

PVVIH et cancers non classant SIDA

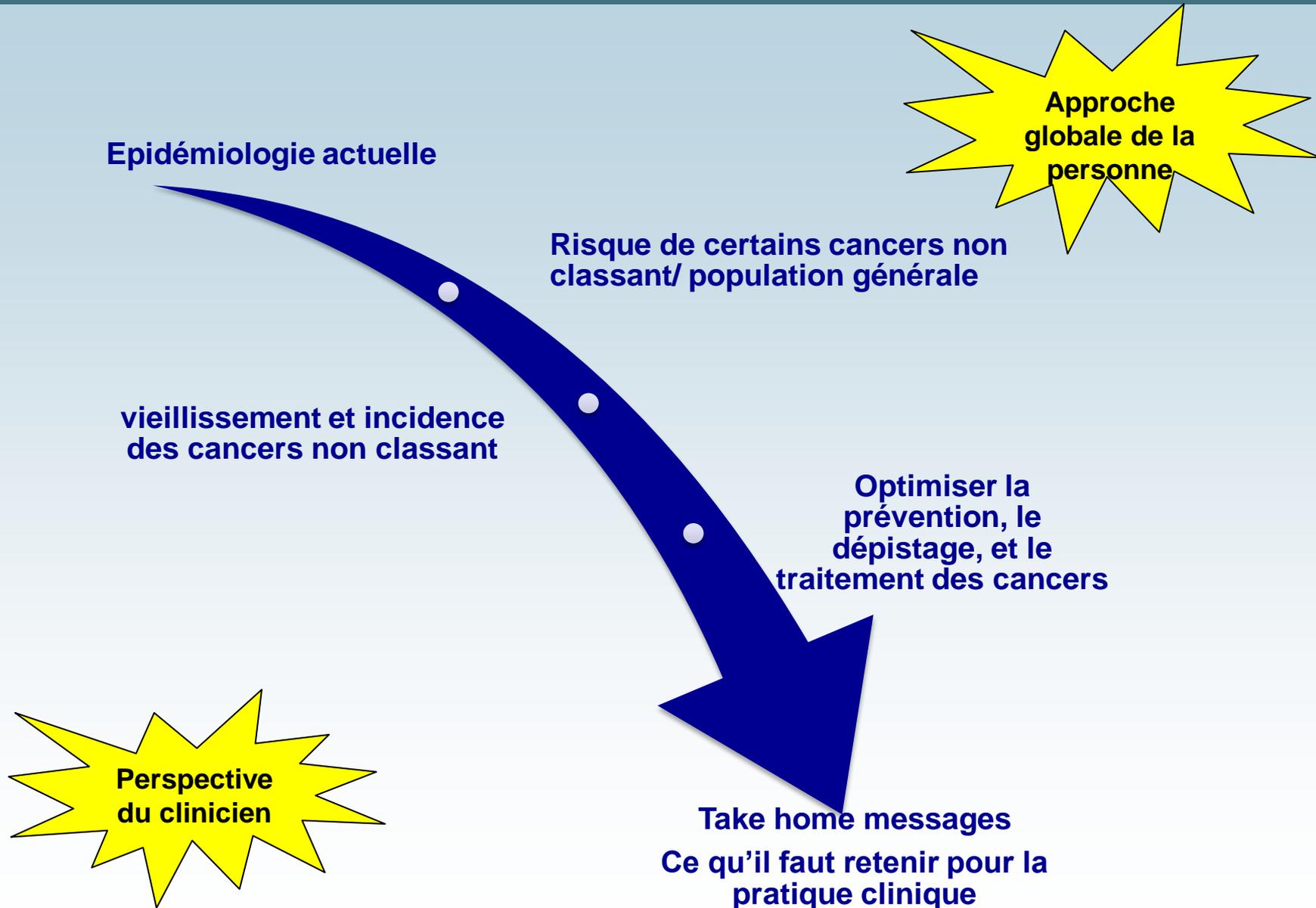


Dr Alain Makinson

MCUPH- Département des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Montpellier
Lundi 28 janvier 2019
DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale »
Thématique n° 18- VIH 2^{ième} journée



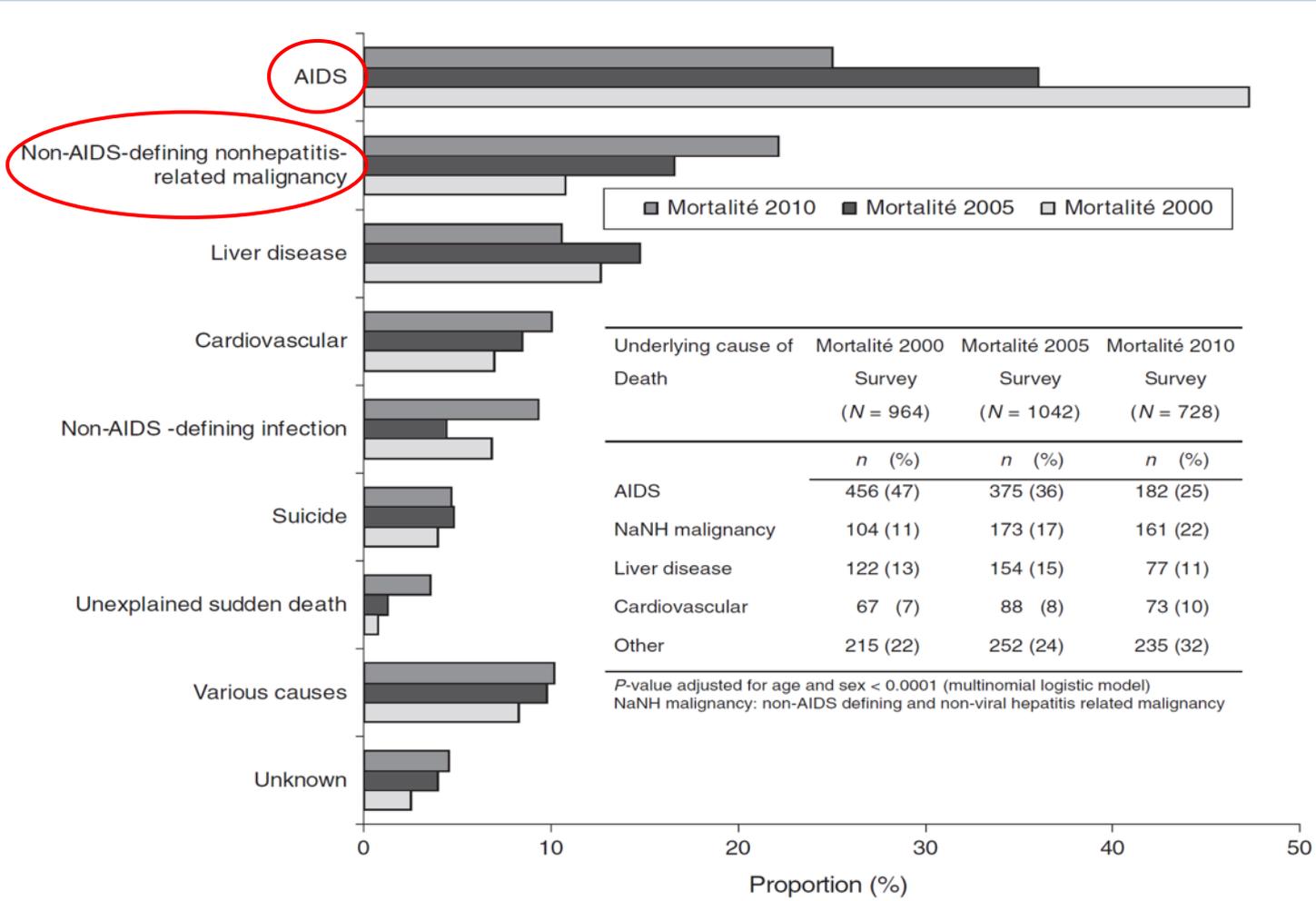
PVVIH et cancers non classant SIDA



Epidémiologie actuelle, risque par rapport à la population générale, et effet du vieillissement sur l'incidence des cancers non classant SIDA

- Pourquoi s'intéresser aux cancers non classant SIDA ?
- Y a-t-il un sur-risque de cancers non classant SIDA par rapport à la population générale ?
- Cancers classant ou non classant SIDA, classification toujours d'actualité ?
- Quels sont les facteurs modifiables et les différentes fractions attribuables ?
- Quel est l'effet attendu du vieillissement sur l'incidence des cancers non classant SIDA ?
- Peut-on parler d'un vieillissement accentué ou d'un vieillissement accéléré ?

Augmentation du pourcentage de décès par cancers non classant SIDA France (2000-2010)



Cancer broncho-pulmonaire : 1ere cause de décès par cancer

Mortalité attribuable aux cancers chez les PVVIH sous traitement ARV en Amérique du Nord

Table 2. Cancer-Attributable Mortality Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in North America

Cancer	Total Cancer Cases, N	Deaths With Prior Cancer, N	Pd, % ^a	Unadjusted Analysis			Adjusted Analysis ^b		
				HR	PAF, %	(95% CI)	HR	PAF, %	(95% CI)
Total	1997	1069	11.9	6.27	10.0	(9.3–10.7)	5.54	9.8	(9.1–10.5)
AIDS-defining cancers	570	303	3.4	6.22	2.8	(2.5–3.2)	4.11	2.6	(2.2–2.9)
Kaposi sarcoma	252	95	1.1	3.45	0.8	(0.5–1.0)	2.06	0.5	(0.3–0.8)
Non-Hodgkin lymphoma	312	207	2.3	9.70	2.1	(1.8–2.4)	7.23	2.0	(1.7–2.3)
Cervix	6	1	0.0	—	0.0	—	—	0.0	—
Non-AIDS-defining cancers	1427	766	8.6	5.89	7.1	(6.5–7.7)	5.91	7.1	(6.5–7.7)
Lung	265	222	2.5	20.33	2.4	(2.0–2.7)	14.71	2.3	(2.0–2.6)
Anus	154	62	0.7	3.13	0.5	(0.3–0.6)	2.73	0.4	(0.3–0.6)
Liver	103	80	0.9	23.95	0.9	(0.7–1.1)	31.26	0.9	(0.7–1.1)
Other	905	402	4.5	3.81	3.3	(2.9–3.7)	4.04	3.4	(2.9–3.8)

