

VIH et Cancers en Afrique

Professeur Agrégé Daouda K. MINTA

Chef de service

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU du Point G

minta_daouda@yahoo.fr

Population générale

Les 5 cancers les plus fréquents au sein de la population générale:

➤ Pays du Nord

Poumon, sein, colo-rectum, prostate, estomac

➤ Afrique de l'Ouest

Col de l'utérus, sein, foie, prostate, lymphome

➤ Afrique du Nord

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

Tableau 1: Distribution selon le sexe 1987- 2008
(registre du Mali)

Sexe	N	%
Masculin	4503	47%
Féminin	5083	53%
TOTAL	9586	100

Tableau 2: les cancers les plus fréquemment rapportés selon le site et le sexe (registre du Mali)

Site	1987 – 1997		1998 – 2008	
	N	%	N	%
Masculin				
Estomac	332	14,9%	443	19,04
Foie	882	37,2	434	18,6
Vessie	171	1,7	169	7,2
Prostate	80	3,7	214	9,2
LMNH	55	2,5	135	5,8
Féminin				
Col utérus	559	26,9	841	28,2
Sein	268	12,9	498	16,7
Estomac	226	10,9	302	10,1
Foie	305	14,7	145	4,8

Mortalité VIH

2/3 de population mondiale de PvVIH vit en Afrique au sud du sahara parmi lesquels sont enregistrés en moyenne plus de 1,5million de décès / an

La réponse immuno-virologique de patients africains exposés aux ARV est superposable à celle des patients au nord:

Différence:

- Précocité d'institution de traitement
- Précocité du switch en cas d'échec ou d'échappement
- Disponibilité de 3^e ligne

Mortalité VIH sous HAART

Malgré la large disponibilité des ARV allant à échelle, la mortalité précoce des patients est considérable

Au cours de la 1^{ère} année de mise sous ARV: 8 à 26% des patients décèdent.

Les principales causes de décès rapportées:
tuberculose, septicémie, cryptococcose neuro-méningée, le cancer et le syndrome cachectique

Mortalité VIH sous HAART

Maladie de Kaposi

- Mortalité 14% – 61% au cours de la 1^{ère} année
- Zambie: 99 décès en 3 ans (7 MK, 2 CC, 1 lymphome)
- Sénégal: 7 ans ; 2 décès par MK sur 93

CANCERS au cours de l'infection par le VIH en Afrique

Epidémiologie évolutive du cancer au sein de la population VIH depuis le début de l'épidémie

Cancers classant sida: lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH), maladie de Kaposi, cancer du col

Cancers non classant sida: maladie de Hodgkin, cancer du poumon, cancer canal anal...

CANCERS au cours de l'infection par le VIH en Afrique

Le cancer invasif du col est une maladie évitable, diagnostiqué chez 493 000 femmes et responsable de 274 000 décès/an dans le monde

Plus de 20% des décès est enregistré en Afrique subsaharienne

CANCERS au cours de l'infection par le VIH en Afrique

Raisons!!!!

- Faibles ressources humaines compétentes
- Faiblesse du plateau technique adapté
- Inexistence de stratégie de dépistage ou leur mauvaise organisation
- Prise en charge tardive de lésions précancéreuses (en majorité est vue au-delà du stade de curabilité).

RISQUES liés au VIH

Registre de Cancer de l'Uganda (Kampala)

N: 12607 patients VIH (dont 407 enfants)

- Résidence patient: majorité urbaine (88%)
- Sex ratio: 2/3 féminin
- Age médian: 30 ans

RISQUES liés au VIH

Tableau 3: Cas du registre de cancer de la région de Kampala

Cancer	Cas de Cancers	Standard Int Ratio
Maladie Kaposi	212 (54%)	6,4 (4,8 - 8,4)
LMNH	8 (4%)	6,7 (1,8 -17)
Col de l'utérus	51(10%)	2,4 (1,1 – 4,4)
Hodgkin	3	5,7 (1,2 – 17)
Conjonctive	14	3,7 (1,3 – 8)
Rein	3	16 (1,8 - 58)
Thyroïde	3	5,7 (1,1 - 16)
Utérus	6	5,5 (1,5 – 14)

RISQUES liés au VIH

Cancer de la région de Kampala

Enfants:

7 cancers /407 enfants: [5 MK, 2 Burkitt (E = 13 ans); 1 cancer rénal (E = 1 an)]

RISQUE:

- Association HHV8 – Kaposi
Uganda: 30 millions d'hbts (>80% HHV8 +)
- Exposition solaire (cancer épidermoïde de la conjonctive)
- Grande prévalence de HPV au sein des femmes VIH+
Co-infection (VIH - HPV) potentialise le taux de progression vers néoplasie intra épithéliale du col, précurseur du cancer du col.

