



RéPI

VIH et cancers

De plus en plus d'informations nous parviennent sur les risques de cancer augmentés chez les séropositifs. Le système immunitaire attaqué par le VIH se défend moins efficacement contre l'invasion cancéreuse. Le mot cancer fait peur, pourtant on sait l'intérêt d'un dépistage précoce pour réduire la prolifération des cellules cancéreuses. En s'y prenant à temps on peut éviter de sérieuses complications, car les techniques de prise en charge progressent (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie, greffe, immunothérapie, etc.).

Lymphomes, carcinomes hépato-cellulaires, cancers dus aux papillomavirus, cancers du poumon : cette RéPI nous permettra de faire le point sur les cancers les plus fréquents, leur prévention, les facteurs de risque, la prise en charge, etc.

Invités

Pour cela plusieurs spécialistes viendront répondre à nos questions : Dr. Didier Samuel (Centre Hépato Biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif), Dr. François Boué (Service d'immunologie-clinique, Hôpital Bécclère, Clamart), Dr. Christos Chouaid (Service de pneumologie, Hôpital Saint Antoine, Paris 12ème), et un intervenant non-confirmé.

La prise en charge des malades VIH

1. Présentation de la Répi Cancer VIH (Médéric Pouyer)

Cette Répi est consacrée au problème du cancer chez les personnes vivant avec le VIH. Il s'agit d'un sujet sur lequel il est essentiel de s'informer car, dans la population séropositive, il existe une prévalence de certains cancers de plus en plus marquée. Cette réunion d'information publique débutera par une présentation de Nicolas, membre de la commission Traitement & recherche de Act up-Paris qui va nous expliquer le choix de ce thème.

Le document qui vous a été remis contient un certain nombre de publications portant sur des généralités concernant : l'épidémiologie du cancer chez les personnes vivant avec le VIH, les tumeurs plus spécifiques au SIDA, le papilloma virus humain (HPV), le cancer du poumon. Ce dossier contient également un appel concernant une cellule de veille mise en place par Act up-Paris, totalement exclu de l'accès aux soins depuis la mise en place de la loi sur la sécurité intérieure. Le document dont vous disposez contient également le compte-rendu de la dernière réunion publique d'information qui était consacrée aux lipodystrophies.

Act up-Paris avait déjà depuis quelques temps l'idée d'organiser une Répi consacrée au thème VIH et cancer. Cette idée a pris forme après lecture d'un article paru en 2001 dans une revue américaine d'épidémiologie. Cette publication concerne la cohorte des personnes vivant avec le VIH dans l'état de New York aux Etats-Unis. L'étude a porté sur 125000 personnes et visait à déterminer l'incidence d'un grand nombre de cancers chez le sujet séropositif par rapport à la

population générale. L'étude se fondait sur l'examen minutieux de 2 registres de l'état de New York : celui sur le SIDA et celui sur le Cancer. De cette étude il ressort premièrement que le sarcome de Kaposi et les lymphomes non Hodgkiniens représentent la majorité des cancers dans cette cohorte. Il s'agit de cancers spécifiques au SIDA. Mais cette étude montre également qu'un certain nombre d'autres cancers, non spécifiques du SIDA, surviennent chez le sujet séropositif avec une fréquence plus élevée que dans la population générale. C'est le cas en particulier pour la maladie de Hodgkin, le cancer anal et rectal tous les deux associés au virus papilloma humain (HPV). C'est aussi le cas des cancers du poumon, de la trachée et des bronches ; mais il faut savoir que chez les personnes vivant avec le VIH, la consommation de tabac est supérieure à la moyenne générale. Enfin, c'est également le cas de cancers de la peau. Par ailleurs, cette étude qui incluait des personnes contaminées entre 60 mois avant le diagnostic de SIDA avéré et 60 mois après celui-ci a permis de confirmer qu'en général la fréquence de survenue des cancers précédemment mentionnés augmente après le diagnostic de SIDA avéré, c'est à dire lorsqu'il y a une baisse sensible de l'immunité. Cette observation se vérifie particulièrement pour les cancers du poumon, de l'anus et du rectum ainsi que pour la maladie de Hodgkin. Enfin, cette étude montre que la fréquence de survenue d'un cancer chez les personnes vivant avec le VIH peut varier en fonction du mode de contamination : sexuel ou bien par voie intraveineuse. Ainsi, les usagers de drogues par voie intraveineuse ont un risque accru de développer un cancer du poumon, de

la trachée ou des bronches par rapport aux autres personnes séropositives. Une fois encore, cette particularité n'est pas sans lien avec le fait que les usagers de drogues par voie intraveineuse consomment plus de tabac que le reste de la population séropositive. De même, le risque de cancer du rectum ou de l'anوس est plus important chez les hommes homosexuels que dans le reste de la population séropositive.

Afin de nous parler du cancer chez les personnes vivant avec le VIH, nous avons invité 3 intervenants, les docteurs François. BOUE, Didier SAMUEL et Cristos CHOUAID.

2. Exposé du Dr. François Boué (médecin, service d'immunologie clinique, Hôpital Antoine Bequerel à Clamart).

Epidémiologie du cancer chez les personnes vivant avec le VIH, situation avant et après l'avènement des antirétroviraux (ARV), cancers liés au papilloma virus humain (HPV), lymphome : caractéristiques et prise en charge.

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Comparaison de la fréquence de certains cancers chez les personnes vivant avec le VIH par rapport au reste de la population générale.

Il me paraît essentiel de rappeler que c'est une tumeur qui a conduit à la découverte de l'infection par le VIH. Il s'agit du sarcome de Kaposi associé à une situation d'immunodéficience. Cette tumeur est normalement très rare chez les personnes jeunes. Depuis la découverte du VIH, cette infection a été associée à un grand nombre d'autres tumeurs sur lesquelles je reviendrai au cours de cet exposé, de façon à savoir quel est le lien entre ces tumeurs et le VIH ou d'autres facteurs liés à cette affection. Il est essentiel de faire le lien entre les tumeurs clairement associées à la maladie VIH, ne serait-ce que par une fréquence nettement accrue par rapport au reste de la population. Ainsi, une personne vivant avec le VIH a 10000 fois plus de risque de développer

un sarcome de Kaposi qu'une personne séronégative, du même sexe et du même âge, vivant au même endroit. Pour les lymphomes, le risque est 200 fois supérieur. Il existe donc un lien que nous évoquerons plus tard dans cet exposé.

Pour les autres tumeurs, la découverte d'un lien nécessite une analyse plus minutieuse. Un premier lien entre tumeur et VIH à avoir été découvert est plus d'ordre social qu'épidémiologique ou fondamental. Aux Etats-Unis, le cancer du col utérin a été déclaré comme associé au SIDA de façon à permettre la prise en charge des femmes atteinte par cette infection. En fait il n'existe aucun lien entre cancer du col de l'utérus et SIDA, car le risque chez les femmes séropositives est simplement multiplié par 2 par rapport aux femmes séronégatives. Pour les autres tumeurs, il existe une base française (DMI2) qui répertorie, entre autres, le risque de survenue de tumeur déclarée, c'est à dire lorsque celle-ci est décrite, chez les 80000 personnes dont les descriptions cliniques figurent dans cette base.

Dans cette liste, les cancers sont classés par type : cancers oraux, de l'œsophage, du côlon, du rectum, de l'anوس etc... Cette liste comporte également le risque, taux de cancer correspondant à une population identique, de même âge, sexe, lieu de vie, mais non infectée. Et, bien entendu, cette liste comporte le rapport entre taux de cancer chez les personnes séronégatives et chez les personnes vivant avec le VIH. Un intervalle de confiance, donné pour chacun de ces rapports, rend compte de la part de hasard. Il ressort de l'ensemble de ces chiffres que le risque de cancer du côlon, du rectum et de l'anوس est deux fois plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH par rapport au reste de la population, que le nombre de cancers du poumon est très légèrement plus élevé, et qu'en revanche, le risque de maladie de Hodgkin est 22 fois plus élevé. Jusqu'à présent, la maladie de Hodgkin ne faisait pas partie des affections tumorales liées au VIH. En outre, il faut savoir que la fréquence de la maladie de Hodgkin est en augmentation dans la population générale. En fonction du mode de contamination, existe-t-il une explication à l'ensemble de ces résultats ? Pour la maladie de Hodgkin, il n'existe pas de lien entre mode de contamination et fréquence de survenue. Il en est de même pour le cancer du poumon. En revanche, chez les personnes toxicomanes, le risque est 3 fois supérieur à celui du reste de la population générale et/ou séropositive. Ce risque accru est probablement lié à une dépendance accrue à la consommation de tabac. Pour les cancers de l'anوس, chez les personnes contaminées par voie hétérosexuelle ou intraveineuse, il n'y a pas plus de risque de

développer ce type de cancer ; en revanche, il est 2,5 fois plus élevé chez les personnes ayant eu des rapports homosexuels. Ces résultats constituent un début d'explication de la fréquence accrue et/ou de leur survenue chez les personnes vivant avec le VIH. Il est intéressant de donner une explication à l'ensemble de ces résultats, et de commenter leur évolution dans le temps, en particulier après la survenue des traitements antirétroviraux.

