



Article Original

Incidence des Cancers chez les Personnes Vivant avec le VIH Suivies à Casablanca

Incidence of cancer among people living with HIV at Casablanca

G Dabo¹, M Sodqi¹, L Marih¹, A Oulad Lahsen¹, A Chakib¹, K Marhoum El Filali¹.

⁽¹⁾Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU IBN ROCHD

Auteur correspondant

Garan Dabo

E-mail : garandabo@yahoo.fr

Tel : +22373938843

Mots clés : Cancer-VIH/SIDA-Casablanca

RÉSUMÉ

Objectif. Décrire les aspects épidémiologiques des cancers chez les personnes vivant avec le VIH à Casablanca. **Patients et méthodes.** Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 13 ans dans le service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Ont été inclus tous les patients infectés par le VIH et présentant un cancer documenté histologiquement. Les données ont été colligées à partir du Nadis. L'analyse des données a été faite sur le logiciel épi info. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée significative. **Résultats.** Nous avons inclus 139 patients qui présentaient des pathologies cancéreuses soit un taux d'incidence de 3,7 patients pour 1000 patients année. L'âge moyen était de 37ans. Le sexe ratio était de 1,72 (88H/51F). Les cancers classant sida ont représenté 84% (117 cas) contre 16 % (22 cas) de cancers non classant sida. Le sarcome de Kaposi a été le plus fréquent (58,99%). Le cancer non classant sida le plus fréquent était le lymphome de Hodgkin (6,47%) (9 cas). Les Lymphomes malins non hodgkiniens et le sarcome de Kaposi étaient corrélés au sexe masculin ($p=0,002$, $p=0,0006$). Nous avons enregistré 39 décès (28%) et 34 perdus de vue (24,48%). **Conclusion.** Les pathologies cancéreuses restent fréquentes au cours du VIH avec une morbi-mortalité importante. Les cancers classant sida demeurent les plus fréquents dans notre contexte.

ABSTRACT

Objective. To describe the epidemiology of malignancies in people living with HIV at Casablanca. **Patients and methods.** It was a 13-year retrospective study in the Infectious Diseases Department of Ibn Rochd University Hospital in Casablanca. Included were all HIV-infected patients with histologically documented cancer. Data was collected from Nadis. Data analysis was done on the software epi info. A value of $p < 0.05$ was considered significant. **Results.** 139 patients had cancerous diseases, an incidence rate of 3.7 patients per 1000 patients' year. The average age was 37 years old. The sex ratio was 1.72 (88H / 51F). Cancer classifying AIDS represented 84% (117 cases) against 16% (22 cases) of non-AIDS-defining cancers. Kaposi's sarcoma was the most common with 58.99%. The most common non-classifying AIDS cancer was Hodgkin's lymphoma with 6.47% (9 cases). Non-Hodgkin's malignant lymphoma and Kaposi's sarcoma were correlated with male sex ($p = 0.002$, $p = 0.0006$). We recorded 39 deaths (28%) and 34 lost to follow-up (24.48%). **Conclusion.** Cancerous pathologies remain frequent during HIV with significant morbidity and mortality. Cancer classifying AIDS remains the most common in our context.

INTRODUCTION

L'infection par le VIH est associée à une augmentation du risque de survenue des cancers [1]. Ce risque élevé de cancérogenèse semble être lié aux coinfections par les virus oncogènes (Epstein Barr virus, Human Herpes virus 8, Papillomavirus, Hépatite B virus) et d'autres facteurs de risques (alcool, tabac...) [2,3].

Selon l'étude « Mortalité 2000 », qui recensait durant l'année 2000 les causes de décès des sujets infectés par le VIH, les affections cancéreuses représentaient 28% des 964 causes de décès recensées [3]. Cette valeur est très proche de celle précédemment révélée au sein de la cohorte Aquitaine des patients infectés par le VIH [4].

