

Environ 700 personnes décèdent des complications liées au VIH chaque année en France. Un tiers de ces complications sont des cancers, ce qui en fait la première cause de mortalité. Si 40 % de ces cancers sont associés à une immunodépression sévère, plus de la moitié concernent des personnes ayant des niveaux de T4 parfois supérieur à 350/mm³. Les cancers constituent désormais LA préoccupation majeure qui doit faire l'objet de toutes les vigilances lors du suivi d'une personne séropositive, quelque soit son niveau de T4. De quels cancers s'agit-il ? Pourquoi y a-t-il un risque élevé chez les personnes séropositives ? Quels suivis proposer ? Comment limiter les risques ?

LES CANCERS : première cause de mortalité liée au VIH en France...

Quels sont les cancers fréquemment rapportés chez les personnes séropositives ?

Il s'agit essentiellement de certains cancers du sang (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, voir *Remaides* n° 61, septembre 2006 : "Lymphomes : un cancer à surveiller"), de la maladie de Kaposi, des cancers du foie (pour les personnes co-infectées par le virus de l'hépatite B ou C, voir *Remaides* n° 73, hiver 2009 et 72, été 2009), des cancers du col de l'utérus, de l'anus, du sein, du poumon, de la gorge et certains cancers de la peau. Non seulement la fréquence de ces cancers est augmentée, mais la mortalité liée à ces cancers est également plus forte, comparées à une population non infectée par le VIH...

Que signifient les termes de cancers "classant" et "non classant" sida ?

Certains cancers sont plus particulièrement observés chez les personnes dont le système immunitaire est très affaibli. Ce sont les cancers dits "classant sida" (Syndrome d'Immuno-Dépression Acquise). En revanche, d'autres peuvent survenir même à des niveaux de T4 supérieurs à 350/mm³. Il s'agit alors de cancers "non classant sida". Cette classification, que l'on retrouve dans tous les exposés d'experts, est au fond assez arbitraire et peu informative.

Les deux éléments clefs sont les suivants :

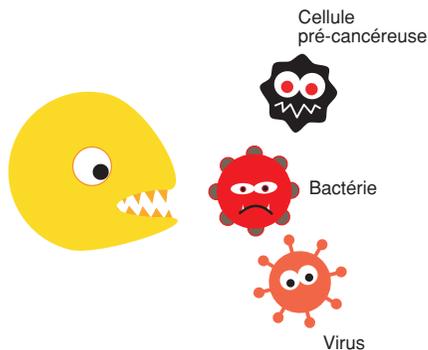
- 1 : Qu'ils soient dits "classant" ou "non classant", tous ces cancers ont un lien avec le VIH, puisqu'ils sont plus fréquents que chez les personnes séronégatives ;
- 2 : Plus le nombre de T4 est descendu bas durant l'infection (ce chiffre "le plus bas" est appelé "nadir") et plus il s'est maintenu bas longtemps, plus le risque de développer un cancer est élevé, qu'il soit dit "classant" ou non...

Ces deux éléments plaident en faveur d'un traitement précoce du VIH, dès le passage sous le seuil de 500 CD4/mm³.

Schéma 1 Rappel sur notre système de défense contre les microbes (= système immunitaire)

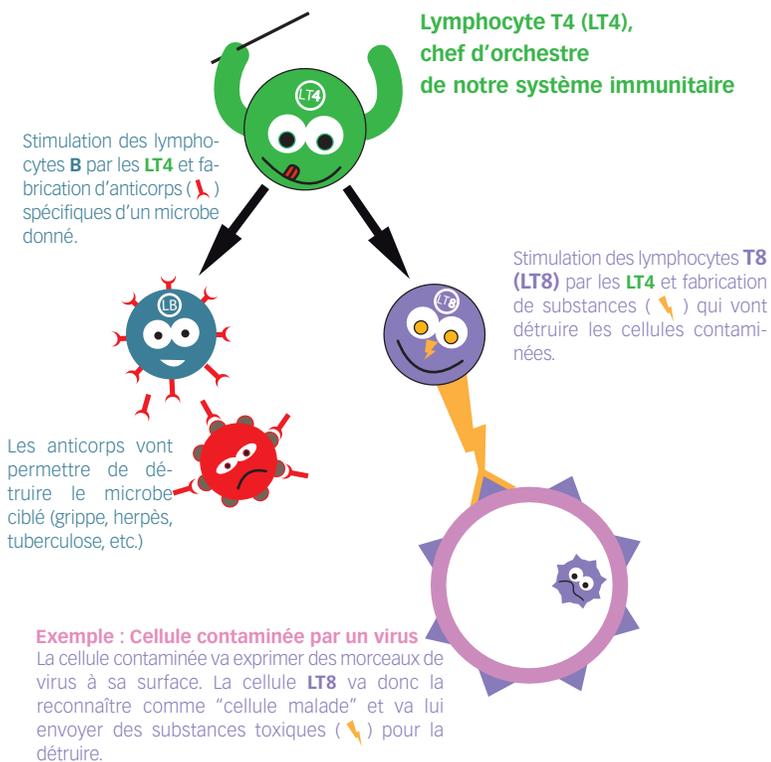
Immunité générale non spécifique :