2.1.2 Incidence des traitements antirétroviraux sur l'épidémiologie des cancers

Pour les deux grandes catégories de tumeurs liées au VIH, il existe une baisse de la fréquence de survenue, pas très importante pour les lymphomes (30%) et considérable pour le sarcome de Kaposi (80%). Une nouvelle fois, il faut rappeler que l'incidence des lymphomes croît régulièrement dans la population générale, surtout depuis les dix dernières années, la cause (facteur lié à l'environnement ou autres) de cette augmentation restant inconnue. Qu'en est-il des tumeurs dites non classantes, c'est à dire pour lesquelles il n'existe aucun lien démontré avec le VIH ? Pour répondre à cette question, il faut reprendre les données de la base DMI2 présentée plus haut en faisant la distinction entre les données obtenues avant l'arrivée des antirétroviraux, 1992-1995, et celles après l'avènement des traitements. D'un point de vue général, on n'observe pas de différence dans la fréquence de survenue globale des tumeurs avant et après l'avènement des traitements, même en prenant en compte le vieillissement des personnes. En revanche, la fréquence de la maladie de Hodgkin a légèrement augmentée dans le temps. Chez les usagers de drogues, pour le cancer du poumon, on passe de 3,16 (avant l'existence des traitements ARV) à 4,71 (après l'avènement des traitements). Il existe donc une progression lente de cette tumeur dans cette population. Il existe probablement un lien avec la consommation de tabac, bien qu'il n'ait pas été démontré. Concernant les tumeurs de l'anus, on ne constate pas d'augmentation en se fondant sur les résultats précédents. Cependant, il faut savoir que la base DMI2 a été mise en place pour collecter des données concernant le VIH, mais pas les cancers, il est donc possible que les personnes chargées de recueillir ce type de données soient insuffisamment sensibilisées à cet aspect des choses. Il est également possible que pour une personne, la prise en charge d'une tumeur se fasse dans un autre centre qui ne communique pas les données auprès du centre s'occupant de la base DMI2. Par conséquent, les informations présentées précédemment sont

issues de données minimum et il est impossible de faire l'estimation des données manquantes. Il est donc possible qu'une augmentation de la fréquence de survenue de certaines tumeurs n'ait pas été remarquée. Finalement, en l'état actuel des données, il n'existe pas d'efflorescence importante du type et du nombre de tumeurs chez les personnes vivant avec le VIH. De même, au cours du temps, on ne voit pas l'émergence d'un point de vue épidémiologique de tumeurs de façon très marquée. Cependant, on ne dispose que d'une dizaine d'années de recul. Au niveau du DMI2, la décision d'affiner le recueil des données a par conséquent été prise afin d'accroître, dans la décennie à venir, la pertinence des données en vue d'identifier l'émergence de tumeurs nouvelles.

2.2 Tumeurs du col utérin et de la marge anale

Nous allons maintenant détailler deux types de tumeurs, de la marge anale et du col utérin, qui en fin de compte sont strictement les mêmes. Ces tumeurs ne sont probablement pas intimement liées au VIH, mais sont clairement associées au papilloma virus humain (HPV).

2.2.1 Cancer du col de l'utérus

2.2.1.1. Rôle du papilloma virus humain (HPV)

Concernant le cancer du col de l'utérus, il est clair que la légère augmentation constatée chez la femme est associée au HPV (fréquence 2 fois plus élevée chez la femme vivant avec le VIH par rapport à la femme séronégative). En se fondant sur les données de la base DMI2, il ressort que chez ces femmes, il existe une forte prévalence pour l'infection par le HPV. Elle est associée à une multiplication du nombre de partenaires et au tabagisme sans que la raison en soit connue. Par conséquent, il est incontestable que le HPV est un facteur de risque important dans la survenue du cancer du col de l'utérus. Il existe environ 80 sous-types de virus HPV parmi lesquels 2, HPV 16 et 18, sont particulièrement oncogènes, c'est à dire qu'ils sont porteurs de gènes qui vont favoriser la transformation, au cours du temps, de la cellule infectée en cellule tumorale. L'identification de ces gènes est en cours.

2.2.1.2. Les différentes étapes conduisant au cancer

Les virus HPV 16 ou 18, lorsqu'ils infectent la muqueuse utérine ou rectale, en stimulent les cellules, provoquant une dysplasie (développement anormal d'un organe) du col, au départ minime, en raison d'une organisation légèrement différente et dont l'aspect histologique est anor-

mal. Lorsqu'on procède à un frottis du col, on constate la présence de cellules desquamantes de la muqueuse dont l'aspect est anormal. Ces observations permettent d'objectiver une dysplasie qui peut également, grâce à cet examen, être qualifiée de modérée ou sévère. Dans le cas d'une dysplasie sévère, on effectue une biopsie du col pour vérifier si, à l'intérieur de la muqueuse, il existe une dysplasie de grade I, II, III ou IV. Une CIN III (cervical inside néoplasia de grade III) correspond à l'organisation de cellules cancéreuses au sein de la muqueuse. Il s'agit alors d'un carcinome in situ, c'est à dire que la tumeur est circonscrite à la muqueuse. Entre l'infection par HPV et les premiers signes de dysplasie sévère, il s'écoule de 5 à 7 ans, il s'agit donc d'un processus très lent. Pour que cette dysplasie sévère devienne un carcinome invasif, c'est à dire pour que les cellules s'organisent et finissent par investir le tissu utérin, il faut de 5 à 7 années supplémentaires. Par conséquent, d'un point de vue épidémiologique, si l'on s'intéresse à une population présentant des MST (maladies sexuellement transmissibles), on ne verra apparaître de véritable cancer du col qu'une quinzaine d'années plus tard. C'est la raison pour laquelle a été mise en place depuis déjà longtemps une surveillance par frottis, puis ultérieurement par des coloscopies afin d'agir le plus tôt possible. Actuellement, il n'existe aucune preuve permettant de dire que le VIH modifie radicalement l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Cependant, on constate que la fréquence de tumeurs in situ ou invasives est plus élevée chez les femmes dont le nombre de CD4 est faible. L'explication tient peut être au fait que, puisque le taux de CD4 de ces femmes est bas, cela signifie qu'elles sont infectées depuis plus longtemps par le VIH mais aussi par le HPV, car ces 2 infections sont souvent contractées de façon concomitantes. Par conséquent, on ne peut pas conclure à un rôle de l'infection par le VIH.

2.2.1.3. Prévention

En pratique, il est recommandé de faire preuve de plus de vigilance chez la femme vivant avec le VIH que chez la femme séronégative dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. De toute façon, les règles de dépistage de ce type de cancer sont tout à fait applicables aux personnes séropositives. On recommandera donc simplement que le frottis soit réalisé une fois tous les 6 mois pour la femme vivant avec le VIH, alors qu'il est souhaitable de l'effectuer une fois par an chez la femme séronégative. Dans l'hypothèse de la découverte d'une dysplasie de grade I, II, III ou IV, il doit être procédé à une biopsie. En cas de carcinome in situ, il est pos-

sible de réaliser une aconisation du col, c'est à dire de l'enlever. Il est également possible d'utiliser une technique impliquant le laser ou la cryoscopie. Cependant, il faut signaler que chez la femme vivant avec le VIH, la tumeur semble évoluer légèrement plus vite que chez la femme séronégative. Par conséquent, en cas de suspicion, CIN I, II ou III, il est impératif de renforcer la surveillance, c'est à dire de diminuer l'intervalle des examens de 6 à 3 mois.

2.2.1.4. Essais vaccinaux

Actuellement, aux Etats-Unis et en France se déroulent des essais de vaccination contre le HPV chez le sujet séronégatif et séropositif, en vue de modifier l'évolution vers un cancer du col de l'utérus. Ces essais semblent indiquer qu'il serait possible de ralentir la progression vers ce cancer par la vaccination contre le HPV. On ne dispose pas de résultats chez le sujet séropositif, mais si ce vaccin contre le HPV est également efficace, il sera alors possible de proposer aux femmes vivant avec le VIH et présentant une dysplasie, une vaccination contre le HPV en vue de ralentir l'évolution vers un cancer du col de l'utérus. Cependant il n'est pas certain que le processus de défense immunitaire contre le HPV intervienne dans le mécanisme conduisant au cancer du col de l'utérus.

2.2.2 Cancer de la marge anale

2.2.2.1. Rôle du HPV et des pratiques sexuelles

En ce qui concerne les cancers de la marge anale, la situation est tout à fait analogue à celle vue pour le cancer du col utérin, excepté le fait que jusqu'à présent ces cancers soient rares, probablement en raison d'un dépistage imparfait. De plus, ces cancers sont plus fréquents chez les personnes vivant avec le VIH et ayant des rapports homosexuels. Comme pour le cancer du col de l'utérus, il s'agit de tumeurs impliquant fortement le HPV, avec envahissement d'une muqueuse et probablement un profil de progression dans le temps analogue. Plusieurs études ont été réalisées, mais aucune n'a réussi à établir le lien entre les dysplasies sévères, le cancer in situ et le cancer invasif. Il semble néanmoins que les choses soient analogues à celles du cancer du col utérin. L'incidence est probablement liée à des rapports sexuels de type anaux réceptifs.

2.2.2.2. Prévention

La situation étant proche de celle du cancer du col utérin, en terme de surveillance une démarche analogue est donc recommandée. Cependant, dans les faits, on constate que la

surveillance est insuffisante. Une surveillance tous les 12 mois est donc recommandée dans le rapport Delfrayssie, bien que pour l'examen il y ait moins d'habitudes que pour la coloscopie. Il s'agit d'une coloscopie réalisée avec du lugol, qui permet d'observer la muqueuse. En cas d'aspect anormal de celle-ci, on réalise un frottis et une biopsie. Réaliser ce type d'examen régulièrement est important pour les personnes, mais également en vue de recueillir des données permettant de préciser l'histoire naturelle de ces affections et de savoir à quel moment et comment il est souhaitable de les traiter. La collecte de telles données pourrait également aider à la mise en place d'une stratégie vaccinale contre le HPV. Donc une anoscopie annuelle est vivement recommandée. Il s'agit d'une technique difficile à mettre en place, bien que les difficultés ne soient pas d'ordre matériel. Au Etats-Unis, cette technique est bien développée et couplée à un système d'imagerie qui permet, par saisie annuelle et comparaison avec les années précédentes, de voir les évolutions éventuelles de la muqueuse. Les médecins de San Francisco qui ont mis au point cette technique, sont tout à fait prêts à former les praticiens français.