CANCER CLASSANT Sida

Maladie de Kaposi (MK)

D'existence plus ancienne, est placée dans un cadre épidémique avec l'avènement de la pandémie du VIH

En Afrique le risque est augmenté de 30 à 50 fois associée au VIH;
augmente plus remarquable en co-existence de titre élevé d'Ac anti- HHV8

Le lien entre le HHV8 et la MK est plus pertinente en Afrique subsaharienne

Incidence Uganda: 60/100000 de la population avec 47décès/100 000.

CANCER CLASSANT Sida

Maladie de Kaposi (MK)

Afrique du Sud: Cas / contrôle population noire de Joburg
et Soweto

Data: sur 10ans (1995 - 2004)

*Evaluation du risque d'être VIH+ lorsqu'on contracte
certains types de cancers par comparaison à des sujets
atteints d'autres types de cancer ou maladies cardio-
vasculaires*

N=333

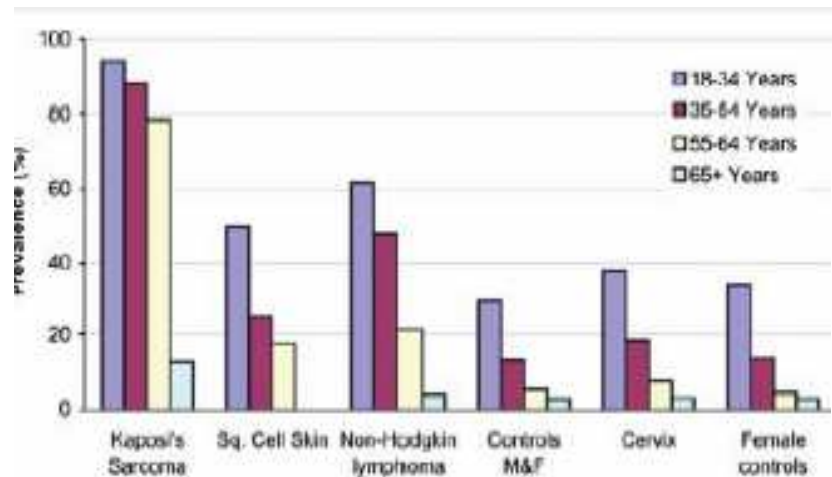


FIGURE 1 – Age-specific HIV seroprevalence (%) for 4 major cancers and controls.

Figure 1 and Table IV show the prevalence of HIV-1 and risk (OR) by age group. The risks of developing AIDS-related cancers (KS, cervical and non-Hodgkin lymphoma) in relation to HIV infection appeared similar across age groups (p -interaction = 0.2).

TABLE IV – AGE SPECIFIC RISKS (OR¹ AND 95% CI) BETWEEN HIV-1 AND HIV/AIDS RELATED CANCERS

Age group	Kaposi's sarcoma	Non-Hodgkin lymphoma	Cervical cancer
18–34	58.6 (27.6–124.5)	6.6 (3.7–12.0)	1.5 (0.9–2.4)
35–54	55.9 (32.4–96.4)	7.1 (4.6–11.2)	1.7 (1.3–2.2)
55+ years	24.1 (9.8–59.2)	4.5 (2.1–10.0)	1.9 (1.2–3.0)
χ^2 interaction of risk by age group (3 d.f.), p	4.7, 0.2	1.5, 0.6	1.5, 0.7

¹OR adjusted for calendar year and sex (where appropriate).