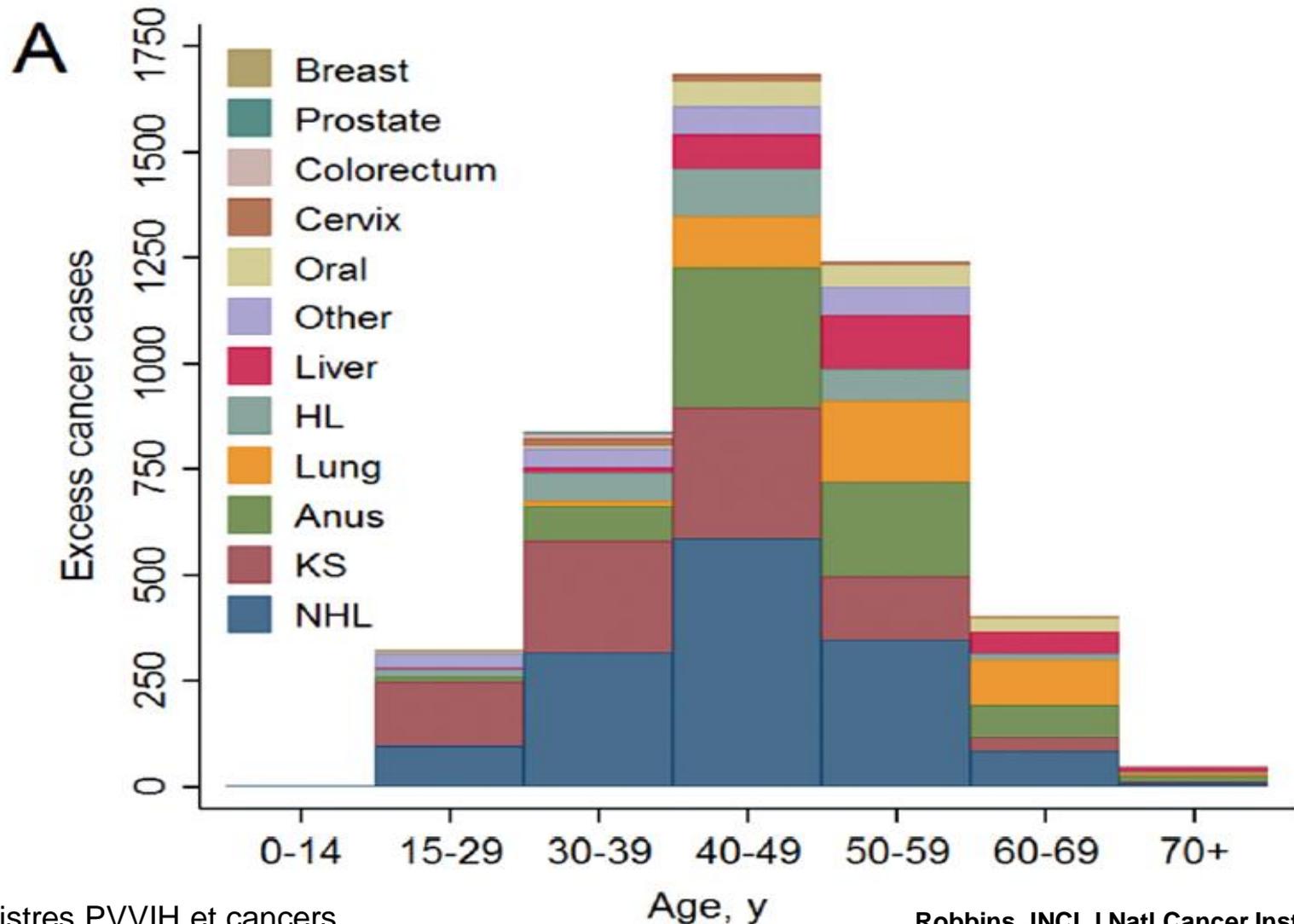
Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PAF, population-attributable fraction; Pd, proportion of deaths with a prior cancer.

^aP_d expresses the number of deaths preceded by cancer as a proportion of all deaths in the cohort (N = 8956).

^bHazard ratios are computed using age as the time scale and are adjusted for sex, race (non-Hispanic white, non-Hispanic black, other), human immunodeficiency virus (HIV) risk group (men who have sex with men, injection drug users, other/unknown), attained calendar year (before 1/1/2001, 1/1/2001–6/30/2003, 7/1/2003–12/31/2005, after 12/31/2005), cohort, most recent CD4 count (0–49, 50–99, 100–199, 200–499, 500+ cells/mm³), and most recent HIV viral load (unknown, <500, 500–1999, 2000–19999, 20000–199999, 200000+ copies/mL).

- Evaluer l'excès de mortalité chez les PVVIH avec cancer versus PVVIH (sous ARV) sans cancer : tout excès de mortalité est attribué au cancer (mortalité attribuable)
- 1069 PVVIH (53.5%) sont décédées (suivi médian de 5,7 ans)
- Mortalité attribuable au cancer de 327/100 000 personnes-années.
 - Cancers SIDA : 86/100 000 personnes-année
 - Cancers non classant SIDA : 239/100 000 personnes-année

Un excès de cas de nombreux cancers par rapport à la population générale

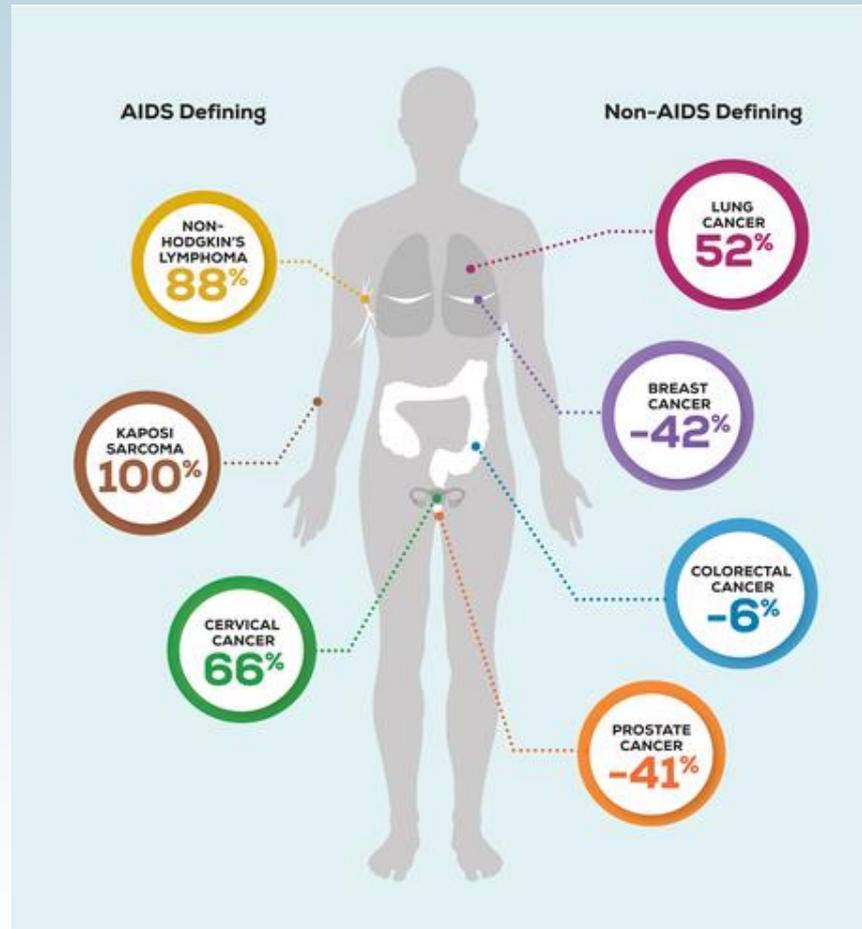


Over risk of cancers in the HIV-population

Etude	Engels ¹	Dal Maso ²	Grulich ³	Van Leeuwe ⁵	Robbins ⁶	Hleyhel ^{7,8}	Hernandez ⁹	Shiels ¹⁰	Mahale ¹¹
N sujets (PA)	317 428	21 951	444 172	53 877	275 975		3 090 033	88 018	183 542
Pays	USA	Italie	Méta-analyse	Australie	USA	France	USA	Nord-Amérique	USA
Période	1996-2002	1997-2004	1980 à 2002	2000-2004	2006-2010	2005-2009	1996-2012	1996-2008	1996-2012
Ratio d'incidence standardisé (RIS) (IC 95%) des différents cancers selon les études RIS = nbre total observé dans la population des PVVIH/ nbre total attendu									
Kaposi	3640 (3330-3980)	572 (508-641)	3640 (3326-3976)	2701 (2180-3309)	793 (727-863)	304,5 (273,9-337,6)	498 (478-519)		103 (93-115)
LMNH	22,6 (20,8-24,6)	93.4 (83,9-104)	76.7 (39,4-149)	12.65 (10,49-15,11)	10.0 (9,4, 10,7)	5,4 (4,0-7,0)	10,31 (9,89-10,75)		3 (2.9-3.2)
Col utérus	5,3 (3,6-7,6)	41.5 (28-59,3)	5.82 (2,9-11.3)	?	3.7 (2,8, 4,8)	-	3,24 (2,94-3,56)		2 (1.6-2.5)
Hodgkin	13,6 (10,6-17,1)	20.7 (14.6-28.5)	11,0 (8,4-14,4)	7.37 (3.68-13.18)	10 (8.5, 11,7)	26.5 (23,2-30,1)	7,70 (7,20-8,23)		7.6 (6.7-8.6)
Cancer anus	19.6 (14,2-26,4)	44.0 (21,8-78,9)	28.7 (21,6-38,3)	32.11 (19.33-50.14)	31,8 (28,2, 35,6)	79.3 (69,5-90,1)	19 (18-20)	32 (28-36)	14 (12.8-15.3)
Hépatocarcinome	3,3 (2-5,1)	6.4 (3,7-10,5)	5.2 (3,3-8,2)	2.96 (1.19-6.10)	3.4 (2,9, 4,0)	10.9 (9,6-12,3)	3,21 (3,02-3,41)		2.9 (2.7-3.1)
Myélome	2.2 (1,1-3,9)	3.9 (1-10)	2.7 (2,1-3,4)	-	-	-	0.89 (0.78-1.02)	1,35 (1-1,79)	
Cancer broncho-pulmonaire	2.6 (2,1-3,1)	4.1 (2,9-5)	2.7 (1,9-3,8)	1.10 (0,62-1,82)	1.9 (1,7-2,1)	2.8 (2,5-3,1)	1.97 (1.89-2.05)	2,21 (2,04-2,38)	1.7 (1.6-1.8)
Prostate	0.5 (0,4-0,7)	-	0.70 (0,55-0,89)	0.27 (0,11-0,52)	0,5 (0,4-0,6)	-	0.48 (0.46-0.51)		0.47 (0.45-0.5)
Sein	0.8 (0,5-1,2)	0.6 (0,2 - 1,4)	1.03 (0,89-1,20)		0,5 (0,4-0,7)	-	0.63 (0.58-0.68)		0.6 (0.5-0.7)
Colorectal	1.0 (0,7-1,4)	1.4 (0,7 - 2,7)	0.92 (0,78-1,08)	0.38 (0,16-0,75)	0,8 (0,7-1,0)	-	0.61 (0.56-0.67)		0.6 (0.6-0.7)

