

VIH-TUMEURS

L'immunodépression du sida expose-t-elle au cancer ?

Jacques Cadranel

Service de pneumologie et de réanimation respiratoire, Hôpital Tenon (Paris)

Marie-Ange Massiani

Service de pneumologie, Hôpital Tenon (Paris)

**Association of
cancer with
AIDS-related
immunosuppression
in adults**

Frisch M., Biggar
R.J., Engels E.A.,
Goerdert J.J. for the
AIDS-Cancer Match
Registry Study
Group
JAMA, 2001, 285,
1736-1745

Une étude parue dans le JAMA permet de distinguer les cancers pour lesquels il existerait un excès de risque chez les patients atteints de sida. Sans pouvoir conclure de façon formelle à un lien de causalité avec l'immunodépression, elle souligne une survenue anormalement fréquente de la maladie de Hodgkin et, à un moindre degré, du cancer de la lèvre et du séminome testiculaire.

Trois pathologies tumorales définissent le diagnostic de sida. Il s'agit du lymphome malin non hodgkinien, du sarcome de Kaposi et du cancer invasif du col. Pour certaines tumeurs solides ne rentrant pas dans la définition du sida, une augmentation d'incidence reste discutée. En effet, un excès de risque a été décrit de façon inconstante pour le cancer anal, la maladie de Hodgkin, le séminome du testicule, le myélome multiple, les tumeurs cérébrales...

Chez 302834 patients présentant un sida diagnostiqué entre 1978

et 1996 et âgés de 15 à 69 ans, recensés sur onze Etats nord-américains, la survenue de cancers a été répertoriée par un croisement avec un registre de cancers. Tous les types de cancers ont été retenus à l'exception des cancers cutanés non mélanomateux, dont la fréquence aurait pu être surestimée par l'enregistrement à tort de sarcomes de Kaposi cutanés. Le risque relatif de chaque cancer a été calculé pour la période de 60 à 25 mois avant le diagnostic de sida (période pré-sida lointaine) pendant laquelle l'immunosuppression était peu probable, pour la période de 24 à 7 mois avant le diagnostic de sida (période pré-sida récente), pour la période de 6 mois avant à 3 mois après le diagnostic de sida (période sida) et pour la période de 4 à 27 mois après le diagnostic de sida (période post sida). L'étude n'a pas été réalisée au-delà, par crainte que des personnes décédées ou émigrées figurent encore à tort sur le registre, ce qui sous-estimerait le risque relatif de cancer.

Le calcul des cas attendus de cancer était basé sur le taux d'incidence des cancers dans la population générale, avec stratification en fonction du sexe, de la race et de l'âge. Une prise en compte de la survie de ces cancers était nécessaire pour le calcul des cas attendus par période. Trois critères ont été évalués pour attribuer à l'immunodépression un excès de risque observé de cancer : une augmentation significative du risque relatif pendant toute la période observée, pendant la période post sida et enfin tout au long des quatre périodes étudiées. La moitié des patients inscrits sur le registre de sida avaient entre 30 et 39 ans, et la plupart avaient moins de 50 ans.

On a bien retrouvé une augmentation nette du risque relatif des tumeurs définissant le sida, qui représentaient la majorité des tumeurs chez ces patients : 9,9% des hommes ont développé un sarcome de Kaposi, et le risque relatif calculé par rapport à la population générale était de 177,7 (267,2 pour les homosexuels) ; le risque relatif de développer un lymphome malin non hodgkinien était de 72,8 et était semblable chez les hommes et les femmes ; enfin, le risque relatif estimé pour les femmes ayant un sida de développer un cancer du col utérin était de 5,2.

Parmi les cancers ne définissant pas le sida, six ont semblé associés à l'immunodépression. La maladie de Hodgkin survenait 6 fois plus souvent chez les patients présentant un sida, sans relation avec les différents modes de contamination du VIH. Bien que les données histologiques ne soient pas exhaustives, il semblait exister une prédominance de formes histologiques à cellularité mixte. Par ailleurs, le risque relatif de survenue d'une maladie de Hodgkin augmentait significativement avec l'installation du déficit immunitaire. Pour le cancer bronchique, il existait un risque relatif de 4,5.