Cette étude épidémiologique va permettre de faire le point des pathologies cancéreuses chez les PVVIH suivis au service de maladies infectieuses de Casablanca et d'orienter

nos actions en termes de diagnostic précoce et de prise en charge thérapeutique.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'incidence des pathologies cancéreuses, les aspects évolutifs chez les patients infectés par le VIH suivis dans le service de maladies infectieuses et d'analyser la corrélation entre ces pathologies cancéreuses, le taux de CD4, l'âge et le sexe.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 13 ans de 1998 à 2011 menée dans le service de maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Ont été inclus tous les patients infectés par le VIH et présentant un cancer documenté histologiquement. Les données ont été colligées à partir des dossiers informatiques Nadis. Les variables étudiées ont été : l'âge, le sexe, les types de cancers, le taux

de CD4, le devenir des patients. Et l'analyse des données a été faite sur épi info.

RESULTATS

Sur 2838 patients infectés par le VIH suivis dans le service de Maladies Infectieuses, 139 présentaient des pathologies cancéreuses soit un taux d'incidence de 3,7 cas pour 1000 patients année. Le sexe ratio était de 1,72 (88H/51F).

L'âge moyen était de 37ans avec des extrêmes de 19 ans et 75 ans. La tranche d'âge de 30 à 39 ans était la plus représentée avec 51,08%. La moyenne de lymphocytes CD4 était de 190 cellules par mm³ et la moyenne de la CV était de 393 983 copies par millilitre. La majorité de nos patients soit 56,83% était au stade d'immunodépression profonde avec un Nadir de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ dont 50,39% de cancers classant Sida et 6,47% de cancers non classant Sida. A noter que 19 de nos patients soit 13,66% n'avaient pas de Nadir de CD4 dont 14 cas (10%) de cancers classant Sida et 5 cas (3,59%) de cancers non classant Sida. Les cancers classant sida étaient les plus représentés avec 84%. Il s'agissait respectivement du sarcome de Kaposi avec 58,99%, des lymphomes non-hodgkinien 20,14% et du cancer invasif du col 5,03%.

Dans notre série nous avons retrouvé 22 cas (16%) de cancers non classant sida. Les plus fréquents ont été le lymphome de Hodgkin avec 6,47% (9 cas) suivi des leucémies avec 2,15% (3 cas) et le carcinome du canal anal avec 2,15% (3 cas).

Il s'agit pour les restes de : 1 cas de carcinome du repli épiglotique, 1 cas d'hépatocarcinome associé à l'hépatite B, 1 cas d'ostéosarcome, 1 cas d'adénocarcinome prostatique, 1 cas de cancer du côlon, 1 cas de cancer ovarien et 1 cas de cancer de la vessie.

Dans notre série 68 patients (48,92%) sont en cours de suivi, 39 patients (28%) sont décédés et 34 patients (24,48%) ont été perdus de vue. Parmi les cas de décès, il s'agissait de 32 cas (28,52%) de cancers classant sida et 6 cas (4,31%) de cancers non classant SIDA.

Les cancers classant sida ont été associés à un taux bas de lymphocytes T CD4 ($p=0,001$).

Les LMNH et le sarcome de Kaposi ont été associés au sexe masculin ($p=0,002$, $p=0,0006$).

DISCUSSION

Notre étude, la toute première au Maroc, est une étude d'incidence qui a colligé 139 patients ayant développé un cancer sur 2883 diagnostiqué VIH positif de 1998 à 2011 soit un taux d'incidence de 3,7 cas pour 1000 patients année. L'étude de la cohorte Aquitaine a trouvé une prévalence de 5,98% de cancers parmi une population de 4194 personnes vivant avec le VIH [4].

Les cancers classant SIDA étaient plus fréquents avec 84% (117 cas) contre 22 cas (16%) de cancers non classant sida. A l'ère des cART, la fréquence des cancers classant sida a diminué et à l'opposé il y a une augmentation de la fréquence des cancers non classant sida. La fréquence élevée des cancers classant sida dans notre contexte est liée au diagnostic tardif de l'infection à VIH.

Les résultats descriptifs

Dans notre étude le sexe masculin à prédominé avec un sexe ratio à 1,72. La moyenne d'âge était de 37 ans avec des

extrêmes à 19 et 75 ans. La tranche d'âge de 30 à 39 ans a été la plus représentée dans notre étude avec 51,08%.

La moyenne de lymphocytes CD4 était de 190 cellules par mm³ et la moyenne de charge virale était de 393983 copies par millilitre.