2.3 Sarcome de Kaposi

2.3.1. Lien avec le virus de l'herpes humain type 8 (HHV8), épidémiologie

Le sarcome de Kaposi est de plus en plus rare, mais un certain nombre de notions récentes méritent qu'il soit évoqué. Il s'agit, en particulier, d'un exemple d'intrication entre plusieurs virus qui, à terme, aboutit à une affection qui ressemble beaucoup à une tumeur. Le sarcome de Kaposi est lié au virus HHV8 (virus de l'herpès humain, type 8), très proche du virus d'Epstein Barr. Il a été repéré pour la première fois en Afrique, où 50% des personnes sont infectées. En Europe, seulement 5% de la population est touchée, avec un "gradient nord-sud", c'est à dire qu'à Stockholm, 1 à 2% de la population est touchée alors qu'à Naples on atteint les 10%. La transmission de ce virus est salivaire, très proche de celle du virus d'Epstein Barr. Le HHV8 infecte les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins (cellules endothéliales) et, chez les sujets ne présentant pas de déficit immunitaire, aucune autre évolution n'est observée. Chez les individus accumulant un certain nombre d'autres événements, le HHV8 peut concourir à transformer les cellules qui l'hébergent en cellules tumorales. Il existe 2 circonstances conduisant à ce profil, tout d'abord le fait de provoquer une immunodéficience lors d'une transplantation d'organe, mais également chez le sujet très âgé vivant dans le pourtour méditer-

ranéen. Bien sûr, ce virus apparaît également chez les personnes infectées par le VIH. Signalons que dans la population homosexuelle, on a longtemps cru qu'il s'agissait d'une transmission par voie sexuelle. En fait, il s'agit d'une transmission salivaire. L'épidémiologie sur le continent Africain est parfaitement connue, elle est cumulative au cours du temps sans aucun palier, ni au moment de l'adolescence, ni au moment des premiers rapports sexuels. Il s'agit simplement d'une transmission salivaire linéaire au cours de la vie. En tout état de cause, il existe une fréquence de transmission accrue du HHV8 chez les homosexuels. Chez la personne vivant avec le VIH, un facteur supplémentaire est ajouté, d'abord en créant un déficit immunitaire, proche de celui obtenu lors d'une greffe. En plus, le VIH active de lui même les cellules qui hébergent le HHV8. Au bout du compte, une personne infectée par le VIH et le HHV8, a 50% de risque de développer le sarcome de Kaposi, toutes les conditions étant réunies pour que la cellule devienne tumorale. En fait, la cellule ne devient pas complètement tumorale, ce n'est pas une vraie tumeur car si l'on interrompt son activation, la cellule redevient normale. C'est la raison pour laquelle on observe la régression du sarcome de Kaposi chez les personnes vivant avec le VIH mises sous traitement.

2.3.2. Influence des traitements antiviraux

Le traitement antirétroviral restaure l'immunité mais, en plus, en diminuant la charge virale, il amoindrit l'activation cellulaire. Autrement dit, dans le cas du sarcome de Kaposi, chez la personne vivant avec le VIH, à la fois le taux de CD4 et la charge virale sont importants.

2.3.3. Sarcome de Kaposi et transplantation d'organe

Ce qui est nouveau pour le virus HHV8, c'est le mode de transmission au cours de la transplantation d'organe. Lorsqu'on transplante une personne, pour qu'elle développe le sarcome de Kaposi, elle doit au préalable avoir été contaminée par le HHV8. Ainsi, en Suède ou aux Etats-Unis, où la prévalence du HHV8 dans la population générale est très faible, on n'observe pas de sarcome de Kaposi lors de transplantations d'organes. En Italie est rapporté le cas de transplantations rénales de deux Italiennes du nord avec les organes prélevés sur un Italien du sud décédé. Les Italiennes transplantées ont toutes les deux, dans les mois ayant suivi la transplantation, développé un sarcome de Kaposi alors que le donneur n'avait pas eu un tel sarcome. Cependant, le sarcome des deux Italiennes transplantées était un sarcome "mâle", autre-

ment dit, ce qui a été transmis lors de la transplantation, ce n'est pas uniquement le virus mais les cellules endothéliales infectées. Par conséquent, ces cellules infectées par le HHV8, placées dans un environnement favorable, deviennent tumorales. Il s'agit d'une explication qui permet de comprendre comment un virus peut conduire une cellule à devenir tumorale.

2.4 Lymphomes

2.4.1. Lien avec le taux de CD4, influence des traitements antiviraux

L'incidence des lymphomes a diminué au cours du temps en raison de l'avènement des traitements antirétroviraux. Si l'on compare les lymphomes survenus avant et après les traitements antirétroviraux, les personnes vivant avec le VIH, sous traitement antirétroviral, et ayant eu un lymphome, l'on a développé alors que leur taux de CD4 était plus élevé. En revanche, si l'on s'intéresse à l'incidence des lymphomes en fonction du taux de CD4, on constate que l'incidence n'a pas été modifiée au cours du temps. Par conséquent, comme les lymphomes surviennent plus fréquemment chez les personnes dont le taux de CD4 est faible, et comme, dans le même temps, grâce aux traitements, la proportion de personnes ayant un taux de CD4 faible a diminué, il s'en suit que globalement on observe une baisse du nombre de lymphomes. En revanche, à nombre de CD4 identique, aucun changement n'est apparu au cours du temps. L'incidence des lymphomes entre 1993 et 1999 est simplement liée au fait que les personnes infectées avaient globalement un taux de CD4 plus élevé. L'incidence des lymphomes est donc clairement liée au taux de CD4. En revanche, ce que l'on constate au niveau du pronostic, c'est qu'avant l'avènement des traitements la médiane de survie était de 6 mois, elle est passée aujourd'hui à 20 mois.

2.4.2. Evolution du lymphome depuis le début de l'infection par le VIH

Une question qui se pose est de savoir si les lymphomes ont changé. En effet, une étude récente a montré qu'on observe actuellement des lymphomes différents de ceux rencontrés avant les traitements. Ainsi, la génomique des lymphomes (technique qui permet de caractériser les gènes et leur expression dans une population de cellules) montre qu'il en existe 2 types. Il s'agit des lymphomes germinatifs et post-germinatifs, chacun caractérisé par une sévérité très différente. On constate qu'au cours du temps les personnes développant un lymphome ont une affection moins grave que celle observée auparavant. Autrement dit, les lymphomes

apparaissant actuellement sont moins graves que ceux observés auparavant. Il s'agit peut-être là d'une explication au fait qu'actuellement le pronostic de cette affection est meilleur, mais seule la génomique permet de préciser cet aspect du lymphome. Bien sûr, le progrès dans le traitement médical du lymphome est aussi un facteur à prendre en compte. Au début des années 1990, le pronostic d'un lymphome était d'autant plus mauvais que l'infection par le VIH était avancée. La gravité n'était donc pas liée au lymphome lui-même, mais au stade du SIDA auquel il apparaissait. A cette époque, les 3 facteurs pronostiques du lymphome étaient le taux de CD4, la survenue antérieure d'une infection opportuniste et un mauvais état de santé général. En revanche, il n'existait aucun facteur associé directement au lymphome.

2.4.3. Traitement

Une graduation de la chimiothérapie a été établie en fonction des facteurs pronostiques précédents, l'idée étant que, pour les personnes ayant un SIDA peu évolué, la chimiothérapie en vue de traiter le lymphome devait être "forte". Pour les personnes ayant un SIDA modérément évolué, on prescrivait une chimiothérapie contre le lymphome "moyenne", et, en cas de SIDA avancé, une chimiothérapie "faible" était recommandée. L'application d'une chimiothérapie "forte" à un stade SIDA avancé ne constituait pas un gain très important en terme de survie, probablement parce que nombre de patients mourraient des suites de l'infection par le VIH et non pas du lymphome. A cette époque, c'est à dire avant l'avènement des traitements, on mourrait essentiellement de la maladie VIH. Depuis 1998, la question qui s'est posée a été : peut-on traiter le lymphome de personnes vivant avec le VIH de façon standard, voire en utilisant des anticorps monoclonaux ? L'avantage de ces derniers étant de ne pas apporter de toxicité nouvelle grâce à une chimiothérapie moyennement "forte".

