

IMPACT DE L'INFECTION PAR LE VIH SUR LES CANCERS CUTANÉS

P. QUATRESOOZ (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Quelques cancers cutanés s'avèrent plus fréquents ou ont un décours aggravé chez des patients traités pour une infection par le VIH. Parmi ces néoplasmes, il faut retenir les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires, certains lymphomes primitifs cutanés et le mélanome. Chez ces patients, un diagnostic précoce et un traitement radical d'emblée doivent être envisagés.

MOTS-CLÉS : *Carcinome basocellulaire - Carcinome spinocellulaire - Mélanome - Lymphome cutané - VIH*

INTRODUCTION

Historiquement, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le SIDA ont été les vecteurs favorisant un vaste ensemble de pathologies cutanées d'accompagnement (1). Les nouveaux traitements rétroviraux ont radicalement modifié l'impact de cette infection (2). A titre d'exemple, la maladie de Kaposi et d'autres infections opportunistes sont aujourd'hui passées du statut fréquent et dramatique à celui de la rareté. Comme la survie des patients porteurs du VIH s'est nettement accrue, l'épidémiologie actuelle des maladies associées attire l'attention sur des néoplasies malignes. Celles-ci ont un risque de 1,5 à 2 fois plus important de survenir que chez des individus indemnes de cette infection (3, 4). En ce qui concerne la dermatologie et la dermatopathologie, il faut retenir les carcinomes épidermoïdes de la bouche, de l'anus, de la verge, de la vulve et les carcinomes spinocellulaires de tout territoire cutané photo exposé. Certains lymphomes cutanés, le mélanome cutané et le carcinome basocellulaire sont également impliqués (5, 6). D'autres tumeurs d'origine infectieuse (7-10) n'entrent pas dans le cadre des néoplasies proprement dites et ne sont pas envisagées dans cette revue.

Tous les mécanismes impliqués dans l'accroissement du risque de malignité chez le patient infecté par le VIH ne sont pas complètement élucidés. La lymphopénie CD4 y joue probablement un rôle central, tout comme dans d'autres états comparables d'immunodéficience (11, 12). Au-delà de la lymphopénie, le dysfonctionnement des lymphocytes T CD4+ et CD8+

IMPACT OF THE VIH INFECTION ON SKIN CANCERS

SUMMARY : A series of skin cancers are more frequent or show a worsened course and outcome in HIV-treated patients. The leading neoplasms correspond to basal and squamous cell carcinomas, some primary cutaneous lymphomas and malignant melanomas. In these patients, early diagnosis and radical treatment on sight should be considered.

KEYWORDS : *Basal cell carcinoma - Squamous cell carcinoma - Malignant melanoma - Cutaneous lymphoma - HIV*

joue également un rôle dans la défaillance de la surveillance tumorale (13-15). De plus, l'infection par le VIH altère les profils de sécrétion des cytokines dont la nature Th2 favorise la prolifération des lymphocytes B. Parmi les conséquences, on retrouve certains lymphomes, une angiogenèse accrue, la transcription de certains oncogènes et un frein aux mécanismes de l'apoptose (16-18). Des protéines du VIH telles que tat et nef peuvent également participer au processus de l'oncogenèse (19-21).