L'augmentation du risque relatif parallèlement à l'immunodépression n'était cependant retrouvée que chez les hommes et dans la race blanche. Il n'y avait pas de type

histologique prédominant. Le risque relatif de survenue d'un cancer de la lèvre était de 3,1 sur l'ensemble de la période, et on en notait une augmentation significative au cours du temps. En ce qui concerne les cancers urogénitaux, un excès de risque a été constaté pour la plupart d'entre eux (col, anus, vulve, vagin, pénis) ; une augmentation au cours de la maladie était notée pour le cancer du pénis (pour lequel le virus papilloma peut être un facteur confondant), mais ces résultats n'ont pas été confirmés par le test de robustesse.

Les tumeurs des tissus mous présentaient dans leur totalité un risque relatif de 3,3. L'interprétation de ce risque relatif est malaisée, car il est probable qu'il existe des patients présentant un sarcome de Kaposi enregistrés dans cette catégorie. On retrouvait chez les 15-29 ans une augmentation du risque de leiomyosarcome traduisant la continuité de l'excès de risque connu en pédiatrie. En dehors de ce cas particulier, aucun type de tumeur ne semblait être concerné de façon plus spécifique. Enfin, le séminome testiculaire était significativement plus fréquent chez les personnes présentant un sida (le risque relatif était de 2) et augmentait significativement avec le temps. La majorité des cas survenaient chez des homosexuels.

Pour d'autres cancers, un risque relatif significativement supérieur à 1 a été retrouvé, sans que n'en soit mise en évidence d'augmentation significative au cours du temps. C'était le cas du myélome multiple, des cancers de la cavité buccale, des glandes salivaires, du pharynx, du larynx, de l'oesophage, de l'estomac, de l'anus, du foie, des voies biliaires intra-hépatiques, du pancréas, du cœur, du médiastin, de la plèvre, de la vulve, du vagin, du rein, du mélanome ; du cancer du testicule non séminomateux, des carcinomes conjonctifs et des tumeurs du système nerveux central. Pour ces dernières, l'interprétation de cette augmentation du risque était biaisée par la présence probable, parmi ces cas, de lymphomes primitifs cérébraux. En ce qui concerne le cancer du sein, il n'a pas été noté de diminution du risque relatif chez les patients présentant un sida, mais on a retrouvé une diminution significative de ce risque relatif au cours de l'installation de l'immunosuppression. On note simplement une augmentation du risque relatif pour les rares cas survenant chez des hommes.

Cette étude, réactualisant des résultats antérieurement publiés¹, a l'intérêt de reposer sur une population assez large (plus de 300000 cas de sida) pour pouvoir étudier avec suffisamment de puissance la survenue de près de 60 types de cancer en fonction de l'âge, du sexe, de la race et du mode de contamination pour le VIH. De plus, elle s'intéresse à la relation qui existe entre l'incidence de ces cancers et l'immunodépression des patients dans la période précédant l'introduction des trithérapies antirétrovirales. Le lien de causalité entre l'immunodépression et

une augmentation d'incidence d'un cancer ne peut être conclue formellement, malgré les critères définis par les auteurs. En effet, l'augmentation de fréquence de certaines tumeurs est plus volontiers attribuable à des modifications de mode de vie qu'à l'immunodépression elle-même.

Parmi les tumeurs retenues par cette étude, la maladie de Hodgkin mérite un intérêt particulier. Elle se distingue des autres tumeurs par l'intensité de sa relation avec l'immunodépression. C'est en effet le risque relatif observé le plus important parmi les tumeurs ne définissant pas le sida. Ceci confirme les résultats d'études menées précédemment mais sur de plus petits effectifs^{2,3}. Selon les auteurs, la maladie de Hodgkin devrait rentrer dans la définition du sida au même titre que le lymphome malin non hodgkinien, le sarcome de Kaposi et le cancer du col utérin.

