

# Infection par le VIH et cancer broncho-pulmonaire



**Alain Makinson**  
**Département des MIT, UMI 233 IRD, Montpellier**  
**Département de Médecine Interne, Clinique Beau Soleil,**  
**Montpellier**

**Vendredi 27 mars 2015, Le Mans**

# Objectifs

- **Souligner les particularités épidémiologiques et de prise en charge du cancer broncho-pulmonaire (KBP) chez les PVVIH**
- **Comprendre l'intérêt et les limites du dépistage du KBP**
- **Centrer la prise en charge des patients sur la réduction des risques**

# Plan de la présentation

- **Epidémiologie et FDR du KBP chez les PVVIH**
- **Pronostic et prise en charge du KBP chez les PVVIH (particularités)**
- **Les armes pour lutter contre le KBP**
  - **Le traitement ARV précoce**
  - **Place et limite du dépistage du KBP (chez les PVVIH comme en population générale)**
  - **La réduction des risques !**

# Epidémiologie et FDR du KBP chez les PVVIH

# Cancers chez les PVVIH en France en 2006 : étude OncoVIH

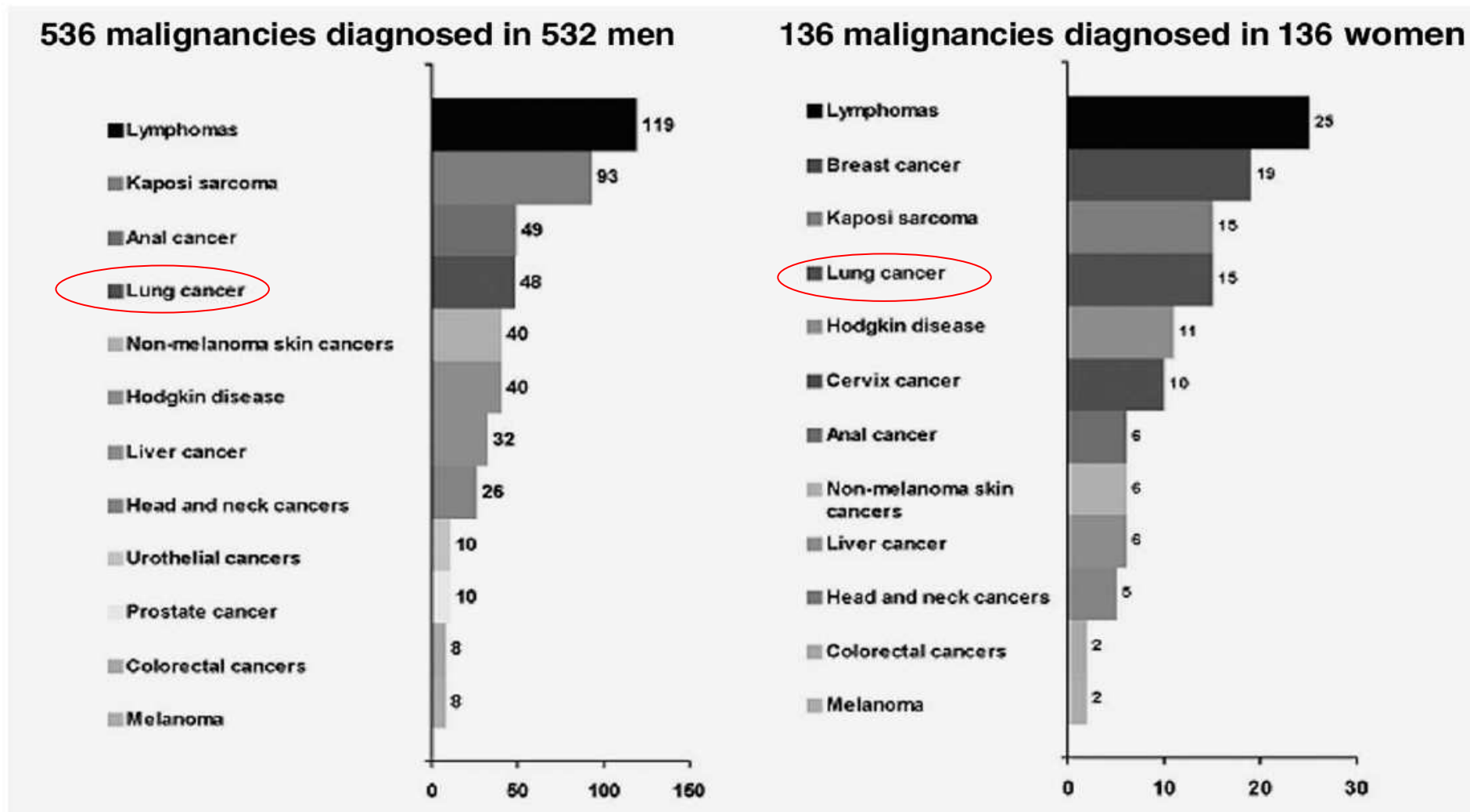
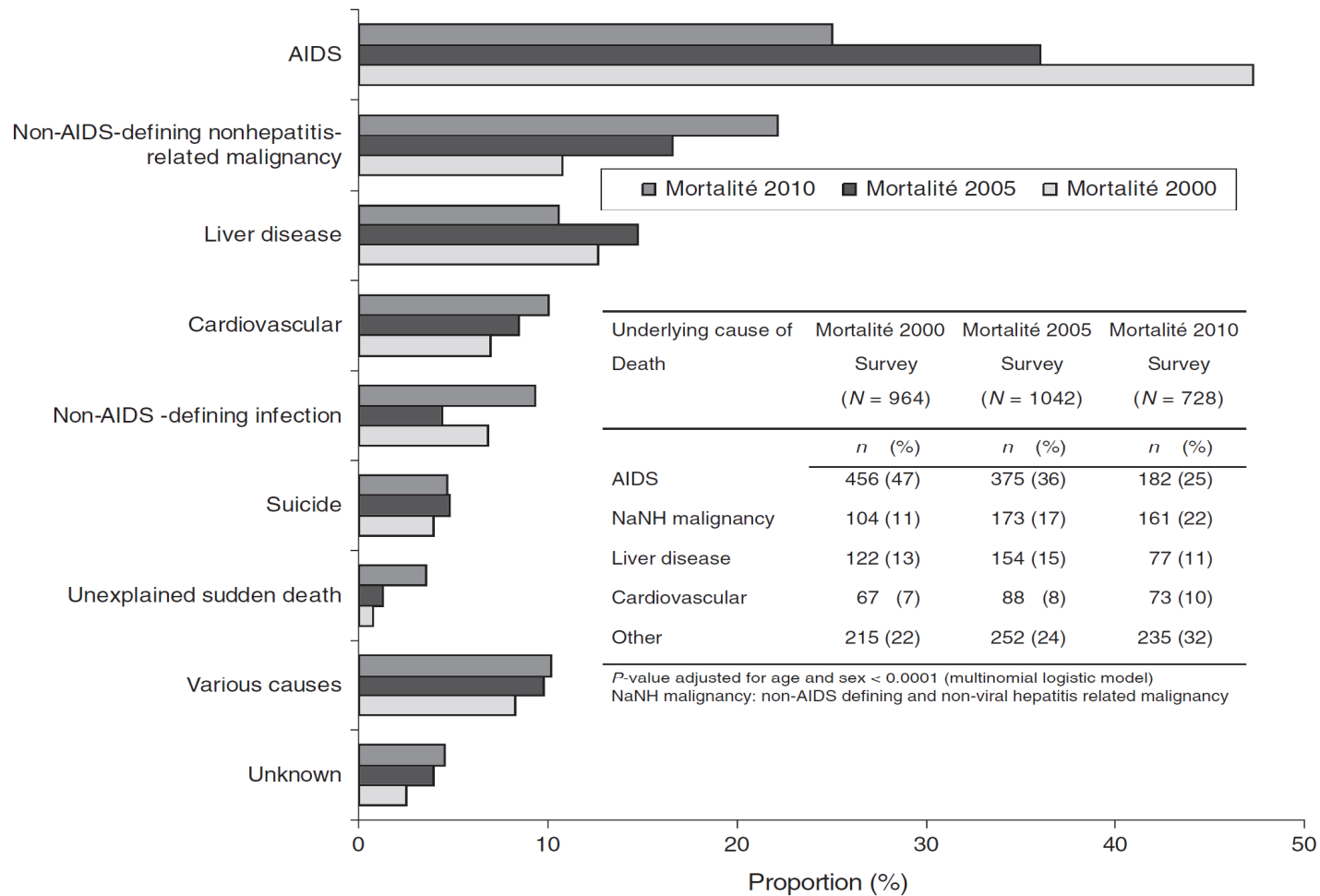
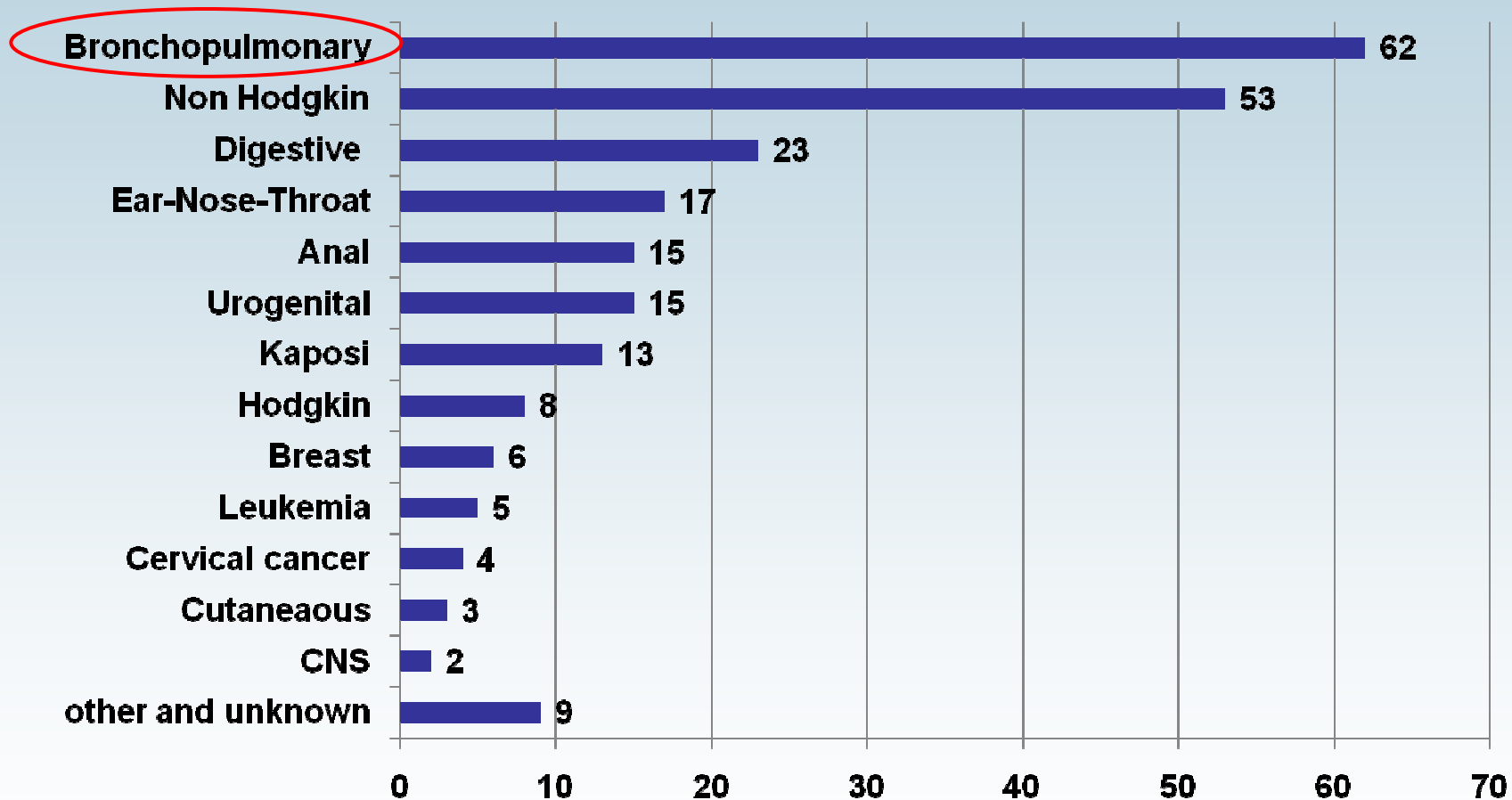


Figure 1. Distribution of malignancies in the ONCOVIH 2006 study population according to gender.

