

Spécificité des cancers chez les patients immunodéprimés

Specificity of cancers in immunocompromised patients

A. Gobert*, M. Veyri*, N. Balegroune**, V. Leblond**, J.P. Spano*, S. Choquet**

Depuis 1981 et l'expérience de W.B. Coley (1), considérée comme la toute première immunothérapie dans le cancer, le système immunitaire est devenu une cible thérapeutique contre le cancer.

En effet, le système immunitaire fait partie intégrante des mécanismes de lutte contre le développement des cellules cancéreuses, et l'échappement des cellules tumorales à celui-ci est désormais reconnu comme faisant partie des mécanismes de cancérogenèse.

Plusieurs mécanismes peuvent être enclenchés par les cellules tumorales pour contourner le système immunitaire adaptatif, comme l'insensibilité aux signaux de mort cellulaire délivrés par les lymphocytes ou l'échappement à la réponse immune par la non-expression d'un antigène anormal (par exemple, épitope viral) ou encore l'inhibition des lymphocytes susceptibles de les détruire (via les récepteurs des points de contrôle de l'immunité par exemple, avec l'expression par les cellules tumorales de PD-L1 inhibant les cellules de l'immunité). Différentes situations cliniques et anatomopathologiques étayent l'importance du système immunitaire dans le développement des cancers, telles que le caractère de bon pronostic de l'infiltrat lymphocytaire CD8+ (cytotoxique) intratumoral (TIL), l'effet GVL (*Graft Versus Leukemia*), où les cellules de l'immunité du donneur vont cibler les cellules tumorales du receveur, l'efficacité de l'interféron α -2a ou de l'IL-2 dans le mélanome ou le carcinome rénal à cellules claires, mais également l'altération du système immunitaire lui-même par l'immunosuppression, qualitative (altération de la fonction lymphocytaire et dérégulation de la balance pro- ou antitumorale) ou quantitative (altération du nombre de lymphocytes anti- ou protumoraux).

Les modifications du système immunitaire liées à l'immunosuppression sont associées à une augmentation du risque de développer une pathologie cancéreuse lors de traitements immunosuppresseurs et de l'infection par le VIH.

De plus, les pathologies cancéreuses sont souvent associées à un stade plus avancé et de pronostic plus sombre dans ces situations.

Cet article a pour objectif de proposer une mise au point sur ces différentes situations d'immunosuppression acquise et le risque de cancer, en présentant les données épidémiologiques spécifiques, les mécanismes associés et les principes généraux de prise en charge.

© Correspondances en Onco-Hématologie 2018;XIII(5):272-80.

* Service d'oncologie médicale, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

** Service d'hématologie clinique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Tableau I. Incidence des cancers selon le type d'organe greffé (nombre de cas pour 100 000 greffes par an) [RIS] (d'après H.A. Robbins et al. [19]).

Organe greffé	LNH	Cancer bronchopulmonaire	Cancer hépatique	Cancer du rein
Cœur	283 (7,79)	386 (2,67)	13,8 (1,02)	90,1 (2,90)
Rein	141 (6,05)	115 (1,46)	10,7 (1,08)	126 (6,66)
Foie	217 (7,77)	178 (1,95)	495 (44)	39,9 (1,80)
Poumon	532 (18,73)	626 (6,13)	17 (2,04)	34 (1,49)

RIS : ratio d'incidence standardisé.

Tableau II. Classification OMS des lymphoproliférations post-transplantation (LPT).

Lésions non destructives	Hyperplasie plasmocytaire Mononucléose infectieuse Hyperplasie floride folliculaire
LPT polymorphes	
LPT B monomorphes	Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome de Burkitt Plasmocytome-like Myélome Lymphome du MALT EBV+
LPT T monomorphes	Lymphome T, non spécifié par ailleurs Lymphome T hépatosplénique Lymphome T/NK Autres LN H T/NK
Lymphome de Hodgkin classique	

Résumé

L'immunodépression, notamment chez les patients transplantés (d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques) ou en cas d'infection par le VIH, est associée à une augmentation de l'incidence de nombreux cancers, responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes dans ces populations. L'épidémiologie et la présentation clinique de ces cancers sont différentes de celles de la population générale, avec un rôle important d'agents infectieux (notamment viraux) dans l'oncogenèse, un diagnostic parfois plus tardif, une pathologie plus agressive et un pronostic souvent plus péjoratif. En l'absence de recommandations précises sur le plan thérapeutique, hormis les lymphoproliférations postgreffe, l'attention doit être portée sur les comorbidités et les interactions médicamenteuses potentielles, en particulier via le cytochrome P450, nécessitant le recours à une prise en charge multidisciplinaire avec une réunion de concertation comme celles des groupes CANCERVIH et k-virogref en France. L'objectif de cette revue est de présenter une actualité scientifique concernant l'épidémiologie des cancers associés à l'immunodépression, leurs causes possibles et la spécificité de leur prise en charge.