2.4.4. Essai ANRS associant un anticorps monoclonal

Un essai ANRS, dont les résultats viennent d'être publiés, associe un anticorps monoclonal qui détruit les lymphocytes B tumoraux et normaux, ces derniers seulement étant remplacés naturellement par d'autres, à une chimiothérapie standard. L'objectif initial, relativement modeste, était un taux de rémission de 70%. Le taux de rémission des essais précédents était de 50%. Les 60 personnes incluses dans cet essai présentaient un lymphome typique de ceux observés au cours de la 2ème partie des années

1990, c'est à dire avec un taux de CD4 moyen de 190. Pour la moitié des participants, le lymphome était la maladie qui avait permis de découvrir l'infection par le VIH, c'est à dire qu'il s'agissait de personnes n'ayant pas de traitements antirétroviraux (ARV) et n'ayant jamais fait l'objet d'une surveillance propre à cette infection. Le traitement était très bien toléré puisqu'on a observé peu d'effets secondaires liés au traitement du lymphome. De plus, un seul patient sur 60 est décédé suite aux complications de la maladie VIH. Par conséquent, actuellement, il est possible de soigner un lymphome sans avoir de complication entraînant un décès. Le taux de réponse, identique à celui obtenu chez les personnes de 60 ans atteintes du même type de lymphome, est bon. Il est donc possible de traiter une personne vivant avec le VIH comme une personne séronégative. Au cours de l'essai, il y a eu 18 décès, tous liés au lymphome, sauf un. Actuellement, le nombre d'échec est donc le même que celui chez les personnes séronégatives. Il est intéressant de constater que la plupart des rechutes interviennent très tôt, mais c'est le cas pour tous les lymphomes puisque la récurrence intervient toujours entre 6 et 9 mois. Le gain de survie est incontestable par rapport à ce qui était obtenu auparavant. Au vu des résultats de cet essai, il est possible d'établir des facteurs pronostiques. Effectivement, les personnes ayant bien réagi au traitement du lymphome sont celles dont le cancer n'était pas trop grave. Ce n'est plus la maladie VIH qui compte dans l'évolution du lymphome, mais le lymphome lui même. On rejoint la problématique de traitement de tous les lymphomes, hors contexte VIH, c'est à dire que pour un lymphome peu grave, le taux de réponse est de 80 à 90% ; en revanche, dans un cas grave, il ne dépasse pas 40%. Le taux de CD4 intervient également, mais dans le cadre d'une analyse statistique multi-variables, ce facteur n'entre plus en ligne de compte. L'existence ou non d'un traitement VIH n'a pas d'incidence sur le taux de réponse. Le type de lymphome n'a pas d'importance. Finalement, le seul facteur pronostique est le lymphome, la maladie VIH ne l'étant plus. Il s'agit d'une donnée nouvelle. Par rapport à 1990, cet essai montre clairement qu'un palier a été franchi dans le traitement des lymphomes pas trop graves ; en revanche, il reste beaucoup de progrès à accomplir pour les lymphomes graves.

2.4.5. Prévention

Concernant les symptômes précurseurs, malheureusement il n'en existe pas, car le lymphome est une maladie à évolution rapide qui se

déclare en un mois tout au plus. Simplement, en cas de fatigue générale, de toux, de maladie digestive, de ganglions, une consultation auprès d'un praticien est vivement recommandée de façon à établir le plus rapidement possible un diagnostic. Signalons qu'en cas de chimiothérapie chez une personne séropositive, on observe une activation du cytomégalovirus (CMV), ce qui nécessite une surveillance accrue par une virémie mensuelle. Cette surveillance permet d'anticiper une activation du CMV. Dans ce cas un traitement est nécessaire, il permet de contrôler l'infection par le CMV. Ce traitement doit être maintenu jusqu'à restauration au bout de 6 mois à un an de l'immunité, dont la baisse est clairement liée à la chimiothérapie. Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur les lymphomes, on met au point des traitements très spécifiques. Ainsi les anticorps monoclonaux permettent de gagner de 10 à 20% de taux de réponse. Il s'agit donc d'un début de thérapeutique très spécifique.

2.5 Questions

Question 1 : le HPV est-il un virus très contagieux ou des rapports protégés permettent-ils de prévenir toute contamination ; où en est-t-on dans le cas d'une maladie comme la syphilis ? Réponse : je ne saurais pas vous dire si le degré de contagion du HPV est supérieur à celui de la syphilis, mais il s'agit effectivement d'un type de virus contagieux. Je ne peux pas vous en dire plus, si ce n'est bien sûr qu'il faut utiliser le préservatif.

Question 2 : comment un virus se transforme-t-il en cancer ? Réponse : il s'agit d'un processus variable d'un virus à l'autre. On l'a vu avec l'exemple du HHV8 dans le cas du sarcome de Kaposi, qui est un cas très particulier susceptible de rendre les cellules cancéreuses. En fait, lorsqu'un virus infecte une cellule, une partie de ses gènes va également s'intégrer au génome de la cellule et participer à une dérégulation de cette cellule. Un virus qui pénètre dans une cellule a tendance à l'activer pour favoriser sa multiplication. Le VIH est une exception. Pour ce faire, au cours de l'évolution, le virus accumule dans son génome les gènes qui favorise l'activation cellulaire. Les événements liés au processus cancéreux ne sont jamais univoques, il faut non seulement une activation cellulaire par le virus, mais également un autre événement, une mutation, les deux rendant la transformation en cellule cancéreuse possible. En général, le fait que le virus favorise la multiplication cellulaire accroît statistiquement

la probabilité d'un(d') événement(s) susceptible(s) de rendre la cellule tumorale. Par conséquent, on retiendra que le fait qu'une cellule devient cancéreuse est lié à l'accumulation d'un certain nombre d'événements, de "fautes". Par exemple, dans le cas de l'oncogenèse du lymphome, les lymphocytes B ne sont pas infectés par le VIH, mais stimulés par celui-ci, c'est la raison pour laquelle on observe chez ces personnes une hypergamaglobulinémie (production accrue d'anticorps). Il s'en suit une absence de réponse aux vaccins en raison du maintien d'activation élevée des lymphocytes B par le VIH, ce qui empêche leur activation par le vaccin. Cette activation permanente des lymphocytes B accroît statistiquement le risque qu'une cellule subisse un événement qui participera à l'oncogenèse. L'oncogenèse est un événement statistique favorisé par l'activation cellulaire induite par le virus. Ainsi, si l'on vivait 200 ans, statistiquement, on aurait un risque de 100% de présenter une tumeur. La plupart des facteurs oncogènes vont favoriser une population de cellules et accroître le risque de survenue d'un événement participant à l'oncogenèse. Dans le cas de l'HPV, on a identifié un certain nombre de gènes qui activent les cellules. Il existe d'autres virus qui, eux, "injectent" des gènes qui rendent la cellule incontrôlable par l'organisme. On parle dans ce cas de véritable virus oncogène. Il existe peu de virus oncogènes. La majorité active la cellule et favorise le processus d'oncogenèse.

Question 3 : tous les virus ne provoquent pas de cancer ?

Réponse : non, l'organisme héberge des virus, tel celui responsable de la mononucléose infectieuse, qui, en temps normal, ne déclencheront pas le processus d'oncogenèse. Pourtant, dans certaines circonstances, le virus d'Epstein Barr peut initier le processus aboutissant à une cellule tumorale. En particulier, lorsque le virus d'Epstein Barr est activé, il rend les cellules qu'il infecte invisibles vis à vis du système immunitaire. Par conséquent, lorsque ces cellules deviennent tumorales, non seulement le fait qu'elles hébergent le virus d'Epstein Barr les fait proliférer, mais en plus, cela les rend "invisibles" vis à vis du système immunitaire.

Question 4 : lors de la Ré-pi femme au sujet des HPV, a été évoquée la possibilité de l'absence d'efficacité de traitement par la technique laser ; qu'en est-il ?

Réponse : les recommandations du rapport Delfrayssie précisent que le traitement du cancer in situ du col de l'utérus chez la femme vivant avec le VIH doit être standard, c'est à dire l'aco-

nisation. Cependant, certains praticiens se demandent si la mise sous traitement ARV et la restauration du système immunitaire qui en découle ne peuvent pas contrôler, un tant soit peu, l'évolution de la maladie HPV, ce qui permettrait d'écarter l'aconisation au profit d'une méthode moins radicale. Cependant, les résultats étant équivoques ne permettent pas de donner de recommandation autre. Une attitude standard est donc souhaitable car la prise en charge et la surveillance du cancer du col de l'utérus sont totalement validées. L'application de règles validées est souhaitable au même titre que de nouveaux essais, mais, dans le cadre de recommandation, il ne faut pas conseiller des protocoles en cours d'études.

Question 5 : le taux de réussite est analogue à celui des personnes de 60 ans séronégatives et donc plus faible que celui des personnes plus jeunes ?

Réponse : effectivement, le taux de réponse actuel est le même que celui observé chez les personnes âgées de 60 à 80 ans, et légèrement moins bon que celui obtenu chez une personne de 30 ans par exemple. Cette différence est liée au fait que, chez le sujet âgé, on utilise une chimiothérapie moins intensive que chez le sujet jeune. Dans l'essai de 1998, nous avons donc utilisé un traitement normalement réservé aux personnes de plus de 60 ans. L'étape ultérieure serait d'appliquer aux personnes vivant avec le VIH, le traitement utilisé chez le sujet jeune.

Question 6 : au bout de combien de temps une personne est-elle considérée comme guérie d'un lymphome ?

Réponse : pour le lymphome B à grandes cellules, après une rémission de 2 à 3 ans, les chances de guérison sont considérables. Cependant, il existe des cas de rechute tardive, mais ils sont très rares. Par exemple, dans l'essai considéré, il y a très peu de rechutes tardives. En général, tout se joue au cours de la première année. Question : ne peut-il pas s'agir d'une rémission de 2 à 3 ans avec réactivation du lymphome pré-existant ? Réponse : non, il existe 2 types de lymphomes ceux de bas grade, qu'on traite mais qu'on ne sait pas guérir ; à côté de ces derniers, il y a les lymphomes de haut grade que l'on peut guérir. Globalement, sur la totalité des personnes atteintes, 60% sont guéries après traitement, c'est à dire que la maladie ne réapparaît pas pendant 10, 20 ans, voire plus. Bien que ne disposant que de peu de recul, on peut raisonnablement affirmer qu'après 2 ans de rémission, la personne est guérie de son lymphome

Question 7 : avez-vous constaté une toxicité cumulée due à la prise concomitante d'ARV et d'une chimiothérapie contre le lymphome ayant pour conséquence un renforcement des effets secondaires liés aux ARV par exemple ?