# Augmentation du pourcentage de décès par pathologies non classant SIDA (2000-2010)

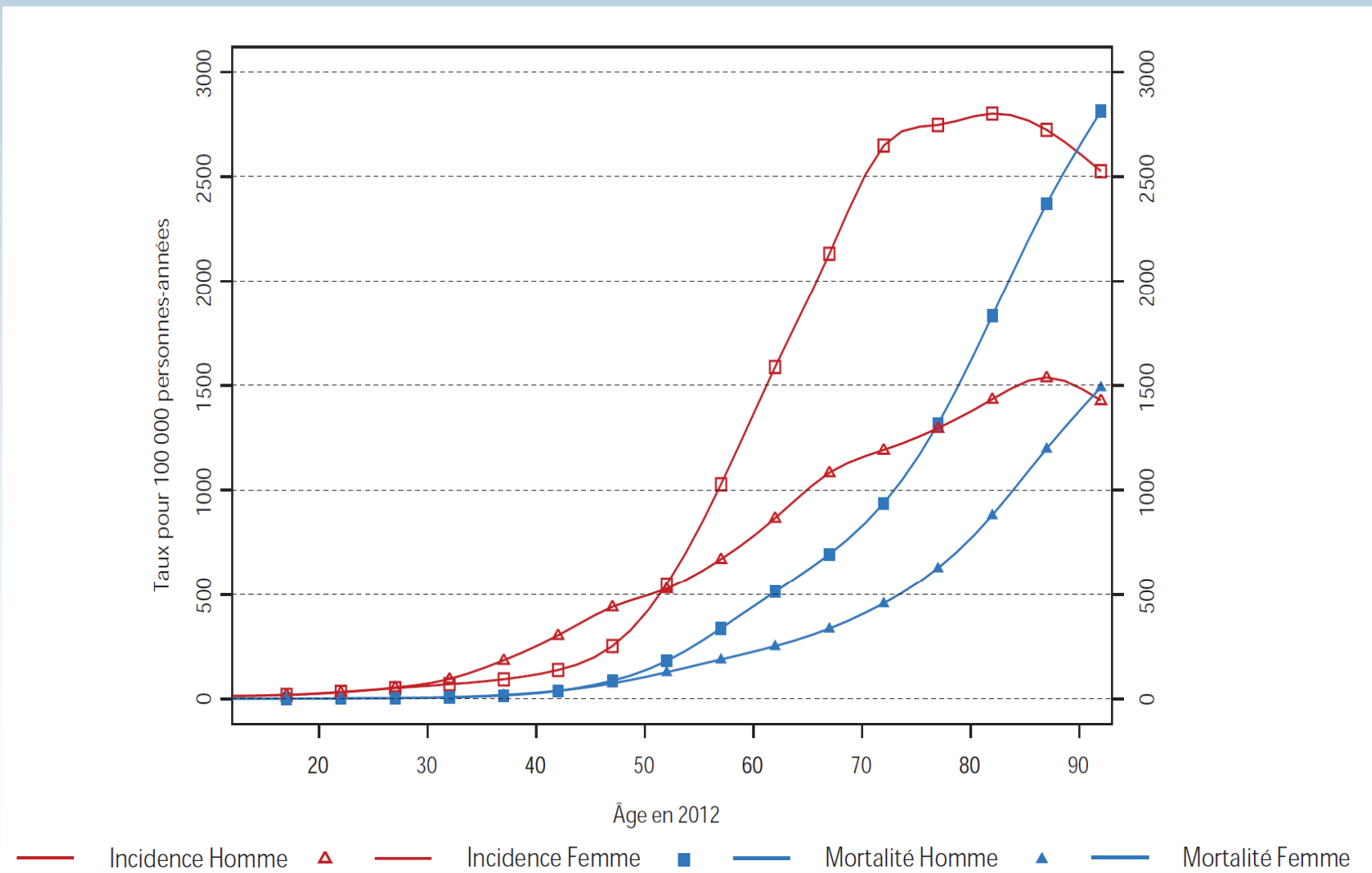


# Cancer broncho-pulmonaire : 1ere cause de décès par cancer chez les PVVIH



“ANRS enquête Mortalité 2010” Adapté de Morlat Aids 2014

# L'incidence des cancers augmente avec le vieillissement en population générale



**Incidence et mortalité par âge tout cancer en 2012**



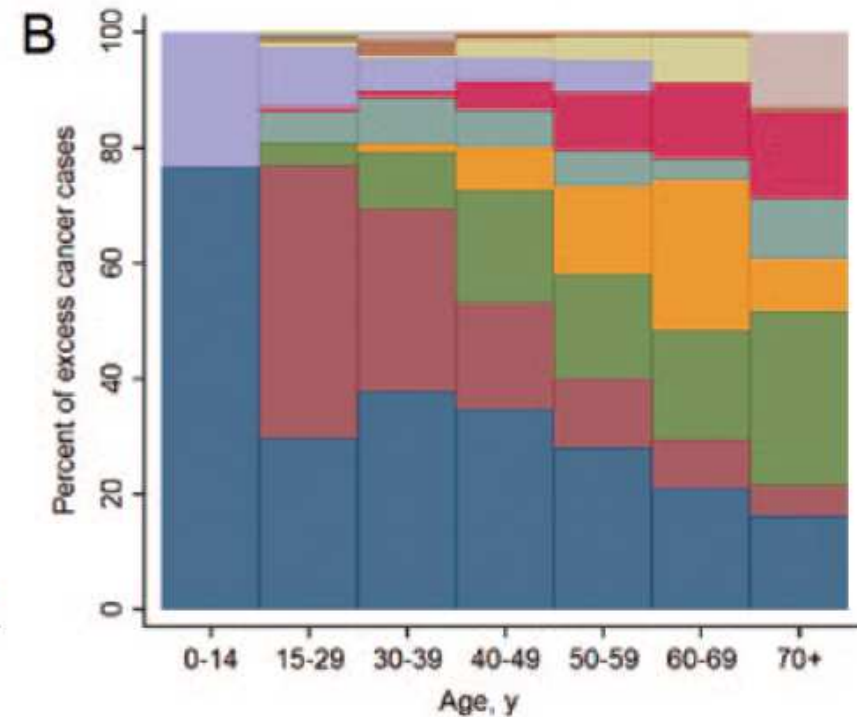
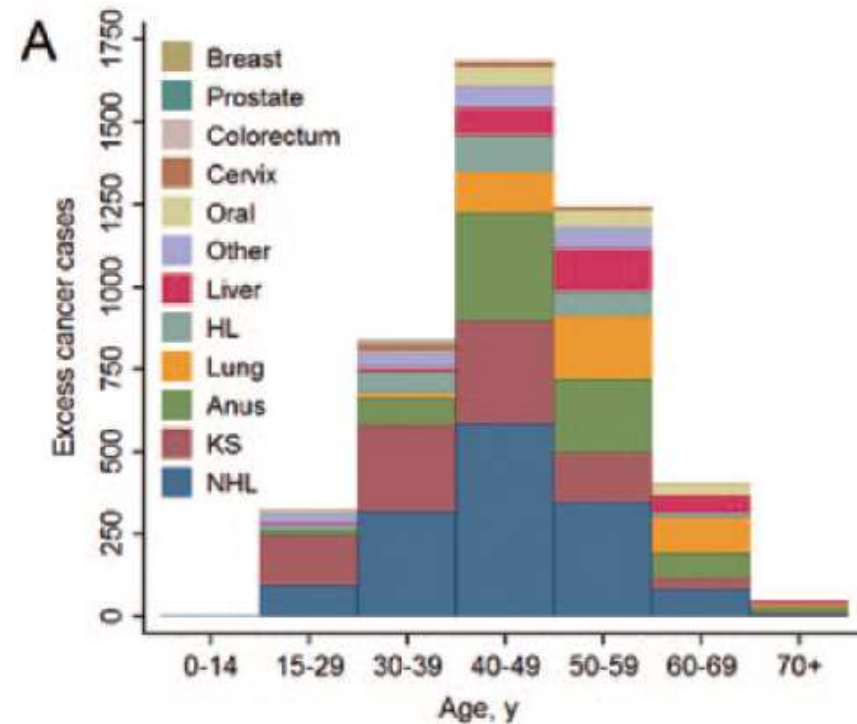
# Over risk of cancers in the HIV-population including lung cancers

Etude	Engels <sup>1</sup>	Dal Maso <sup>2</sup>	Grulich <sup>3</sup>	Van Leeuwe <sup>5</sup>	Robbins <sup>6</sup>	Hleyhel <sup>7,8</sup>
N sujets (PA)	317 428	21 951	444 172	53 877	275 975	
Pays	USA	Italie	Méta-analyse	Australie	USA	France
Période	1996-2002	1997-2004	1980 à 2002	2000-2004	2006-2010	2005-2009
<b>Ratio d'incidence standardisé (RIS) (IC 95%) des différents cancers selon les études</b> RIS = nbre total observé dans la population des PVVIH/ nbre total attendu						
<b>Kaposi</b>	<b>3640</b> (3330-3980)	<b>572</b> (508-641)	<b>3640</b> (3326-3976)	<b>2701</b> (2180–3309)	<b>793</b> (727- 863)	<b>304,5</b> (273,9–337,6)
<b>LMNH</b>	<b>22,6</b> (20,8-24,6)	<b>93.4</b> (83,9-104)	<b>76.7</b> (39,4-149)	<b>12,65</b> (10,49-15,11)	<b>10.0</b> (9,4, 10,7)	<b>5,4</b> (4,0–7,0)
<b>Col utérus</b>	<b>5,3</b> (3,6-7,6)	<b>41.5</b> (28-59,3)	<b>5.82</b> (2,9-11,3)	?	<b>3.7</b> (2,8, 4,8)	-
<b>Hodgkin</b>	<b>13,6</b> (10,6-17,1)	<b>20.7</b> (14.6-28.5)	<b>11,0</b> (8,4-14,4)	<b>7,37</b> (3.68–13.18)	<b>10</b> (8.5, 11,7)	<b>26,5</b> (23,2-30,1)
<b>Cancer anus</b>	<b>19.6</b> (14,2-26,4)	<b>44.0</b> (21,8-78,9)	<b>28.7</b> (21,6-38,3)	<b>32,11</b> (19.33–50.14)	<b>31,8</b> (28,2, 35,6)	<b>79,3</b> (69,5-90,1)
<b>Hépatocarcinome</b>	<b>3,3</b> (2-5,1)	<b>6.4</b> (3,7-10,5)	<b>5.2</b> (3,3-8,2)	<b>2,96</b> (1.19–6.10)	<b>3.4</b> (2,9, 4,0)	<b>10,9</b> (9,6-12,3)
<b>Myélome</b>	<b>2.2</b> (1,1-3,9)	<b>3,9</b> (1-10)	<b>2.7</b> (2,1-3,4)	-	-	-
<b>Cancer broncho-pulmonaire</b>	<b>2.6</b> (2,1-3,1)	<b>4,1</b> (2,9-5)	<b>2.7</b> (1,9-3,8)	<b>1,10</b> (0,62–1,82)	<b>1.9</b> (1,7-2,1)	<b>2,8</b> (2,5-3,1)
<b>Prostate</b>	<b>0,5</b> (0,4-0,7)	-	<b>0,70</b> (0,55–0,89)	<b>0,27</b> (0,11-0,52)	<b>0,5</b> (0,4-0,6)	-
<b>Sein</b>	<b>0,8</b> (0,5-1,2)	<b>0,6</b> (0,2 – 1,4)	<b>1,03</b> (0,89–1,20)		<b>0,5</b> (0,4-0,7)	-
<b>Colorectal</b>	<b>1,0</b> (0,7-1,4)	<b>1,4</b> (0,7 – 2,7)	<b>0,92</b> (0,78–1,08)	<b>0,38</b> (0,16-0,75)	<b>0,8</b> (0,7-1,0)	-