Épidémiologie des cancers chez les patients immunodéprimés

Transplantation et immunosuppresseurs

Depuis les premières transplantations d'organes, en 1953, le développement et l'amélioration des thérapies immunosuppressives, permettant de diminuer l'incidence du rejet aigu, ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie des patients. Cependant, ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables à long terme et l'augmentation de l'incidence des cancers est une complication désormais bien démontrée de la transplantation (2-6). Cette situation clinique est fréquente, avec, en France, en 2017 : 6 105 transplantations d'organes (en progression de 32 % par rapport à 2008), plus de 16 000 inscrits sur les listes de greffe, 1902 greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (en baisse de 3 % par rapport à 2014), dont 998 avec des donneurs non apparentés (7). L'incidence du cancer dans cette population de patients transplantés est ainsi évaluée à près de 1375 pour 100 000 personnes-années (PA) [6], et les dernières données épidémiologiques montrent que les patients transplantés ont en effet un surrisque de cancer par rapport à la population générale, risque variable selon l'organe greffé (tableau I) [6, 7]. Cette augmentation du risque est retrouvée pour les cancers liés à un virus, notamment pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH) liés au virus d'Epstein-Barr (EBV), la maladie de Kaposi liée à l'*Human HerpesVirus 8* (HHV8), les cancers du foie liés aux hépatites virales B et C, les cancers liés aux papillomavirus oncogènes (canal anal et marge anale, col de l'utérus, pénis, vulve, oropharynx et amygdales), mais aussi pour les cancers non liés à une infection (cancers cutanés, du poumon, colorectal, du rein principalement) et en fonction de l'organe transplanté et du terrain du patient. Ainsi, les cancers cutanés non mélanomes sont les plus fréquents, en particulier les carcinomes épidermoïdes cutanés, qui représentent 90 % des cancers cutanés dans cette population, avec un risque multiplié par 50 à 250 par rapport à la population générale et

affectant plus de 50 % des patients (8, 9).

Les lymphoproliférations post-transplantation (LPT) ont un statut particulier puisqu'elles sont clairement définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [tableau II] (10), et quelques points essentiels à leur sujet méritent d'être soulignés :

- ▶ toutes les LPT ne sont pas des LNH, mais leur pronostic n'en est pas moins réservé ;
- ▶ certains LNH ne sont pas considérés comme des LPT même s'ils surviennent après une greffe (LNH folliculaire, LNH de la zone marginale, LNH à cellules du manteau, etc.) ;
- ▶ actuellement, seuls 50 % des LPT sont liées à l'EBV ;
- ▶ les atteintes cérébro-méningées représentent environ 10 % des cas de LPT, contre moins de 1 % chez le sujet immunocompétent.

Infection par le VIH

Depuis 1996 et l'ère des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART), on assiste à une amélioration et à un allongement de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), associées à une modification des causes de décès avec, notamment, une diminution des décès en rapport avec une immunodépression sévère et une augmentation des décès d'origine néoplasique (11). Le cancer, qu'il soit classant sida (LNH, maladie de Kaposi et cancer du col utérin depuis 1993) ou non, est ainsi devenu en 2010 la première cause de mortalité chez les PVVIH en France, représentant 34 % des causes de décès, avec une incidence de 14 pour 1 000 PA en 2010 (12). Les thérapies antirétrovirales, qui consistent à rétablir l'immunité des PVVIH, ont permis une franche diminution de l'incidence des cancers classant sida, qui est passée de 13,0 pour 1 000 PA en 1996 à 1,1 pour 1 000 PA en 2011, la maladie de Kaposi ayant diminué de manière importante, tandis que l'incidence des cancers non classant sida progresse sur la même période, passant de 4,1 à 5,4 pour 1 000 PA (13).

Malgré le contrôle virologique lié à l'usage des antirétroviraux et la restauration immunitaire quantitative en CD4, le risque de cancer est augmenté, ce qui indique qu'un déficit immun persiste chez ces patients.

Mots-clés

Immunodépression
VIH
Transplantation
Cancer

Summary

Immunosuppression, particularly in transplanted patients (organ or hematopoietic stem cells) or during HIV infection, is associated with an increase in the incidence of many cancers, which is responsible for significant morbidity and mortality in these populations. The epidemiology and clinical presentation of these cancers are different from those of the general population, with an important role of infectious agents (especially viral) in oncogenesis, and sometimes a delayed diagnosis, a more aggressive pathology and a prognosis often more pejorative. In the absence of specific therapeutic recommendations, apart from post-transplant lymphoproliferative disorders, attention should be paid to comorbidities and potential drug interactions, particularly via cytochrome P450, requiring the use of multidisciplinary management with a consultation meeting such as the CANCERVIH and k-virogref groups in France. The purpose of this review is to present scientific news concerning the epidemiology of cancers associated with immunosuppression, the potential causes and the specificity of their management.

Keywords

Immunodepression
HIV
Transplantation
Cancer

Ainsi, comme pour les patients transplantés, les PVVIH ont un risque de cancer multiplié par 2 à 3 en moyenne par rapport à la population générale (11, 12, 14-17), notamment pour le cancer de l'anus (dont la fréquence est près de 70 fois plus importante que dans la population générale) [18], le lymphome de Hodgkin (près de 20 fois supérieure) [18], les LNH (10 fois supérieure) [19] et tout particulièrement les formes cérébrales, qui représentent 10 % des cas (tableau III). Pour des taux d'incidence standardisés plus faibles, se démarquent l'hépatocarcinome, le cancer du poumon, le mélanome, les cancers de la tête et du cou, les leucémies, le cancer colorectal et le cancer du rein (12, 14-16, 18, 20, 21).

Le poids des comorbidités peut influencer l'incidence de ces cancers, en particulier le syndrome métabolique lié aux thérapies antirétrovirales en elles-mêmes, le tabagisme ou une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC).

Physiopathologie de l'immunodépression

Immunosuppresseurs (22)

Afin de limiter les rejets des organes greffés, 4 classes principales de médicaments, ciblant différents points clés de l'immunité, sont souvent associées sous forme de bi- ou trithérapies et vont être responsables de l'immunodépression : les glucocorticoïdes, les antimétabolites, les inhibiteurs de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) et les inhibiteurs de la calcineurine.