Réponse : actuellement on dispose de preuves indiquant clairement qu'une conjugaison des deux traitements est possible. Le seul problème tient au caractère hémétique (provoque des vomissements) des chimiothérapies, qui peut constituer un obstacle à la prise des ARV. Dans ces conditions, c'est d'ailleurs le cas aux Etats-Unis, un arrêt du traitement par les ARV est indiqué durant la chimiothérapie contre le lymphome. En France, la poursuite du traitement est de règle, sauf exception liée à une intolérance. Il n'existe que peu d'interactions médicamenteuses entre ARV et chimiothérapie contre le lymphome. Il s'agit donc plus d'un problème technique de prise des ARV pour les personnes qui tolèrent mal la chimiothérapie. La tolérance de la chimiothérapie contre le lymphome est très variable, il est donc impossible d'indiquer a priori un arrêt de traitement par les ARV.

Question 8 : qu'est-ce qui différencie un lymphome de bas grade d'un haut grade ? Quel est le pourcentage de répartition ? Existe-t-il un traitement spécifique pour chacun ?

Réponse : il est préférable d'éviter de trop rentrer dans le détail au niveau du lymphome, car il s'agit d'un sujet très compliqué. Il existe des dizaines, voire des centaines de lymphomes, mais globalement, les lymphomes rencontrés chez les personnes vivant avec le VIH, sont des lymphomes B à grandes cellules de haut grade. Il s'agit de lymphomes qui, en l'absence de traitement, évoluent très rapidement, entraînant la mort en quelques mois. Mais les cellules tumorales se reproduisant très rapidement, elle sont très fragiles et par conséquent très sensibles à la chimiothérapie. De façon générale, plus une tumeur évolue vite, plus elle est fragile. A l'inverse, dans le cas d'un lymphome de bas grade, les lymphocytes se répliquent lentement mais sans aucun contrôle. Il s'agit donc de tumeurs dont l'évolution est lente mais qui sont très peu sensibles à la chimiothérapie. Heureusement, ce dernier type de tumeurs n'est pas rencontré chez les personnes vivant avec le VIH, car il s'agit, pour l'essentiel, de tumeurs du sujet âgé rencontrées entre 60 et 70 ans.

3. Intervention du Pr. Didier SAMUEL (médecin hépatologue, centre hépato-biliaire, hôpital Paul Brousse, Villejuif).

Greffes sur les cancers du foie.

3.1 Epidémiologie

Mon exposé portera sur le cancer du foie et plus particulièrement le carcinome hépato-cellulaire, ou cancer primitif du foie. Cette affection est étroitement liée à la cirrhose quelle que soit son origine, alcool, virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC). Ce cancer concerne également les patients infectés par le VIH, car, en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou C, il existe une possibilité d'évolution vers la cirrhose et par conséquent vers le cancer. Il s'agit d'un cancer assez peu connu, mais en progression constante. Ainsi, aux Etats-Unis, les personnes sont surtout touchées à partir de 50 ans. On constate par ailleurs une augmentation du nombre de cas depuis le début des années 1980 ; l'explication sera donnée ultérieurement. Toujours aux Etats-Unis, on observe que le carcinome hépato-cellulaire est une tumeur beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme. De plus, chez l'homme noir, l'incidence est également plus élevée. Globalement la tendance est à l'augmentation de la prévalence de ce cancer. Lorsqu'on examine l'impact des hépatites C et D et du carcinome hépato-cellulaire sur le nombre de décès aux Etats-Unis, on constate une augmentation importante depuis le début des années 1990. Ce type de profil est retrouvé dans l'ensemble des pays de l'Europe de l'ouest. Ainsi, au Royaume-Uni, on retrouve la différence de prévalence, mais encore plus marquée qu'aux Etats-Unis, entre les populations masculine et féminine. Il en est de même pour le Japon, pays très touché par les hépatites B et C, où l'on constate chez l'homme une augmentation très importante de la prévalence du carcinome hépato-cellulaire, l'augmentation chez la femme étant moins marquée. En France, la même tendance est observée, avec chez l'homme à nouveau une augmentation très nette de la prévalence de ce cancer.

3.2 Implication du virus de l'hépatite B

3.2.1. Origine du carcinome hépato-cellulaire chez la personne porteuse du virus de l'hépatite B

Pour comprendre l'origine du carcinome hépato-cellulaire, il faut connaître son lien étroit avec les virus des hépatites B et C, ainsi qu'avec la cirrhose. Concernant le lien avec l'hépatite B, on sait que dans les pays à très forte endémie, par

exemple en Afrique noire (Mali, Sénégal) et Asie du sud-est, il existe un parallélisme clair entre l'épidémiologie du carcinome hépato-cellulaire et celle de cette hépatite. L'infection chronique par le virus de l'hépatite B précède l'apparition de cette tumeur. De plus, les programmes de vaccination en masse, notamment à Taiwan, ont été accompagnés par une diminution spectaculaire du nombre de cancers du foie. Un point fondamental à connaître, est que le virus de l'hépatite B, contrairement à celui de l'hépatite C, est capable d'intégrer le génome cellulaire (intégration de l'ADN viral à l'ADN cellulaire). Par conséquent, contrairement au virus de l'hépatite C, avec le virus de l'hépatite B certaines personnes peuvent avoir une hépatite chronique, ne pas développer de cirrhose, mais contracter un cancer du foie. Cette situation indique que chez la personne infectée par le virus de l'hépatite C, le développement d'un carcinome hépato-cellulaire implique obligatoirement la survenue d'une cirrhose. A Taiwan, où le virus de l'hépatite B est à l'état endémique, le risque de développer un carcinome hépato-cellulaire chez l'homme est multiplié par un facteur 100, au Japon le risque est multiplié par un facteur 50. Il existe donc bien un lien entre carcinome hépato-cellulaire et virus de l'hépatite B. Par ailleurs, le risque de développer un carcinome hépato-cellulaire augmente avec l'existence d'une maladie chronique ou d'une cirrhose du foie. Concernant la cirrhose, plus celle-ci évolue dans le temps, plus le risque de voir apparaître un carcinome hépato-cellulaire est important. En cas de cirrhose, selon le pays, l'incidence du carcinome hépato-cellulaire est variable. Ainsi en Asie, après apparition de la cirrhose, 3 à 8 % des personnes développeront un carcinome hépato-cellulaire. En Europe, l'incidence est de 2 à 3%. Le délai moyen de survenue du carcinome hépato-cellulaire après déclaration de la cirrhose est de 44 mois.

3.2.2. Facteurs de risque favorisant l'apparition du carcinome hépato-cellulaire chez la personne atteinte d'une cirrhose et porteuse du virus de l'hépatite B
Quels sont les facteurs de risques lorsque l'on est atteint d'une cirrhose ou d'une hépatite B qui favorisent le développement d'un carcinome hépato-cellulaire ? Il y a l'âge, une prise d'alcool associée, une co-infection avec le virus de l'hépatite C ou delta, être un homme et, mais ce n'est pas certain, le fait que le virus soit toujours actif. Rappelons que l'antigène Hbe et l'ADN du virus de l'hépatite B (détecté dans le sang) sont les marqueurs de l'activité du virus et de sa réplication. Dans une étude récente, on a montré que les personnes porteuses chroniques du

virus de l'hépatite B qui avaient une réplication virale active, ont un risque de développer le carcinome hépato-cellulaire beaucoup plus élevé que les porteurs chroniques ne présentant pas de réplication.

3.3 Implication du virus de l'hépatite C

Il existe un autre virus très lié à la survenue du carcinome hépato-cellulaire, c'est le virus de l'hépatite C. Il y a 20 ans lorsqu'on évoquait le carcinome hépato-cellulaire, on ne l'associait qu'au virus de l'hépatite B. En revanche, actuellement, le virus de l'hépatite C émerge comme risque majeur dans la survenue du carcinome hépato-cellulaire. Ainsi, en Espagne, au Japon et en Italie, 70% des carcinomes hépato-cellulaires touchent des personnes porteuses chroniques du virus de l'hépatite C. Ce virus ne s'intégrant pas dans le génome cellulaire, le carcinome hépato-cellulaire ne survient presque exclusivement qu'en cas de cirrhose. Autrement dit, dans le cas d'une hépatite C, la cirrhose constitue un moment clef vers le carcinome hépato-cellulaire. La projection du risque de carcinome hépato-cellulaire en France chez les personnes ayant une hépatite C est inquiétante. Effectivement, la mortalité liée au carcinome hépato-cellulaire va augmenter de façon régulière au cours des années à venir pour les deux sexes, bien que plus significativement chez l'homme. En projection, le pic de survenue du carcinome hépato-cellulaire devrait se situer entre les années 2010 et 2020. Une étude montre qu'à partir de l'apparition d'une cirrhose, le taux de survenue du carcinome hépato-cellulaire est faible au cours des 2 premières années mais qu'au-delà, il augmente considérablement. Ainsi, 8 années après la survenue d'une cirrhose, le risque de voir apparaître un carcinome hépato-cellulaire est de 40%. Après apparition du carcinome hépato-cellulaire, la survie est très altérée et nous reviendrons sur les facteurs pronostiques de cette tumeur ultérieurement. Une étude récente, réalisée aux Etats-Unis, s'est intéressée à la survie des personnes atteintes par un carcinome hépato-cellulaire entre 1977 et 1996. On constate que la survie globale est mauvaise et qu'elle n'a pas beaucoup progressé au cours des dernières années. Cependant, il faut savoir que les personnes atteintes d'un carcinome hépato-cellulaire constituent un groupe très hétérogène, impliquant un changement au niveau des études épidémiologiques qui est en cours. Par exemple, une étude réalisée en Espagne montre qu'à 5 ans la survie est quasiment nulle, alors qu'à 3 ans 50% des patients sont vivants.