Des cellules gloutonnes mangent tout ce qui est "anormal" : microbes, cellules pré-cancéreuses, etc. Cette immunité est immédiate, instantanée et fonctionne dès qu'un "intrus" est repéré.



Immunité spécifiquement dirigée contre chaque microbe une fois identifié par notre système de défense :

Cette immunité nécessite quelques semaines pour se mettre en route et réagir spécifiquement contre un nouveau microbe rencontré.



Cancers : des risques plus élevés que pour les personnes séronégatives

Lymphome hodgkinien ou non hodgkinien : Risque multiplié par 30.

Cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin : Risque multiplié par plus de 20.

Cancer de l'anus : Risque multiplié par 40 à 100.

Cancer du foie (co-infection VIH/VHC) : Risque multiplié par 7.

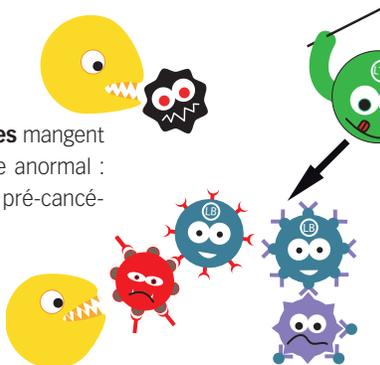
Cancer du poumon : Risque multiplié par 3, y compris si l'on tient compte du fait que 1 personne séropositive sur 2 fume (contre 1 sur 3 dans la population générale).

Cancer de la peau : Risque multiplié par 2.

Schéma 2

"Il était une fois notre système immunitaire... quand tout va bien"

Les **cellules gloutonnes** mangent tout ce qui leur semble anormal : microbes et cellules pré-cancéreuses.



Les **LB**, stimulés par le **LT4**, fabriquent des anticorps spécifiques de chaque microbe :

⚔ contre 🦠 ou bien 🧪 contre 🦠

Les **LT8**, stimulés par les **LT4** fabriquent des substances spécifiques de chaque cellule contaminée :

⚡ contre 🦠 ou bien ⚡ contre 🦠

Cellule de notre corps contaminée par une bactérie. 🦠

Cellule de notre corps contaminée par un virus. 🦠

À quoi sont liés ces cancers ? Les causes sont multiples. Parmi elles :

La répercussion directe d'une mauvaise immunité :

Tous les êtres vivants fabriquent régulièrement des cellules pré-cancéreuses. Certains éléments extérieurs (les UV du soleil, l'amiante, une mauvaise alimentation due à la précarité, etc.) ou des caractéristiques génétiques (hérédité, etc.) peuvent augmenter le risque de développer un cancer ; mais la production ponctuelle de cellules pré-cancéreuses est un phénomène naturel. Heureusement, ces cellules sont reconnues comme "anormales" par notre système immunitaire et sont détruites, un peu comme le sont les microbes qui, eux aussi, sont reconnus comme des "intrus" en cas d'infection (voir schéma 2). Si le système de défense est affaibli, non seulement il va laisser se multiplier des infections, mais également des cellules pré-cancéreuses (voir schéma 3). L'ensemble de ces maladies constituent ce qu'on appelle les "maladies opportunistes".

La mauvaise réponse de notre système de défense peut être liée à la destruction massive des lymphocytes T4 par le VIH, mais aussi à d'autres phénomènes comme l'état d'hyper activité immunitaire permanente (inflammation, exacerbation des réponses immunes, etc.) observée lors de l'infection par le VIH. En effet, la persistance du VIH dans l'organisme (même s'il est en très faible quantité

grâce à un traitement anti-VIH efficace), le passage régulier de microbes à travers notre intestin (abîmé dès les premiers jours de l'infection par le VIH) et la réactivation de certains virus comme le CMV ou l'EBV, entraînent une stimulation constante du système de défense qui se retrouve hyper-excité, comme "tétanisé". Un peu comme un muscle tendu en permanence, qui ne permettrait pas d'effectuer un nouveau mouvement... (voir schéma 4). De façon générale, les T4 ne reflètent qu'une partie de notre système de défense. C'est pourquoi, même avec un nombre de T4 supérieur à 350/mm³, les personnes séropositives courent plus de risques de développer des cancers. On estime cependant qu'au-delà de 500 T4/mm³, le risque est alors du même ordre que pour une personne séronégative.