Nombre de décès «attendu» 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)

(1) Engels *Aids* 2006 ; (2) Dal Maso *Br J Cancer* 2009 ; (3) Grulich *Lancet* 2007 (4) Bedimo *JAIDS* 20095 ; (5) : Van Leeuwen *Aids* 2009  
(6) Robbins *Aids* 2014 ; (7) Hleyhel *CID* 2013 ; (8) Hleyhel *Aids* 2014

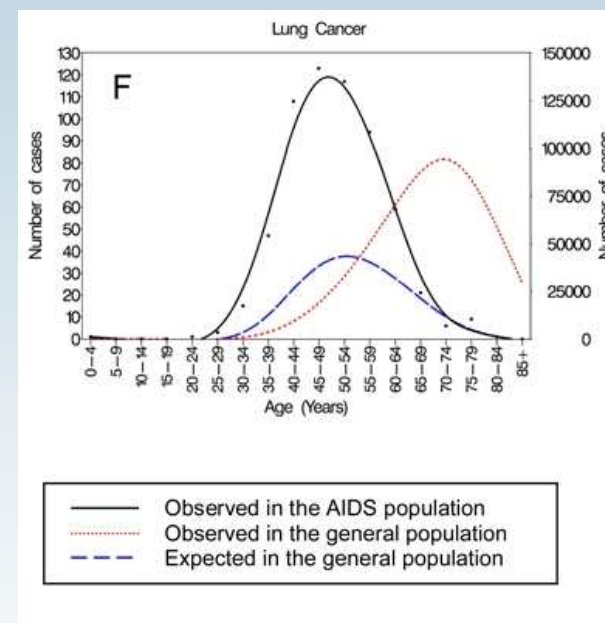
# Excès de KBP (en 2010) chez les PVVIH versus non VIH : toutes les classes d'âge ?



# Peu de différences d'âge entre PVVIH+ et – et survenue du KBP

Toute comparaison d'âge doit prendre en compte les différences de structure d'âge entre la population des PVVIH et générale

Cancer type	Age in years at cancer diagnosis, by category of cancer						
	Observed in the general population		Observed in the AIDS population		Expected in the general population		p-value <sup>***</sup>
	Median	N	Median	25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile	Median	25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile	
Oral cavity and pharynx	63	137	49	(44, 57)	50	(44, 56)	0.40
Esophagus	69	36	50.5	(45, 58.5)	54	(48, 60)	0.50
Stomach	72	36	49.5	(44, 58)	51	(44, 59)	0.50
Colon	73	61	52	(44, 62)	52	(46, 61)	0.53
Rectum	69	52	46	(39, 52.5)	51	(45, 58)	0.007
Anus	62	282	42	(37, 48)	45	(40, 51)	<0.001†
Liver	66	98	49	(45, 55)	50	(45, 55)	0.53
Pancreas	71	21	51	(49, 57)	53	(46, 60)	0.59
Larynx	65	72	48	(44, 55.5)	52	(47, 59)	0.003
Lung	70	605	50	(44, 56)	54	(47, 61)	<0.001†



Shiels Ann Internal Medicine 2010

- Par classe d'âge, incidence augmentée des cancers non classant SIDA sans médiane de survenue précoce (vieillesse accentué plutôt que accéléré ?)

# Caractéristiques démographiques et cliniques du KBP chez les PVVIH

	Lavole	Brock	Chatuverdi	Clifford	Makinson	Sigel	Hoffman	Lee	Pakkala	Rengan
nombre	49	92	393	68	52	457	72	174	80	322
Age (médiane)	46	46	-		48	51	55,5	≥65	52	≥ 65
Années d'étude	1996-2007	1986-2004	1980-2002	1985-2010	1996-2009	1997-2008	2000-2010	1998-2007	1995-2008	2000-2005
tabagisme	49/49	92/92	-	96%	51/52	317/336	71/72	?	80/80	?
Ratio H/F (≈)	6/1	2/1	6/1	4/1	4/1	50/1	11/1	2/1	4/1	?
AdénoK (%)	52	48	28,1	?	71	36	39	?	38	?
Epidermoïde (%)	23	17	17,2	?	27	30	36	?	29	?
Stades I-II (%)	23	13	?	?	10	25	34 (I-IIIa)	33	19	35

**Sans tabac : pas de cancer broncho-pulmonaire !**

# Causes de cette prévalence de KBP (plus élevée)

- **Tabagisme plus élevé qu'en population générale (étude VESPA 2: 38%)**
  - **UDIV; MSM**
  - **Interaction entre métabolites toxiques, nicotine et ARV**
- **Cannabis ? (12,5% des sujets dans VESPA 2)**
  - **Argument épidémiologique (qualité faible)**
    - **>10.5 joint-yrs : RR 5.7 (ajusté dont tabac)**
  - **Inhalation plus profonde, plus longue, sans filtre, plus d'oxygène, donc plus de fumée**

TABLEAU : RÉSULTATS DES TESTS DE FUMAGE SELON LES PARAMÈTRES DE LA NORME ISO 3308 AVEC UN FILTRE CARTON<sup>1</sup>

	Nicotine (en mg par cigarettes)	Goudrons (en mg par cigarettes)	CO (en mg par cigarettes)	Benzène (en µg par cigarette)	Toluène (en µg par cigarette)
Herbe + tabac	1,8	57	64	12	11
Résine + tabac	2,41	72	78	20	15
Herbe pure	-	58	60	10	9
Marlboro rouge®	0,8	10	10	10	5

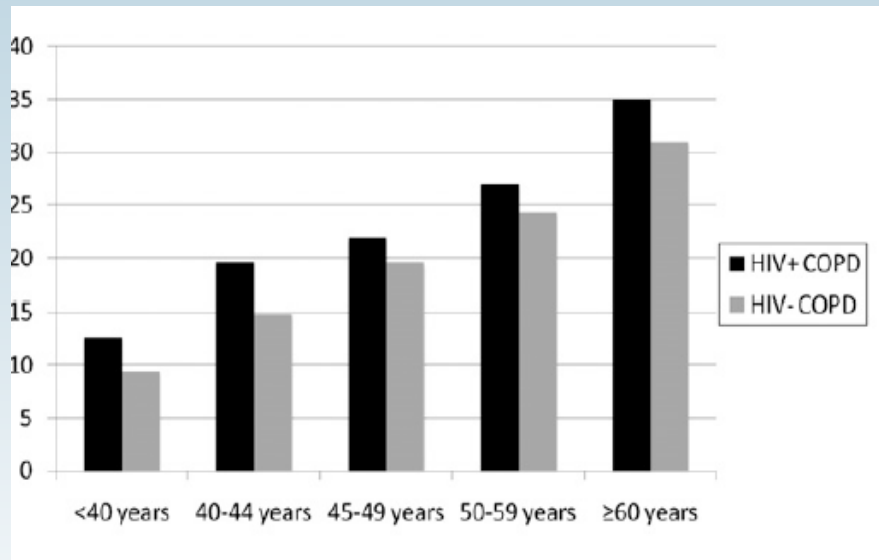
Sources : 60 millions de consommateurs, Mildt, 2006

- **Cannabis**
  - **plupart des carcinogènes de fumée de tabac (nitrosamines, phénols, aldéhydes)** Hecht IJC 2011
  - **50 % en plus d'hydrocarbures polycycliques aromatiques**

Aldington Eur Respir J 2008

UMI 233 « TransVIHMI »

# BPCO (emphysème) : un FDR avéré du KBP, indépendant du tabagisme



VACS cohort n= 33 420 VIH+ et 66 840 VIH- apparié sur âge, sexe, ethnie et résidence.

Incidence/1000 PA « brute », non ajustée \* p<0,001

-Des données « PMSI » estiment que l'incidence de la BPCO est significativement plus élevée qu'en population générale.

# High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers

Eur Respir J 2014; In Press

Alain Makinson<sup>1,2,3</sup>, Maurice Hayot<sup>4</sup>, Sabrina Eymard-Duvernay<sup>2</sup>, Mylène Quesnoy<sup>2</sup>, François Raffi<sup>5</sup>, Laurence Thirard<sup>6</sup>, Fabrice Bonnet<sup>7</sup>, Pierre Tattevin<sup>8</sup>, Sophie Abgrall<sup>9</sup>, Xavier Quantin<sup>10</sup>, Hervé Léna<sup>11</sup>, Sébastien Bommart<sup>12</sup>, Jacques Reynes<sup>1,2</sup>, Vincent Le Moing<sup>1,2</sup> and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team<sup>13</sup>

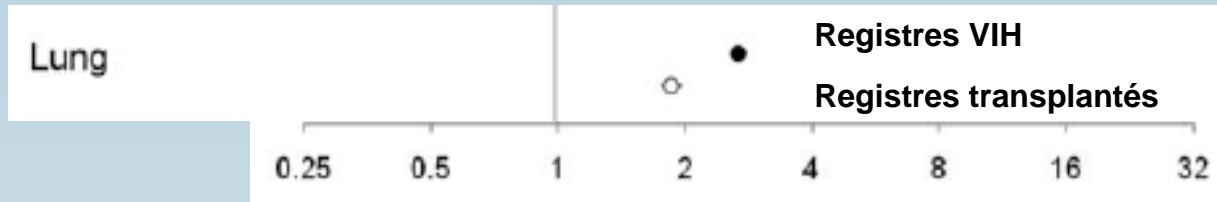
**Dépistage/diagnostic précoce de la BPCO dans une cohorte multicentrique française de 338 PVVIH ≥ 40 ans, ≥ 20 paquets-années de tabac et nadir CD4 < 350 cellules/μl.**

Age (an), Médiane Q1-Q3	50	46-53
Hommes	280 (83%)	
Tabac paquets-années (PA), Médiane Q1-Q3	30	25-38
Cannabis (antérieur ou actuel)	117 (35%)	
CD4, Médiane Q1-Q3	571	395-763
Nadir CD4, Médiane Q1-Q3	177	76-260
CV < 50 copies/ml	298 (88%)	

**BPCO chez 88 sujets (26%) selon les critères GOLD, dont ≈75% ignoraient leur statut**

Stade I : léger	31 (35%)
Stade II : modéré	50 (57%)
Stade III : sévère	7 (8%)
Stade IV : très sévère	aucun

# Et l'immunodépression dans tout cela ?



Comparaison de registres transplantés, VIH/SIDA et population générale (USA)

Shiels et al. Cancer 2015

	Lung cancer (n=207)	
	RR (95% CI)	p value
CD4 count (cells per $\mu$ L)		
$\geq 500$	1.0	<0.0001
350-499	2.2 (1.3-3.6)	..
200-349	3.4 (2.1-5.5)	..
100-199	4.8 (2.8-8.0)	..
50-99	4.9 (2.3-10.2)	..
0-49	8.5 (4.3-16.7)	..