Les glucocorticoïdes, en ciblant les cellules dendritiques et les lymphocytes T, inhibent l'immunité cellulaire ainsi que l'immunité humorale en diminuant l'expression des gènes des cytokines, dont le

gène de l'IL-2, responsable d'une réduction de la prolifération lymphocytaire et de l'expansion clonale des lymphocytes T CD4.

Les antimétabolites, tels que l'azathioprine ou l'acide mycophénolique, sont des agents cytostatiques qui induisent un blocage de la prolifération lymphocytaire B et T au cours de l'induction de la réponse immunitaire, sans effet sur la production de cytokines ni sur l'activité cytotoxique lymphocytaire en elle-même.

Les inhibiteurs de mTOR, dont font partie le sirolimus et l'évérolimus, viennent bloquer le signal activateur du récepteur de l'IL-2 des lymphocytes B et T.

Enfin, les inhibiteurs de la calcineurine, tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, ont pour cible le facteur de transcription NFAT (*Nuclear Factor of Activated T-cells*). L'activité immunosuppressive de ces médicaments s'exerce en diminuant l'expression des gènes de nombreuses cytokines (IL-2, IL-4, IL-13, TNF, GM-CSF), des ligands de CD40 et de CD95.

Cibles immunitaires du VIH

Le VIH est un rétrovirus à ARN de la famille des lentivirus qui cible spécifiquement les cellules exprimant le CD4 et un corécepteur (principalement CXCR4 ou CCR5 selon le type de cellules cibles) : les lymphocytes T CD4, les monocytes, les macrophages, certaines cellules dendritiques et les cellules microgliales du cerveau.

L'infection induit une déplétion lymphocytaire T CD4 responsable d'une immunodépression cellulaire et humorale, du fait du rôle central de cette population lymphocytaire dans le dialogue avec les autres cellules de l'immunité.

Ce virus, s'intégrant à l'ADN des cellules infectées, peut modifier l'expression ou l'activité de gènes importants pour le contrôle immunitaire antitumoral, voire d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs, quand bien même l'activité de réplication serait contrôlée. Cela pourrait expliquer la persistance d'un surrisque de cancers lymphoïdes ou solides, malgré des traitements antirétroviraux efficaces.

Rôle de l'immunodépression dans l'oncogénèse

L'augmentation du risque de cancer chez ces patients immunodéprimés suggère que l'immunodépression joue un rôle, direct ou indirect, dans le processus de carcinogénèse. Pour savoir si c'est le cas, et déter-

Tableau III. Classification OMS des lymphomes associés à l'infection par le VIH.

Lymphomes communs avec le sujet immunocompétent	Lymphome de Burkitt LBDGC Lymphome de Hodgkin classique Lymphomes de la zone marginale Lymphomes T/NK
Lymphomes plus spécifiques des PVVIH	Lymphome des séreuses Lymphome plasmablastique LBDGC HHV8+
Lymphomes communs avec d'autres immunosuppressions	Lymphoprolifération polymorphe

LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules ; PVVIH : personnes vivant avec le VIH.

miner précisément quel est ce rôle, il est important d'essayer de s'affranchir de différents facteurs de confusion.

C'est dans cet objectif que les taux d'incidence des cancers ont été évalués et comparés avant et après transplantation dans une cohorte de 28 855 patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (23) et que les données des patients transplantés et des PVVIH ont été confrontées (17).

En effet, dans ces 2 populations avec immunodépression acquise, on observe une augmentation comparable du risque de cancer, avec un profil de cancers similaire. Différents facteurs sont probablement associés, tels que les facteurs de risque habituels (consommation de toxiques tel le tabac), les comorbidités, avec en particulier les causes de transplantation (tabagisme et pathologies pulmonaires, cirrhose sur hépatite virale chronique, dialyse et risque de cancer du rein), l'inflammation chronique dans l'infection par le VIH (24, 25), l'iatrogénie, avec un rôle encore débattu d'un impact oncogénique intrinsèque des traitements antirétroviraux (26) et immunosuppresseurs comme la ciclosporine (27), ainsi que les agents pathogènes associés (17).

Agents infectieux et cancer chez le sujet immunodéprimé

La présence de ces agents pathogènes – HHV-8, EBV, HPV (*Human PapillomaVirus*), VHB et VHC – a fait émerger la notion de cancers liés ou non à un virus dans ces populations (23, 28, 29), et discuter leur implication dans l'oncogenèse (30). L'immunodépression va ainsi jouer plusieurs rôles, en favorisant l'infection et le développement de ces agents infectieux renforçant leur potentiel oncogénique, d'une part, et en diminuant les capacités de réponse du système immunitaire, d'autre part.

◆ Infections à HHV-8

L'infection à HHV-8, ou KSHV (*Kaposi's Sarcoma Human Virus*), virus de la famille des gammaherpesvirinae, est principalement associée à la maladie de Kaposi et au lymphome primitif des séreuses dans ces 2 populations avec immunodépression acquise. Alors que l'incidence de la maladie de Kaposi est en diminution chez les PVVIH depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales actives (25), le risque reste de l'ordre de plusieurs centaines de fois supérieur à celui de la population générale (6), et de l'ordre de 50 à 100 fois supérieur chez les patients transplantés. Des observations récentes montrent la survenue

d'une maladie de Kaposi (parfois d'atteinte uniquement viscérale) chez des PVVIH sous traitement antirétroviral et contrôlées virologiquement depuis de nombreuses années, posant la question d'un lien avec une immunodépression plutôt d'ordre qualitatif dès lors que le nombre de CD4 est élevé (30).