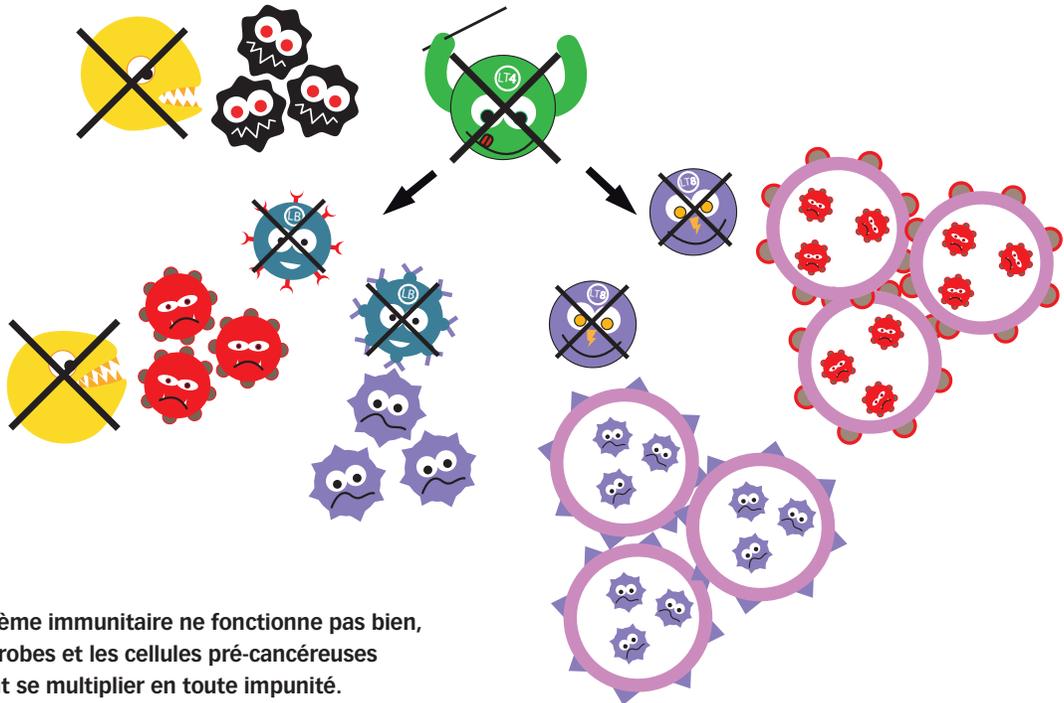
La répercussion indirecte d'une mauvaise immunité :

Pour certains cancers, l'explication est indirecte. Il s'agit des cancers dits viro-induits, c'est-à-dire intimement liés à la présence de certains virus dans l'organisme. À titre d'exemple : la présence du virus de l'hépatite B (VHB) peut provoquer des cancers du foie, la présence du virus de l'herpès-8 est lié à la survenue de la maladie de Kaposi, celle du virus d'Epstein-Barr (EBV) explique certains lymphomes (cancers du sang) et celle de certains papillomavirus (HPV) explique les cancers du col de l'utérus, de l'anus, de la vulve... Enfin, le VIH lui-même déclenche le relargage de molécules pro-oxydantes qui abiment l'ADN de nos cellules : elles se transforment alors en cellules pré-cancéreuses... Dès lors, on comprend bien que tout défaut du contrôle de ces virus par notre système de défense aura pour conséquence une augmentation du risque de développer un cancer.

Autres causes :

Il existe probablement d'autres éléments pouvant expliquer, au moins en partie, la fréquence de certains cancers chez les personnes infectées par le VIH. Par exemple, un possible effet négatif de certains médicaments pris au long court (rien n'a été rapporté pour le moment, mais restons vigilant...), ou bien tout simplement le fait que les personnes séropositives fument souvent plus que la population générale...