Les cancers classant sida :

Le sarcome de Kaposi

Le Sarcome de Kaposi était présent chez 82 patients (58,99%) avec une prédominance masculine (53M/ 29F). La fréquence élevée du sarcome de Kaposi chez les patients infectés par le VIH a été retrouvée dans beaucoup d'autres études [5,6] ainsi que la prédominance masculine [6,7].

Cette forte prévalence de sarcome de Kaposi dans notre série s'explique par le diagnostic tardif de l'infection à VIH dans notre contexte.

Parmi les 82 patients présentant le sarcome de Kaposi, 53 (65%) avaient un taux de lymphocytes T CD4 inférieurs à 200 cellules/mm³ et 8 patients (9%) n'avaient pas de nadir de lymphocytes T CD4. Cependant 21 patients (25%) avaient un nadir de lymphocytes T CD4 supérieurs à 200 cellules/mm³ contre 7,66% dans l'étude CASCADE [8]. Nous avons enregistré 21 cas (25%) de décès contre 48% dans la série de Hengge UR et al [9]. Il s'agissait des patients, en plus du sarcome de Kaposi, qui présentaient d'autres infections opportunistes. Cette proportion de cas de décès reste sous-estimée avec le nombre de perdu de vue enregistré qui représente 22 cas soit 64% de l'ensemble des perdus de vue.

Il s'agit d'une tumeur maligne à point de départ vasculaire induite par le Human Herpes Virus 8 (HHV8). C'est une tumeur qui a un tropisme cutané, muqueux et viscérale avec une évolution variable. Avant l'avènement de la trithérapie, la maladie de Kaposi représentait la tumeur la plus fréquente touchant jusqu'à 50% des patients au stade sida principalement les homosexuels et les bisexuels [8].

Avec l'avènement de la trithérapie, l'incidence du sarcome de Kaposi a considérablement diminuée en Europe, moins d'un cas pour 1000 patients année ; et particulièrement de manière drastique en Italie, 0,12 pour 100000 patients. Il prédomine chez les patients avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 50/mm³ [10].

Les lymphomes non hodgkiniens

Ils ont représenté 20,14% (28 cas) de notre échantillon. Le sexe masculin a largement dominé avec 22M/ 6F). Six patients étaient au stade d'immunodépression profonde avec des taux de CD4 inférieurs à 200 cellules/mm³. Parmi les 28 patients, 17 (60%) avaient un âge compris entre 30 et 49 ans. Neuf cas de décès ont été enregistrés soit 6,47% de notre échantillon avec 4 cas (2,8%) de perdus de vue.

Les LMNH dans le contexte de VIH sont majoritairement induit par le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans 60% des cas [11].

Il a été démontré l'implication du virus HHV8 dans la survenue de certains types de lymphomes non Hodgkinien (lymphomes des séreuses et le lymphome plasmablastique). Les patients atteints de ces lymphomes sont le plus souvent coinfecteds par les virus EBV et HHV8 [11,12].

Dans la littérature, la survenue d'un LMNH a représenté de façon assez stable jusqu'à une période récente 4 à 5% des événements inauguraux de sida. Par ailleurs l'incidence des

lymphomes tardifs a augmenté avec l'allongement de la survie des patients. Environ 10% des patients développent un lymphome au cours de l'évolution naturelle de la maladie. Dans 50 à 60% des cas, le lymphome survient à un stade évolué de l'immunodépression (lymphocytes T CD4+ < 200/mm³) et dans 25% des cas chez des patients asymptomatiques ou présentant une polyadénopathie chronique et ayant plus de 400 lymphocytes T CD4+/mm³. Ces données ont été modifiées depuis l'introduction des thérapeutiques antirétrovirales en 1996. L'incidence globale des lymphomes est passée de 93 à 38/10000 patients-année. Cette réduction de l'incidence est beaucoup nette avec les lymphomes primitifs du cerveau et est passée de 34 à 6/10000 patients-année. Toute fois les lymphomes restent une des complications majeures de l'infection par le VIH. Et 25% d'entre eux surviennent avant que la réplication virale ne soit contrôlée grâce aux traitements antirétroviraux [13]. En période Pré-HAART le risque relatif était estimé à plus de 1000 par rapport à la population générale [14,15].