CARCINOMES CUTANÉS

Les patients sidéens ont 3 à 5 fois plus de risque de développer un carcinome de la peau de type basocellulaire (CBC) ou spinocellulaire (CSC) (3, 22). Le rapport numérique CSC : CBC est d'environ 1 : 3,4 dans la population générale (23), et de 1 : 7 chez les individus infectés par le VIH (6). Ces chiffres contrastent considérablement avec ce rapport qui atteint 1,8 : 1 chez les patients transplantés rénaux (6). Chez les hémophiles VIH+, les CBC ont été rapportés être 11 fois plus fréquents que dans la population générale. Les facteurs de risque liés au phototype et à l'exposition à l'environnement ensoleillé sont identiques chez les personnes infectées ou non par le VIH. Chez le patient VIH+, le CBC apparaît préférentiellement sur le tronc, alors que la tête et le cou sont les sites privilégiés du CSC. C'est la variante superficielle dite pagétoïde, et souvent multiple, du CBC qui prédomine chez ces patients. Cette constatation contraste avec les CBC infiltrants qui sont plus fréquents chez d'autres immunodéprimés (24, 25). Cependant, des CBC plus agressifs, incluant des formes métastatiques, des types infundibulo-kystiques multiples et des infiltrations sclérodermiformes ont été rapportés chez le patient VIH+ (26, 27). En cas de CBC survenant en association avec

(1) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire,
(2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire,
(3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

d'autres cancers, il faut explorer la possibilité d'un syndrome de Muir-Torre ou de Gorlin-Goltz.

Les CSC des régions ano-génitale, orale, unguéale et ceux survenant dans le cadre de l'épidermodysplasie verruciforme sont typiquement associés à des infections par certains papillomavirus humains (HPV) (28). Ce type d'infection est plus fréquent chez le patient VIH+. Chez ces personnes, le risque de récidive et de dissémination métastatique du CSC est singulièrement accru (29). Ce comportement néoplasique péjoratif n'est pas corrélé à la lymphopénie CD4, ni au nombre d'infections opportunistes. Cette situation biologique incite à prendre des mesures préventives de protection solaire, particulièrement de la tête et du cou chez les patients VIH+. En cas de suspicion clinique, une biopsie cutanée à visée diagnostique s'impose. Le traitement doit garantir, autant que possible, une éradication rapide et complète du néoplasme.

MÉLANOME

L'incidence du mélanome a été rapportée être accrue chez les sujets VIH+ (30, 31). Certaines présentations sont atypiques (32-35), mais la fréquence de ces formes ne semble pas particulière par rapport à la population générale. Le diagnostic histologique est parfois difficile à établir (32, 33). Un examen immunopathologique est très utile pour mieux identifier ces néoplasmes mélanocytaires (36, 37).

Il semble que les sujets VIH+ atteints d'un mélanome voient leur cancer progresser de manière plus agressive avec un risque accru de métastases (6, 34). Pour des mélanomes comparables sur le plan de leur épaisseur et, développés chez des individus de même âge et de même sexe, le «disease-free interval» et la survie sont significativement réduits chez le sujet VIH+ (38). Il n'existe pas de corrélation entre l'épaisseur du mélanome et la lymphopénie CD4. Ceci implique que l'examen de dépistage du mélanome ne doit pas être guidé par les taux de lymphocytes CD4. Cependant, le pronostic évolutif se dégrade en cas de lymphopénie. Le traitement du mélanome est identique chez les patients atteints ou non du VIH.

LYMPHOMES PRIMITIFS CUTANÉS

Les lymphomes primitifs cutanés sont, par définition, ceux qui débutent dans la peau. Dans ce cas, les lymphocytes néoplasiques possèdent des marqueurs de «skin homing». Ils peuvent être de type T ou B. Les exemples les plus

caractéristiques chez les sujets porteurs du VIH incluent le mycosis fongoïde, le lymphome T anaplasique CD30+, le lymphome B centro-folliculaire, le lymphome de la zone marginale et le lymphome B diffus à larges cellules. Ce n'est que tardivement dans leur évolution que ces lymphomes primitifs de la peau envahissent les ganglions lymphatiques et divers organes internes. On considère que ces lymphomes non-hodgkiniens ont une incidence accrue de 100 à 350 fois chez le porteur du VIH non traité par rapport à la population non infectée (22, 39).

L'aspect histologique de ces lymphomes est parfois déroutant entraînant des errements diagnostiques (40, 41). Un examen immuno-histochimique est nécessaire pour éclairer ce problème.