Nombre de décès «attendus» en appliquant à l'effectif de chaque classe d'âge de la sous-population les taux spécifiques de mortalité d'une population de référence (mortalité-type)

Dis plus simplement



Excess risk of cancers among people living with HIV: A systematic review of screening for non-AIDS-defining malignancies
Cancer, First published: 15 January 2019, DOI: (10.1002/cncr.31838)

Immunodépression et cancers chez les PVVIH

	Hodgkin's lymphoma (n=149)		Lung cancer (n=207)		Liver cancer* (n=119)			
					Model 1		Model 2	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
CD4 count (cells per μ L)								
≥500	1.0	<0.0001	1.0	<0.0001	1.0	<0.0001	1.0	<0.0001
350-499	1.2 (0.7-2.2)	..	2.2 (1.3-3.6)	..	2.0 (0.9-4.5)	..	1.6 (0.7-3.9)	..
200-349	2.2 (1.3-3.8)	..	3.4 (2.1-5.5)	..	4.1 (2.0-8.2)	..	4.1 (1.9-8.7)	..
100-199	4.8 (2.8-8.3)	..	4.8 (2.8-8.0)	..	7.3 (3.5-15.3)	..	5.9 (2.6-13.3)	..
50-99	7.7 (3.9-15.2)	..	4.9 (2.3-10.2)	..	6.6 (2.4-17.6)	..	5.0 (1.6-15.7)	..
0-49	5.4 (2.4-12.1)	..	8.5 (4.3-16.7)	..	7.6 (2.7-20.8)	..	4.3 (1.1-15.8)	..

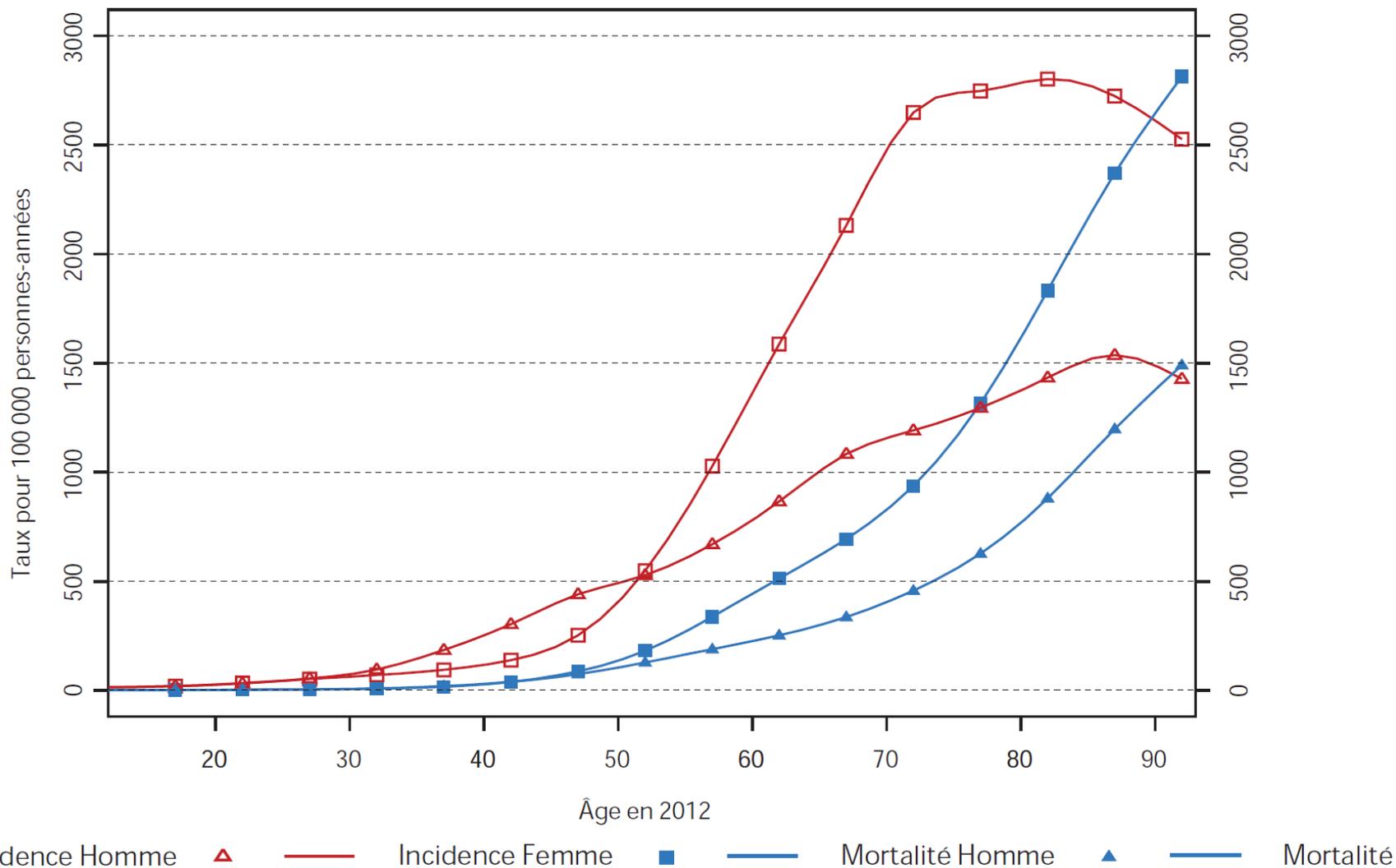
	Anal cancer (n=74)		Cervical cancer (n=69)	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
Duration with CD4 count <200 cells per μ L (per 1 year)	1.3 (1.2-1.5)	0.0001
CD4 (per log ₂ increase)	0.7 (0.6-0.8)	0.0002
Duration with HIV RNA >100 000 copies per mL (per 1 year)	1.2 (1.1-1.4)	0.005
Exposure to cART >6 months	0.5 (0.3-0.9)	0.03

Effet de l'âge sur l'incidence des cancers non classant SIDA viro-induits et viro non induits

Age (years)	Hodgkin's lymphoma (n=149)		Lung cancer (n=207)		Liver cancer* (n=119)			
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value	Model 1		Model 2	
					RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
<30	1.0	0.16	1.0	<0.0001	1.0	<0.0001	1.0	<0.0001
30-39	1.5 (0.7-3.0)	..	2.1 (0.5-8.7)	..	2.4 (0.3-18.2)	..	1.5 (0.2-11.8)	..
40-49	1.0 (0.4-2.1)	..	7.0 (1.7-28.2)	..	6.6 (0.9-48.9)	..	4.3 (0.6-31.6)	..
50-59	0.7 (0.3-1.9)	..	14.1 (3.4-57.7)	..	15.6 (2.0-119.3)	..	14.7 (1.9-112.0)	..
≥60	1.2 (0.4-3.4)	..	28.4 (6.9-118.0)	..	26.6 (3.3-212.8)	..	25.2 (3.1-203.6)	..

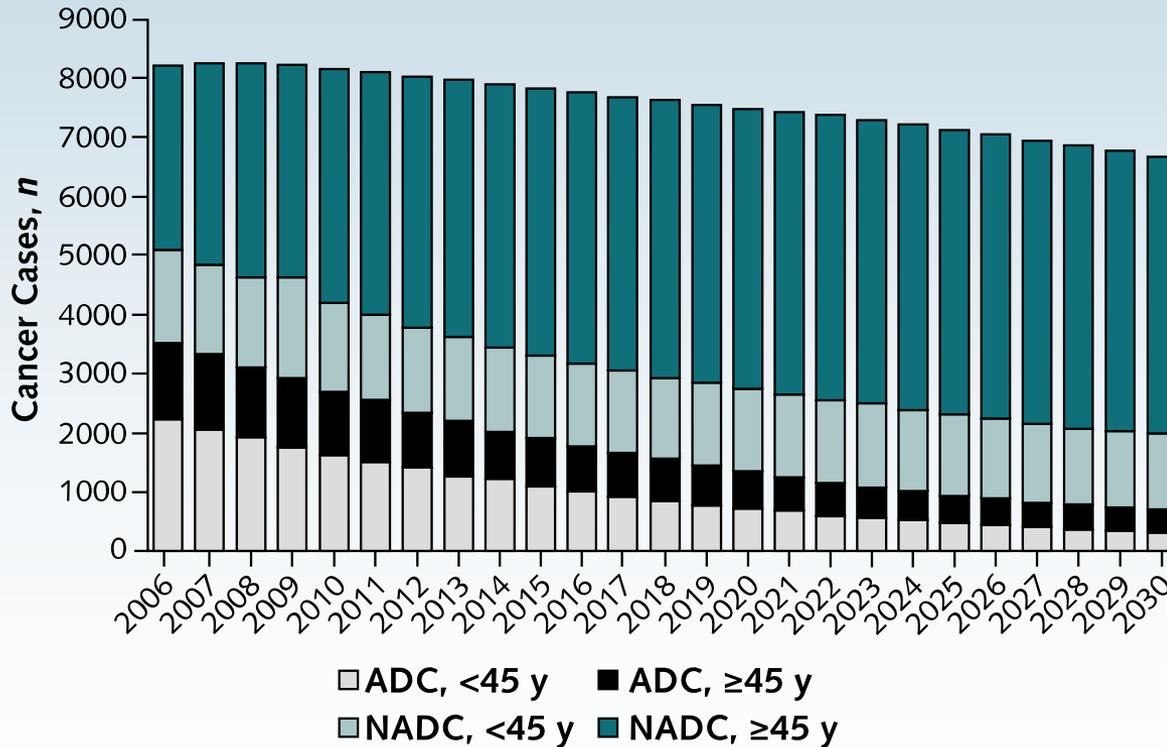
Age (years)	Anal cancer (n=74)		Cervical cancer (n=69)	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
<30	1.0	0.09	1.0	0.002
30-39	3.3 (0.5-24.6)	..	4.2 (1.0-18.3)	..
40-49	3.7 (0.5-27.3)	..	7.9 (1.8-34.7)	..
50-59	4.1 (0.5-32.0)	..	7.2 (1.3-38.3)	..
≥60	8.0 (1.0-64.7)	..	2.6 (0.2-29.1)	..