Les particularités cliniques des LMNH sont surtout liées à la fréquence élevée des atteintes viscérales et les difficultés diagnostiques potentielles du diagnostic différentiel avec certaines infections opportunistes. L'atteinte viscérale est localisée et peut toucher tous les organes. Les localisations extraganglionnaires les plus fréquentes sont l'appareil digestif dans 25% des cas et le système nerveux central dans 20% des cas sous la forme d'une ou plusieurs masses cérébrales ou d'une épidurite.

Le taux de mise en rémission complète augmente avec l'intensité du traitement et conditionne la survie à long terme [16,17].

Carcinomes invasifs du col

Dans notre série nous avons retrouvé 7 cas (5,03%) de cancers invasifs du col. Ces résultats restent sous-estimés du fait que le dépistage du cancer du col chez les patientes infectées par le VIH n'est pas pratiqué de façon systématique dans notre contexte. Cependant nos résultats dépassent de loin ceux de Horo et al [18] qui ont retrouvé dans leur série 2 cas de carcinome invasif du col sur 1656 femmes dépistées. Chaabna et al [19] ont trouvé que dans cinq localités d'Afrique du Nord et subsaharienne pays différents (Kenya ; Ouganda ; Algérie ; Tunisie Egypte) l'incidence du cancer du col dans la population générale en Afrique sub-saharienne est plus élevée de 5.6 fois que celle de l'Afrique du nord.

Les cancers non classant SIDA

Il s'agit des cancers dont la survenue est non liée directement à l'immunodépression. D'autres facteurs concourent à la survenue de ces cancers. Le rôle des virus oncogènes et des habitudes de vie a été démontré dans la survenue des cancers non classant sida. Dans notre série nous avons retrouvé 22 cas soit 16%. Les plus fréquents ont été le lymphome de Hodgkin avec 9 cas suivi des leucémies avec 3 cas et du carcinome du canal anal avec 3 cas.

Il s'agit pour les 7 cas restants de : 1 cas de carcinome du repli épiglotique, 1 cas d'hépatocarcinome associé à l'hépatite B, 1 cas d'ostéosarcome, 1 cas d'adénocarcinome prostatique, 1 cas de cancer du côlon, 1 cas de cancer ovarien et 1 cas de cancer de la vessie.

La tranche d'âge la plus touchée par ces cancers était de 30 – 39ans (12 cas sur 22). Le sexe masculin a prédominé (13M/9F). Parmi les 22 patients, 9 (41%) avaient un nadir de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules par mm³. Plusieurs études ont récemment montré que les patients infectés par le VIH ont un risque plus élevé que la population générale de développer les cancers non classant sida comme la maladie de Hodgkin, le cancer bronchique, certains cancers de la tête et du cou, les tumeurs testiculaires, les cancers cutanés, les hépatocarcinomes et le mélanome [20,21]. Ces tumeurs malignes sont plus agressives chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale avec une évolution clinique péjorative semblant dépendre du statut immunitaire des patients au moment du diagnostic [22,23].

Ces tumeurs représentent en France 10% des causes de décès chez les patients infectés par le VIH [22]. Dans notre série nous avons enregistré 6 cas de décès parmi les patients présentant un cancer non classant sida soit 15,3% de l'ensemble des décès. Cette faible fréquence dans notre série de cancers non classant est liée certainement à l'âge moyen de décès très jeune de nos patients. Une étude menée par Sodqi et al dans le service de maladies infectieuses sur les patients suivis pour infection à VIH sous traitements ARV de 1999 à 2012 a montré que l'âge moyen de décès était de 36 ans avec comme principales causes de décès les infections opportunistes (76%) dont la plus fréquente est la tuberculose (35%). L'ensemble des maladies non-classant représentait à peine 3% de tous les décès [24].

Devenir des patients :

Dans notre série, 48,92% (68 cas) sont en cours de suivi, 28% sont décédés (39 cas) et 24,48% sont perdus (34 cas). Parmi les cas de décès, 28,52% présentaient des cancers classant sida (32 cas) et 4,31% présentaient des cancers non classant sida (6 cas).

Les résultats analytiques

Dans notre série la corrélation clinico-biologique a permis de dégager un lien entre la survenue des cancers classant sida et l'immunodépression profonde (taux de lymphocytes T CD4 < 200/mm³) (p = 0,001). Et la fréquence estimée pour tous les cancers a été plus élevée chez le sexe masculin. Les LMNH et le sarcome de Kaposi ont été associés à une fréquence élevée du sexe masculin (p=0,002, p=0,0006). Ces résultats concordent avec les données de la littérature.