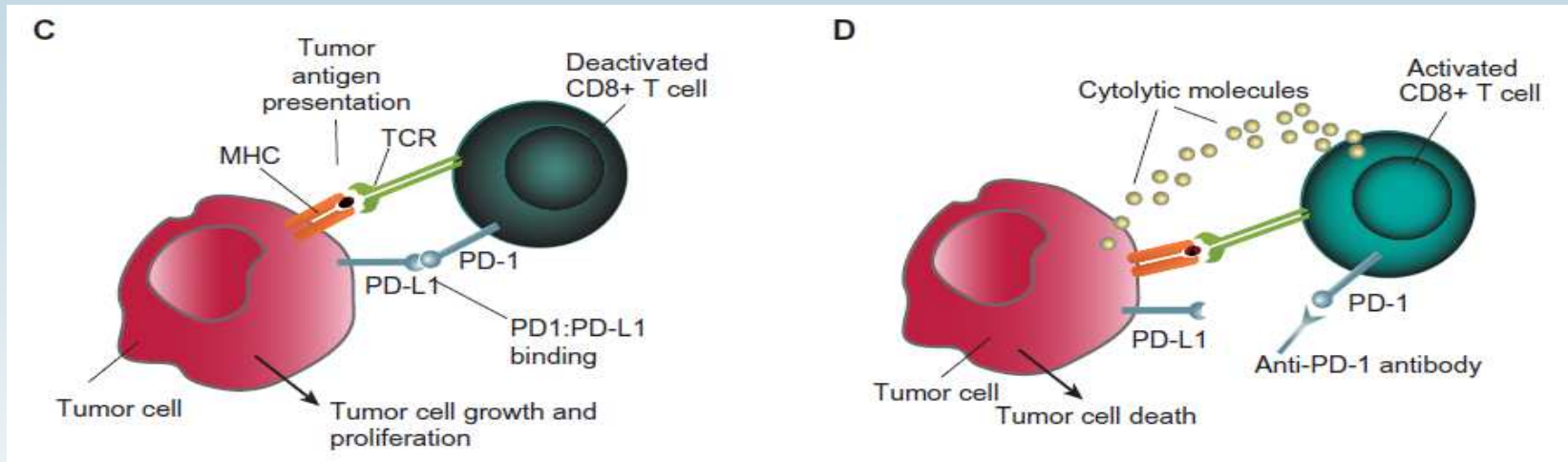
N=253 353 patient-année ; 52 278 patients inclus ; suivi médian 4,9 ans

Guiguet. Lancet Oncology, 2009 (FHDH)

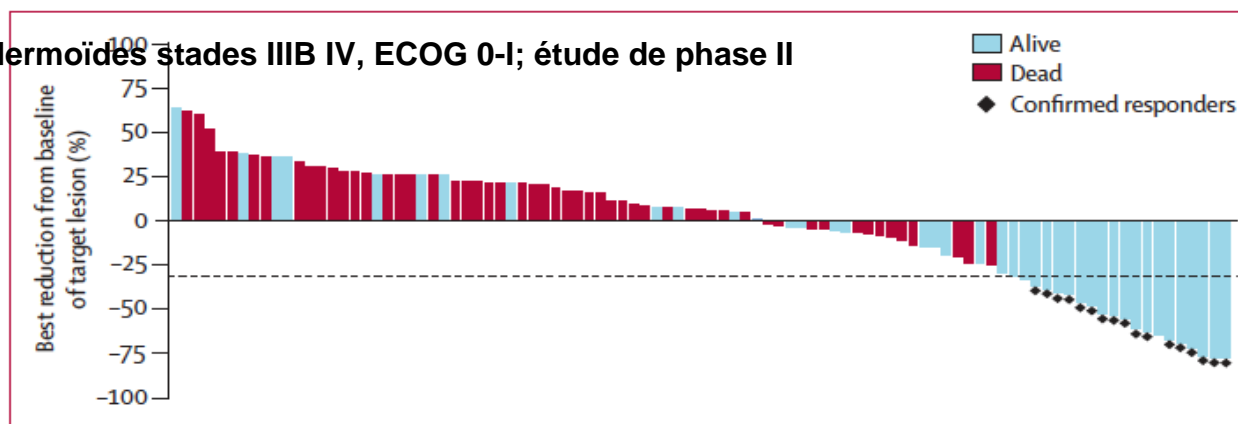


# Et l'immunodépression dans tout cela? immunité anti-tumorale et anti-PD1

- Restauration des « check-points » immunitaires
  - Nivolumab (IgG4 PD-I inhibiteur) : survie sans progression tumorale phases I (41% à 6 mois) dans des cancers pulmonaires avancés.



Cancers épidermoïdes stades IIIB IV, ECOG 0-I; étude de phase II

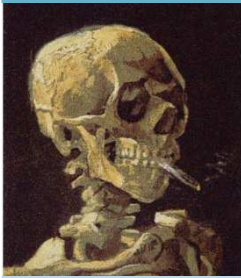


# Et l'âge bien sûr est un FDR de KBP

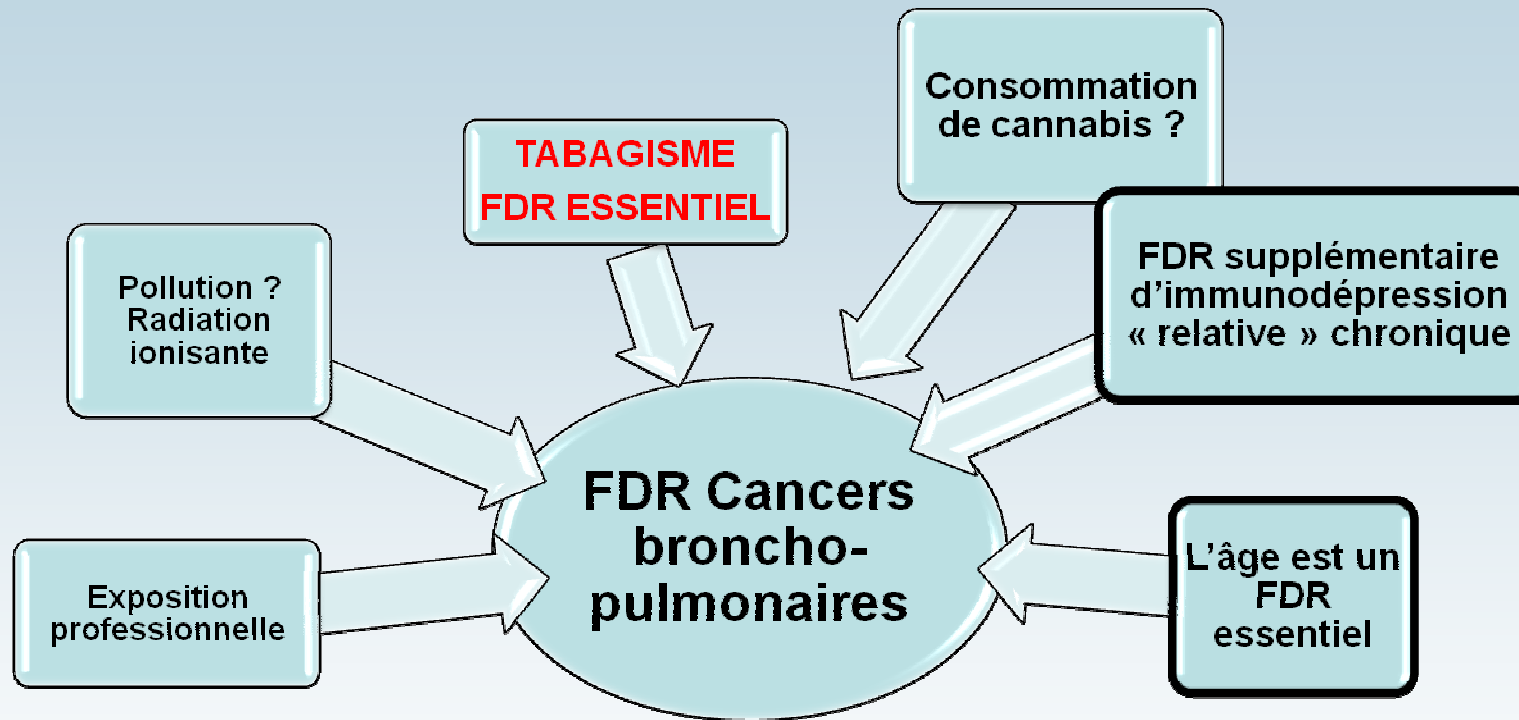
	Lung cancer (n=207)	
Age (years)	RR (95% CI)	p value
<30	1.0	<0.0001
30-39	2.1 (0.5-8.7)	..
40-49	7.0 (1.7-28.2)	..
50-59	14.1 (3.4-57.7)	..
≥60	28.4(6.9-118.0)	..

**N=253 353 patient-année ; 52 278 patients inclus ; suivi médian 4,9 ans**

**Guiguet. Lancet Oncology, 2009 (FHDH)**

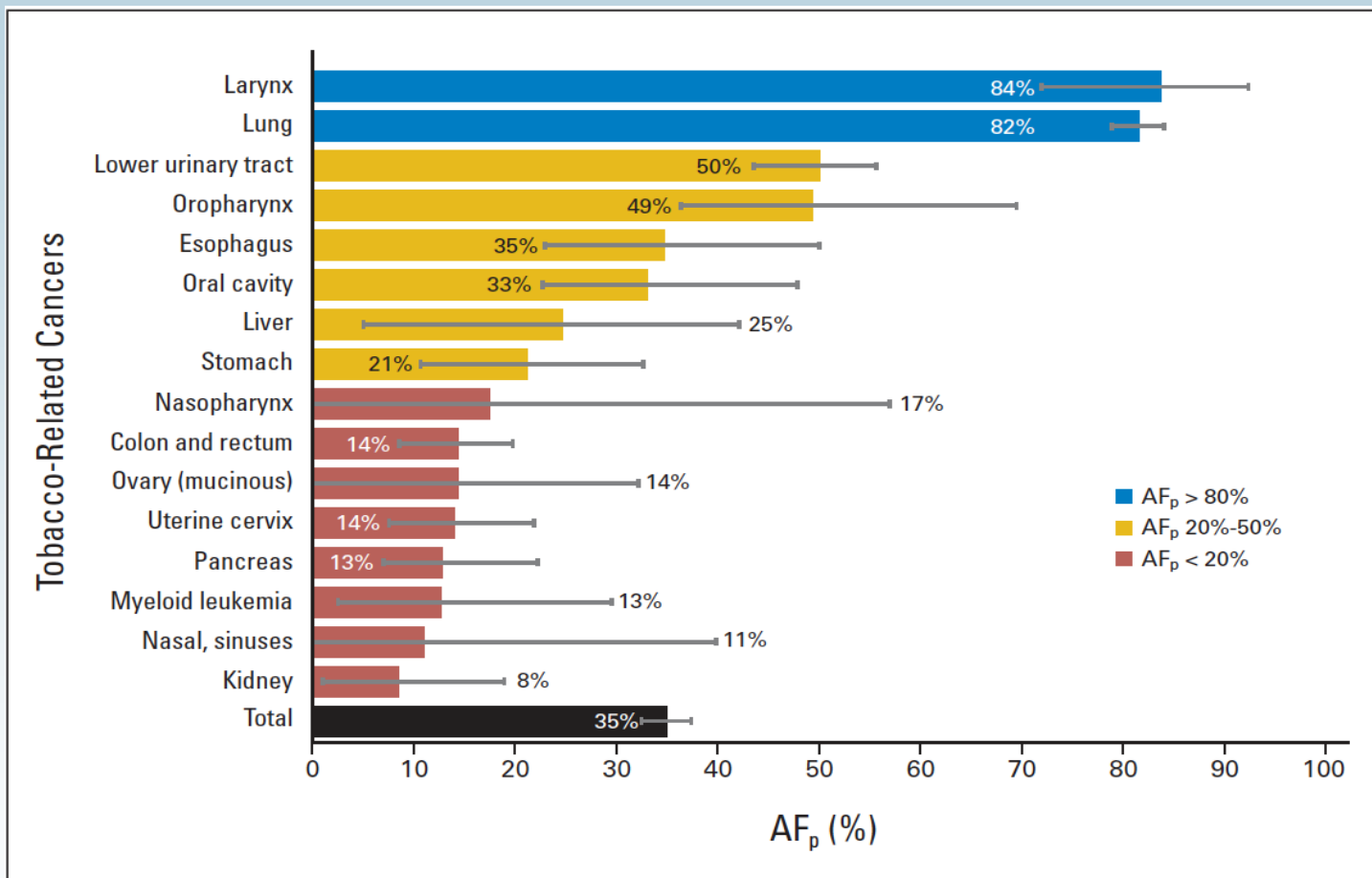


# Le tabagisme est le FDR essentiel



- Risque persistant même après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme (1-3)
- Pas de tabac = pas de cancer bronchique (4-5)
- Prévalence élevée du tabagisme chronique dans la PPVIH (6-7)