3.4 Pronostic du carcinome hépato-cellulaire

L'une des caractéristiques du carcinome hépato-cellulaire par rapport à un autre cancer est que le pronostic est lié à 2 facteurs : au carcinome hépato-cellulaire lui-même, mais également à la cirrhose sous-jacente. Cette particularité est difficile à comprendre, ainsi, lorsqu'on évoque par exemple le cancer du sein ou du poumon, on évalue généralement le TNM : taille de tumeur, présence de ganglions et de métastases. Il s'agit là des trois facteurs qui permettent de dresser le pronostic de tous les cancers. En revanche, dans le cas du carcinome hépato-cellulaire se rajoute un facteur confondant : la cirrhose. Autrement dit, il est possible d'être atteint par un carcinome hépato-cellulaire de petite dimension - 1 cm et pouvant à priori ne pas être dangereux - mais, en revanche, présenter une cirrhose très avancée qui entraînera la mort. A l'inverse, une personne peut présenter une cirrhose bien compensée, avec fonction hépatique normale, mais un carcinome hépato-cellulaire de très grande dimension qui sera cause du décès. Par conséquent, ce sont ces 2 éléments qui seront à l'origine du pronostic et sur lesquels il faut intervenir. Le pronostic dépend donc du stade de la tumeur, de l'état du patient et surtout de la fonction hépatique. Sans rentrer dans le détail, signalons qu'il existe plusieurs scores pronostiques. Le pronostic du carcinome hépato-cellulaire dépend du stade. Ainsi, lorsque la personne est prise en charge à un stade A, le taux de survie est de 70% à 3 ans et de 50% à 5 ans. En revanche, à un stade C, presque personne n'est vivant à 5 ans. Si la personne est prise en charge tard, le taux de mortalité est très élevé.

3.5 Traitement du carcinome hépato-cellulaire

Le carcinome hépato-cellulaire est une tumeur difficile à traiter. De plus, beaucoup de personnes n'obtiennent pas le traitement curatif. Effectivement, l'immense majorité des personnes atteintes ne bénéficiera que d'un traitement palliatif. Par exemple, une étude a montré que 97 patients vont subir une résection chirurgicale, 120 vont bénéficier d'une transplantation hépatique alors que 540 auront un traitement palliatif. Le nombre de personnes transplantées pour cause de carcinome hépato-cellulaire est de plus en plus important. Cela concerne surtout les sujets atteints de carcinome avec tumeur de petites tailles, car il s'agit de celles ayant le plus de chance de guérir.

3.6 Dépistage du carcinome hépato-cellulaire

Lorsqu'une personne développe une cirrhose, il est essentiel de réaliser un dépistage du carcinome hépato-cellulaire, car les seules tumeurs qui seront guéries sont celles de petite taille. L'objectif est donc de détecter le carcinome hépato-cellulaire le plus tôt possible. Par conséquent, lorsqu'une personne présente une cirrhose, quelle qu'en soit la cause, il faut l'engager dans un processus de dépistage du carcinome hépato-cellulaire. Il existe 2 moyens principaux de dépistage, un marqueur tumoral, l'alpha-fœtoprotéine, ainsi qu'un examen échographique. En cas de cirrhose, une échographie tous les 6 mois est nécessaire, voire 3 par an, notamment chez les hommes ayant d'autres facteurs de risque. L'échographie constitue un excellent examen de dépistage, mais le choix d'un praticien ayant l'expérience et l'expertise de cet examen est indispensable. Lorsque le suivi est efficace, la détection de nodules de très petite taille est possible, ces nodules pouvant par la suite être traités et guéris.

3.7 Co-infection par les virus VIH et VHC et carcinome hépato-cellulaire

Avant de terminer cet exposé, il est souhaitable de rappeler l'un des problèmes liés à la co-infection par le VIH. Les personnes vivant avec le VIH sont particulièrement concernées par le carcinome hépato-cellulaire, car environ 30% d'entre elles sont co-infectées par le virus de l'hépatite B ou C, en particulier les toxicomanes chez lesquels le taux de co-infection est encore plus élevé, puisqu'on arrive à 70 % de co-infection. Un autre point essentiel est que la maladie hépatique évolue de façon plus rapide chez une personne vivant avec le VIH que chez un sujet non co-infecté. Une étude portant sur des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et le VIH s'est intéressé au développement d'une cirrhose en fonction du nombre de CD4. Ainsi, cette étude montre que si le taux de CD4 est inférieur à 200, le risque d'évolution vers une cirrhose sur quelques années est très élevé en comparaison des personnes dont le taux de CD4 est supérieur à 200 ou qui sont séronégatives pour le VIH. Par ailleurs, le risque de réactivation du virus de l'hépatite B est plus important chez les personnes vivant avec le VIH que chez le sujet séronégatif. Pour le virus de l'hépatite C, le phénomène est identique, il y a un risque majeur d'évolution vers la cirrhose en cas de co-infection VHC/VIH. Il faut savoir que dans ces circonstances, la première cause de mortali-

té n'est pas le cancer du foie, car en fait les personnes meurent de complications liées à la cirrhose. C'est la raison pour laquelle un programme de greffes a été engagé pour des patients co-infectés par le VHC et le VIH. La co-infection par le VIH ressort comme un facteur de risque, notamment pour la cirrhose.

3.8 Questions

Question 1 : dans toutes les campagnes d'information concernant l'hépatite C il est dit que environ 20% des personnes contaminées par le VHC vont développer une cirrhose. De plus, dans les études récentes concernant la co-infection, on peut déceler plusieurs tendances : une semble indiquer que la proportion est la même mais que la survenue d'une cirrhose est plus rapide, une autre, beaucoup plus alarmiste, indique que la plupart des personnes co-infectées VHC/VIH vont être atteintes d'une cirrhose. Qu'en pensez vous ?

Réponse : mon impression globale est que, chez les personnes co-infectées VHC/VIH, l'évolution vers la cirrhose est beaucoup plus fréquente. La raison n'est pas très claire. Il est cependant probable que l'immuno-dépression favorise la réplication virale et par conséquent conduit à une plus grande activité du VHC ainsi qu'à une évolution fibrogène. Il est également possible que la restauration de l'immunité des personnes infectées par le VIH suite à la mise en place d'une thérapie antivirale soit à l'origine de réactions inflammatoires qui favorisent l'évolution vers une situation fibrosante du foie. Par ailleurs, il est possible que certains ARV interfèrent de façon négative avec la pathologie hépatique et en particulier chez les patient co-infectés VHC/VIH. Ainsi, il est possible que les stéatoses micro-vésiculaires, atteintes de la chaîne mitochondriale provoquées par les ARV, occasionnent une évolution plus rapide vers la cirrhose. En revanche, il est difficile de dire quel(s) ARV est(sont) responsable(s). Enfin, chez les toxicomanes par voie intraveineuse, l'arrêt de prise de drogue est souvent associé à une consommation accrue d'alcool, il s'agit là d'un co-facteur qui, surtout chez l'homme, favorise l'évolution vers la cirrhose.

Question 2 : pouvez-vous préciser l'aspect dépistage, ainsi que les traitements à disposition pour les hépatites B et C ?

Réponse : la biopsie ne constitue pas un examen de dépistage, il faut faire un dépistage à partir d'un échantillon de sang. Il s'agit de savoir si une personne est porteuse de l'antigène HBs, s'il y a réplication, présence d'ADN et d'ARN cir-

culant pour le VHB et le VHC, respectivement. La biopsie permet d'évaluer la sévérité d'une hépatite, c'est un examen important qui n'est pas toujours réalisé lorsqu'il devrait l'être.

Actuellement des tests sont en développement afin d'obtenir des résultats proches de ceux de la biopsie. Il s'agit du fibrotest, test sanguin visant à apprécier le degré de fibrose au niveau du foie. Ce test est moins agressif qu'une biopsie hépatique, cependant il n'est pas encore validé. En outre, la biopsie hépatique apporte des informations importantes notamment chez les personnes co-infectées VHC/VIH. Car chez ces personnes, il existe une série de facteurs autres que l'hépatite C qui sont la cause d'une toxicité hépatique, notamment les ARV. La biopsie hépatique est le fondement de l'hépatologie. La mesure du taux de transaminases montre que le foie "souffre", mais n'indique pas le degré d'atteinte du foie, ni "ce qui s'y passe". Une biopsie, examen invasif, peut être réalisée sous anesthésie générale en hôpital de jour. Dans le service du Pr. Samuel, 800 biopsies sont réalisées chaque année.