TABLE II – ASSOCIATION BETWEEN CERTAIN CANCERS AND HIV-1 INFECTION IN SOUTH AFRICA 1995–2004

Cancer site or type (and ICD-O-2 code)	N	HIV-1 +ve (%)	OR1 ¹ and 95% CI	OR2 ² and 95% CI
Oral cavity and pharynx (C00–C10)	319	7.5	0.9 (0.6–1.4)	0.8 (0.5–1.3)
Stomach (C16)	142	4.2	0.4 (0.2–1.0)	0.4 (0.2–1.0)
Liver (C22)	83	9.6	0.8 (0.4–1.6)	0.8 (0.4–1.7)
Lung (C33–C34)	363	8.5	1.1 (0.7–1.6)	1.1 (0.7–1.6)
Squamous cell skin (C44, M8050–8082)	70	21.4	2.6 (1.4–4.7)	2.6 (1.4–4.9)
Melanoma (M8720–8780)	53	15.1	1.6 (0.7–3.5)	1.7 (0.7–3.8)
Kaposi's sarcoma (M9140)	333	89.2	50.4 (34.2–74.3)	47.1 (31.9–69.8)
Other sarcomas ³	93	14.0	0.9 (0.5–1.6)	0.8 (0.4–1.6)
Cervix (C53)	1,586	14.9	1.7 (1.4–2.0)	1.6 (1.3–2.0)
Anogenital organs other than cervix (C21, 51, 52, 60)	157	22.3	2.5 (1.7–3.8)	2.2 (1.4–3.3)
Hodgkin lymphoma ³	154	19.5	1.5 (1.0–2.4)	1.6 (1.0–2.7)
Non-Hodgkin lymphoma ³	223	44.4	6.1 (4.4–8.4)	5.9 (4.3–8.1)
Myeloma ³	189	5.3	0.7 (0.4–1.4)	0.7 (0.4–1.4)
Leukemia ³	323	7.4	0.6 (0.4–1.0)	0.6 (0.4–1.0)
Comparison group (males and females)	4,399	9.7	1.0 (–)	1.0 (–)
Comparison group, females only	2,863	11.0	1.0 (–)	1.0 (–)

¹OR1, Odds ratio adjusted for age group, sex (except for cervical cancer) and year of diagnosis. ²OR2, Odds ratio adjusted for age group, sex, (except for cervical cancer) year of diagnosis, level of education and number of sexual partners. ³For morphology descriptions see Table III.

CANCER CLASSANT Sida

Maladie de Kaposi (MK)

Ce travail confirme la forte association observée:

- VIH1 et Maladie de Kaposi : risque > 50X
- LMNH : risque > 10X
- Cancer du col : risque : 1,5 à 2,5X
- Association HIV1 et Cancer de la peau(spino-cellulaire)

CANCER CLASSANT Sida

Lymphome Malin Non Hodgkinien

Défi:?

En Afrique subsaharienne peu d'étude:

lymphomes : sous – diagnostic excepté le lymphome de Burkitt

- Augmentation de l'Incidence en Tanzanie notée
- Bostwana: > 50% de patients référés pour Lymphome sont porteurs du VIH:
 - > 85% de LMNH (majorité Burkitt)

CANCER CLASSANT sida

Lymphome Malin Non Hodgkinien

Raisons Retard dans le diagnostic au cours du VIH:

Similitude des symptomatologie avec certaines IO

Polyadénopathie ≠? Tuberculose ganglionnaire

LMNH cérébral ≠ ? Toxoplasmose cérébrale

Diagnostic tardif voire à stade avancé...!!!!

CANCER CLASSANT Sida

Lymphome Malin Non Hodgkinien

Epstein Barr Virus (EBV): rôle essentiel

Conditions:

- Persistance du génome viral EBV

- Contexte d'immunodépression VIH induite

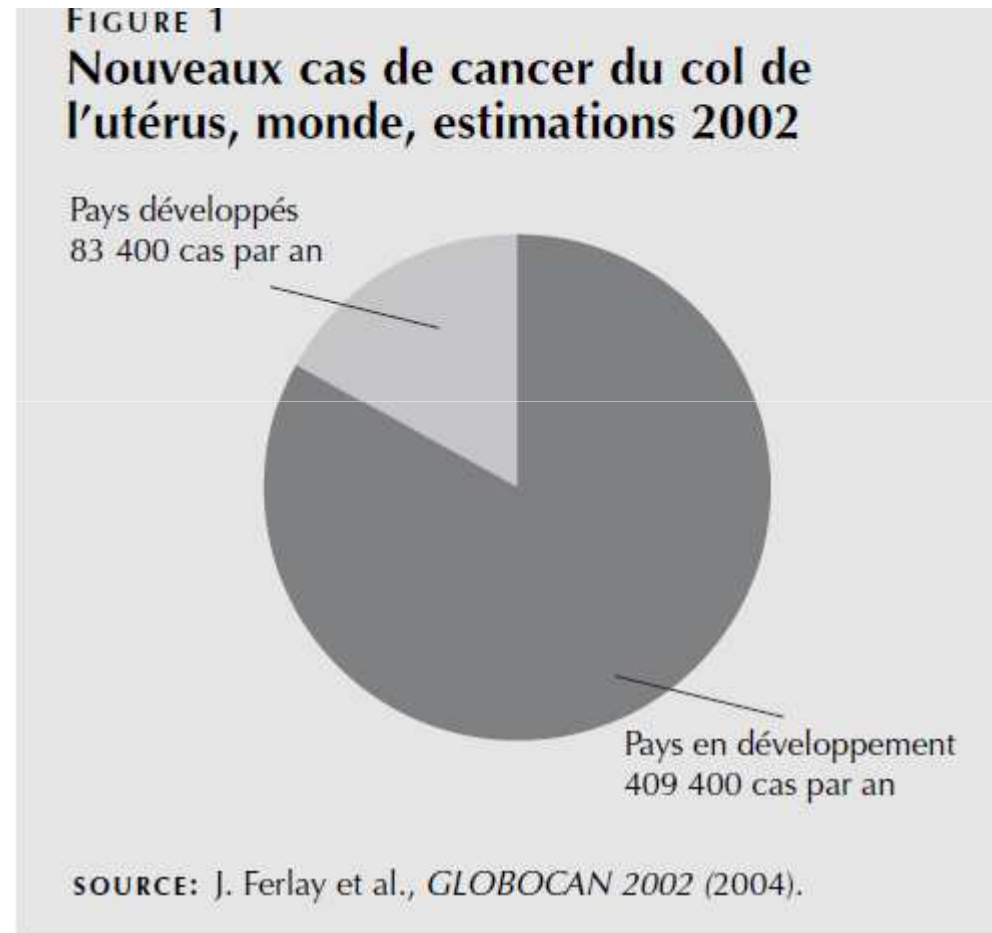
- Immun - activation

- Autres facteurs: co-infection VHC

LMNH -→ vraie activation de lymphocytes B par le VIH sur terrain de patient répliquant le VIH (**CV > 500 copies/ µl**) indépendamment du taux de lymphocytes TCD4

CANCER CLASSANT sida

Cancer du col utérin



CANCER CLASSANT sida

Cancer du col utérin

Carcinome du col

1^{ere} cause de mortalité par cancer dans les pays à ressources limitées

2^e rang des cancers chez la femme dans le monde:

493 000 nouveaux cas estimés dans le monde en 2002, près de **260 000 décès** dont **95% dans les pays à ressources limitées**

CANCER CLASSANT sida

Cancer du col utérin

Centrafrique:

Lésions cancéreuses du col = **2,5 X** chez les femmes séropositives *versus* Femmes séronégatives

Meilleures maîtrises des pathologies opportunistes du VIH
Cancer du col : cause significative de morbidité et de mortalité au cours du VIH

CANCER CLASSANT sida

Cancer du col utérin

RCA

VIH (14,3%) en 2003

Etude transversale 2006 – 2007 (N = 500)

Lésions pré-cancéreuses du cancer du col (LPC- CC)

- RCA= 13,11% versus Congo: 3,5% Cameroun: 7%
- Lésions PréCancéreuses – CC : > 2,4 VIH + *versus* VIH-
- Prédominance femmes < 30 ans et 31 – 40 ans

CANCER CLASSANT sida

Cancer du col utérin

Nigeria

N= 369 patientes VIH+

Examen cytologique au niveau du col

- 107 (29%): dysplasie cervicale
- Lymphocytes T CD4 médian: **142** vs 170 Cell/ μ l (p=0,04)
- CV plasmatique médiane: **101781** vs 77479 copies/ml (p=0,002)

Lymphocytes TCD4 effondrés (< 200 cell/ml) et la preuve d'infection à HPV sont significativement associés à la survenue d'une dysplasie cervicale

CANCER CLASSANT sida

Cancer du col utérin

Afrique du Sud

N= 466 femmes (Unité de planning familial)

Dépistage par le frottis cervical: Papanicolau Test (Pap-Test)

- VIH: 24,5%
- Anomalies au Pap Test: 16,9% (79/466)
 - Dysplasie légère: 9,2%
 - Dysplasie de haut grade: 1,3%