Vers une augmentation de l'incidence des cancers avec le vieillissement de la population (ici générale)



Incidences et nombre de cancers chez les PVVIH en 2030 (USA)

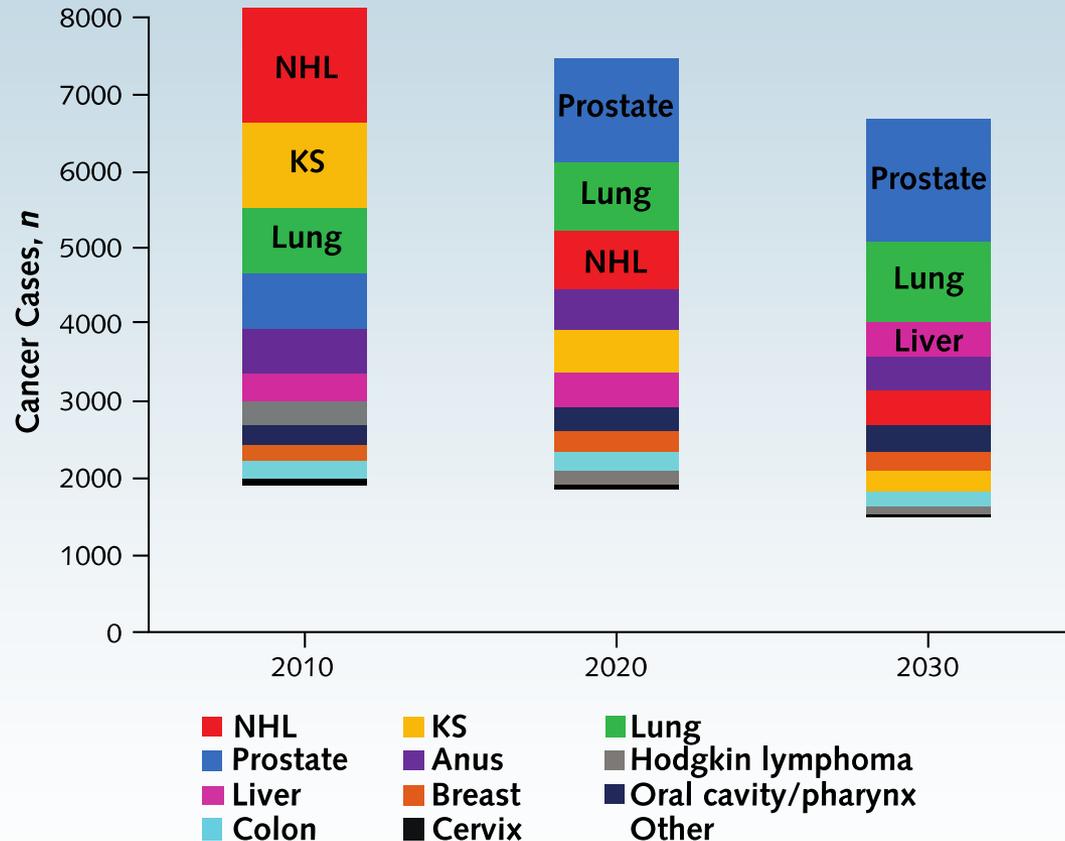
- Modélisation des incidences des cancers 2013-2030 en utilisant les incidences 2000-2012



National Cancer Institute's HIV/AIDS Cancer Match Study Shiels et al. Annals of Internal Medicine 2018

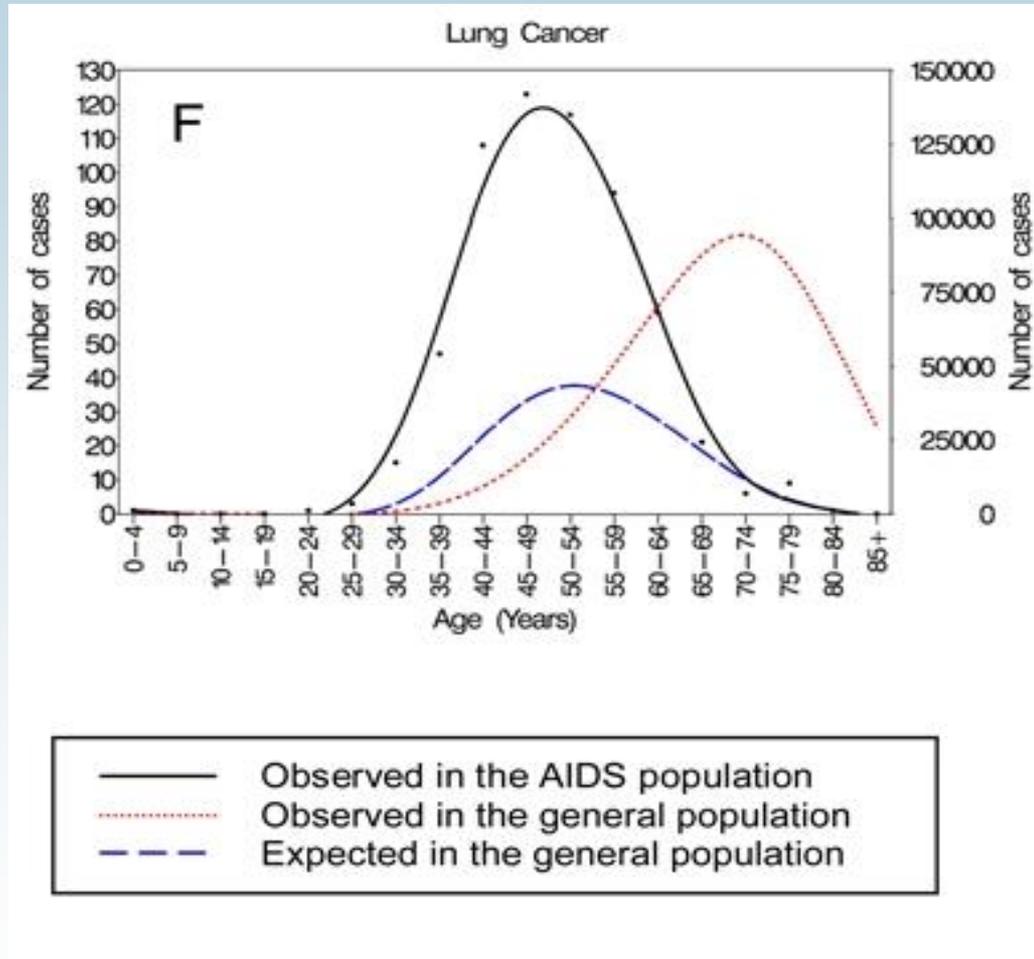


Nombre de cancers par période : modélisation et perspectives 2030



KS = Kaposi sarcoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma.

Les PVVIH font-elles des cancers classant non SIDA plus jeunes? Importance des profils démographiques lorsqu'on compare des populations différentes



Shiels Ann Internal Medicine 2010

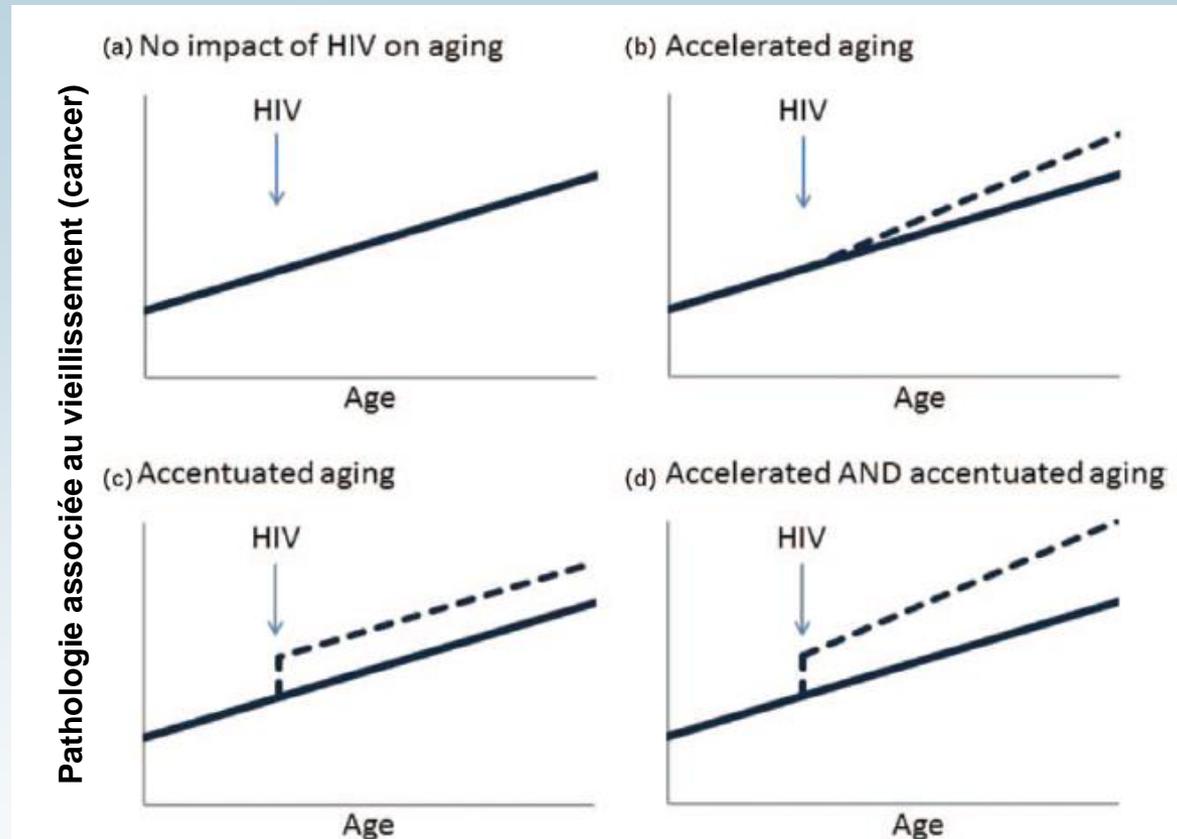
Les PVVIH font-elles des cancers classant non SIDA plus jeunes?