CONCLUSION

Dans notre contexte les infections opportunistes restent le mode découverte le plus fréquent de l'infection à VIH et les causes majeures de décès chez les PvVIH. Cela soulève la problématique de diagnostic tardif de l'infection à VIH qui constitue un facteur favorisant la survenue des cancers. La prévalence des pathologies cancéreuses chez nos PvVIH reste non moins importante. Les facteurs de risque sont multiples et variés (virus oncogènes, tabac, alcool etc.). Les cancers classant sida étaient les plus fréquents dans notre étude parmi lesquels le sarcome de Kaposi venait largement en tête. Le lymphome de Hodgkin était le plus fréquent des cancers non classant sida. Et ces cancers restent une cause importante de décès.

Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des cancers chez nos PvVIH.

RÉFÉRENCES

- Pratt R, Robison V, Navin T, Menzies H. Weekly March 21, 2008/Vol. 57/No. 11 World TB Day—March 24, 2008.
- Lowsky R, Lipton J, Fyles G, Minden M, Meharchand J, Tejpar I. Secondary malignancies after bone marrow transplantation in adults. *JCO*. 1994 janv 10;12(10):2187-92.
- Bonnet F, Morlat P, Chêne G, Mercié P, Neau D, Chossat I. Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998–1999. *HIV Medicine*. 2002;3(3):195-9.
- OMS | VIH/sida [Internet]. WHO. [Cité 2012 juill 14]. Available de : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/index.html>
- Chakib A, Hliwa W, Marih L, Himmich H. Kaposi's sarcoma during HIV infection in Morocco. *Bull Soc Pathol Exot*. 2003 mai ;96(2):86-9.
- Lebbé C. Maladie de Kaposi chez les Africains. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2006 nov ;133(11) :936-9.
- Kadjo KA, Ouattara B, Retornaz F, Niamkey EK, Soubeyrand J. Maladie de Kaposi digestive chez les patients positifs pour le VIH en Afrique. *La Presse Médicale*. 2011 janv;40(1):108-9. 70.
- Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N. Engl. J. Med*. 2000 avr 6;342(14):1027-38.
- Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2002 mai;2(5):281-92.
- Polesel J, Franceschi S, Suligo B, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int. J. Cancer*. 2010 sept 1;127(6):1437-45.
- Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du M-Q, Dupin N, Diss TC. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002 avr 1;99(7):2331-6.
- Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Édition 2011. Doin Editions; 2011.
- Gérard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2002 août 15;30(5):478-84.
- Jabri L. Lymphomes et VIH : actualités. *Annales de Pathologie*. 2008 nov;28(1):S114-S117.
- Beral P. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 1991 avr;337(8745):805-9.
- Lim S-T, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Oncol*. 2005 nov 20;23(33):8477-82.
- Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med*. 1997 juin 5;336(23):1641-8.
- Horo A, Jaquet A, Toure B, Ekouevi DK, Lenaud S, Effi B. Le dépistage des cancers du col de l'utérus par inspection visuelle chez les femmes VIH positives (VIH+) en Afrique de l'Ouest. Étude pilote à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2010 sept;58:S93.
- Chaabna K, Boniol M, de Vuyst H, Vanhems P, De Ávila Vitoriad MA, Curado MP. Distribution géographique du sarcome de Kaposi, du lymphome non hodgkinien et du cancer du col de l'utérus associés à l'infection au VIH, dans cinq populations africaines en 1998–2002. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2010 sept;58:S93.
- Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranet J, Poizot-Martin I, Rabaud C. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Clin. Oncol*. 2003 sept 15;21(18):3447-53.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006 août 1; 20(12):1645-54.
- Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004 juill 15;101(2):317-24.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin. Infect. Dis*. 2009 mars 1;48(5):633-9.
- Sodqi M, Marih L, Lahsen AO, Bensghir R, Chakib A, Himmich H. Causes de décès de 91 patients ayant une infection à VIH traités par des antirétroviraux. *La Presse Médicale*. 2012 juill; 41(7-8):e386-e390