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

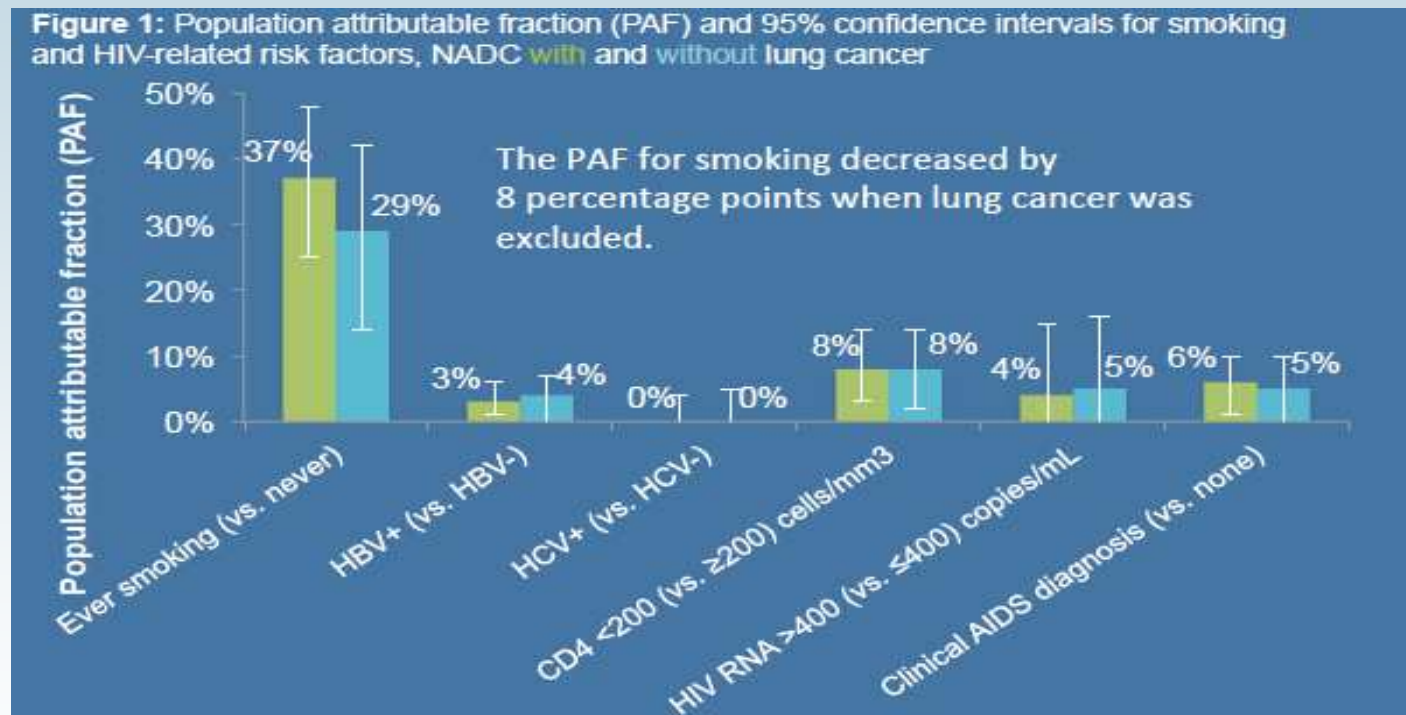


**Fraction de risque attribuable : proportion de cas dus à l'exposition (tabac)**

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

# Smoking Outweighs HIV-related Risk Factors for NADC

- Adults from 16 NA-accord cohorts from 2000-2009 (n=38962 subjects, 592 incident cancers)



Althoff CROI 2015

Les fumeurs vivant avec le VIH perdent 12,3 années de vie IC95% (11,5-13,0) par rapport aux PVVIH n'ayant jamais fumées

# **Pronostic et prise en charge du KBP chez les PVVIH**

# Spécificité de prise en charge du CBP chez les PVVIH

- **Un pronostic sévère en population générale : survie à 5 ans (USA) : 18% (1)**
- **Un pronostic probablement plus sévère chez les PVVIH :**
  - **Stade par stade**
    - **Survie égale (2-4)**
    - **Pronostic plus sévère chez les PVVIH (5-7)**
  - **Tumeur possiblement plus agressive (immunovigilance déficitaire)**
  - **Risque de sous traitement par appréhension des toxicités additives et des interactions médicamenteuses entre ARV et traitement néoplasique (8)**
  - **Co-morbidités plus nombreuses chez les PVVIH (VHB-VHC)**
- **Ce qu'il faut faire :**
  - **Ne pas arrêter les ARV (péjoratif) (9-10)**
  - **Discussion multidisciplinaire des dossiers**
    - **RCP (dont RCP de recours nationale, sous l'égide de l'INCA)**
  - **Inclure dans les études thérapeutiques (ex CHIVA, IFCT, IP : Armelle Lavole)**

(1) Siegel et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; (2) Brock JAIDS 2006), (3) D'jaen Clin Lung Cancer, 2010 ; (4) Rengan Lancet Oncology 2012; (5) Sigel et al. BJC 2013 (6) Marcus Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 (7) Suneja AIDS 2013 (8) Suneja J Clin Oncology 2014 (9) Makinson, JTO, 2011 (10) Lavole Lung Cancer 2009 (9)

# Les facteurs associés à une amélioration de la survie dans le CBPNPC

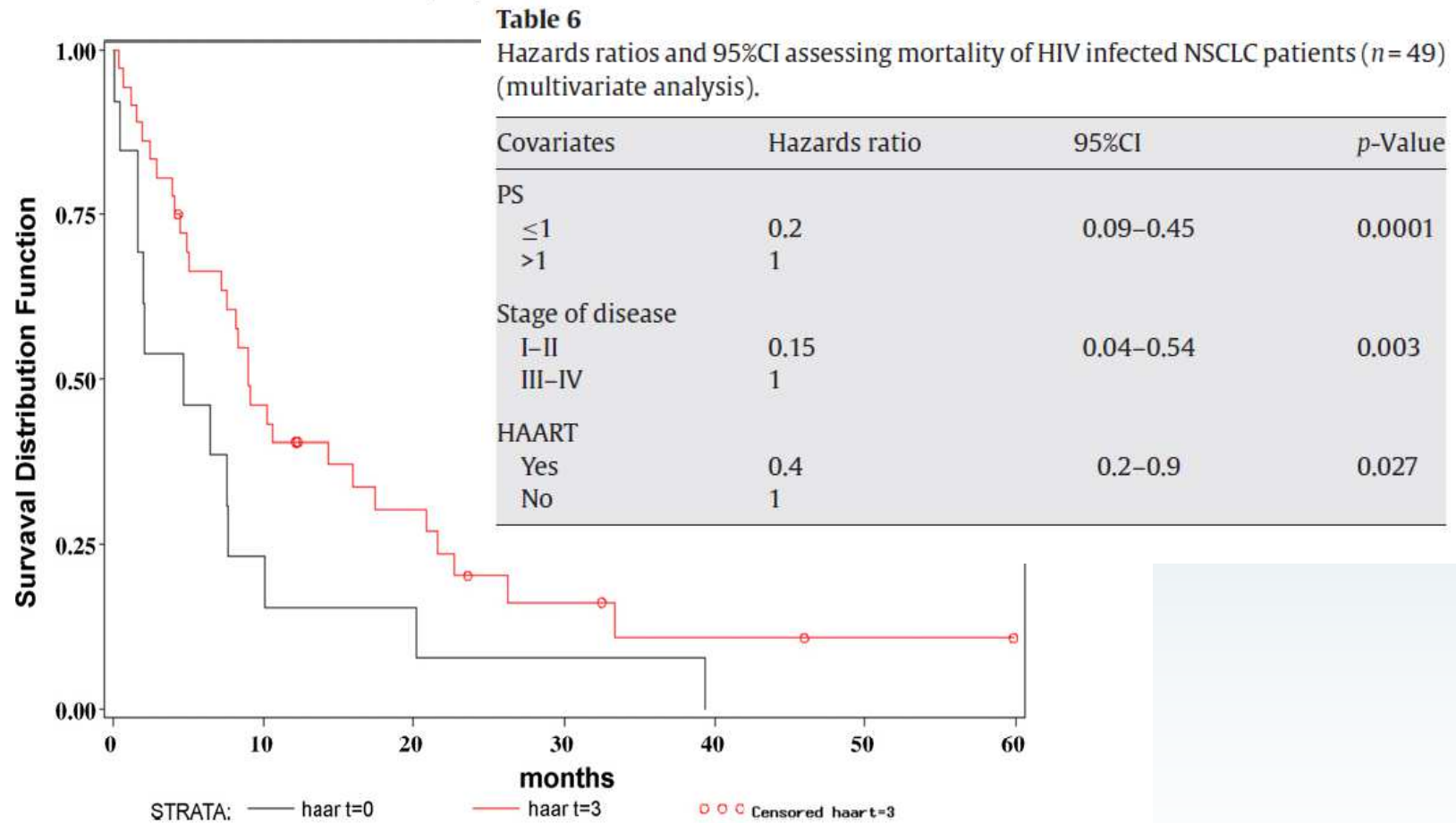


Fig. 2. Kaplan–Meier probability curve of time to death according to HAART exposure among NSCLC HIV infected patients.

Lavole et al. Lung cancer 2009



# Les facteurs associés à une amélioration de la survie dans le CBPNPC

Characteristics	Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i>
Male sex			
Age <48 yr			
CD4 $\geq 200$ cells/ $\mu$ l	0.29	0.10–0.89	0.027
Nadir CD4 $\geq 200$ cells/ $\mu$ l			
AIDS status			
Viral load <200 copies/ml			
Adenocarcinoma			
PS <2	0.32	0.15–0.68	0.003
Stage			
I–II	0.24	0.05–1.20	0.08
III	0.77	0.33–1.80	0.55
IV	1.00	—	—
HAART	0.26	0.09–0.74	0.012
Use of cytotoxic chemotherapy	0.95	0.34–3.31	0.92

# Difficulté de l'optimisation thérapeutique chez les PVVIH atteintes de cancers

**TABLE 2.** Summary of Potential Interactions and Overlapping Toxicities Between Antiretroviral Therapy and Antineoplastic Drugs Commonly Used in NSCLC and SCLC

Chemotherapy	Expected Chemotherapeutic Concentration Modifications According to Antiretroviral Class						Expected Overlapping Toxicities with Antiretroviral Therapy According to Chemotherapeutic Agent
	NRTI	NNRTI	PI	Raltegravir	Enfuvirtide	Maraviroc	
Platinum	←	←	←	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV Potential nephrotoxicity and tenofovir dose adaptation with renal insufficiency
Taxanes	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV Neurological toxicity with d4T, DDI
Vincaalkaloids	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV
Etoposide	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV
Gemcitabine	←	←	←	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV TDF potential nephrotoxicity and TDF dose adaptation with renal insufficiency
Pemetrexed	←	←	←	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV
Bevacizumab and cetuximab	←	←	←	←	←	←	None
Erlotinib and gefitinib	←	↓	↑	←	←	←	None
Topotecan	←	←	←	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV
Irinotecan	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV

ZDV, Zidovudine; ABC, Abacavir; TDF, Tenofovir; D4T, stavudine; DDI, Didanosine; CYP, cytochrome P; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer.