Le mycosis fongoïde est cependant rare chez le sujet VIH+. Ce lymphome apparaît comme un paradoxe puisque cette néoplasie des lymphocytes CD4+ survient chez des patients dont la population CD4 est soumise à une destruction progressive par le VIH (42). Il existe une entité particulière chez le sujet VIH+ correspondant à un pseudolymphome T (41). Cette affection ressemble beaucoup à un mycosis fongoïde ou à un syndrome de Sézary (42, 43). Elle peut également évoquer des réactions médicamenteuses indésirables ou une photodermatite (44, 45). Les cellules constitutives ont souvent un phénotype CD8+ (46). Comme il ne s'agit pas d'un lymphome, une chimiothérapie n'est pas indiquée (42).

CONCLUSION

La réduction considérable de la morbidité et de la mortalité liées aux nouveaux traitements de l'infection par le VIH fait apparaître des pathologies secondaires auparavant insoupçonnées. Les cancers cutanés en font partie. Ils devraient être détectés et traités de manière précoce afin de ne pas être confrontés à une évolution inhabituellement péjorative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fogouang L, Kola DL, Paquet P, et al.— Manifestations cutanéo-muqueuses de l'infection par le VIH sous les tropiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 564-571.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al.— Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1998, **352**, 1725-1730.
3. Franceschi S, Dal Maso L, Arniani S, et al.— Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. Cancer and AIDS Registry Linkage Study. *Br J Cancer*, 1998, **78**, 966-970.

