Jacques Cadranel<sup>6</sup>, Guislaine Carcelain<sup>7</sup>, Louis-Jean Couderc<sup>8</sup>, Pierre Frange<sup>9</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>10</sup>, Éric Oksenhendler<sup>11</sup>, Isabelle Poizot-Martin<sup>12</sup>, Caroline Semaille<sup>13</sup>, Henri Agut<sup>14</sup>, Christine Katlama<sup>1,15</sup>, Dominique Costagliola<sup>1,15</sup> et le groupe d'études OncoVIH<sup>16</sup>

**Figure 1 Répartition selon le sexe des tumeurs diagnostiquées signalées dans l'enquête OncoVIH, France, 2006 / *Figure 1 Distribution by gender of the diagnoses of malignancies reported in the ONCOVIH survey, 2006, France***



**Tumeurs chez les patients infectés par le VIH déclarés en France en 2006**

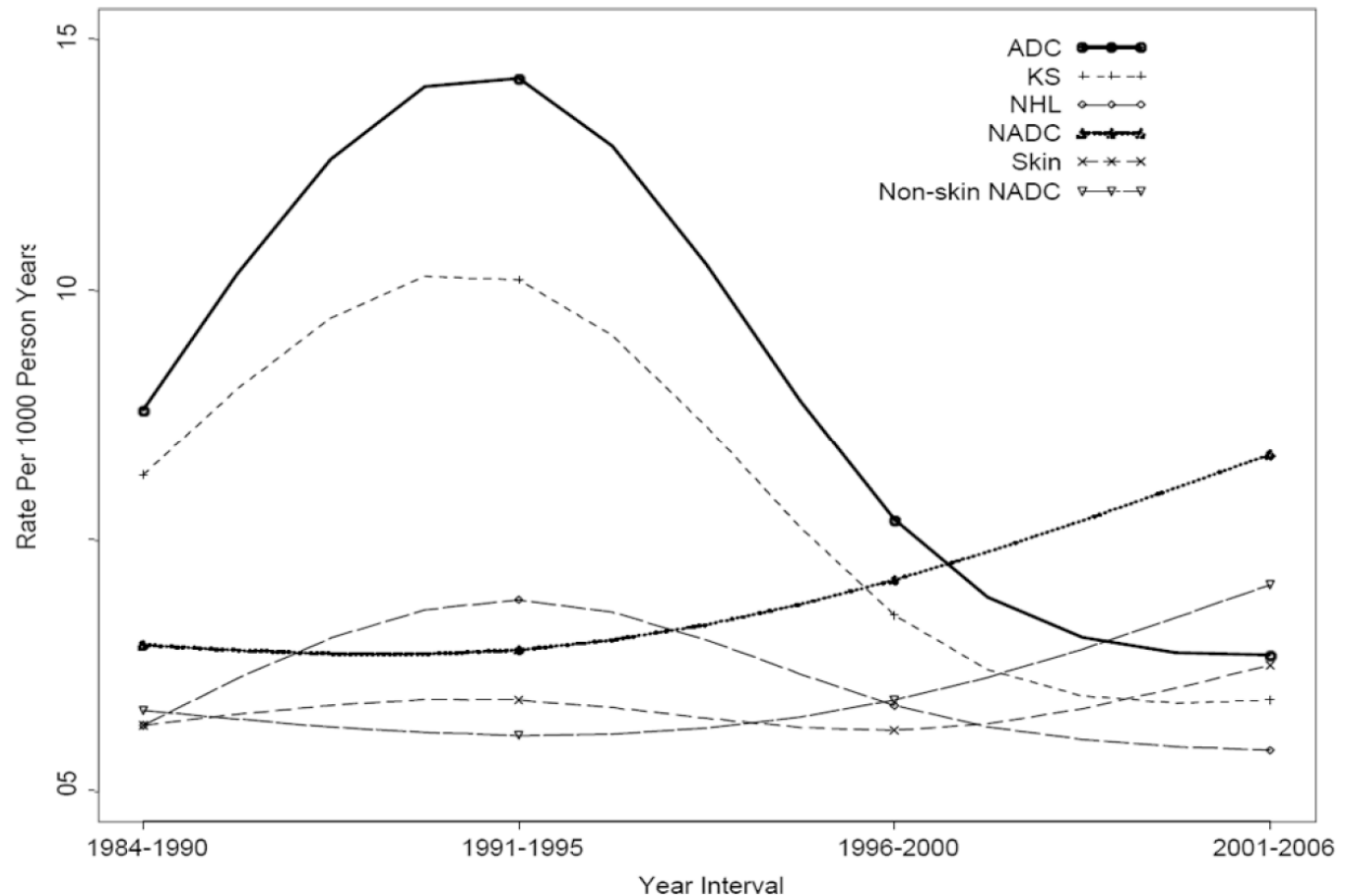
D'après E Lanoy et al. BEH 1<sup>er</sup> décembre 2008, n°45-46:443-447.