# Etude de toxicités médicamenteuses entre ARV et chimiothérapie

Patient	Cytotoxic Chemotherapy	HAART	No. of Cycles Before Toxicity	Chemotherapy Line/No. of Lines	Stage	Type of Toxicity	Hematological Deaths
1	Cisplatine + gemcitabine	TDF/FTC/LPV/r	2	1/2	IV	Neutropenia	No
1	Docetaxel	TDF/FTC/LPV/r	1	2/2		Neutropenia	No
2	Docetaxel	LPV/r/NVP	1	2/2	IIIB	Neutropenia	Yes
3	Cisplatine + etoposide	IDV/ZDV/3TC	3	1/1	IV	Neutropenia	No
4	Cisplatine + vinorelbine	ZDV/3TC/EFV	2	1/1	IIIB	Anemia	No
5	Cisplatine + vinorelbine	ZDV/3TC/SQV/r	1	1/1	IV	Neutropenia	Yes
6	Cisplatine + gemcitabine	None	2	1/1	IV	Neutropenia	Yes
7	Cisplatine + gemcitabine	ZDV/3TC/ABC/DDI	1	1/4	IV	Neutropenia	No
8	Cisplatine + vinorelbine	LPV/r/ZDV/3TC/ABC	1	1/1	IV	Neutropenia	Yes
9	Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab	None	2	1/1	IV	Thrombopenia	No
10	Cisplatine + gemcitabine	LPV/r/D4T/3TC	3	1/1	IV	Neutropenia	Yes
11	Cisplatine + vinorelbine	None	2	1/1	IV	Anemia	No
12	Docetaxel	FPV/r/ABC/3TC	1	1/1	IV	Neutropenia	Yes
13	Cisplatine + vinorelbine	SQV/3TC/D4T	1	1/2	IV	Anemia	No

**Seule l'utilisation d'un IP était associée à un événement indésirable hématologique de grade IV en analyse multivariée**

# IFCT-1001 CHIVA

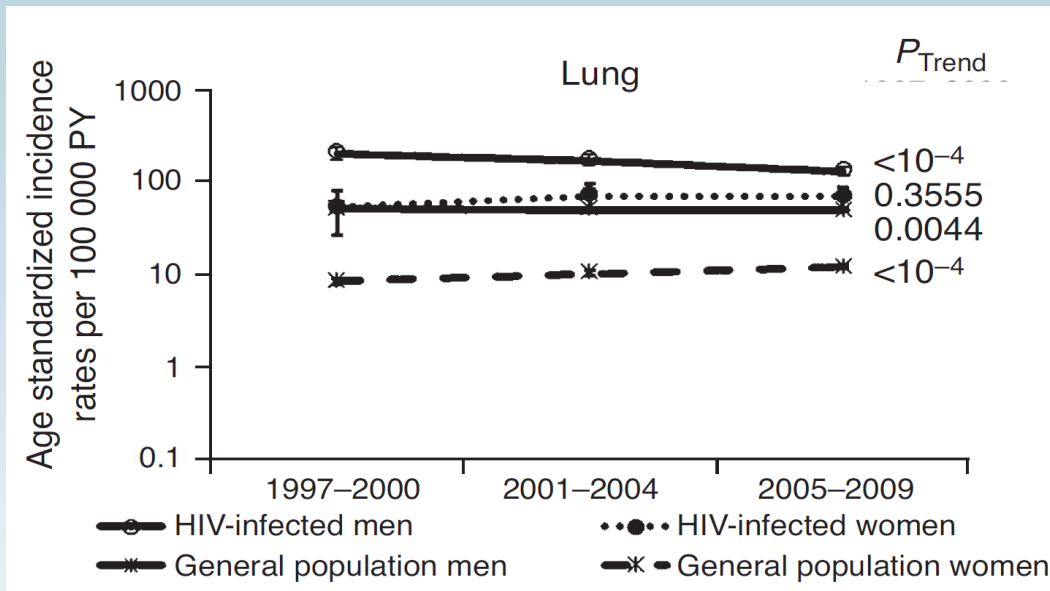
**Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine-pemetrexed chez des patients vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH+) et atteints de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) non-épidermoïde majoritaire de stade III (non irradiable ou non opérable) ou IV**

**Promoteur : IFCT**

Investigateur Coordinateur : Dr Armelle Lavolé

# Les armes pour lutter contre le KBP

# Arguments indirects pour une efficacité d'un traitement ARV précoce sur la diminution du risque de CBP



- Pas de surrisque par rapport à la population générale si taux de CD4 > 500 c/μl.

Heydhel AIDS 2014

Cancer broncho-pulmonaire	RIS (95% confidence interval)					
	1996-2000		2001-2005		2006-2010	
	3.4	(3.1, 3.7)	2.4	(2.2, 2.6)	1.9	(1.7, 2.1)

Déclin significatif de 2,8% du taux d'incidence standardisé du cancer broncho-pulmonaire entre 1996 et 2010, et de l'estimation du RIS de 4,4%.

# Place et limites du dépistage du KBP par TDM faible dose

National Lung Cancer Screening Trial (NLST)

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



**Scanner low dose 1/anX3**

**Adhésion : 95%**

**N = 26,722**

**Radiographie 1/anX3**

**Adhésion : 93%**

**N = 26,732**

**0**

**1**

**2**

**Years**

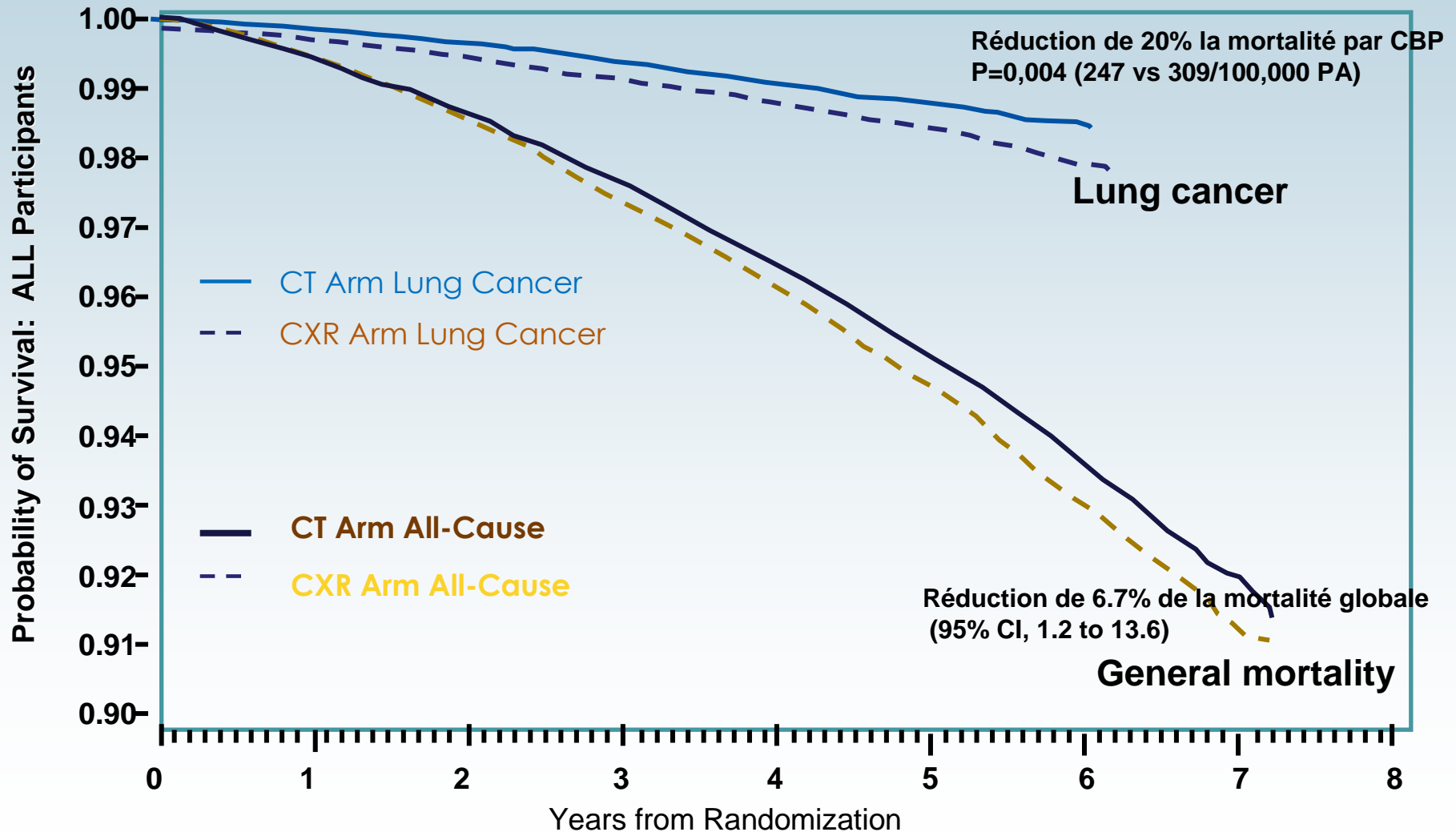
**Aout 2002-Aout 2004 ; suivi jusqu'en décembre 2009 (médiane 6,5 ans)**

*N Engl J Med 2011 ; 365 : 395-409*

CP1066773-57

UMI 233 « TransVIHMI »

# Death from all causes and lung cancer specific mortality



*N Engl J Med* 2011 ; 365 : 395-409



# Controverses sur le dépistage du KBP



Pour 1000 TDM thoraciques faible doses			
↓Décès par CBP	↓ 3 à 4	Chirurgie pour FP	10
↓Décès par autres causes	↓ 0 à 1	Complication sévère pour FP	3
Découverte de nodules FP	375	Cancers radio-induits	?
Biopsie invasive pour FP	41	Encouragement à la poursuite du tabac si TDM normale	incertain

- **Durée de suivi, jusqu'à quel âge...?**
- **Comment diminuer le nombre de FP ?**
- **Modalités de suivi des nodules (diamètre, volumétrique, fréquence ?)**
- **Meilleure population cible ?**
- **Les résultats de l'étude NLST sont-ils généralisables ?**
- **Surdiagnostic  $\approx$  18%**

# Vrais et faux positifs par “round” et par bras

Résultats	TDM low dose			Radiographie		
	1	2	3**	1	2	3**
Examens positifs* (%)	7,191 (27,3)	6,901 (27,9)	4,054 (16,8)	2,387 (9,2)	1,482 (6,2)	1,174 (5,0)
Examens positifs mais non suspects	2695 (10.2)	1519 (6.1)	1408 (5.8)	785 (3.0)	429 (1.8)	361 (1.5)
Cancers (%)	270 (4)	168 (2)	211 (5)**	136 (6)	65 (4)	78 (7)**
Pas de cancer (%)	6,923 (96)	6,734 (98)	3,843 (95)	2,251 (94)	1,417 (96)	1,097 (93)

\* **Positive screen: nodule  $\geq$  4 mm or other findings potentially related to lung cancer.**

\*\* **Abnormality stable for 3 rounds could be called negative by protocol.**

# Recherche de meilleurs critères d'inclusion

- Etude de registres américains a objectivé que seulement 27% des KBP présentaient les critères NLST (55-74 ans; >30 PA, possiblement sevré < 15 ans)

# Probabilité qu'un nodule soit cancéreux sur le 1<sup>e</sup> CT-Low Dose en fonction d'un score clinico-radiologique

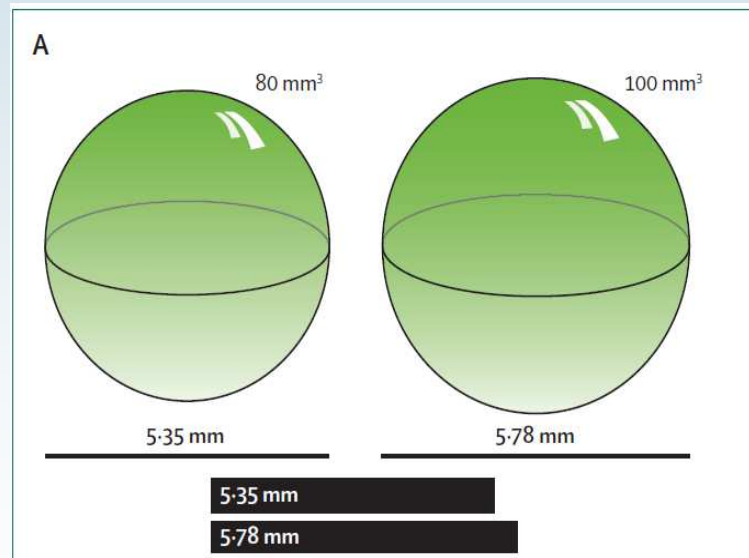
	Model 1b: Parsimonious Model, with Spiculation			Model 2b: Full Model, with Spiculation		
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Beta Coefficient	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Beta Coefficient
Age, per yr				1.03 (0.99–1.07)	0.16	0.0287
Sex, female vs. male	1.91 (1.19–3.07)	0.008	0.6467	1.82 (1.12–2.97)	0.02	0.6011
Family history of lung cancer, yes vs. no				1.34 (0.83–2.17)	0.23	0.2961
Emphysema, yes vs. no				1.34 (0.78–2.33)	0.29	0.2953
Nodule size		<0.001†	–5.5537		<0.001†	–5.3854
Nodule type						
Nonsolid or with ground-glass opacity				0.88 (0.48–1.62)	0.68	–0.1276
Part-solid				1.46 (0.74–2.88)	0.28	0.3770
Solid				Reference		Reference
Nodule location, upper vs. middle or lower lobe	1.82 (1.12–2.98)	0.02	0.6009	1.93 (1.14–3.27)	0.02	0.6581
Nodule count per scan, per each additional nodule				0.92 (0.85–1.00)	0.049	–0.0824
Spiculation, yes vs. no	2.54 (1.45–4.43)	0.001	0.9309	2.17 (1.16–4.05)	0.02	0.7729
Model constant			–6.6144			–6.7892