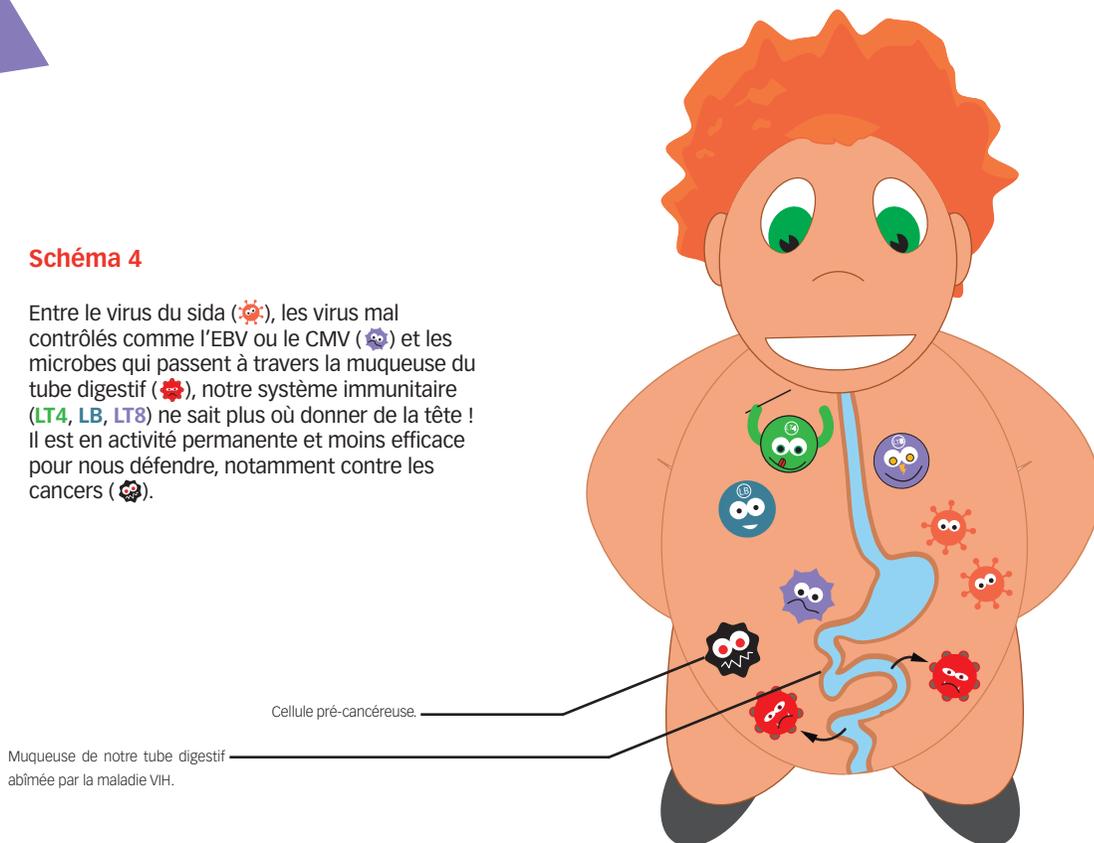
Schéma 3 "Il était une fois notre système immunitaire... en cas d'immunodépression"



Le système immunitaire ne fonctionne pas bien, les microbes et les cellules pré-cancéreuses peuvent se multiplier en toute impunité.

Schéma 4

Entre le virus du sida (🦠), les virus mal contrôlés comme l'EBV ou le CMV (🦠) et les microbes qui passent à travers la muqueuse du tube digestif (🦠), notre système immunitaire (LT4, LB, LT8) ne sait plus où donner de la tête ! Il est en activité permanente et moins efficace pour nous défendre, notamment contre les cancers (🦠).



Quels dépistages et quels suivis ?

Ce point fait encore l'objet de nombreux débats parmi les experts. Les réponses à apporter seront très variables selon les cancers considérés. Voici ce que l'on peut dire concernant les cancers les plus fréquemment observés chez les personnes vivant avec le VIH. Ces éléments valent d'autant plus que l'on est immunodéprimé (taux de CD4 inférieur à 500/mm³ et plus encore, lorsqu'il est inférieur à 200 CD4/mm³).

Les lymphomes : Aucun suivi ou dépistage en routine. En revanche, il faut y penser systématiquement lors d'une dégradation de l'état général avec un amaigrissement, de gros ganglions, des sueurs nocturnes et une fièvre qui se prolonge dans le temps (un peu comme pour une tuberculose...);

Les cancers du col de l'utérus ou de l'anus : Une consultation annuelle chez le gynécologue (également recommandée pour dépister le cancer du sein et réaliser un frottis) et chez le proctologue (surtout pour les homosexuels), est vivement recommandée. Elle sera l'occasion de rechercher d'éventuels condylomes (verrues génitales), lésions pré-cancéreuses et de dépister la présence de papillomavirus. Il existe un vaccin anti-papillomavirus pour les jeunes filles.