Le rôle de l'immunodépression semble être clairement établi dans ces 2 types de populations. En effet, le risque est d'autant plus important que l'immunodépression est sévère (31), et l'une des premières options thérapeutiques est la restauration immunitaire chez les PVVIH, pouvant permettre une régression des lésions (32). Chez les patients transplantés, on observe également des réponses thérapeutiques lorsque le traitement immunosuppresseur est modifié ou arrêté (32).

◆ Infections à EBV

L'EBV, chez le sujet immunocompétent, est associé à certains LNH, en particulier dans les lymphomes de Burkitt et les lymphomes B diffus à grandes cellules ainsi que les lymphomes de Hodgkin et les cancers du nasopharynx. Ce virus, grâce à l'expression ciblée de certaines protéines virales, reste tapi chez son hôte tant que le système immunitaire, surtout cellulaire, est intact (*figure 1, p. 68*); en cas d'immunosuppression, il peut se réactiver et exprimer ses fonctions oncogéniques.

Chez les PVVIH, le niveau d'immunodépression joue un rôle important, le risque étant 10 fois plus élevé en cas d'immunodépression sévère qu'en cas d'infection précoce par le VIH (33), et la restauration immunitaire permet également dans cette situation de diminuer l'incidence des LNH. Chez les patients transplantés, le risque est plus grand en cas de traitement immunosuppresseur important comme pour les transplantés cardiaques et pulmonaires, et on peut parfois observer une régression du lymphome après une diminution ou un arrêt du traitement immunosuppresseur (34).

◆ Infections à HPV

Ce virus est connu pour son oncogénicité, en particulier les sérotypes 16 et 18, qui sont les plus fréquemment associés aux cancers, ce qui a conduit à recommander la vaccination afin de diminuer le risque de cancer du col utérin; il est également impliqué dans un certain nombre d'autres cancers, dont ceux de l'anus, du pénis, du vagin, de la cavité orale, de la langue et de l'oropharynx. Il semble aussi en cause dans les carcinomes épidermoïdes cutanés, où l'on retrouve du génome de l'HPV dans 80 à 90 % des cas (35, 36).

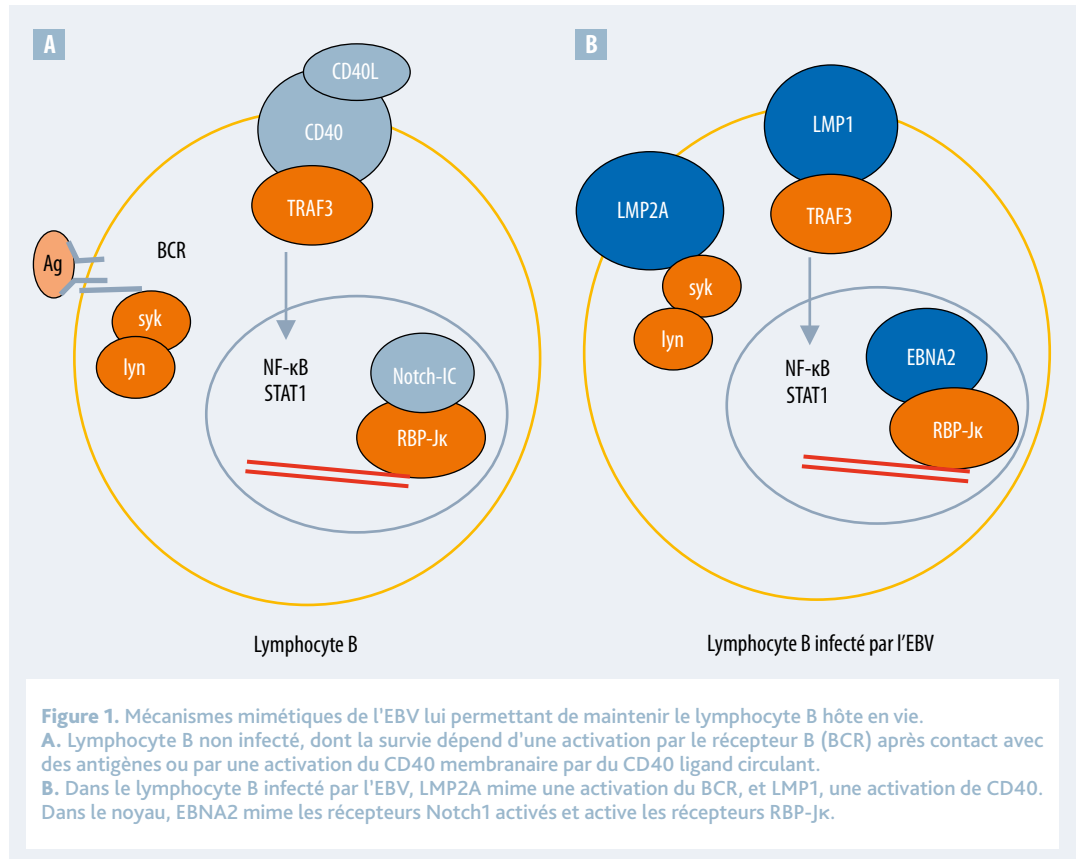


Figure 1. Mécanismes mimétiques de l'EBV lui permettant de maintenir le lymphocyte B hôte en vie.
A. Lymphocyte B non infecté, dont la survie dépend d'une activation par le récepteur B (BCR) après contact avec des antigènes ou par une activation du CD40 membranaire par du CD40 ligand circulant.
B. Dans le lymphocyte B infecté par l'EBV, LMP2A mime une activation du BCR, et LMP1, une activation de CD40. Dans le noyau, EBNA2 mime les récepteurs Notch1 activés et active les récepteurs RBP-Jκ.