L'association du tissu cellulaire **anormal du col** et **l'infection par le VIH** est statistiquement significative:
10,3% (VIH négatif) *versus* **36%** (VIH positif)

Tableau 4: Sérologie VIH selon les résultats du Pap-Test

Table 1. HIV serostatus and Pap smear results for family planning clients in Vulindlela, KwaZulu-Natal, 2004/2005

Pap smear results	HIV-positive (N)	HIV-negative (N)	HIV? (N)	Total (N)
Normal	73	264	10	347
ASITUS	17	18	0	35
LCNIL	24	17	2	43
HGSIL	5	0	1	6
Total	114	339	13	464

$p < 0.05$; odds ratio (OR) 0.20, 95% confidence interval (CI: - 0.34).

Tableau 5: Répartition de résultats du Pap-Test selon l'âge

Table II. Age distribution of Pap smear clients in Vulindlela, KwaZulu-Natal, 2004/2005			
Pap result	Age group (years)		Total
	0 - 29	30 - 60	
Normal	313	73	386
ASCUS	23	7	30
LGSIL	30	12	42
HGSIL	5	1	6
Total	371	93	466

Pearson's chi-square = 2.691, $p = 0.451$

Portage d'HPV oncogène et dysplasie cervicales en Afrique

4419: femmes examinées à Dakar (n=433; 10,5% VIH+)

Patientes VIH: portage plus importantes d'HPV oncogène, de dysplasie cervicales et de carcinome *in situ*

Tableau 6 : HPV oncogène et statut sérologique VIH

Paramètres	VIH-	VIH ₁	VIH ₂	VIH ₁₊₂
N	3686	335	69	29
HPV DNA au col	25,3%	69,1%	61,8%	67,8%
Dysplasie de 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 comparables avec prévalence plus élevée au Nigeria, en Afrique du Sud et en Zambie

Tableau 7 : Risque de portage d'HPV selon le CD4 et la CV

Risques	VIH ₁	VIH ₂	VIH ₁₊₂
HPV selon CD4 (VIH+)	29% (T4 = 500)	49% (T4=200-500)	56% (T4< 200)
		p=0,002	
HPV selon HIV RNA [VIH1]	55% (CV≥10 ⁴ c/μl)	28,6% (CV< 10 ⁴ c/ μl)	
		P< 0,001	
HPV selon HIV RNA [VIH2]	60% (CV ≥ 10 ⁴ c/ μl)	29,6% (CV < 10 ³ c/ μl)	

Dysplasies associées au Lymphocytes TCD4 bas et ARN VIH plasmatique élevé

Place des ARV dans la prévention

CROI 2008: cohorte ANRS

N= 4194 patients suivis

251 cas de cancer (142 non classant sida)

Résultats

Augmentation d'incidence de cancers classant sida dans tous les cas où l'infection est mal contrôlée (persistance d'une charge virale > 500 c/μl) quelque soit le taux de CD4

Un taux de Lymphocytes TCD4 < 500 cell/mm³ expose à un risque d'augmentation des cancers non classant sida

Place des ARV dans la prévention

Minkoff et al 2010

Femmes traitées par HAART et observantes

↓ prévalence (- 40%) et incidence (- 50%) du portage génital d'HPV oncogène

↓ prévalence (- 60%) et incidence (- 40%) et dédoublement des dysplasies intra-épithéliales

Carcinome Hépatocellulaire et Co-infection VHB/VHC

Infection VIH accélère évolution

- cirrhose du foie en cas d'hépatite chronique
- CHC en cas de cirrhose virale

VHB: principale cause virale de CHC au sud

- Contrôle de la réplication permet de ralentir l'évolution, prévenir probablement le CHC
- TDF ± 3TC ou FTC

Prévalence importante du VHC dans certaines régions d'Afrique (25%) comparable au Nord

- TTT précoce (PEG-INF α + Ribavirine) prévient le CHC

**CHC lié au VHB est stable voire en diminution depuis
HAART, mais croissante en cas de coinfection de VHC**

Trois axes majeurs de prévention

1. Prévenir le déficit immunitaire: débuter les ARV au dessus de 350 CD4/mm³
2. Dépister les dysplasies cervicales
2. Prise en charge globale des co-infections VHB... VHC