Mc William nejm 2013

- Développement du score : Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study (PanCan; n=2537) et validation dans British Columbia Cancer Agency (BCCA)
- Mais aussi :
  - Cellules tumorales circulantes
  - Marqueurs épigénétiques
  - Signatures de miRNA

# Modification des algorithmes : croissance entre deux TDM. Données de la cohorte NELSON

- **Nodule + sur CT-Low dose baseline**
  - négatif si  $< 50 \text{ mm}^3$  ( $< 5 \text{ mm}$ ), Positif si  $> 500 \text{ mm}^3$  ( $> 10 \text{ mm}$ )
  - indéterminé si  $> 5$  et  $< 10 \text{ mm}$  avec évaluation à 3 mois (mesure volumétrique), positif si temps de doublement  $< 400$  jours.
- **Se= 94.6%, Sp=96.4%, VPP=35.7%, VPN=99.9%**



Evolution non significative selon NLST mais significative selon NELSON

# CBP radio-induits. Synergie radiation/tabagisme

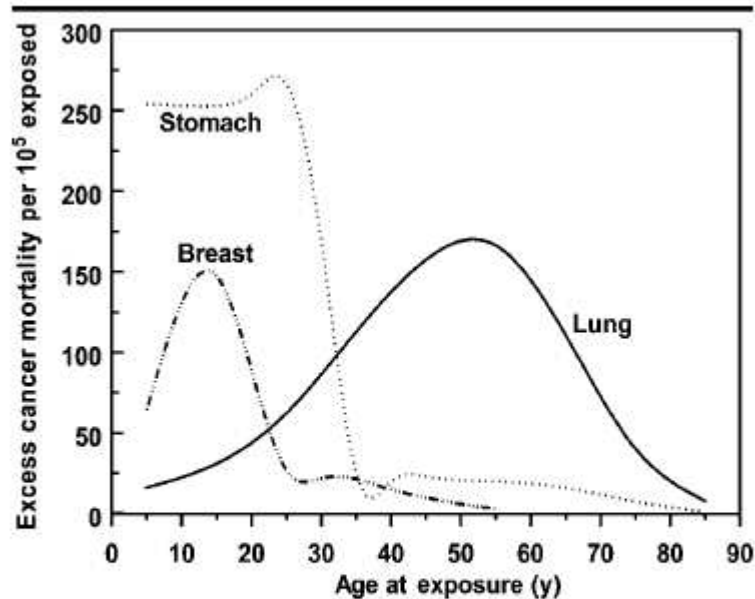


Figure 2. Graph shows estimated excess cancer mortality by age at exposure in a stationary population that has U.S. mortality rates and that is exposed to a radiation dose of 50 mSv (16). Estimates are shown for respiratory cancers, digestive cancers, and female breast cancers. Note the different age dependence for lung cancer incidence.

- Le sievert évalue le risque supplémentaire de décéder d'un cancer.
- Fonction de la nature rayonnement et sensibilité du tissu

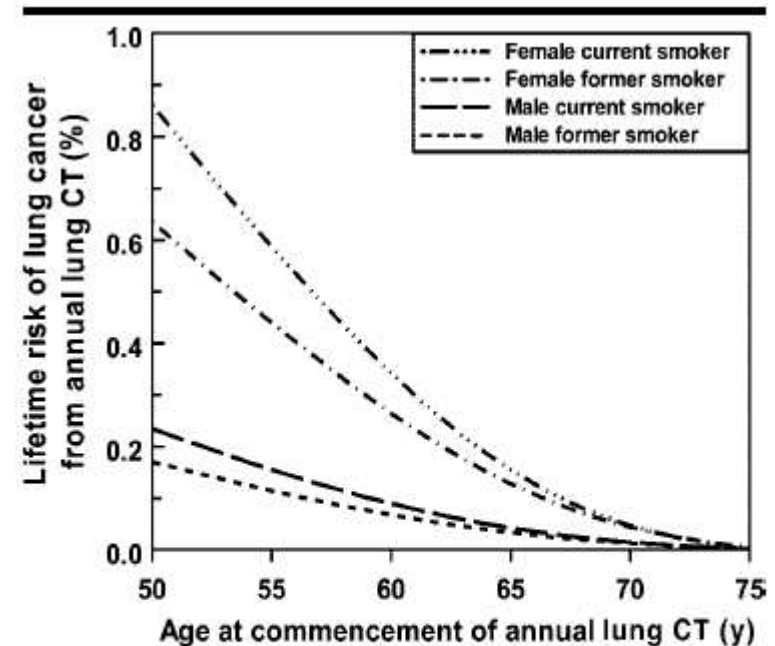


Figure 4. Graph shows estimated risks,  $R_{CT}$ , of lung cancer associated with the radiation from annual low-dose CT lung screening, as a function of the age at which annual CT screening commences. Annual examinations are assumed to commence at the specified age and continue until age 75. The risks decrease with age, both because the risks of examination decrease (Fig 3) and because fewer examinations take place. Estimated 95% CIs are approximately a factor of 3 in both directions. Risks were estimated by using a lung dose of 5.2 mSv; risks for other doses can be proportionately scaled according to the dose.

**Y a t-il une spécificité dans le dépistage du CBP chez les PVVIH?**

**Quelques éléments de réponse  
dans la cohorte ANRS EP48  
HIV-CHEST**

# High Frequency of Early Lung Cancer Diagnosis with Chest CT in HIV-Infected Smokers

**Alain Makinson<sup>1</sup>, Sabrina Eymard-Duvernay<sup>2</sup>, François Raffi<sup>3</sup>, Fabrice Bonnet<sup>4</sup>, Laurence Thirard<sup>5</sup>, Pierre Tattevin<sup>6</sup>, Sophie Abgrall<sup>7</sup>, Jacques Reynes<sup>1</sup>, Vincent Le Moing<sup>1</sup> and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team**

**<sup>1</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Montpellier 1, UMI233-IRD/U1175-INSERM, Montpellier, <sup>2</sup>UMI233-IRD/U1175-INSERM, University Montpellier 1, Montpellier, <sup>3</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, Nantes University Hospital, Nantes, <sup>4</sup>Internal Medicine and Infectious Diseases Department, University Hospital Bordeaux, INSERM U897, Bordeaux, <sup>5</sup>Pneumology department, Tourcoing University Hospital, Tourcoing, <sup>6</sup>Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pontchaillou University Hospital, Rennes, <sup>7</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Avicennes, Bobigny. All in France.**



**Abstract number 727**



# High Frequency of Early Lung Cancer Diagnosis with Chest CT in HIV-Infected Smokers

- **Single chest LDCT cohort study in 13 French clinical centres, with suggested follow up procedures<sup>1</sup>**
- **Subjects included if**
  - aged  $\geq 40$  years
  - Ever smokers in the last 3 years
  - $\geq 20$  pack-years
  - CD4 T-lymphocyte nadir  $< 350$  cells/ $\mu$ l and a CD4 T-lymphocyte  $> 100$  cells/ $\mu$ l
- **442 subjects**
  - Median age: 49.8 years, IQR (46.3-53.9)
  - Median nadir CD4 value: 168, IQR (75-256)
  - Last CD4 value (median): 574 cells/ $\mu$ l, IQR (408-765)
  - Last viral load  $< 50$  copies/ml: 396 (90%)
- **94 subjects (21%) had a significant image: (non) solid nodule  $\geq 5$  mm (8 mm), endobronchial image or significant adenopathy**
- **18 diagnostic procedures in 15 subjects (3.4%)**
- **Au cours du suivi, de nombreux évènements liés au tabac**
  - 12 évènements cardiovasculaires, 6 K liés au tabac, 15 pneumopathies/décompensation de BPCO
- **No serious adverse events**

## High Frequency of Early Lung Cancer Diagnosis with Chest CT in HIV-Infected Smokers

Patient	Significant image	histology	Stage	Age (y)	Smoking (p-y)	Viral load	Last CD4	Nadir CD4
1	Yes	Adenocarcinoma	IA	45	30	<40	637	160
2	Yes	Adenocarcinoma	IV	46	52	<40	597	132
3	Yes	Adenocarcinoma	IIA	49	45	<40	378	321
4	Yes	Adenocarcinoma	IV	50	27	61	590	60
5	Yes	Adenocarcinoma	IV	52	35	<40	568	236
6	Yes	Adenocarcinoma	IA	52	60	43	859	214
7	Yes	Squamous Cell	IA	54	28	<20	345	71
8	Yes	Adenocarcinoma	IB	56	34	<40	480	201
9	Yes	No histology	IA	58	21	<40	573	218
10	No	Small cell	Extended	50	40	<20	448	1

10 lung cancers

9 screen detected

9 proven + 1 very probable lung cancer

6 early stage diagnosis

2 subjects ≥55

### Conclusion

- Most subjects had early lung cancer diagnosis
- Feasibility, high adherence and low numbers of non contributive invasive diagnostic procedures
- Rates of significant images in the range of those in the general population<sup>1-3</sup>
- Most subjects with lung cancer < 55 years of age

Screening strategy of lung cancer in PLWHIV should probably be proposed at younger ages than the general population, at least in those with a low CD4 nadir

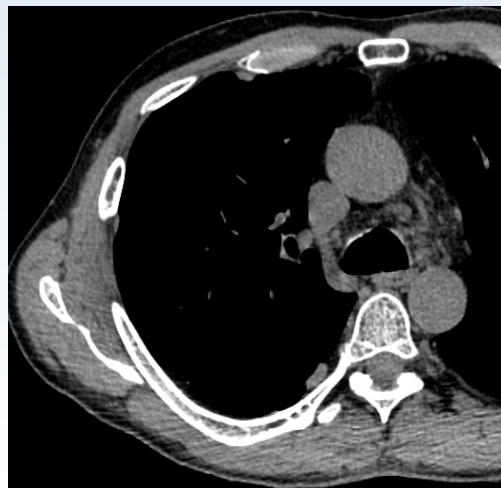
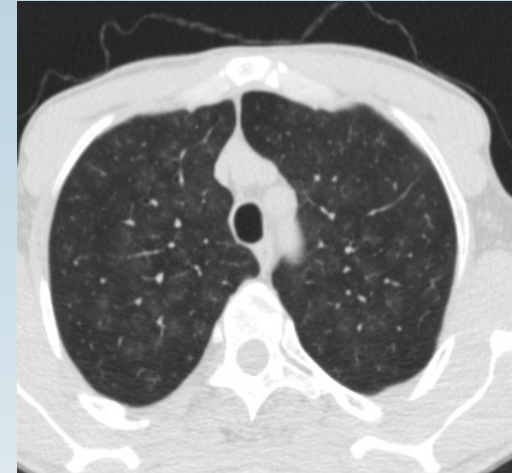
1: Henscke nejm 2006 2; (2) Van Klaveren N Engl J Med 2009; (3) Infante Lung Cancer 2008.