Le cancer du foie : Il doit être systématiquement recherché, notamment par une échographie tous les quatre à six mois, chez les personnes co-infectées par l'hépatite B (VHB) ou l'hépatite C (VHC) et ayant développé une cirrhose. Attention, dans le cadre du VHB (un virus qui provoque des cancers), des tumeurs peuvent survenir avant même la phase de cirrhose... (voir *Remaides* n°73, hiver 2009) et, dans le cas du VHC, même après une guérison.

Le cancer du poumon : Il n'y a pas d'examen à recommander en dépistage régulier, mais en cas de doute il faut consulter un pneumologue. Une recherche de tumeur par radiographie ou scanner doit être immédiatement entreprise en cas de suspicion (toux, gêne respiratoire, crachats parfois avec du sang...). A fortiori pour les personnes séropositives qui fument... ! ;

Le cancer de la peau : Comme pour tous, séropositif ou non, une visite tous les deux ou trois ans chez un dermatologue peut être proposée. Surtout pour les grands consommateurs de soleil ! Chaque année, les dermatologues proposent une journée de dépistage gratuit : profitez-en !

Prise en charge des cancers : une situation complexe...

Outre les risques de mortalité liés au cancer, le fait d'avoir une tumeur complique notablement l'infection par le VIH. D'abord parce que certains médicaments antirétroviraux peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies. Il s'agit notamment des inhibiteurs de protéase (Prezista, Kaletra, Reyataz, etc.) et des non nucléosides (Sustiva, Viramune, Atripla et Intelence). Tous ces médicaments étant métabolisés (transformés) par le foie, les risques d'un dosage trop fort ou trop faible sont très importants (voir *Remaides* n° 65, septembre 2007, pages 17 et 18) et il faudra être vigilant (dosages sanguins avec adaptation des posologies si besoin est). De plus, la plupart des chimiothérapies sont toxiques pour la moelle osseuse, qui est à l'origine de nos cellules immunitaires... Autrement dit, non seulement le VIH détruit les T4, mais la moelle osseuse peut également être abîmée par la chimiothérapie. On se retrouve dans des situations de traitement complexes où les personnes ne parviennent plus à voir remonter leurs T4 malgré un traitement anti-VIH parfaitement efficace. Tous ces éléments plaident à la fois pour une prise en charge par médicament antirétroviraux précoce, dès 500 CD4/mm³, et pour un dépistage aussi régulier que possible des éventuels cancers liés au VIH.

Peut-on limiter les risques de développer ces cancers ?

Oui, très certainement... Ces cancers sont certes plus fréquents que chez les personnes séronégatives, mais certains facteurs de risques demeurent les mêmes. Et les conseils donnés en général sont encore plus valables lorsque l'on est séropositif. Voici quelques exemples :

- Limiter (voire arrêter... !) la consommation de tabac (cancer broncho-pulmonaire, cancer du col de l'utérus et cancer anal) ;
- Eviter toute prise d'alcool (cancer du foie, surtout lors d'hépatites virales, cancer du sein et du colon) ;
- Avoir une activité physique régulière (permet de réduire les risques de cancer du sein et du colon) ;
- Manger au moins cinq fruits/légumes frais par jour (ils ont un effet protecteur sur la plupart des cancers dont le cancer du sein et celui du poumon) ;
- Manger des fibres (pour réduire le risque de cancer du colon) ;
- User du soleil sans en abuser, surtout entre 11h et 16h, quand le soleil tape le plus fort... (cancer de la peau) ;
- Se faire prescrire un dosage sanguin de la vitamine D et une supplémentation en cas d'insuffisance (réduit les risques de cancers du sein et du colon) : plus des trois quarts des personnes séropositives manquent de vitamine D... ! ;
- S'assurer d'un apport quotidien correct en vitamines et anti-oxydants. En général, une alimentation équilibrée suffit (voir les conseils nutrition de la rubrique Equilibre dans les différents numéros de *Remaides* et notamment le dossier Soja en page 25 de ce numéro).

Pour conclure

L'infection par le VIH est aujourd'hui bien contrôlée chez la plupart des personnes sous traitement. L'efficacité des traitements anti-VIH assure une maîtrise durable de la répllication du virus. Désormais, deux éléments constituent des sujets de vigilance chez les experts : la toxicité à long terme de ces traitements qui vont être pris sur de nombreuses années (plusieurs décennies...) et la prise en charge des cancers liés au VIH, première cause de mortalité en France, qui concerne potentiellement toutes les personnes séropositives, même avec une charge virale indétectable et un taux de T4 supérieur à 350/mm³.

Dossier réalisé par Fabien Sordet

Remerciements : Dr I. Pellegrin, Immunologie, CHU Bordeaux

Illustrations : Vincent Cammas