Si l'on retrouve une augmentation du risque de ces cancers dans les 2 sous-populations d'immuno-déprimés, le rôle de l'immunodépression en lui-même est plus difficile à établir.

On note cependant une association entre le faible nombre de CD4 et un risque plus important de cancer du col utérin et de l'anus (37), le risque est également plus élevé en cas d'immunodépression prolongée chez les patients transplantés (38).

◆ **Infections par le VHB et le VHC**

Les co-infections par le VHB et le VHC sont fréquentes chez les PVVIH, ainsi que chez les patients transplantés, surtout hépatiques, et l'on observe dans ces 2 populations une augmentation du risque d'hépatocarcinome (tableau 1, p. 64); cependant, l'immunodépression ne semble pas être un facteur de risque indépendant, notamment parce que le mécanisme de stimulation antigénique chronique induit par ces virus est alors inhibé chez les patients transplantés (39). Par ailleurs, l'existence de traitements antiviraux, à but curatif ou à but suspensif, participe probablement à une baisse du risque de carcinome hépatocellulaire.

En ce qui concerne le VHB, comme le VIH, il s'agit d'un virus s'intégrant à l'ADN et pouvant donc modifier directement l'expression ou la fonction d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs, et ce, même en dehors de toute immunodépression. Cependant, certains traitements antirétroviraux sont capables d'agir sur le VIH en même temps que sur le VHB, comme la lamivudine.

Principes généraux de prise en charge du cancer chez le patient immunodéprimé

Prévention et dépistage

Dans ce contexte d'immunodépression, les patients ont donc, par rapport à la population générale, un surrisque de développer un cancer. Les données concernant le pronostic des patients immunodéprimés développant un cancer restent très parcellaires, mais il semble que le diagnostic soit plus tardif et le pronostic plus sombre que dans la population générale.

À ce titre, comme pour la population générale, il est particulièrement important d'insister sur les règles de prévention afin de limiter les facteurs de risque associés, telles que le sevrage tabagique, ainsi que de rappeler que les patients doivent se voir proposer les dépistages d'ores et déjà organisés à l'échelon national, à savoir pour le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus et le cancer colorectal, bien que

le risque de ces cancers ne semble pas être plus important que celui de la population générale (2, 23). Il existe des recommandations spécifiques, parmi lesquelles on peut citer le dépistage des cancers cutanés chez les patients transplantés nécessitant un suivi dermatologique au moins annuel. Du fait de son risque très augmenté chez les PVVIH, le dépistage du cancer du canal anal dans cette population

Tableau IV. Calendrier spécifique de dépistage des cancers chez les personnes vivant avec le VIH (d'après P. Morlat [40]).

	Profil du patient		Fréquence
	Homme	Femme	
Échographie hépatique associée à un dosage de l' α -fœtoprotéine	Cirrhose, quelle qu'en soit la cause		Tous les 3 à 6 mois
	Co-infection VHB et ADN VHB > 2 000 UI/ml		Tous les 6 mois
	Co-infection VHB et sujet âgé de plus de 50 ans		
	Co-infection VHB et sujet originaire d'Asie ou d'Afrique subsaharienne quel que soit l'âge		
Examen proctologique (\pm cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSH	Antécédent de conisation Antécédent de lésions du col	Bilan initial systématique ; périodicité du suivi individualisée
	Rapports anaux Antécédent de condylomes		
Cytologie cervico-utérine : examen annuel durant les 3 premières années de suivi	Si CD4 > 500/mm ³ et CV VIH indétectable et absence d'anomalie sur les 3 cytologies consécutives		Tous les 3 ans
	Si antécédent de cytologie anormale (quel qu'en soit le grade) Si antécédent de conisation		1 fois par an
Colposcopie	Si cytologie anormale gradée LSIL ou HSIL		À la demande
	Si HPV+ au niveau du col Si antécédent de conisation Ou si CD4 < 200/mm ³		1 fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si ASC-US à la cytologie cervicale et CD4 > 500/mm ³ et CV VIH indétectable et plusieurs cytologies antérieures consécutives normales		À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tout patient		1 fois par an
Recherche de mélanome	Sujet à risque		Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femme âgée de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'antécédent familial)		Tous les 2 ans
Recherche de sang dans les selles (test immunologique)	Homme ou femme âgé de 50 à 74 ans		Tous les 2 ans
Toucher rectal	Homme âgé de 50 à 75 ans		1 fois par an
Cytologie urinaire**	Homme ou femme		Tous les 6 mois
	Exposition professionnelle pendant 1 an ou plus à des carcinogènes chimiques (aniline, cyclophosphamide)		à partir de la 20 ^e année suivant la période d'exposition

* Pour le dépistage des lésions cancéreuses de haut grade. ** Vigilance en cas d'antécédents de radiothérapie pelvienne.

ASC-US : Atypical Squamous Cell of Unknown Significance ; CV : charge virale ; HPV : Human Papilloma Virus ; HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion ; LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion.

spécifique est également recommandé depuis 2012 par l'Institut national du cancer (INCa) [40].

Une modification du traitement immunosuppresseur chez les patients transplantés peut également être envisagée, en remplaçant les inhibiteurs de la calcineurine par un inhibiteur de mTOR comme le sirolimus, devant la réduction du risque de deuxième cancer cutané observée dans cette situation (41, 42). À l'heure actuelle, sur les bases du rapport Morlat de 2013, réactualisé en 2017 (40), on doit également proposer aux PVVIH un calendrier de dépistage spécifique (tableau IV, p. 69).