Table 2. Comparison of Median Ages at Diagnosis Between HIV-Infected People in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) and the General Population, After Weighting the General Population to the Age Structure of NA-ACCORD

Cancer	Observed in HIV-Infected Individuals		Observed in General Population	General Population After Weighting ^a	P Value
	Cases	Median Age, y	Median Age, y	Median Age, y	
Lung	644	54	68	58	<.0001
Prostate	504	58	66	59	.43
Anus	291	47	57	51	<.0001
Liver	226	54	62	54	.50
Oral cavity and pharynx	173	51	60	53	.04
Hodgkin lymphoma	171	44	39	45	.98
Colon	111	55	67	56	.55
Kidney	109	52	62	54	.0003
Larynx	86	53	63	56	.09
Melanoma (whites only)	77	49	56	51	.18
Breast	56	48	58	47	.27
Pancreas	55	53.5	67	57	.14
Myeloma	49	52	66	56	.008

Nombre de décès «attendus» en appliquant à l'effectif de chaque classe d'âge de la sous-population les taux spécifiques de mortalité d'une population de référence (mortalité-type)

Les PVVIH font-elles des cancers classant non SIDA plus jeunes? Viellissement accentué versus vieillissement accéléré



- **Viellissement accéléré** : survenue plus précoce des pathologies associées au vieillissement (dont les cancers)
- **Viellissement accentué** : prévalence plus élevée de facteurs de risque de cancers dans toutes les classes d'âge, sans forcément modifier, dans ce dernier cas, l'âge médian de survenue de la pathologie

Les facteurs comportementaux sont au premier plan dans le vieillissement accentué chez les PVVIH

Prévalence du tabagisme plus élevé chez les PVVIH (VESPA2 : 38% vs baromètre santé 2014 : 28,2%)

Interaction entre tabagisme et inflammation chronique?

Prévalence élevée du cannabisme (12,5% étude VESPA 2)

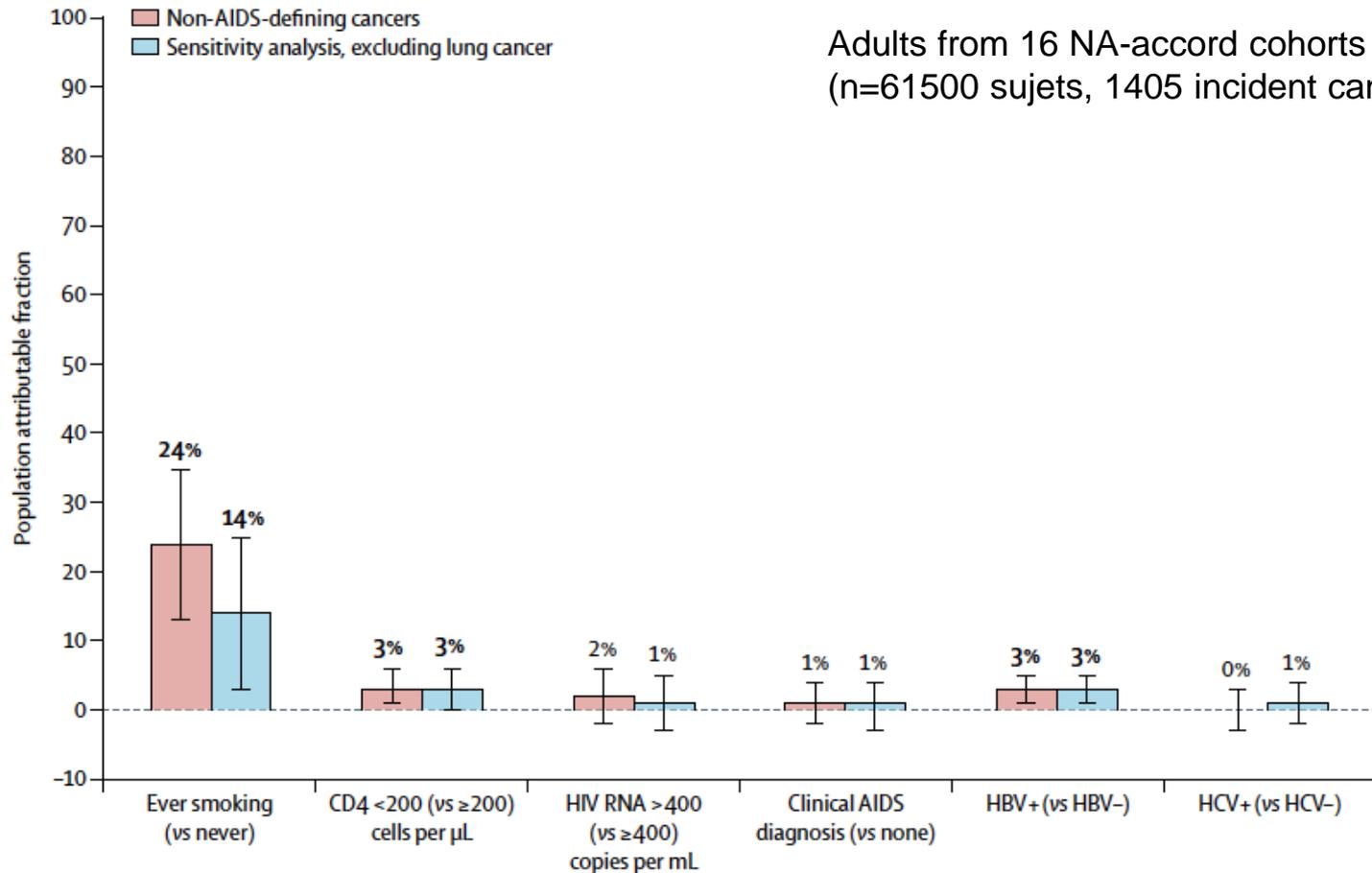
Prévalence plus élevée comorbidités associées aux cancers (BPCO, pneumopathie, tuberculose,...)



le nombre d'années de vie perdues est plus important du fait du tabagisme que du fait du VIH (étude de registre danois, Helleberg et al. Clin Infect Dis 2013)



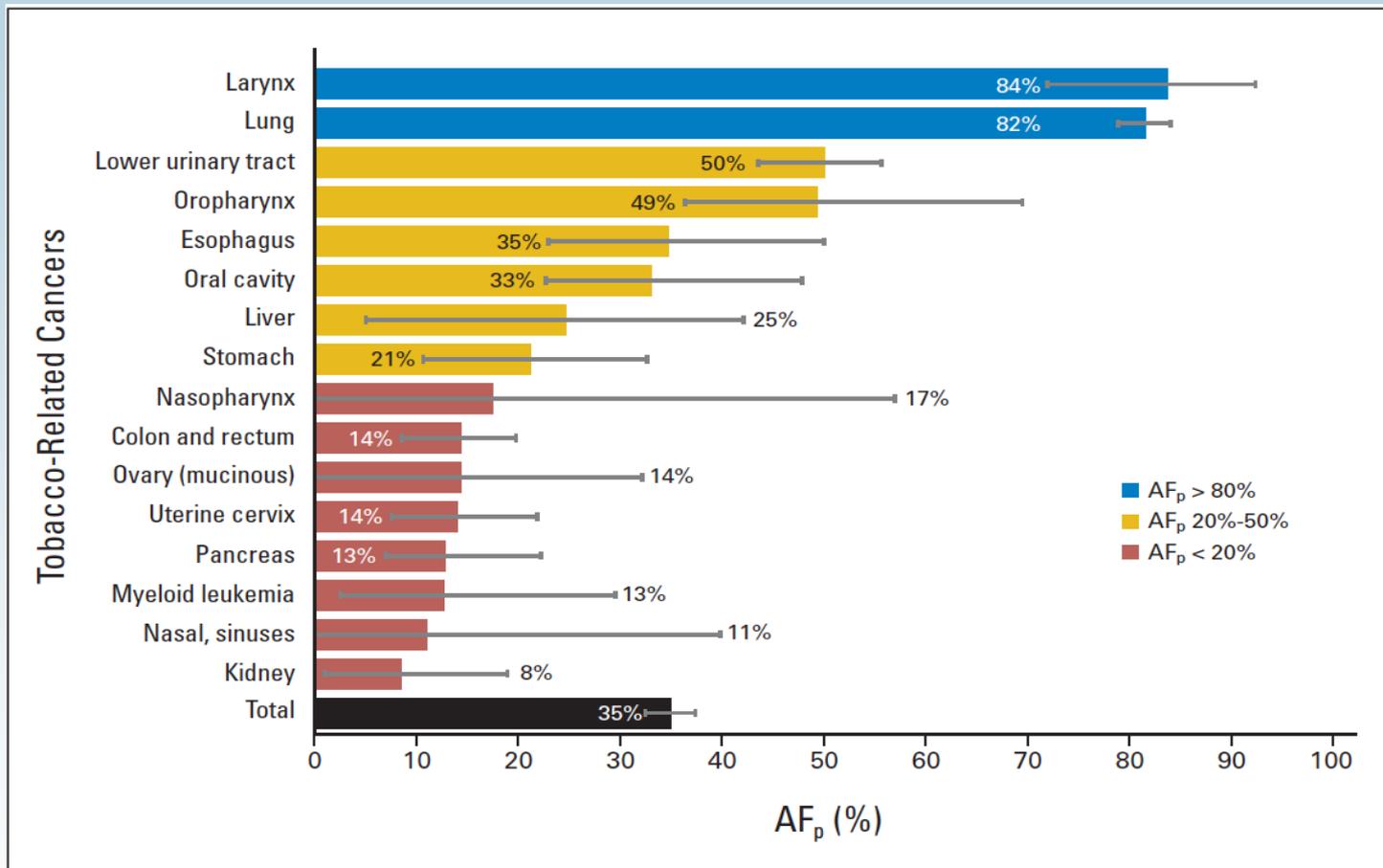
Smoking Outweighs HIV-related Risk Factors for NADC



Mais il faut « s'attaquer » à l'ensemble des facteurs de risque décrit ici

- Traiter tôt
- Augmenter l'observance thérapeutique
- Traiter le VHB, VHC
- Mais surtout réduire les risques comportementaux

Facteurs de risque attribuable au tabac majeur dans le KBP et dans d'autres K



Fraction de risque attribuable : proportion de cas dus à l'exposition (tabac)

*ajustées sur genre, âge, éducation, IMC, activité physique, intoxication alcoolique, calories, consommation fruits et légumes

Optimiser la prévention, le dépistage, et le traitement des cancers non classant SIDA chez les PVVIH

- Y a-t-il des spécificités dans la prise en charge de l'addiction au tabac chez les PVVIH ?
- Y a-t-il un bénéfice du traitement antirétroviral précoce sur le risque de cancers non classant ?
- Y a-t-il une discrimination à l'accès au traitement antinéoplasique chez les PVVIH ?
- Intérêt de la RCP National de recours est évidente !