4. Giordano GG, Sigalotti L, Maio M.— New dimensions in cancer biology and therapy. *J Cell Physiol*, 2000, **183**, 284-287.
5. Smith C, Lilly S, Mann KP, et al.— AIDS-related malignancies. *Ann Med*, 1998, **30**, 323-344.
6. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, et al.— Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **54**, 189-206.
7. Tsao H, Tahan SR, Johnson RA.— Chronic varicella zoster infection mimicking a basal cell carcinoma in an AIDS patient. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **36**, 831-833.
8. Husak R, Tebbe B, Goerdert S, et al.— Pseudotumour of the tongue caused by herpes simplex virus type 2 in an HIV-1 infected immunosuppressed patient. *Br J Dermatol*, 1998, **139**, 118-121.
9. Dehen L, Vilmer C.— Herpes génital de présentation tumorale chez une patiente infectée par le VIH. *Ann Dermatol Venereol*, 2006, **133**, 393-394.
10. Lautenschlager S, Schwarzkopf S, Keller B, et al.— Exophytic ulcerated tumors in HIV patients : diagnostic and therapeutic problems. *Dermatology*, 2008, **216**, 60-63.
11. Paolini R, D'Andrea E, Poletti A, et al.— B non-Hodgkin's lymphoma in a haemophilia patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. *Leuk Lymphoma*, 1996, **21**, 177-180.
12. Hayashi T, Hinoda Y, Takahashi T, et al.— Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia with Bowen's disease. *Intern Med*, 1997, **36**, 822-824.
13. Cohen Stuart JW, Hazebergh MD, Hamann D, et al.— The dominant source of CD4+ and CD8+ T-cell activation in HIV infection is antigenic stimulation. *J Acq Immun Def Synd*, 2000, **25**, 203-211.
14. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al.— T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, **187**, 1534-1543.
15. Robertson P, Scadden DT.— Immune reconstitution in HIV infection and its relationship to cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, **18**, 703-716.
16. Dalgleish AG, O'Byrne KJ.— Chronic immune activation and inflammation in the pathogenesis of AIDS and cancer. *Adv Cancer Res*, 2002, **84**, 231-276.
17. Breen EC, Boscardin WJ, Detels R, et al.— Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter-592 C/C genotype. *Clin Immunol*, 2003, **109**, 119-129.
18. Weiss E, Mamelak AJ, La Morgia S, et al.— The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**, 657-675.
19. Barillari G, Ensoli B.— Angiogenic effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein and its role in the pathogenesis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Cin Microbiol Rev*, 2002, **15**, 310-326.
20. Brigati C, Giacca M, Noonan DM, Albini A.— HIV tat, its targets and the control of viral gene expression. *FEMS Microbiol Lett*, 2003, **220**, 57-65.
21. Wei BL, Arora VK, Foster JL, et al.— In vivo analysis of nef function. *Curr HIV Res*, 2003, **1**, 41-50.
22. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al.— Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*, 1998, **351**, 1833-1839.
23. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncology Reports*, 2004, **12**, 111-114.
24. Oram Y, Orengo I, Griego RD, et al.— Histologic patterns of basal cell carcinoma based upon patient immunostatus. *Dermatol Surg*, 1995, **21**, 611-614.
25. Quatresooz P, Piérard GE, Paquet P, et al.— Cancers cutanés après transplantation d'organe, un revers de médaille. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 663-668.
26. Sitz KV, Keppen M, Johnson DF.— Metastatic basal cell carcinoma in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *JAMA*, 1987, **257**, 340-343.
27. Kagen MH, Hirsch RJ, Chu P, et al.— Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas in association with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol*, 2000, **27**, 316-318.
28. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ.— Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 1500-1510.
29. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T.— Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 758-763.
30. Rosakat H, Steigleder GK, Bendick C, et al.— Malignant melanoma and HIV infection. *Z Hautkr*, 1989, **64**, 581-582.
31. Cooley TP.— Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, **17**, 889-899.
32. Van Ginkel CJ, Sang RT, Blaauwgeers JL, et al.— Multiple primary malignant melanomas in an HIV-positive man. *J Am Acad Dermatol*, 1991, **24**, 284-285.
33. Massi D, Borgognoni L, Reali UM, Franchi A.— Malignant melanoma associated with human immunodeficiency virus infection : a case report and review of the literature. *Melanoma Res*, 1998, **8**, 187-192.
34. Calista D.— Five cases of melanoma in HIV positive patients. *Eur J Dermatol*, 2001, **11**, 446-449.
35. Pereira F, Carey W, Shibata H, et al.— Multiple nevoid malignant melanomas in a patient with AIDS : the role of proliferating cell nuclear antigen in the diagnosis. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, S172-S174.
36. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
37. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Rorive A, et al.— Molecular histology on the diagnostic cutting edge between malignant melanomas and melanocytomas. *Dermatology*, sous presse.
38. Rodrigues LK, Klencke BJ, Vin-Christian K, et al.— Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 765-770.
39. Dal Maso L, Franceschi S.— Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol*, 2003, **4**, 119-119.

40. Nakamura K, Katano H, Hoshino Y, et al.— Human herpesvirus type 8 and Epstein-Barr virus-associated cutaneous lymphoma taking anaplastic large cell morphology in a man with HIV infection. *Br J Dermatol*, 1999, **141**, 141-145.
41. Zhang P, Chiriboga L, Jacobson M, et al.— Mycosis fungoides-like T-cell cutaneous lymphoid infiltrates in patients with HIV infection. *Am J Dermopathol*, 1995, **17**, 29-35.
42. Janier M, Katlama C, Flageul B, et al.— The pseudo-Sezary syndrome with CD8 phenotype in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*, 1989, **110**, 738-740.
43. Kaplan MH, Hall WW, Susin M, et al.— Syndrome of severe skin disease, eosinophilia, and dermatopathic lymphadenopathy in patients with HTLV-II complicating human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*, 1991, **91**, 300-309.
44. Friedler S, Parisi MT, Waldo E, et al.— Atypical cutaneous lymphoproliferative disorder in patients with HIV infection. *Int J Dermatol*, 1999, **38**, 111-118.
45. Guitart J, Variakojis D, Kuzel T, Rosen S.— Cutaneous CD8 T cell infiltrates in advanced HIV infection. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 722-727.
46. Guitart J.— HIV-1 and an HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 303-304.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU
de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be