# A l'ère des antirétroviraux :

↘ des cancers classant sida

↗ des autres ??

Etude  
rétrospective  
4500 vétérans  
américains  
VIH+  
Effet du  
vieillissement  
de la  
population ??



# Comparaison à la population générale

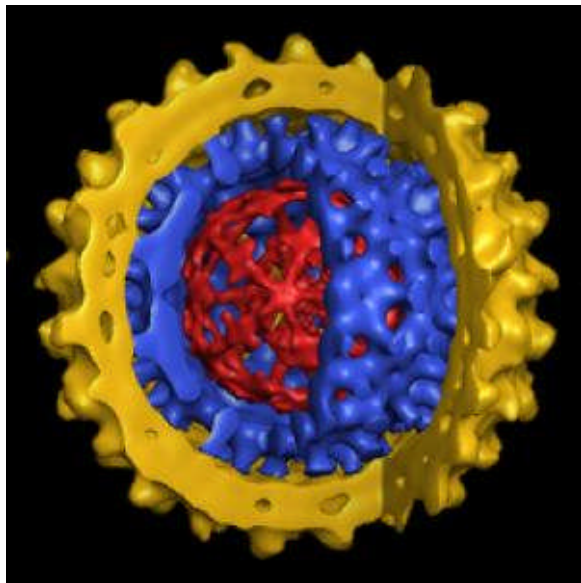
## Croisement de registres VIH et cancers

Etude	Engels <i>et al.</i> (1)		Dal Maso <i>et al.</i> (2)	Grulich <i>et al.</i> (3)	Bedimo <i>et al.</i> (4)
Nbre de patients VIH+	317 428		21 951	444 172	32 942
Pays	USA		Italie	Méta-analyse	USA
Période	1990-1995	1996-2002	1997-2004	1980 à 2002	1997-2004
<b>Ratio d'incidence standardisé (RIS) (IC 95%) des différents cancers selon les études</b>					
Sarcome de Kaposi	22100 (21400-22700)	3640 (3330-3980)	572 (508-641)	3640 (3326-3976)	209.8 (99.6-441.8)
LMNH	53.2 (51.5-55.2)	22.6 (20.8-24.6)	93.4 (83.9-104)	76.7 (39.4-149)	8.0 (6.8-9.4)
Col de l'utérus	4.2 (2.9-5.8)	5.3 (3.6-7.6)	41.5 (28-59.3)	5.82 (2.9-11.3)	12.8 (2.9-57.3)
Broncho-pulmonaire	3.3 (2.9-3.8)	2.6 (2.1-3.1)	4.1 (2.9-5.5)	2.7 (1.9-3.8)	2.0 (1.8-2.2)
Hodgkin	8.1 (6.4-10.1)	13,6 (10,6-17,1)	20.7 (14.6-28.5)	11.0 (8.4-14.4)	4.9 (3.6-6.6)
Cancer de l'anus	20.7 (15.5-27.0)	19.6 (14.2-26.4)	44.0 (21.8-78.9)	28.7 (21.6-38.3)	14.9 (10.1-22.1)
Hépatocarcinome	4 (2.6-5.8)	3,3 (2-5.1)	6.4 (3.7-10.5)	5.2 (3.3-8.2)	2.8 (2.2-3.5)

(1) Engels *et al.* Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *Aids* 2006,20:1645-1654 ; (2) Dal Maso *et al.* Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 2009,100:840-847 ; (3) Grulich *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007,370:59-67.; (4) Bedimo et Al. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: October 2009