Cancers et PVVIH : prévenir, dépister et traiter

Addiction particulière à la nicotine

- Possible interactions médicamenteuses (inhibition cytochrome CYP2A6, rapport cotinine/nicotine accrue chez les PVVIH)

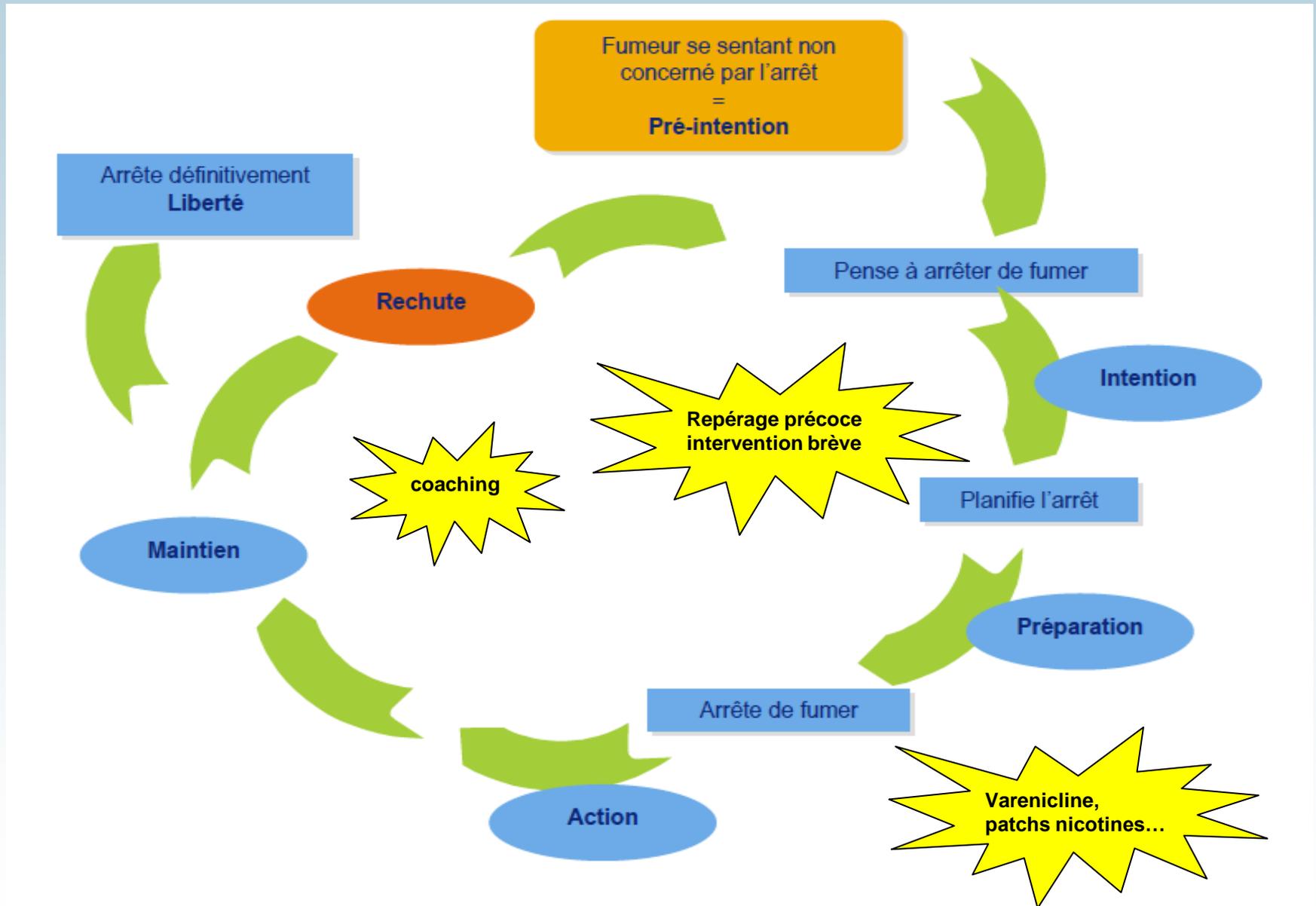
Addiction particulière à la nicotine : groupes à risques

- ATCD UDIV
- Sujets ayant des Maladies psychiatriques

Co-dépendance avec d'autres substances

- Cannabis++
- Alcool

Tabac et sevrage : modèle transthéorique de Prochaska



Essai randomisé varenicline en France versus placebo:
OR sevrage 2.5 (15 vs 6%) (Mercié Lancet HIV 2018)

Etude START : bénéfique d'un traitement antirétroviral précoce pour diminuer le risque d'incidence de cancers non classant ?

N=4 685 PVVIH

Traitement ARV sujets avec taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$

Traitement ARV différé (CD4 $< 350/\text{mm}^3$)

Table 1. Types of Malignancies by Treatment Group—Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) Trial

Malignancy	Immediate cART	Deferred cART
Infection-related cancer		
Human herpesvirus 8: Kaposi sarcoma	1	11
Epstein-Barr virus		
Non-Hodgkin lymphoma	2	9
Hodgkin lymphoma	1	1
Human papillomavirus		
Anal cancer	1	2
Cervical cancer	1	0
Total	6	23
Infection-unrelated cancer		
Prostate	2	3
Lung	2	2
Testicular	0	2
Multiple myeloma	1	0
Fibrosarcoma	1	0
Breast	0	1
Bladder	1	0
Ureteral	0	1
Malignant melanoma	0	1
Myeloid leukemia	0	1
Thyroid	0	1
Leiomyosarcoma	0	1
Squamous cell carcinoma of the skin	1	0
Squamous cell carcinoma of the head/neck	0	1
Gastric adenocarcinoma	0	1
Liver	0	1
Total	8	16

Statistiquement significatif

- Suivi médian de 3 ans
- Critère de jugement principal : événements sérieux classant ou non SIDA (HR : 0.43)
- Etude ancillaire sur les cancers dans les deux bras

Prévenir, dépister et traiter

Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVVIH

	Profil patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose, quelle que soit la cause	Tous les 3 à 6 mois
	Coinfection VHB et ADN VHB >2000 UI/mL Coinfection VHB et sujet âgé de plus de 50 ans Coinfection VHB et sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne quel que soit l'âge ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (+/- cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSH rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation ATCD de lésions du col	Bilan initial systématique ; périodicité du suivi individualisée
Cytologie cervico-utérine : <u>Examen annuel durant les trois premières années de suivi</u>	Si CD4 > 500/mm ³ et charge virale VIH indétectable et absence d'anomalie sur les 3 cytologies consécutives	Tous les 3 ans
	Si ATCD de cytologie anormale (quel que soit le grade) Si ATCD de conisation	Une fois par an
Colposcopie	Si cytologie anormale gradée LSIL ou HSIL Si HPV + au niveau du col	À la demande
	Si ATCD de conisation ou si CD4 <200/mm ³	Une fois par an

	Profil patient	Périodicité
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si ASC-US à la cytologie cervicale et CD4 >500 et CV VIH indétectable et plusieurs cytologies antérieures consécutives normales	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque (www.e-cancer.fr)	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Tous les deux ans
Recherche de sang dans les selles (Test Immunologique)	Hommes et femmes âgés de 50 ans à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 à 75 ans	Une fois par an
Cytologie urinaire**	Hommes et femmes Exposition professionnelle pendant un an et plus à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophamide)	Tous les 6 mois à partir de la 20ème année qui suit la période d'exposition

* Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses.

*** : Vigilance en cas d'ATCD de radiothérapie pelvienne

Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France dans un avenir proche ?

National Lung Cancer Screening Trial (NLST)

**Fumeurs
Anciens fumeurs
≥ 30 PA
Age 55-74**

Aout 2002-Aout 2004 ;
suivi jusqu'en décembre 2009
(médiane 6,5 ans)

N Engl J Med 2011 ; 365 : 395-409



**Scanner low dose 1/anX3
Adhésion : 95%**

N = 26,722

**Radiographie 1/anX3
Adhésion : 93% N = 26,732**

Years

0

1

2

- Réduction de 20% la mortalité par CBP P=0,004 (247 vs 309/100,000 PA)
- Réduction de 6.7% de la mortalité globale (95% CI, 1.2 to 13.6)
- Résultats similaires reproduits dans une deuxième étude randomisée en population générale (étude NELSON)
- Faisabilité démontrée dans une étude de dépistage chez les PVVIH en France (Makinson et al. AIDS 2016)
- A quand son application en France ?



Y a-t-il une discrimination au traitement antinéoplasique chez les PVVIH ?

TABLE 2. Lack of Cancer Treatment in HIV-Infected Patients Compared With HIV-Uninfected Patients

Cancer Type	Total No. of HIV-Infected Patients	HIV-Infected Patients Not Receiving Cancer Treatment No. (%)	Total No. of HIV-Uninfected Patients	HIV-Uninfected Patients Not Receiving Cancer Treatment No. (%)	Adjusted OR (95% CI) ^a	P
Head and neck	502	47 (9.4)	146,101	7465 (5.1)	1.48 (1.09-2.01)	.013
Upper GI	288	126 (43.8)	144,732	26,565 (18.4)	2.62 (2.04-3.37)	<.001
Colorectum	353	35 (9.9)	278,914	10,604 (3.8)	1.70 (1.17-2.48)	.006
Anus	807	39 (4.8)	17,776	558 (3.1)	1.20 (0.83-1.71)	.333
Lung	1420	464 (32.7)	353,156	48,095 (13.6)	2.46 (2.19-2.76)	<.001
Breast	226	13 (5.8)	680,632	10,852 (1.6)	2.14 (1.16-3.98)	.015
Cervix	196	23 (11.7)	64,505	2371 (3.7)	2.81 (1.77-4.45)	<.001
Prostate	429	103 (24.0)	453,912	32,726 (7.2)	2.16 (1.69-2.76)	<.001
Hodgkin lymphoma	1,727	295 (17.1)	34,436	2724 (7.9)	1.92 (1.66-2.22)	<.001
DLBCL	4317	769 (17.8)	45,068	4168 (9.3)	1.82 (1.65-2.00)	<.001

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; GI, gastrointestinal; HIV, human immunodeficiency virus; OR, odds ratio.

^a ORs were adjusted for age at diagnosis, sex, race/ethnicity, insurance status, modified Charlson-Deyo comorbidity score, census region, cancer diagnosis year, and cancer stage.