Pour d'autres tumeurs, il existe un facteur confondant à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats : c'est le cas du cancer de la lèvre et du cancer bronchique. En ce qui concerne le cancer de la lèvre, son association avec l'immunodépression semble nette, qu'il y ait ou non infection par le VIH, même si le tabagisme et le papillomavirus peuvent intervenir comme facteurs confondants. L'interprétation de l'excès de risque constaté, concernant le cancer bronchique, est plus délicate. En effet, le tabagisme intervient comme facteur confondant majeur ; chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe, l'incidence du cancer bronchique n'est généralement pas élevée sauf après une transplantation cardiaque⁴, qui concerne des patients pour la plupart tabagiques. Par ailleurs, les séries décrites de cancers bronchiques chez des patients infectés par le VIH ne semblent pas témoigner d'une atteinte préférentielle des sujets au stade sida. Il est donc difficile de conclure à une causalité entre l'immunodépression et la survenue du cancer bronchique. D'autre part, du fait de la courte espérance de vie des patients présentant un cancer bronchique, il est possible que des patients atteints de ce cancer soient décédés avant la déclaration de leur sida, et que, par conséquent, le nombre observé de cancers bronchiques en période pré-sida soit sous-estimé. Il en résulterait alors une augmentation artificielle du risque relatif au cours de l'installation de l'immunodépression. Ce biais s'accentuerait si, comme cela a été décrit⁵, le cancer bronchique est plus évolutif chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. Enfin, il est regrettable que le schéma de cette étude ne permette pas un suivi plus long. Contrairement au cas des tumeurs à temps de doublement rapide telles que le cancer testiculaire ou les lymphomes, on s'attendrait à ce que le diagnostic de cancer bronchique survienne au delà des deux années suivant le diagnostic de sida.

Les résultats de cette étude démontrent également un relation

entre l'immunosuppression et le séminome testiculaire. Dans ce cas, une causalité est difficile à expliquer, mais on ne connaît pas de facteur confondant qui pourrait expliquer ces résultats. Les auteurs ne retrouvent pas de diminution du risque relatif global pour le cancer du sein, alors que l'hypothèse d'une protection de ce cancer par l'immunodépression a pu être avancée après transplantation d'organe⁶. On note cependant une diminution significative du risque relatif de cancer du sein parallèlement à l'installation de l'immunodépression.

Après l'introduction des trithérapies antirétrovirales permettant d'obtenir un meilleur contrôle immunologique, l'impact de l'infection VIH elle-même plutôt que de l'immunodépression mérite certainement un intérêt particulier. L'amélioration de la survie des patients révélera peut-être une augmentation d'incidence de certains cancers à long temps de doublement. Cet impact devrait donc être apprécié par des études observant à beaucoup plus long terme la survenue de cancers.

1 - Goedert TR, Cote P, Virgo SM et al.

" Spectrum of AIDS-associated malignant disorders "

Lancet, 1998, 351, 1833-9

2 - Reynolds P, Saunders LD, Layefsky ME, Lemp GF

" The spectrum of AIDS-associated malignancies in San Francisco, 1980-1987 "

Am J Epidemiol, 1993, 137, 19-30

3 - Grulich AE, Wan X, Law MG et al.

" Risk of cancer in people with AIDS "

AIDS, 1999, 13, 839-43

4 - Goldstein DJ, Williams DL, Oz MC et al.

" De novo solid malignancies after cardiac transplantation "

Ann Thorac Surg, 1995, 60, 1783-9

5 - Tirelli U, Spina M, Sandri S, et al.

" Lung carcinoma in 36 patients with HIV infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors "

Cancer, 2000, 88, 563-9

6 - Stewart T, Tsai SC, Grayson H

" Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation "

Lancet, 1995, 346, 796-8