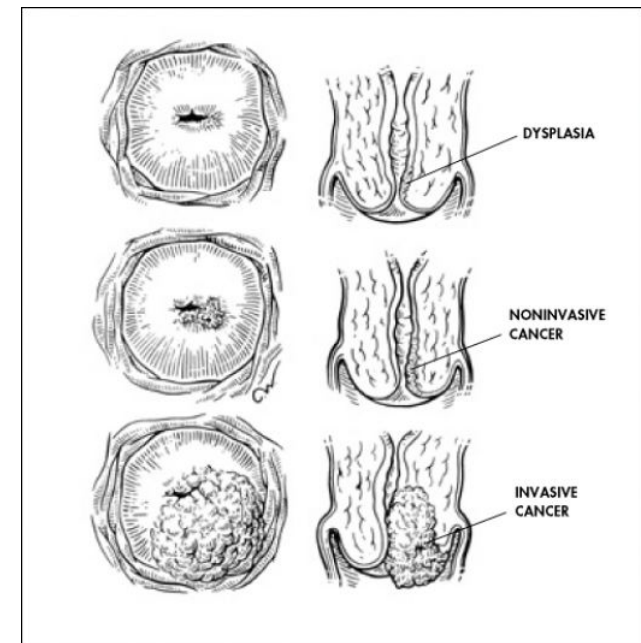
## VIH et cancer : données au Sud



HBV



HHV8



# Cancer = cause de décès chez patients VIH+ sous ARV en Afrique

- Principales causes de décès :
  - tuberculose
  - cryptococcose
  - sepsis aigu
- **Kaposi** = 14% des décès au cours de la 1<sup>ère</sup> année d'ARV dans une revue de la littérature de 2008 (1)
- Zambie : 99 décès au cours des trois 1<sup>ères</sup> années de CART : 7 **Kaposi**, 2 K du col utérin, 1 lymphome (2)
- Initiative sénégalaise (7 ans de suivi médian) : 2 décès par **Kaposi**/93 (3)

# Moins de sur-risque lié au VIH ?

- The Uganda AIDS-Cancer Registry March Study : région de Kampala = seule étude de croisement de registres en Afrique ; faible nombre de cas (12607 patients VIH+, population totale : 1 million)

Cancer	Nb de cas chez VIH+	RIS (IC95%)
Sarcome de Kaposi	212	5,7 (4,6-6,8)
LMNH	8	3,6 (1,2-8,4)
Col de l'utérus	51	2,7 (1,8-4,0)
Hodgkin	3	5,7 (1,2-17)
Conjonctive	14	4,0 (1,5-8,7)
Rein	3	16 (1,8-5,8)
Utérus	6	5,5 (1,5-14)

- Les décès par autres manifestations liées au VIH expliquent probablement en grande partie ce moindre sur-risque
- **Carcinome épidermoïde de la conjonctive** : rare, ↗ par exposition solaire mais lié très fortement au VIH, au Sud comme au Nord (rôle probable de l'HPV)



# Soweto : données semblables

- Etude cas-témoin au sein de la population noire de Johannesburg et Soweto, 1995-2004
- Estimation du risque d'être VIH+ lorsqu'on est atteint de certains types de cancer par comparaison à des sujets atteints d'autres types de cancer ou de maladies cardio-vasculaires (= groupe témoin ; VIH+ : 10%)

Cancer	N	% VIH+	OR ajusté* (IC95%)
Sarcome de Kaposi	333	89	47,1 (31,9-69,8)
LMNH	223	44	5,9 (4,3-8,1)
Col de l'utérus	1586	15	1,6 (1,3-2,0)
Hodgkin	154	20	1,6 (1,0-2,7)
Ano-génitaux autres	157	22	2,2 (1,4-3,3)
Peau (spino-cellulaire)	70	21	2,6 (1,4-4,9)

\* sexe, âge, année du diagnostic, niveau d'éducation, nb de partenaires sexuels



# Prévention et dépistage

# L'immunodépression est la principale explication du sur-risque

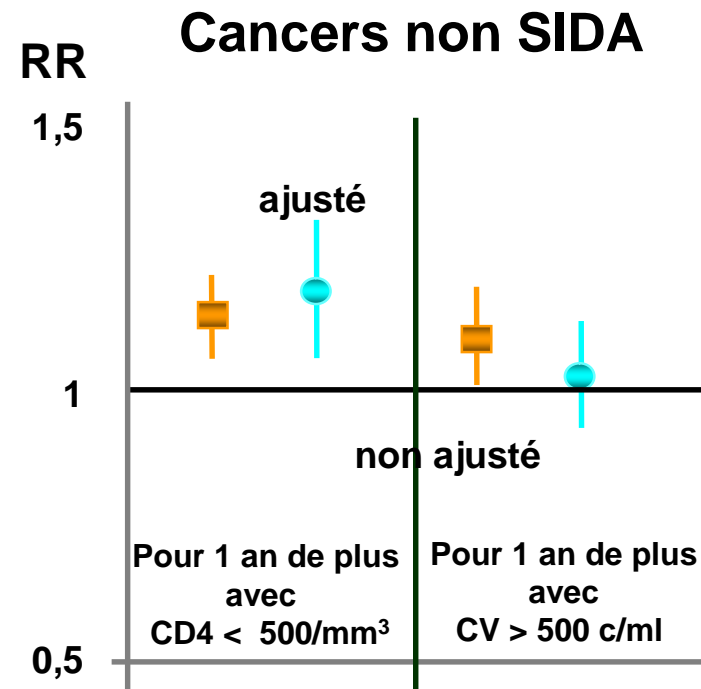
Cohorte ANRS CO4 (FHDH) : 52 278 pts  
suivis en médiane 5 ans entre 1998 et 2006