10,265 HIV-infected patients and 2,219,232 HIV-uninfected patients (2003-2011)

- En France, pas de données de « discrimination » par rapport à l'accès au soin
- L'infection par le VIH doit être considérée comme une comorbidité supplémentaire, et non une contre-indication à un traitement cytotoxique
- Malheureusement les PVVIH sont souvent exclues des essais thérapeutiques

Indication d'un traitement antirétroviral systématique lors des traitements, exemple du cancer pulmonaire chez les PVVIH

TABLE 2. Factors Associated with Survival

Characteristics	Univariate Analyses			Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i>	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i>
Male sex	1.06	0.46–2.45	0.89			
Age <48 yr	0.95	0.48–1.85	0.87			
CD4 ≥200 cells/μl	0.47	0.22–0.98	0.044	0.29	0.10–0.89	0.027
Nadir CD4 ≥200 cells/μl	0.91	0.42–1.97	0.82			
AIDS status	1.18	0.58–2.42	0.65			
Viral load <200 copies/ml	0.71	0.37–1.36	0.30			
Adenocarcinoma	0.77	0.38–1.55	0.46			
PS <2	0.34	0.17–0.66	0.002	0.32	0.15–0.68	0.003
Stage						
I–II	0.33	0.08–1.38	0.13	0.24	0.05–1.20	0.08
III	0.58	0.26–1.28	0.17	0.77	0.33–1.80	0.55
IV	1.00	—	—	1.00	—	—
HAART	0.28	0.10–0.74	0.011	0.26	0.09–0.74	0.012
Use of cytotoxic chemotherapy	0.55	0.25–1.22	0.14	0.95	0.34–3.31	0.92

PS, performance status; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy.

- La poursuite ou l'introduction d'un traitement ARV est systématique pour tous les cancers
- C'est aux infectiologues de s'adapter au traitement contre le cancer

Cytotoxiques et traitements antirétroviraux

Attention aux interactions et aux toxicités additives!

- Risque de réduction d'efficacité des cytotoxiques
- Risque d'augmentation des toxicités
- Inhibition des cytochromes P450 3A4 (cobicistat) + CYP 2D6 et PGP (IP et ritonavir)
- Effet inducteur des INNTI (moins avec rilpivirine) et de certains IP (ritonavir, darunavir) sur enzymes et transporteurs de certains médicaments
- Les INTI : interactions pharmacodynamique (TDF + médicaments à utilisation rénale exclusive)
- Interaction limitée :
 - **raltegravir, dolutegravir, (biktegravir) à privilégier comme troisième agent**
 - **INTI : ABV/XTC ou TAF**
 - **Construction de combinaisons plus complexes avec Maraviroc, enfuvirtide, rilpivirine (moins effet inducteur).**

Place de la prophylaxie contre les Infections Opportunistes ?

- Pas de données d'étude
- Des consensus d'experts contradictoires
 - En France¹, introduction d'une prophylaxie par cotrimoxazole systématique quelque soit le niveau de CD4 et chimiothérapie + surveillance mensuelle charge virale CMV
 - Si PCR CMV > 1000 copies/mL, ganciclovir
 - Pour le Royaume-Unis², à considérer
 - Pour les américains³, en fonction du taux de CD4 et du type de chimiothérapie pour les prophylaxies
- Pour tous risque de réactivation contre le VHB à évaluer (AgHbS positif, ou Ac Bc + isolé en fonction des chimiothérapies) mais identique pop générale

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Cancers (août 2017)
British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008 HIV Medecine
Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018. JNCCN 2018

La RCP nationale de recours OncoVIH : une évidence !

Accueil

Les pathologies

Le réseau CancerVIH

Les Centres CancerVIH

Espace Professionnel

Recherche

Actualités

Contact

Réseau Expert National pour les patients infectés par le VIH et atteints de cancer

Le réseau CANCERVIH a été créé en 2014, Il s'agit d'un réseau expert national médical reconnu et financé par l'Institut National du Cancer (INCa). L'objectif de ce groupe est de permettre une meilleure prise en charge des patients infectés par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et atteints d'un cancer.

Le réseau est constitué d'un centre expert national en Ile de France à la Pitié-Salpêtrière et de centres experts régionaux répartis dans toute la France.

Son originalité : réunir des réseaux régionaux de prise en charge de deux affections chroniques, le cancer (réseaux régionaux en cancérologie) et le VIH (COREVIH).



Site internet du réseau LOC : www.reseauloc.org
Site internet du réseau K-virogref : www.k-virogref.org
Site internet du CLIP² Galilée : www.clip2galilee.com

Registre des essais thérapeutiques en cancérologie ouverts aux PVIH



Actualités



HIV Cure & Cancer Forum
July 24, 2017



Espace pro

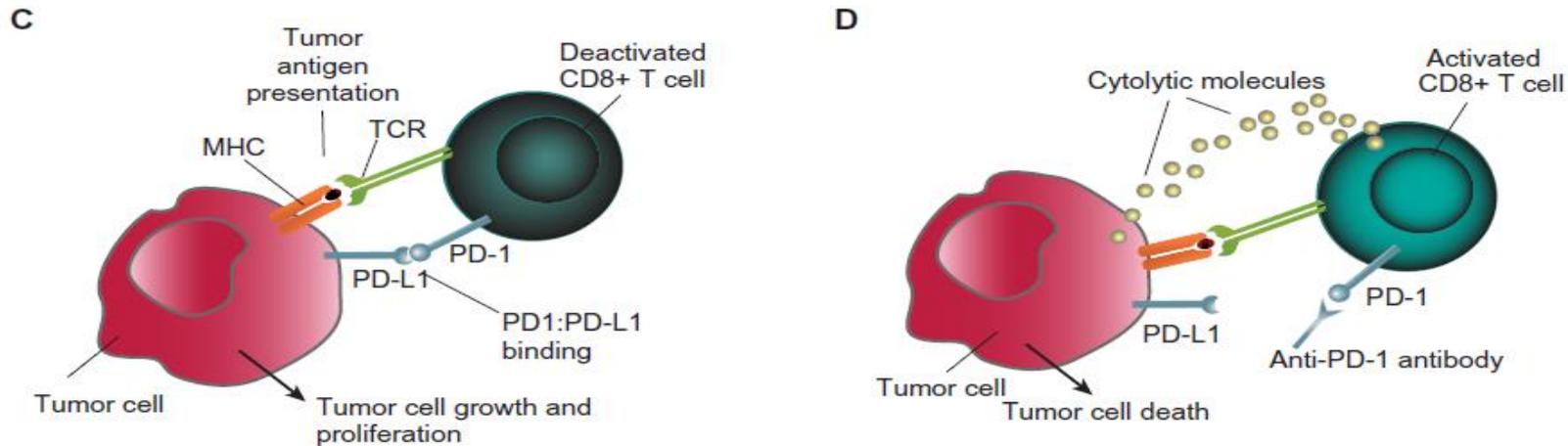
Cet espace est **accessible au personnel hospitalier**. Pour obtenir un accès vous devez vous inscrire et attendre la validation de l'administrateur du site.

Connexion / Inscription



Accès aux thérapies innovantes

La RCP nationale de recours OncoVIH



Quatre types d'anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont disponibles :

- L'ipilimumab (Yervoy[®]), inhibiteur du récepteur CTLA4
- Le nivolumab (Opdivo[®]) et le pembrolizumab (Keytruda[®]), inhibiteurs de PD-1
- L'atézolizumab (Tecentriq[®]), inhibiteur de PDL-1

	ipilimumab	nivolumab	pembrolizumab	atézolizumab
AMM disponibles	mélanome avancé non résecable ou métastatique	mélanome avancé non résecable ou métastatique	mélanome avancé non résecable ou métastatique exprimant PD-L1	
		CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne	CBPNC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 en 2 ^{ème} ligne	
		carcinome rénal avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne		
AMM prochaines		cancer de la tête et du cou	cancer du canal anal	cancer de la vessie métastatique
		lymphome de Hodgkin	cancer de la tête et du cou	

Cancers et PVVIH : prévenir, dépister et traiter

La RCP nationale de recours OncoVIH

- Observatoire OncoVIHAC :
 - Tolérance des ICP chez les PVVIH ayant un cancer
 - Données immuno-virologiques sous ICP
 - Survie sans progression, survie à 1 an, et à 2 ans
- HANOVRE (maladie de Hodgkin)
- CHIVA-2
 - Immunothérapie par nivolumab après chimiothérapie antérieure chez des PVVIH présentant un CBNPC

Take home messages



Vieillesse et augmentation de l'incidence des Cancers non classant SIDA, sur risque ou non !

Importance des mesures de prévention : traitement ARV précoce, mais surtout des comportements à risque (tabac, cannabis)

Dépister, dépister, et dépister

Traiter les cancers selon les mêmes indications (et contre-indications) que la population générale.
le VIH est une comorbidité supplémentaire

Attention aux toxicités additives et aux interactions

Intérêt de la RCP OncoVIH pour les avis complexes, avec accès à des cohortes/protocoles

Place de la surveillance des IO et de la prophylaxie par cotrimoxazole ?

Merci pour votre attention



Back up slides

Risque de cancers chez PVVIH vieillissantes (≥50 ans) USA

Table 2. Rates and Standardized Incidence Ratios of Cancers in Older Persons Living With Human Immunodeficiency Virus Infection (Age ≥50 Years)

Cancers	Observed Cases, No.	Expected Cases, No.	IR per 100 000 PY	SIR (95% CI)
All cancers	10 371	8 929	1117.3	1.16 (1.14–1.18)
ADCs				
Kaposi sarcoma	338	3.3	36.4	103.34 (92.62–114.97)
NHL	1222	401.2	131.7	3.05 (2.88–3.22)
Diffuse large B cell	674	110.0	72.6	6.12 (5.67–6.61)
Burkitt	103	7.5	11.1	13.75 (11.23–16.68)
CNS	74	8.1	8.0	47.39 (37.21–59.49)
Other/unspecified	371	282.1	39.9	1.32 (1.18–1.46)
Cervical cancer	87	43.0	36.5	2.02(1.62–2.49)
NADCs				
Anal	524	37.4	56.5	14.00 (12.82–15.25)
Lung	1725	1012	185.8	1.71 (1.63–1.79)
Liver	805	276.4	86.7	2.91 (2.71–3.12)
Hodgkin lymphoma	253	33.3	27.3	7.61 (6.70–8.60)
Oral cavity/pharynx	461	278.4	49.7	1.66 (1.51–1.81)
Female breast	329	542.0	137.9	0.61 (.54–.68)
Prostate	1341	2829	194.5	0.47 (.45–.50)
Colon (excluding rectum)	360	571.3	38.8	0.63 (.57–.70)
Other cancers	2926	5731	315.2	1.01 (.97–1.05)

Abbreviations: ADCs, AIDS-defining cancers; CI, confidence intervals; CNS, central nervous system; IR, incidence rate; NADCs, non-AIDS-defining cancers; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PY, person-years; SIR, standardized incidence ratio.