TRAITEMENT

ARV principal Traitement de la MK

Au Nord

- 70-80% de patients: amélioration de lésions de Kaposi sous HAART
- Effet plus favorable sous IP / INNTI
- Evolution non favorable sous HAART: associés au Stade T1, CD4 < 200 /mm³

TRAITEMENT

ARV essentiel au Traitement des LMNH

ARV: rémission importante et améliore la survie

↓risque de myelotoxicité de la chimiothérapie

↑survie

ARV a permis de gagner 20% de pronostic depuis 1996

Mais ne semblent pas suffire pour guérir

Pronostic mauvais chez les patients sous ARV mais non contrôlés / Patients VIH naïfs

TRAITEMENT

ARV essentiel au Traitement des LMNH

Chimiothérapie IV difficile d'accès, mais faisable

Hôpital Universitaire de Nairobi:

- 207 LMNH (VIH + : 33%; Burkitt: 13%)
- CHOP ou COP: 146 (70%); moins de 50% ont eu 6 cures-→
rémission complète: 56%
- Survie non évaluée pour PDV (15% suivis>36 mois)

Chimiothérapie orale en évaluation

- Lomustine 50mg/m²;
- étoposide 100mg/m²
- Cyclophosphamide 50mg/m²: J1→J3, J22→J26 / 6 semaines

Kenya Ouganda: 49 patients ; ARV : 37%

- Mortalité associée au traitement: 6%
- Réponse: 78%
- Médiane de survie: 13 mois; survie à 5 ans: 33%

TRAITEMENT

ARV principal Traitement de la MK

Etude randomisée ouverte (Kwazulu – Natal):

- 89% stade T1; 58% CD4 < 200/mm³; 34% TB

Tableau 8: Comparaison ARV vs ARV + ABV

Paramètres	d4T + 3TC+NVP	d4T + 3TC+NVP+ ABV	P
N	59	53	
Réponse partielle ou totale de MK	39%	66%	0,005
Survie	74%	76%	NS

La qualité de vie dans les deux groupes est meilleure dans le bras avec chimiothérapie associée mais NS

Interactions ARV et Chimiothérapie

- Traitements ARV associant IP ou AZT majorent le **risque myélotoxique** et la **mortalité par toxicité** dans la chimiothérapie du cancer du poumon
- **AZT: myélotoxicité cumulée**
- **IP: ↑ concentrations**
 - Alcaloïdes de la pervenche (vincristine du CHOP et de l'AVB)
 - Taxanes+++
- **INNTI: ↑ concentrations**
 - Cyclophosphamide (CHOP)

Interactions ARV et Chimiothérapie

Toxicité potentielle

AZT: toxicité hématologique (anémie, neutropénie)

TDF: toxicité rénale...cumulée avec médicament néphrotoxique

DDI et d4T: à toujours éviter, neurotoxicité et cytotoxicité (paclitaxel)

Option avec ABC: acceptée, attention aux sujets HLA B57

Raltegravir +2 INRT: option acceptée

CONCLUSION

- Approche thérapeutique du cancer au cours du VIH: multidisciplinaire
- Implémentation des ARV= un des axes de prévention
- Généralisation du dépistage de cancers du col utérin est urgente....
- Surveillance des cancers « émergents » sous ARV
- Chimiothérapie des lymphomes: des pistes restent à explorer...

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ferlay J. et al GLOBOCA 2000 (2004).
Mounier N. et al. *Crit Rev Oncol* 2009.
Amiel C. *Med mal inf* 2008.
Pfandler KS. et al. *Gyn Oncol* 2008.
Makinson A. Et al. *J Thor Oncol* 2010.
Stein L. et al. *Int J Cancer* 2008.
Franceschi S. et al. *CID* 2007.
Mbulaiteye SM. Et al. *Int J Cancer* 2006.
Hawes SE. et al. *J Inf Dis* 2003.
Minkoff HM et al. *J Inf Dis* 2010.
Lawn SD et al. *AIDS* 2008.
Etard JF et al. *AIDS* 2006.
Registre de Cancer du Mali 1987 – 2008.

REMERCIEMENTS

Pr HA TRAORE

Pr AK TRAORE

Pr M DEMBELE

Pr AT SIDIBE

Pr S BAYO

Pr CB TRAORE

Dr B KAMATE

Dr AS KAYA

Dr AM TRAORE

Dr H CISSE

Dr B DIALLO

MERCI DE VOTRE
ATTENTION