Ces 2 axes sont primordiaux pour améliorer la prise en charge globale des patients, et la vaccination préventive contre l'HPV (avec l'arrivée de vaccins ciblant davantage de sérotypes) pourrait avoir une place dans ce contexte du fait de son rôle dans de nombreux cancers, pouvant faire poser la question de l'extension de la couverture vaccinale

à l'ensemble des adolescents (la vaccination est aujourd'hui limitée aux filles ainsi qu'aux garçons homosexuels).

Les patients ayant des LPT EBV+ ont un statut à part dans ce chapitre, car ils bénéficient de traitements préemptifs. Il ne s'agit plus de prévention (attitude que l'on veut systématique pour une population choisie) mais de traiter les patients ayant une réactivation de l'EBV. Le suivi de la charge virale de l'EBV est maintenant systématique chez les malades ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et proposé pour les transplantés d'organes solides. La première phase, après avoir vérifié par imagerie qu'il n'existe pas de LPT, est de réduire, si possible, l'immunosuppression ; la seconde, en cas d'échec, est d'effectuer une injection de rituximab, éventuellement renouvelée si nécessaire. Dans le cadre des greffes cardiaques, cette attitude a démontré son efficacité sur l'incidence des LPT (43).

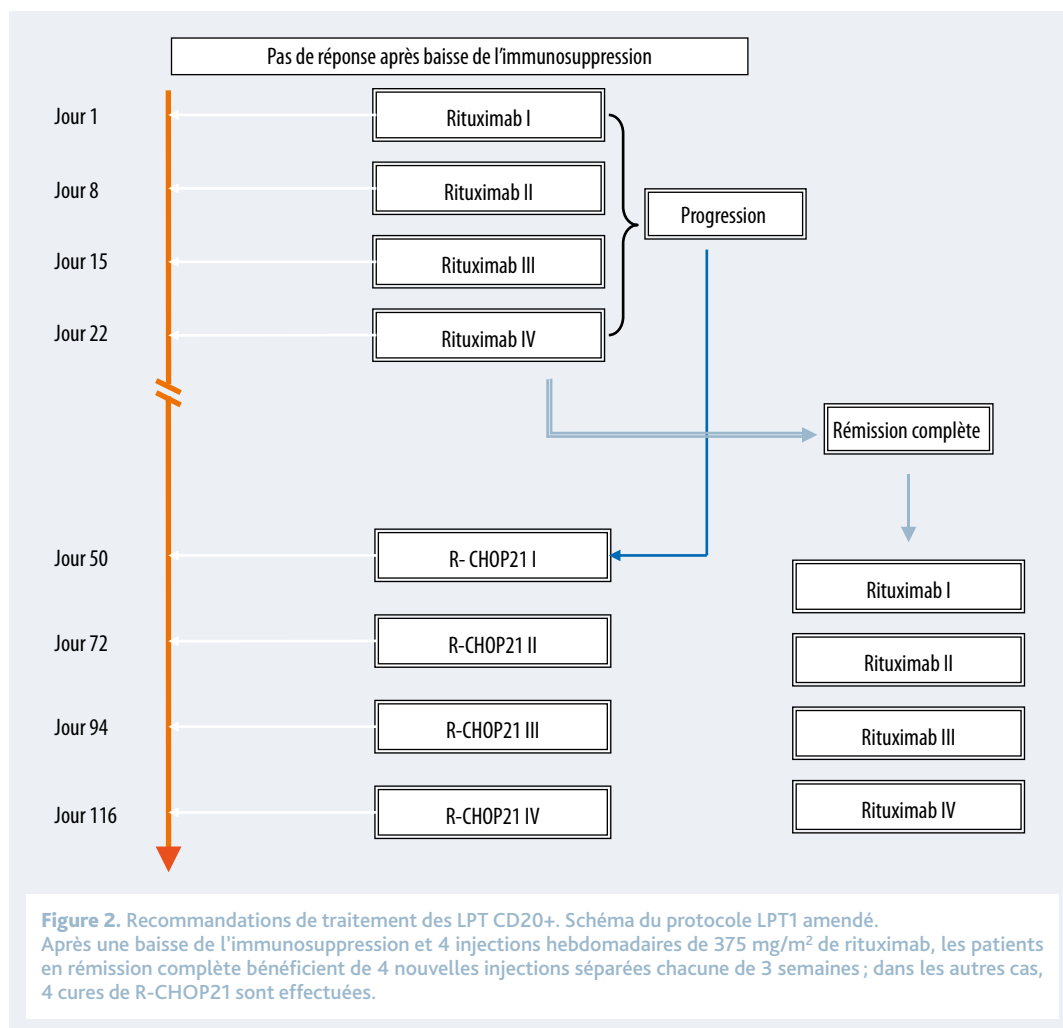


Tableau V. Monitoring immunovirologique recommandé en cas de traitement par immunothérapie chez les personnes vivant avec le VIH (d'après P. Morlat [40]).