Concernant les traitements, pour l'hépatite B des progrès considérables ont été accomplis. Deux molécules viennent d'être mises sur le marché, la lavumidine qui est active à la fois sur le VIH (épi-vir®) et le VHB (zéfix®). Il s'agit d'un médicament très puissant, bien toléré, entraînant un effondrement de la réplication du VHB. Cependant, on constate que dans la quasi totalité des cas, au cours du temps, il y a un échappement virologique. Par ailleurs, une nouvelle molécule vient d'être commercialisée, il s'agit de l'adéfovir (epséra®), également très efficace contre le VHB et qui ressemble à une autre molécule, le ténofovir (viread®) qui vient également d'être commercialisé. Le viread® présente l'avantage d'être également efficace sur le VIH et semble bien toléré. Par conséquent, de très grands progrès ont été accomplis pour le traitement de l'hépatite B. Concernant l'hépatite C, de grands progrès ont également été accomplis, mais ils profitent moins à la pathologie de co-infection VHC/VIH. Ces progrès sont la bithérapie interféron pégilé (viraféropég® chez Schering, ou Pégasis® chez Roche) associée à ribavirine. Les 2 interférons, viraféropég® et Pégasis®, ont le même profil en terme d'efficacité et de sécurité, cependant la tolérance de ces traitements demeure difficile. De plus, l'efficacité de cette bithérapie dépend du génotype viral. Ainsi, les personnes infectées par les génotypes 2 ou 3 ont un taux de réponse élevé, en revanche, dans le cas du génotype 1, le taux de succès ne dépasse pas 50%. Chez les personnes co-infectées VHC/VIH, les résultats sont similaires chez les sujets dont le nombre de

CD4 est élevé. En revanche, chez les autres personnes les résultats sont moins bons. De plus, on constate des problèmes d'interactions médicamenteuses entre la ribavirine et les ARV avec à la clef des phénomènes de toxicité. Un essai clinique très important, Ribavic, actuellement en cours de dépouillement, a montré globalement 30% de réponse complète, c'est à dire moins que pour les personnes non co-infectées. Par conséquent, il existe des traitements pour le VHC chez les personnes co-infectées par le VIH, mais il persiste des problèmes de tolérance qui doivent être résolus. Dans le cas de la co-infection, ces traitements demeurent importants, car en bloquant le virus de l'hépatite B ou C on évite la progression vers une cirrhose et par conséquent vers un cancer. Rappelons que, pour l'hépatite C, en l'absence de cirrhose, il n'y aura pas de cancer. Pour l'hépatite B, la situation est moins tranchée puisque le VHB est en lui-même oncogène.

Question 3 : quels sont les risques de transmission materno-fœtale de l'hépatite C ? Et lorsqu'un enfant naît co-infecté VHC/VIH, quels sont les risques qu'il développe un carcinome hépato-cellulaire ?

Réponse : les risques de transmission materno-fœtale sont estimés entre 1 et 4% si la mère réplique le VHC. Par conséquent, il existe un risque au moment de l'accouchement mais pas au-delà. L'évolution de l'hépatite C chez un enfant non co-infecté n'est pas très sévère, il n'y a pas d'impact durant les 10 premières années de vie. De plus, 50% des enfants élimineront spontanément le virus sans aucun traitement. Pour les autres enfants, on observera une hépatite chronique qui ne débouche jamais sur un carcinome avant l'âge de 20 ans. En revanche, les enfants contaminés à la naissance par le virus de l'hépatite B peuvent développer un cancer du foie avant l'âge de 20 ans. Je ne dispose pas d'information pour le VIH. Concernant l'évolution dans le cas d'une co-infection VHC/VIH chez l'enfant, il n'existe pas d'étude et je ne peux donc pas répondre.

Question 4 : est-il souhaitable de proposer une vaccination contre l'hépatite B lorsqu'on est co-infecté VHC/VIH ?

Réponse : si la personne n'est pas immunisée, la réponse est oui. Je désapprouve totalement la campagne médiatique visant à discréditer la vaccination contre l'hépatite B. Car le vaccin est très sûr et très efficace.

Question 5 : lors d'une co-infection VIH/VHC, suite à un traitement ribavirine-interféron ayant conduit à une disparition de la charge virale pour

le VHC, peut-on affirmer qu'il y a guérison de l'hépatite C ou s'agit-il d'une forme de rémission ?

Réponse : contrairement à ce qui se passe pour l'hépatite B, il est possible d'éliminer de l'organisme le VHC. Globalement, si la charge virale VHC du patient devient nulle pendant le traitement avec persistance au-delà de celui-ci pendant 6 mois, le risque de réactivation est inférieur à 5% qu'il y ait ou non co-infection. Le critère étant une absence de détection après 6 mois puisque la sensibilité actuelle de la PCR (technique de dosage par amplification virale) est inférieure à 50 unités/mL. Un recul de 5 ans permet d'affirmer ce résultat.

Question 6 : lorsqu'on traite une hépatite C au stade cirrhose, qu'en est-il sur l'incidence du carcinome hépato-cellulaire ?

Réponse : au stade de cirrhose, en présence d'une réponse virologique, on diminue le risque de carcinome hépato-cellulaire sans l'éliminer complètement. En revanche, en l'absence d'effet sur le virus, le risque vis à vis du carcinome demeure tel quel. L'interféron diminue le risque de carcinome si le patient est répondeur complet ; en revanche, dans les autres cas, il n'y a pas d'effet bénéfique vis à vis du cancer.

4. Intervention de Cristos Chouaid (médecin, service de pneumologie, Hôpital St Antoine)

Facteurs de risques spécifiques du cancer du poumon.

4.1 Facteur de risque : le tabac

L'exposé ci-après concerne un cancer dont on ne parle pas assez dans le cadre du VIH, il s'agit du cancer du poumon. En France, le cancer du poumon est responsable de 23 000 décès par an. Contrairement à une idée reçue, ce cancer touche les personnes jeunes à partir de 35 ans et de plus en plus les femmes. C'est un cancer unique, puisqu'on sait depuis les années 1970 qu'il existe quasiment un seul facteur de risque : le tabac. Il s'agit même de l'un des seuls cancers pour lequel le pneumologue peut calculer le niveau de risque. Ce niveau de risque s'appelle le "paquet/année", il correspond à une consommation de 1 paquet par jour, tous les jours, pendant une année. Le risque de développer un cancer du poumon commence à partir de 20 paquets/année. Ainsi, une personne qui a commencé à fumer à 18 ans à raison d'un paquet par jour, atteint à l'âge de 38 ans une consommation de 20 paquets/année, soit suffisamment pour développer un cancer du poumon. Un 2ème facteur, bien connu actuellement, est la

durée du tabagisme. Plus une personne fume longtemps, même si c'est relativement peu, plus elle risque de développer un cancer du poumon. Il existe un 3ème facteur, la précocité du tabagisme, c'est à dire que plus une personne a commencé à fumer jeune, plus elle risque de développer un cancer du poumon. Enfin, et cette notion est beaucoup discutée depuis environ 5 ans, le tabagisme passif est-il un facteur favorisant la survenue du cancer du poumon ? Effectivement, on possède actuellement des données qui permettent de dire que le tabagisme passif est un facteur de risque pour le développement d'un cancer du poumon. Par conséquent, le travail législatif accompli par la loi Evin est essentiel sur ce sujet.

4.2 Cancer du poumon et VIH

Au-delà de ce constat intéressant la population générale, une personne vivant avec le VIH a-t-elle plus de chance de développer un cancer du poumon qu'une personne séronégative, de même sexe et âge et de situation comparable vis à vis de la consommation de tabac ? Il s'agit d'un sujet discuté depuis longtemps. Au début de l'épidémie par le VIH, les cancers le plus souvent évoqués étaient les cancers hématologiques et le syndrome de Kaposi. C'est depuis l'apparition des traitements par les ARV que l'on s'intéresse plus à d'autres types de cancers. Voici une étude qui s'est intéressée à 57 personnes vivant avec le VIH et 519 patients séronégatifs enrôlés dans une cohorte entre 1993 et 1997 aux Etats-Unis, c'est à dire au moment de l'avènement des ARV. Cette étude montre qu'une personne vivant avec le VIH développe plus jeune, 47 ans en moyenne, un cancer de type donné par rapport à un individu séronégatif, 60 ans en moyenne. D'autre part, cette étude indique que parmi les cancers les plus fréquemment retrouvés chez les personnes vivant avec le VIH, le cancer du poumon vient en première place. Effectivement 18 des 57 séropositifs participant à l'étude ont développé ce cancer. Par ailleurs, cette étude montre que les personnes séropositives sont dépistées pour le cancer du poumon à un stade de meilleur pronostic que les sujets séronégatifs, preuve d'un meilleur suivi médical général. Le tabagisme apparaît à nouveau comme le principal facteur de risque.

4.3 Prévention

En terme de prévention, il est essentiel de ne pas fumer ou bien d'arrêter la consommation de tabac. Le sevrage tabagique demeure une démarche délicate, tant dans la population générale que dans la population séropositive. Cette démarche doit être structurée, accompa-

gnée. En outre, il existe des médicaments qui aident au sevrage mais qui peuvent faire l'objet de contre-indications avec les traitements par les ARV. Par ailleurs, le tabac est un excellent antidépresseur. Par conséquent, un arrêt brutal du tabagisme peut avoir des conséquences psychologiques extrêmement importantes. Il est donc essentiel que, dans le cadre de la prévention du cancer du poumon, l'arrêt du tabagisme se fasse dans le cadre d'une consultation assurée par des personnes formées à l'accompagnement de ce sevrage. Il est possible d'interrompre la consommation de tabac seul, mais dans la majorité des cas il s'agit d'une démarche difficile, d'autant plus que la dépendance est importante.

Il n'existe aucun moyen de dépistage satisfaisant du cancer du poumon, visant à prendre en charge le plus tôt possible cette tumeur. Une radiographie annuelle du thorax est inutile, de même qu'un examen d'expectora en vue de rechercher la présence éventuelle de cellules tumorales. Une réflexion sur la saisie d'images scanner une fois tous les 2 ans est en cours, sans qu'aucune validation ne soit actuellement disponible. Par conséquent, et contrairement à d'autres cancers, il n'existe pas, en routine, de moyens de dépistage du cancer du poumon. Il est donc fortement recommandé de ne pas fumer ou d'entreprendre un sevrage tabagique. Bien que la majorité des cancers du poumon soit associée à la consommation de tabac, un certain nombre d'entre eux ont une origine professionnelle. C'est le cas en particulier chez les personnes subissant une exposition professionnelle à l'amiante ou à certains métaux, mais il s'agit là d'une très petite minorité des cas de cancers du poumon.