	<b>Kaposi</b>	<b>LMNH</b>	<b>Hodgkin</b>	<b>Poumon</b>	<b>Foie (CHC)</b>
N	565	511	149	207	119
Niveau de CD4 associé à un sur-risque	500	350	350	500	350
Augmentation du risque avec la diminution des CD4	+++	++	+	+	-
Autres FDR	MSM CV*	MSM CV*	Hommes	Hommes Europe	VHB,VHC

\* ARN VIH plasmatique non contrôlé

# La durée du déficit immunitaire est probablement déterminante

- Cohorte ANRS CO3 Aquitaine  
4 194 patients, 251 cancers observés  
dont 142 cancers non classants SIDA
- Analyse multivariée (Cox) prenant en compte âge, sexe, durée CV > 500 c/ml ou > 10 000 c/ml, durée CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou < 500/mm<sup>3</sup>, durée ARV
- Résultats similaires pour cancers classant avec un seuil de CD4 à 200/mm<sup>3</sup> et un effet de la charge virale non contrôlée



# Portage d'HPV oncogène et dysplasies cervicales en Afrique

- 4419 femmes examinées à Dakar (1) dont 433 (10,5%) VIH+
  - fréquence plus élevée de portage d'HPV oncogène, de dysplasies cervicales et de carcinomes in situ en cas d'infection par le VIH
  - dysplasies associées à CD4 bas et ARN VIH plasmatique élevé

	VIH neg	VIH-1	VIH-2	VIH-1+2
N	3686	335	69	29
HPV oncogène	15%	54%	41%	61%
Dysplasie haut grade	1,4%	4,5%	10,5%	13,8%
Cancer invasif	10 (0,3%)	6 (1,9%)	3 (4,5%)	2 (6,9%)

- Résultats similaires mais prévalences plus élevées au Nigéria (2), en Afrique du Sud (3) et en Zambie (4)

(1) Hawes SE, et al. *J Infect Dis* 2003; 188: 555-63, (2) Agaba P. et al., *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107: 99-102

(3) Gaym A. et al. *S Afr Med J* 2007; 97:120-3, (4) Parham GP et al. *Gynecol Obstet* 2006, 103: 1017-22

# HPV et cancer du col utérin : stratégies de dépistage (1)

- **K du col utérin : le plus fréquent des cancers viro-induits**  
Sud >> Nord : 20% des décès par K du col surviennent en Afrique subsaharienne
  - Le **dépistage** permet de détecter et de traiter des lésions pré-cancéreuses et les cancers au stade non invasif
  - En France, K invasifs du col utérin observés principalement chez des femmes ayant échappé au dépistage
- ⇒ **Gold-standard = frottis cervical annuel (cytologie)**
- recherche d'HPV oncogène en cas d'atypies de signification indéterminée (ASCUS)
  - colposcopie en cas de dysplasie : biopsie(s), électrorésection
  - conisation si CIN3

# HPV et cancer du col utérin : stratégies de dépistage (2)

Cette stratégie coûteuse et à haut risque de perte de vue pourrait être remplacée par une stratégie « screen and treat » :

- au cours du même examen réalisé par une infirmière : détection des lésions suspectes à l'acide acétique et cryothérapie
- si lésion inaccessible à la cryothérapie (taille et aspect, visibilité imparfaite) => avis médical pour biopsie et électrorésection

## Expérience Zambienne : 2006-2008

- 21010 femmes dépistées (VIH+ : 31% dont 69% sous ARV)
- Parmi les VIH+ : 54% dépistées +
  - 46% traitées par cryothérapie
  - 41% adressées pour avis médical
  - 715 biopsies : 235 CIN 2/3 ; 79 cancers stade 1, 36 cancers stades 2
- **Nombre de dépistages pour 1 décès par cancer évité = 32,3**