Bilan avant toute immunothérapie

Interrogatoire et examen clinique

- **Recherche de :**
 - un antécédent récent d'infection ou de fièvre (à explorer de façon appropriée)
 - une symptomatologie digestive (nausées, troubles du transit)
 - une symptomatologie pulmonaire (toux, dyspnée)
 - une symptomatologie neurologique (céphalées, neuropathie périphérique)
 - une symptomatologie cutanée (éruption)
 - une symptomatologie rhumatologique (arthralgie)
- **Évaluation :**
 - du *performance status*
 - des constantes (poids, taille, indice de masse corporelle, pouls, tension artérielle, température)
- **Inventaire de l'ensemble des traitements en cours**

Examens de laboratoire

- **Sanguins :**
 - hémogramme, plaquettes
 - glycémie
 - ionogramme et réserve alcaline (calcium, phosphore, acide urique, urée)
 - créatininémie, clairance de la créatinine
 - bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, PAL
 - albumine
 - CRP
 - anticorps antinucléaires, anti-TPO, antithyroglobuline
 - TSH, T4, cortisol et ACTH mesurés à 8 h, LH, FSH, estradiol, testostérone
 - charge virale EBV, HHV8
 - PCR CMV si sérologie CMV+
 - IGRA-tuberculose
 - sérologies VHB (et ADN VHB si antigène HBs+ ou anticorps Hbc isolés) et VHC (ARN VHC si sérologie positive)
- **Urinaires :**
 - protéinurie sur échantillon (urine du matin à jeun combinée à un dosage de la créatininurie) et analyse du sédiment urinaire

Imagerie

- radiographie du thorax de référence ou scanner thoracique avec coupes sériées fines, clichés avec et sans injection

Bilan avant chaque cure d'immunothérapie (à jeun)

- **Sanguin :**
 - hémogramme, plaquettes
 - albumine
 - ionogramme (calcium, magnésium, phosphore)
 - bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, PAL
 - glycémie
 - LDH
 - CRP
 - TP
 - créatininémie, clairance de la créatinine
 - CD4, CD8, rapport CD4/CD8
 - charge virale VIH
- **Urinaire :**
 - protéinurie, glycosurie sur les urines du matin

Bilan toutes les 3 cures d'immunothérapie

- TSH (T3, T4 si TSH anormale)
- anticorps antinucléaires
- ADN VHB (si antigène HBs+ ou anticorps Hbc isolés)
- ARN VHC (si sérologie positive)

Références bibliographiques

1. Coley WB. II. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg* 1891;14:199-220.
2. Collett D, Mumford L, Banner NR et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10(8):1889-96.
3. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transplant* 2009;15(Suppl. 2):S90-4.
4. Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet* 1973;2(7820):55-7.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306(17):1891-901.
6. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89(7):1221-7.
7. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2017. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/rapport-activite-2017>
8. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143(3):513-9.
9. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348(17):1681-91.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

A. Gobert, M. Veyri et N. Balegroune déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

V. Leblond et J.P. Spano déclarent avoir des liens d'intérêts avec Roche, MSD, Gilead, Novartis, Lilly, PFO et Astra Zeneca.

S. Choquet déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Biogaran, Sandoz et Atara.

Bases thérapeutiques

L'un des premiers axes thérapeutiques, du fait du rôle joué par l'immunodépression, est l'amélioration du statut immunitaire. En effet, que ce soit par la modification du traitement immunosuppresseur chez les patients transplantés ou par l'introduction d'une thérapie antirétrovirale efficace chez les PVVIH, la restauration immunitaire peut parfois permettre de contrôler ou de mettre en rémission complète certaines néoplasies comme la maladie de Kaposi ou certains lymphomes (32, 34).

À ce jour, les patients immunodéprimés étant le plus souvent exclus des essais thérapeutiques, il existe peu de recommandations spécifiques de traitement, et la prise en charge de ces patients doit en général suivre celle de la population générale, tout en rappelant l'importance des risques d'interactions médicamenteuses et les comorbidités telles que les infections opportunistes pouvant survenir dans cette population. Les traitements antirétroviraux, comme les immunosuppresseurs, sont métabolisés par les mêmes cytochromes que certains agents infectieux, tel le paclitaxel via le cytochrome P450, par exemple, et peuvent être responsables d'une augmentation ou d'une diminution de l'activité ou de la toxicité de chacun de ces médicaments (11).

Seuls les patients ayant une LPT bénéficient d'un traitement spécifique, différent de celui des patients immunocompétents (43-45). Il consiste, en cas d'inefficacité de la baisse de l'immunosuppression, en 4 injections hebdomadaires de rituximab, puis la suite du traitement est adaptée en fonction de la réponse: soit du rituximab en cas de rémission complète, soit 4 cures de R-CHOP – l'ensemble est résumé sur la *figure 2, p. 70*.

La prise en charge multidisciplinaire avec les différents médecins spécialistes prenant en charge le patient prend alors tout son sens, comme en témoigne la création, avec le soutien de l'INCa, de réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées, telles que celles du groupe CANCERVIH pour les PPVIH atteintes de cancer (46), ou encore celles du groupe k-virogref pour les patients transplantés ayant un cancer viro-induit. L'arrivée de nouveaux traitements ciblant le système immunitaire, comme les anticorps ciblant les points de contrôle de l'immunité ou les thérapies cellulaires, a fait surgir ces dernières années des interrogations sur la toxicité et l'efficacité de ces traitements chez les personnes immunodéprimées. Ainsi, un certain nombre de molécules d'immunothérapie (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, etc.) ayant obtenu récemment des AMM (nivolumab, pembrolizumab,