4.4 Questions

Question 1 : concernant le Ziban®, existe-t-il des contre-indications avec les traitements par les ARV ?, quelle est l'efficacité de ce médicament ? En existe-t-il d'autres ?

Réponse : le Ziban® est un médicament qui n'est ni si efficace, ni si délétère qu'il l'a souvent été dit. Le Ziban® est un antidépresseur avec un effet paradoxal extrêmement important, pouvant occasionner un état dépressif avec idées suicidaires très marquées. Par conséquent, la prescription de ce médicament ne doit en aucun cas être banalisée. Un deuxième effet secondaire du Ziban® est qu'il provoque des insomnies très importantes, avec réduction de la durée de sommeil à deux, voire une heure par nuit. En l'absence de ces effets secondaires, le Ziban® permet un sevrage dans de bonnes conditions.

Les autres médicaments sont les substituts nicotiques dont le rôle est de traiter la dépendance. La prise de ces substituts ne doit pas être sous-estimée en terme de durée et de dosage en nicotine. Il existe également des méthodes de sevrage moins traditionnelles, comme la sophrologie. Quelle que soit la méthode de sevrage retenue, celle-ci doit être associée à une prise en charge psychologique, nutritionnelle, en particulier chez la femme et l'homme au-delà d'un certain âge en raison d'un risque de prise de poids. En outre, ce sevrage doit être associé à la reprise ou au démarrage d'une activité physique. Le sevrage est donc une démarche globale.

Question 2 : le tabac constitue donc le principal facteur de risque pour le cancer du poumon ; après sevrage, combien de temps est-il nécessaire pour être considéré comme hors de danger vis à vis de ce cancer ?

Réponse : après arrêt de la consommation de tabac, il faut 20 ans pour revenir à un risque analogue à celui d'une personne du même âge n'ayant jamais fumé. Il est assez fréquent de voir des personnes développer un cancer du poumon alors qu'elles ont cessé toute consommation de tabac depuis 10 ans.

Question 3 : un autre risque associé à la prise de Ziban® serait une toxicité hépatique de ce médicament ; dans le cas où une personne serait contaminée par le virus de l'hépatite B et/ou C, doit-elle prendre des précautions particulières lors de l'utilisation de Ziban® ?

Réponse : à mon sens non, car les risques de Ziban® en terme de toxicité hépatique sont minimales. Ce qui domine en cas de prescription de ce médicament, ce sont les risques sur l'humeur.

Question 4 : chez les gros consommateurs de tabac, la fibroscopie bronchique est-elle efficace comme moyen de dépistage du cancer du poumon ?

Réponse : non, absolument pas. En outre, il est important de se rappeler que même une consommation de tabac faible ne semble pas totalement écarter le risque de cancer du poumon. Ceci étant, il est conseillé aux très gros consommateurs de tabac de réaliser un sevrage par étapes, par exemple en passant d'une consommation de 4 paquets de cigarettes par jour à 2 paquets et d'inscrire leur démarche de sevrage sur une période de 2 à 3 ans. Rappelons enfin qu'une faible consommation de tabac ne préserve pas non plus du risque cardiovasculaire.

Question 5 : les observations que vous avez faites concernant Viramune® sont-elles issues de travaux publiés, ou s'agit-il d'une constatation sur des personnes prenant Viramune® et arrêtant la consommation de tabac ?

Réponse : non, il n'existe pas de publication scientifique sur ce sujet. Mais nous avons constaté que des personnes prenant Viramune® et stabilisées sur le plan de l'humeur étaient victimes de dépressions très sévères lors de la mise sous sevrage avec prise de Ziban®. Il n'est donc pas exclu que ces dépressions soient associées à la prise concomitante de Viramune® et Ziban®. Les publications scientifiques concernant le sevrage tabagique chez les personnes vivant avec le VIH sont peu nombreuses.

Question 7 : le problème précédent, lié à Ziban®, est-il plus marqué dans le cas d'une prise associée avec Viramune® ou avec Sustiva® ?

Réponse : toutes ces situations relèvent de cas anecdotiques. En l'absence de données statistiques, il est par conséquent très hasardeux de répondre à cette question. Une fois de plus, il n'existe presque pas d'études s'intéressant au sevrage chez les personnes séropositives. Le problème se retrouve lorsqu'on s'intéresse au risque cardiovasculaire chez les personnes vivant avec le VIH et consommant du tabac. Or il est clair qu'il existe une potentialisation du risque cardiovasculaire lié à la prise d'inhibiteurs de la protéase du VIH chez les personnes séropositives. Il est donc important d'arrêter de fumer pour écarter le risque de cancer du poumon, mais également pour diminuer le risque cardiovasculaire : insuffisance coronarienne et artérites des membres inférieurs, en particulier.

Question 8 : Qu'en est-il au niveau des consultations spécifiques pour le problème du tabac chez les personnes vivant avec le VIH ?

Réponse : à l'Hôpital St Antoine, en association avec le service dirigé par le Pr. Pierre-Marie Girard, nous avons développé une consultation. Il faut une prise en charge spécifique des personnes séropositives qui souhaitent arrêter la consommation de tabac.

Question 9 : pourquoi faut-il une prise en charge spécifique ?

Réponse : une personne vivant avec le VIH et qui se rend en consultation en hôpital de jour, le fait pour la prise en charge de la pathologie VIH. Ces personnes ont souvent d'autres soucis par ailleurs et ne songent pas forcément au problème du tabac. Il est donc délicat, en cours de

consultation pour la pathologie VIH, de proposer à ces personnes d'arrêter la consommation de tabac puisqu'il s'agit pour l'essentiel d'une démarche volontaire. Par conséquent, notre souhait est de commencer par une information destinée, en premier lieu, aux personnes désireuses d'arrêter la consommation de tabac. En terme de sevrage tabagique, nous ne pouvons que donner une information sur le risque et sur le sevrage, car il s'agit avant tout d'une démarche volontaire. Bien sûr, d'autres personnes viennent spontanément à la consultation anti-tabac.

Question 10 : le sevrage pour le tabac nécessite-t-il une consultation spécifique pour les personnes vivant avec le VIH, ou analogue à celles des sujets séronégatifs ?

Réponse : non, il faut avant tout que le médecin ait une empathie pour et connaisse la pathologie VIH. Effectivement, un tabacologue s'adresse en temps normal à des personnes ne prenant pas de traitements médicamenteux multiples. Il a donc tendance à prescrire très facilement des antidépresseurs. Dans le cas d'une personne vivant avec le VIH, il est indispensable de prendre en compte la prise éventuelle d'ARV pour éviter, en cas de prescription d'antidépresseur, la survenue d'événements indésirables graves.

Sommaire

1. PRESENTATION DE LA REPI MEDERIC POUYE	2	3.5 Traitement du carcinome hépato-cellulaire	12
2. EXPOSE DE FRANCOIS BOUE	3	3.6 Dépistage du carcinome hépato-cellulaire	12
«Epidémiologie du cancer chez les personnes vivant avec le VIH, situation avant et après l'avènement des antirétroviraux, cancers liés au papilloma virus humain, lymphome : caractéristiques et prise en charge».		3.7 Co-infection par les virus VIH et VHC et carcinome hépato-cellulaire	12
2.1 Epidémiologie	3	3.8 Questions	13
2.1.1 Comparaison de la fréquence de certains cancers chez les personnes vivant avec le VIH par rapport au reste de la population générale.	3	4. EXPOSE DE CRISTOS CHOUAID	14
2.1.2 Incidence des traitements antiviraux sur l'épidémiologie des cancers	4	«Facteurs de risques spécifiques du cancer du poumon»	14
2.2 Tumeurs de la marge anale et du col utérin	4	4.1 Facteur de risque : le tabac	14
2.2.1 Cancer du col de l'uterus	4	4.2 Cancer du poumon et VIH	15
2.2.1.1. Rôle du papilloma virus humain (HPV)	4	4.3 Prévention	15
2.2.1.2. Les différentes étapes conduisant au cancer	4	4.4 Questions	15
2.2.1.3. Prévention	5		
2.2.1.4. Essais vaccinaux	5		
2.2.2 Cancer de la marge anale	5		
2.2.2.1. Rôle du HPV et des pratiques sexuelles	5		
2.2.2.2. Prévention	5		
2.3 Sarcome de Kaposi	6		
2.3.1. Lien avec le virus de l'herpes humain type 8 (HHV8), épidémiologie	6		
2.3.2. Influence des traitements antiviraux	6		
2.3.3. Sarcome de Kaposi et transplantation d'organe	6		
2.4 Lymphomes	7		
2.4.1. Lien avec le taux de CD4, influences des traitements antiviraux	7		
2.4.2. Evolution du lymphome depuis le début de l'infection par le VIH	7		
2.4.3. Traitement	7		
2.4.4. Essai ANRS associant un anticorps monoclonal	7		
2.4.5. Prévention	8		
2.5 Questions	8		
3. EXPOSE DE DIDIER SAMUEL			
«Carcinome hépato-cellulaire»	10		
3.1 Epidémiologie	10		
3.2 Implication du virus de l'hépatite B	10		
3.2.1. Origine du carcinome hépato-cellulaire chez la personne porteuse du virus de l'hépatite B	10		
3.2.2. Facteurs de risque favorisant l'apparition du carcinome hépato-cellulaire chez la personne atteinte d'une cirrhose et porteuse du virus de l'hépatite B	11		
3.3 Implication du virus de l'hépatite C	11		
3.4 Pronostic du carcinome hépato-cellulaire	12		