# Les ARV pourraient prévenir le cancer du col utérin

- Au Nord, le cancer du col utérin n'augmente pas depuis l'ère des CART malgré le vieillissement de la population et donc la prolongation de l'exposition aux HPV oncogènes
- Women's Interagency HIV Study :
  - cohorte féminine
  - 2800 VIH+, 973 VIH-
  - suivies dans les inner cities des USA depuis 1995
- Chez les femmes traitées par CART et observantes :
  - ↘ prévalence (- 40%) et incidence (- 50%) du portage génital d'HPV oncogène
  - ↘ prévalence (- 60%) et incidence (- 40%) et **doublément** de la fréquence d'élimination des dysplasies intra-épithéliales

# Carcinome hépato-cellulaire et co-infection VHB/VHC

- L'infection par le VIH accélère l'évolution :
  - vers la cirrhose en cas d'hépatite virale chronique
  - vers le CHC en cas de cirrhose virale
- **VHB = principale cause virale de CHC au Sud**
  - le contrôle de la réplication par un antiviral permet de ralentir l'évolution vers la cirrhose et donc probablement de prévenir le CHC
  - **ténofovir** +/- lamivudine ou emtricitabine
- VHC : prévalence élevée de co-infection dans certaines régions d'Afrique = proche de celle observée au Nord (25%)
  - au Nord : 1<sup>ère</sup> cause de CHC chez les patients VIH+
  - le traitement précoce par PEG- IFN $\alpha$  + ribavirine prévient le CHC
- La triple co-infection VIH-VHB-VHC est synergique...💣\*



# Trois axes majeurs de prévention

1. Prévenir le déficit immunitaire = débuter les ARV au-dessus de 350 CD4/mm<sup>3</sup>
2. Dépister les dysplasies cervicales
3. Traiter les co-infections VHB... voire VHC

Traitement

# Les ARV sont le principal traitement du Kaposi

- Cohortes au Nord :
  - 70-80% des patients voient leurs lésions de SK régresser sous CART seule
  - les IP auraient un effet plus favorable que les INNTI
  - associés à évolution non favorable sous ARV : stade T1, CD4 < 200/mm<sup>3</sup> (1)
- Essai randomisé ouvert KAART (Kwazulu-Natal) :  
89% stade T1 ; 58% CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ; 34% TB

	Triomune®	Triomune® + ABV	p
N	59	53	
Réponse partielle ou complète SK	39%	66%	0,005
Survie	74%	76%	NS

Amélioration de la qualité de vie dans les deux groupes, un peu meilleure dans le bras chimiothérapie mais différence non significative

# LMNH : la chimiothérapie est possible au Sud

- **ARV essentiels au traitement des LMNH :**
  - ↳ du risque myélotoxique de la chimiothérapie, ↗ survie mais ils ne suffisent pas à guérir le LMNH (1)
- **Chimiothérapie IV difficile d'accès mais faisable :**

expérience de l'Hôpital Universitaire de Nairobi :

  - 207 LMNH (VIH+ : 33% ; Burkitt : 13%)
  - CHOP ou COP : 146 (70%), moins de la moitié ont eu 6 cures ⇒ rémission complète : 56%
  - survie non évaluable car seulement 15% des patients ont un suivi > 36 mois
- **Des protocoles de chimiothérapie orale sont en cours d'évaluation (3) :**
  - lomustine 50 mg/m<sup>2</sup>, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 50 mg/m<sup>2</sup>, J1=>J3, J22=>J26, toutes les 6 semaines
  - 49 pts (Kenya, Ouganda) ; ARV : 37%
  - mortalité due au traitement : 6%
  - réponse : 78%
  - médiane de survie : 13 mois ; survie à 5 ans : 33%

(1) Otieno MW, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 718-32, (2) Othieno-Abinya NA, et al. *East Afr Med J* 2004; 81: 450-8

(3) Otieno MW, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3380-8

# Attention aux interactions entre chimiothérapie et ARV

- Les traitements ARV avec IP ou AZT majorent le **risque myélotoxique** et la **mortalité par toxicité** dans la chimiothérapie du cancer du poumon (Makinson et al., JN1 2010)
- AZT : myélotoxicité cumulée
- IP ↗ concentrations :
  - alcaloïdes de la pervenche (vincristine du CHOP et de l'ABV)
  - taxanes +++ (2<sup>ème</sup> ligne dans le Kaposi)
- INNTI ↗ concentrations :
  - cyclophosphamide (CHOP)

# Perspectives



- **Implémentation des ARV = principale solution applicable immédiatement pour lutter contre les cancers associés au VIH**
- **La généralisation du dépistage des cancers du col utérin est urgente et sera utile aussi pour les femmes séronégatives**
- Surveillance nécessaire des cancers « émergents » sous ARV (cf. expérience du Nord)
- Chimiothérapie des lymphomes : de nombreuses pistes restent à explorer