atézolizumab, durvalumab, etc.) ne présentent pas d'interactions avec les traitements antirétroviraux via le cytochrome CYP450 mais demandent une surveillance plus rapprochée chez les PVVIH lors de leur administration. En effet, leur action influence l'activité des lymphocytes T CD4, et on ne sait pas à ce jour dans quelle mesure elle entraîne ou non le relargage du VIH dans le sang (théorie de *shock and kill*). Les premières publications montrent que la tolérance de ces traitements est bonne chez les PVVIH (47-49), mais les données d'efficacité, notamment sur le réservoir VIH, sont encore insuffisantes. Des recommandations nationales de suivi ont été publiées dans le nouveau rapport Morlat (40) et rappellent l'importance d'un monitoring immunovirologique rapproché des PVVIH sous immunothérapie devant l'absence actuelle de données solides de toxicité et d'effet de ces nouveaux traitements (*tableau V, p. 71*). On rappelle que les PVVIH sont souvent exclues des essais thérapeutiques. Dans le cas des LPT, ces molécules doivent être évitées, car elles peuvent induire des rejets aigus sévères, le plus souvent fatals. À l'inverse, les thérapies cellulaires, comme les lymphocytes T anti-EBV, non encore disponibles hors des études cliniques, sont très prometteuses, à la fois pour les LPT et pour les LNH des PVVIH (50, 51).

La prise en charge de ces cancers chez des personnes immunodéprimées demande donc une spécificité qui a poussé les groupes CANCERVIH et k-virogref à mettre en place un diplôme universitaire dédié.

Conclusion

L'immunodépression, en particulier chez les patients transplantés ou chez les PVVIH, est associée à une augmentation de l'incidence de nombreux cancers, notamment ceux liés à une infection du fait de leur rôle oncogénique propre. Cette association de néoplasies et d'immunodépression met en évidence une situation clinique fréquente, et il est important qu'il existe une collaboration entre les oncohématologues et les spécialistes concernés afin de permettre la mutualisation des compétences et d'établir une prise en charge personnalisée.

Enfin, devant le peu d'essais thérapeutiques spécifiques, il est important de suivre ces patients, longtemps mis à l'écart de la recherche clinique en oncologie, de façon plus rapprochée, notamment lorsqu'ils sont traités par immunothérapie. Le rôle démontré des différents agents infectieux cités permet d'envisager pour l'avenir des thérapies dédiées, telles que les vaccinations prophylactiques (52) ou encore thérapeutiques. ■

Références bibliographiques (suite de la page 72)

10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC ; 2017.
11. Spano JP, Costagliola D, Katlama C et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4834-42.
12. Morlat P, Roussillon C, Henard S et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (National survey): trends since 2000. *AIDS* 2014;28(8):1181-91.
13. Inserm U943. Retour d'informations clinicoépidémiologiques (RICE) [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ccd.e.fr/_fold/f/1-1364308704-649.pdf
14. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3447-53.
15. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20(12):1645-54.
16. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
17. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol* 2015;42(2):247-57.
18. Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS* 2014;28(14):2109-18.
19. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM et al. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS* 2014;28(6):881-90.
20. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(5):611-22.
21. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(5):350-60.
22. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015;7(10):1355-68.
23. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 2009;23(17):2337-45.
24. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:301-5.
25. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):156-9.
26. Chao C, Leyden WA, Xu L et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* 2012;26(17):2223-31.27. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397(6719):530-4.
28. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014;28(4):453-65.
29. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59-67.
30. Palich R, Veyri M, Valantin MA et al. Maladie de Kaposi chez des patients vivant avec le VIH et virologiquement contrôlés: expérience de la RCP ONCOVIH. AFRAVIH 2018: abstr. S5.02.
31. Guiguet M, Boué F, Cadranet J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1152-9.
32. Lebbé C, Legendre C, Francès C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(4):252-61.
33. Robotin MC, Law MG, Milliken S et al. Clinical features and predictors of survival of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in a population-based case series in Sydney, Australia. *HIV Med* 2004;5(5):377-84.
34. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984;1(8377):583-7.
35. Harwood CA, Surentheran T, McGregor JM et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000;61(3):289-97.
36. Purdie KJ, Surentheran T, Sterling JC et al. Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):98-107.
37. Reekie J, Kosa C, Engsig F et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010;116(22):5306-15.
38. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2013;13(12):3202-9.
39. Koshiol J, Pawlish K, Goodman MT et al. Risk of hepatobiliary cancer after solid organ transplant in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(9):1541-9.e3.
40. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Rapport 2013 réactualisé en 2017.
41. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L et al.; TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367(4):329-39.
42. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res* 2015;4:1.
43. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicentre phase II study. *Blood* 2006;107(8):3053-7.
44. Choquet S. Lymphoproliférations post transplantation. *Correspondances en Onco-Hématologie* 2013;8(3):131-7.
45. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2016;28;2:15088.
46. Gobert A, Mounier N, Lavoue A et al. VIH et cancer: état des connaissances. *Bull Cancer* 2014;101(11):1020-9.
47. Lavolé A, Guihot A, Veyri M et al. PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy? *Ann Oncol* 2018;29(4):1065-6.
48. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29(2):517-8.
49. Le Garff G, Samri A, Lambert-Niclot S et al. Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS* 2017;31(7):1048-51.
50. Gallot G, Vollant S, Saiagh S et al. T-cell therapy using a bank of EBV-specific cytotoxic T cells: lessons from a phase I/II feasibility and safety study. *J Immunother* 2014;37(3):170-9.
51. Haque T, Wilkie GM, Jones MM et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;110(4):1123-31.
52. Vinzón SE, Braspenning-Wesch I, Müller M et al. Protective vaccination against papillomavirus-induced skin tumors under immunocompetent and immunosuppressive conditions: a preclinical study using a natural outbred animal model. *PLoS Pathog* 2014;10(2):e1003924.