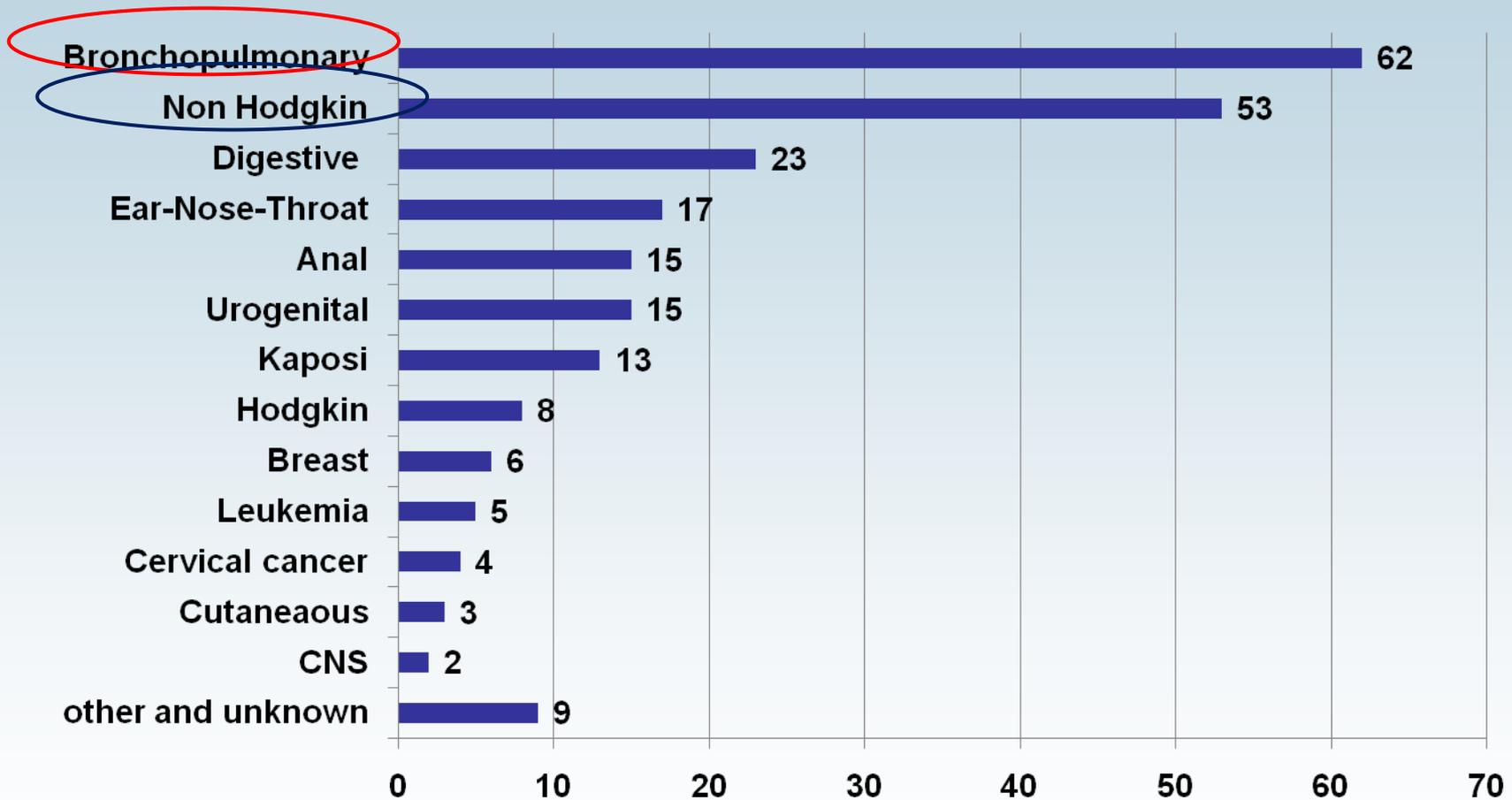
Mesures du ratio d'incidence standardisé (RIS)* et du risque absolu d'excès de cancers (EAR)/100 000 personnes

* sur l'âge, le genre, l'origine géographique, les années calendaires, et le registre du cancer

Mahale CID 2018. HIV/AIDS Cancer Match Study (1996-2012)

UMI 233 « TransVIHMI »

Cancer broncho-pulmonaire : 1ere cause de décès par cancer chez les PVVIH



“ANRS enquête Mortalité 2010” Adapté de Morlat Aids 2014

Prévenir, dépister et traiter RIS en réduction avec les années calendaires

Dépistage et traitement précoce des lésions pré-cancéreuses

Traitement universel par ARV

Amélioration observance et tolérance des ARV

Diminution de la prévalence du tabagisme (différentiée/population générale)

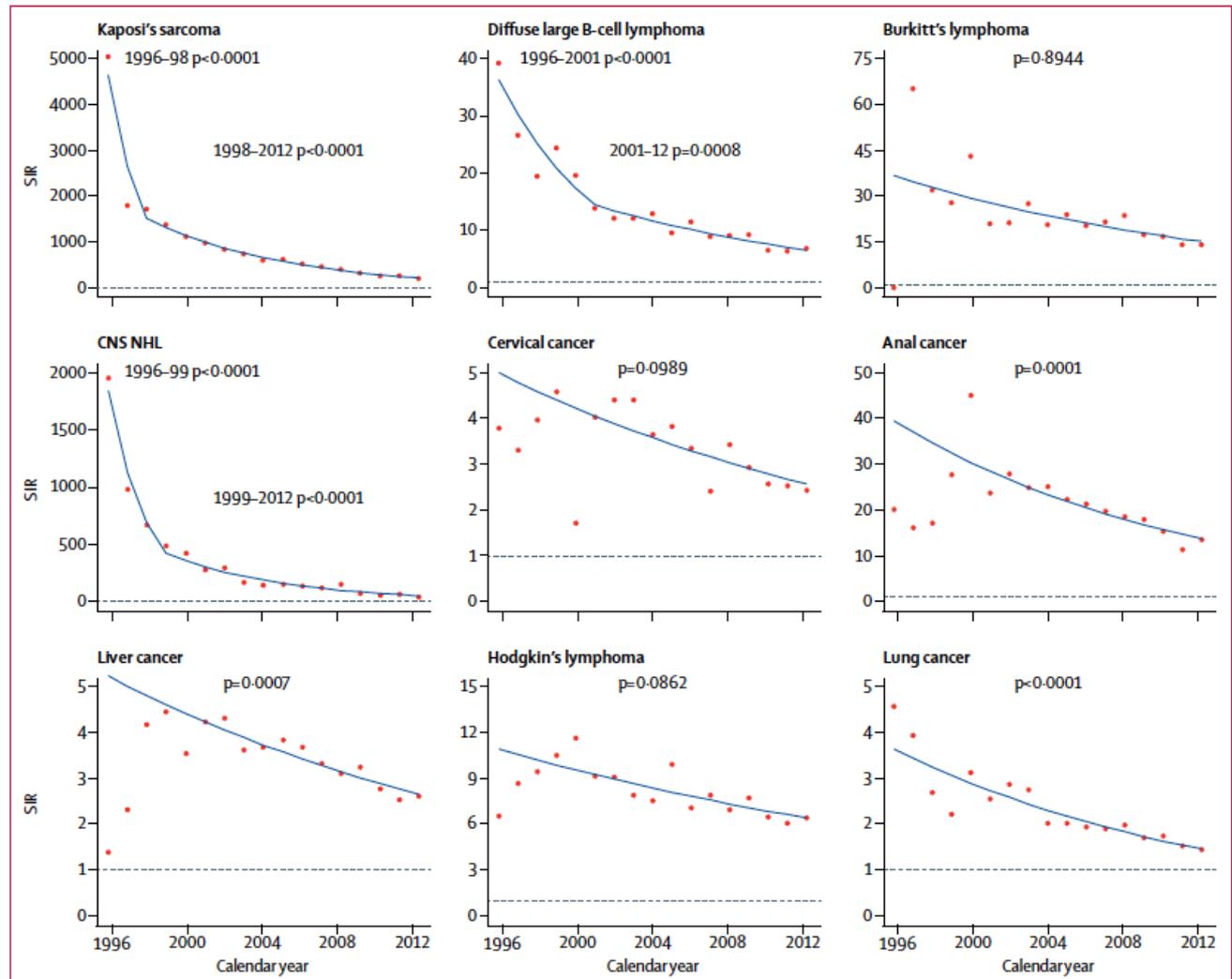


Figure: Calendar trends in standardised incidence ratios for selected cancers in HIV-infected people in the USA

RIS : ratio d'incidence standardisé

Outcomes of Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) and Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Inhibitor Therapy in HIV Patients with Advanced Cancer

Shahla Bari ¹, Austin Chan,² Sanjay R. Jain,² and Christopher J. Hostler³

Due to HAART and consequent decline in mortality from infectious complications, HIV patients have an increasing burden of non-AIDS defining cancers. Data on their safety and efficacy is unknown as these patients were excluded from clinical trials due to concern of unforeseen side effects. *Objectives.* The main objective of our study was to evaluate the efficacy and safety profile of PD-1 and PD-L1 inhibitors in HIV patients being treated for advanced cancers and to assess the impact of these drugs on HIV status of the patients specifically CD4 count and HIV viral load. *Materials and Methods.* This was a retrospective analysis of data of 17 patients HIV treated with one of the PD-1/PD-L1 inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, or Avelumab) for advanced cancer. *Results.* 10 out of 17 patients responded to therapy. 7 patients, all of whom had shown response to therapy, were alive and 4 were still on checkpoint inhibitor. 10 patients including all 7 nonresponders had died. Responders had minimum of 15 weeks of response while one had ongoing continued response at 34 weeks. Side effects were seen in 7 patients and only one patient needed cessation of therapy. CD4 counts were stable on treatment while HIV RNA remained undetectable. *Conclusion.* PD-1 and PD-L1 inhibitors appear to have comparable efficacy and tolerable side effect profile and have no effect on HIV markers when used in HIV patients with advanced cancers.

Effet sur l'immunité antivirale ?

Journal of Oncology 2019

Utilisation des IPC chez les PVVIH- case reports

- Nivolumab:
 - Traitement de sauvetage pour un lymphome de Hodgkin réfractaire et encéphalopathie (1)
 - Traitement de 4^{ième} ligne, début de réponse clinique après la deuxième perfusion, pas d'EI majeur
 - Case report d'une PVVIH avec CBPPC avancée (2)
 - 7 cures de nivolumab (progression à partir de la 6^{ième} cure)
 - VHB reactivation co-infecté VIH/VHB (3)
 - AcHbS-, Ag HbS-, Ac HbC+, et PCR VHB –
 - Adenocarcinome bronchique avancé sous nivolumab
 - ABC/3TC et DTG
 - Traitement d'un mélanome avec ipilimumab et nivolumab (4)
 - 2 sujets avec un cancer de l'anus métastatique (cohorte de 37 sujets) (5)
 - 9 mélanomes métastatiques et 1 tumeur de Merkel (6)