# Etudes randomisées (nodules baseline)

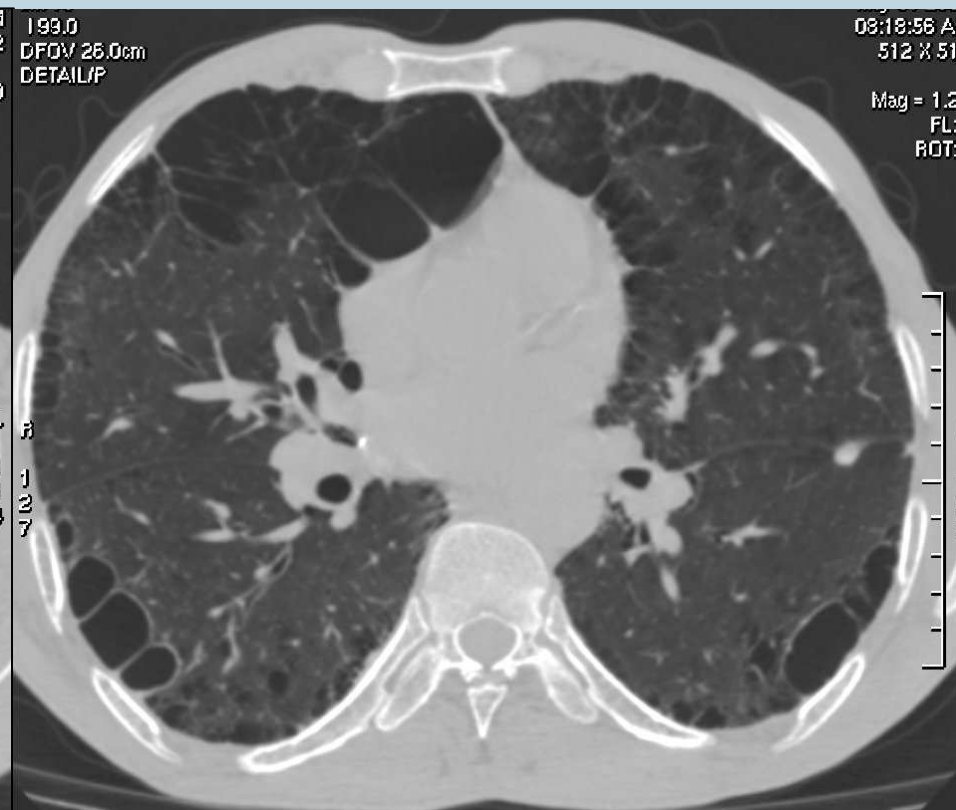
	Nelson (1)	Danish (2)	Italung (3)	Depiscan (4)	Dante (5)
Age	50-75	50-70	55-69	50-75	60-74
Tabagisme(PA)	>15 à 18	≥20	≥20	≥15	≥20
Sevrage possible (années)	<10	<10	<10	<15	<10
CTX (BL), n	7557	2052	1406	336	1276
Particularité définition nodule (mm)	NS >4,6 NNS>8	NS>5 NNS≥8	NS>5 NNS≥10	Tout N	NS≥5 NNS≥10
Taux de cancers détectés (BL) (%)	0,9	0,8	1,5	2,4	2,1
Nodules BL, n (%)	20,8%	189 (9,2)	639 (30%)	152 (42%)	199 (15,6%)

**NS : Nodule Solide ; NNS : Nodule Non Solide ; BL : Baseline**

**Mais ANRS EP48 HIV CHEST, c'est aussi un bénéfice indirect pour diagnostiquer d'autres pathologies (comme en population générale)**

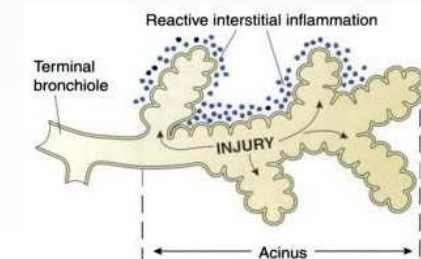


# BPCO/emphysème



# Pathologie de l'interstitium et emphysème liée au tabac dans ANRS EP48 HIV CHEST

Caractéristiques	Phénotype « normal »	Bronchiolite seule	Bronchiolite + emphysème	Emphysème seul	Nombre total
Lecteur 1	56 (14%)	45 (11,5%)	119 (30%)	173 (44%)	393
Lecteur 2	52 (13%)	44 (11%)	149 (38%)	148 (38%)	393

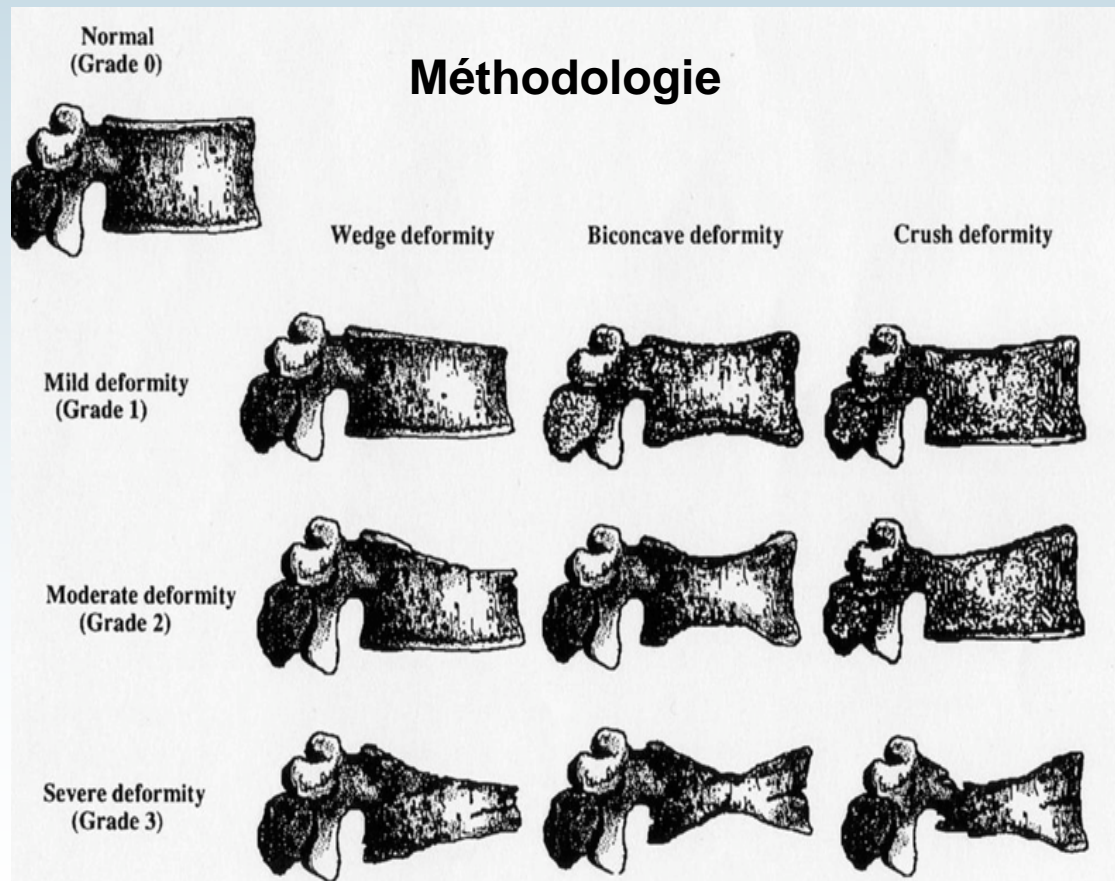


Non publié-soumis (CHEST)



# Chest LDCT for early lung cancer diagnosis as an opportunity to diagnose vertebral fractures in HIV-infected smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy

Yann THOUVENIN<sup>1\*</sup>, Alain MAKINSON<sup>2,3,4\*</sup>, Amandine COURNIL<sup>3</sup>, Sabrina EYMARD-DUVERNAY<sup>3</sup>, Pierre LENTZ<sup>5</sup>, Anne-Sophie DELEMAZURE<sup>6</sup>, Olivier CORNELOUP<sup>7</sup>, Sylvie FABRE<sup>4</sup>, Mylène QUESNOY<sup>3</sup>, Sylvain POIRE<sup>8</sup>, Pierre-Yves Brillet<sup>9</sup>, Catherine CYTEVAL<sup>1</sup>, Jacques REYNES<sup>2,3</sup>, Vincent LE MOING<sup>2,3</sup> and the ANRS HIV CHEST Study Team. \*these authors contributed equally to the study



## Chest LDCT for early lung cancer diagnosis as an opportunity to diagnose vertebral fractures in HIV-infected smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy

- **Reconstruction TDM :  
n=397 sujets**
- **Médianes**
  - âge 49.5 ans, 30 PA, CD4 à 584c/ul, nadir CD4 à 168
  - 90% CV<50 copies/ml
- **46 sujets ≥1 TV (11.6%)  
(Nbre de fractures  
totales 84).**
- **G3 (n=3); G2 (n=11); G1  
(n=71)**

Caractéristiques		Multivariate analysis	
Variable		OR [CI95%]	P
Age 40-44 years		Reference	0.29
	45-49 years	3.8 [0.8; 17.5]	0.09
	50-54 years	4.4 [0.9; 20.2]	0.06
	≥55 years	3.4 [0.7; 16.9]	0.14
Smoking (≥40 pack-years)		2.5 [1.2; 5.0]	0.01
HIV viral load <200 copies/ml		0.3 [0.1; 0.9]	0.03

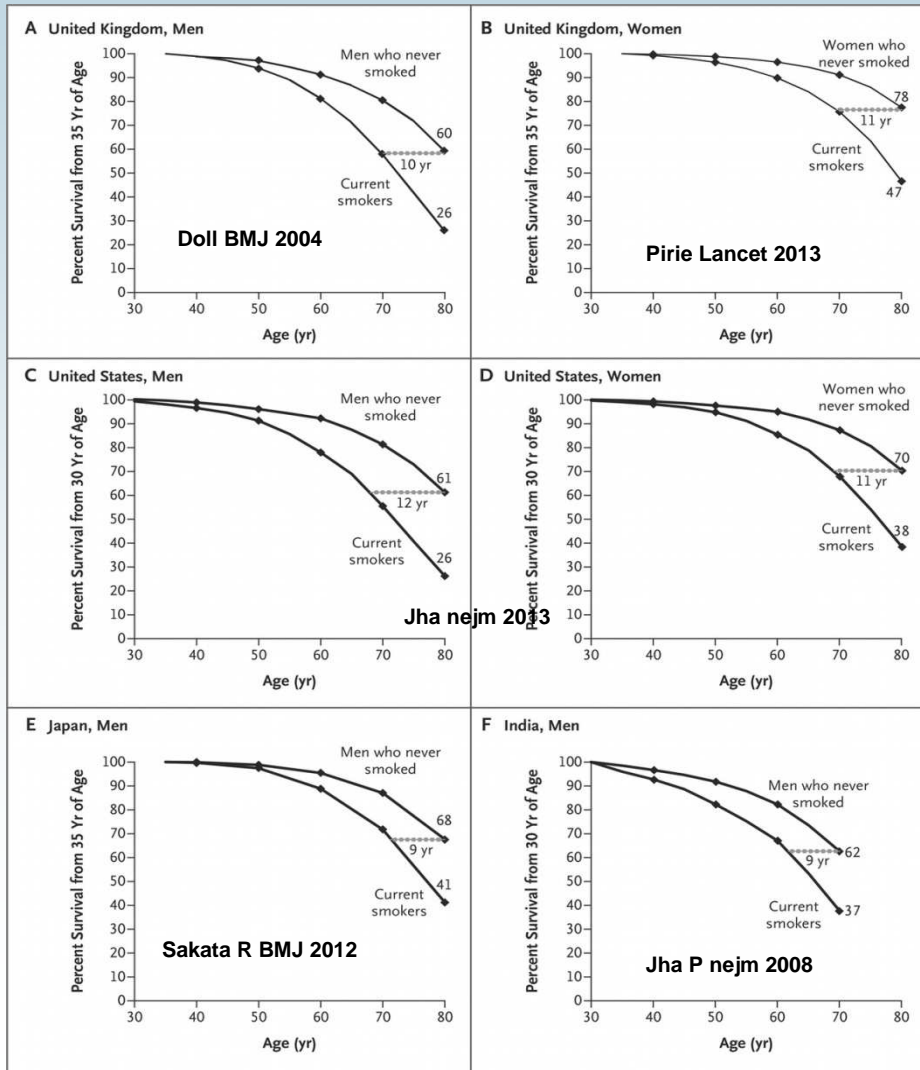
**Autres variables d'ajustement : genre, cannabis, IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, alcool, durée ARV, co-infection VHC  
Usage de drogue iv, TDF, nadir CD4, CD4, SIDA**



# Et le dépistage en pratique, pour vous ?

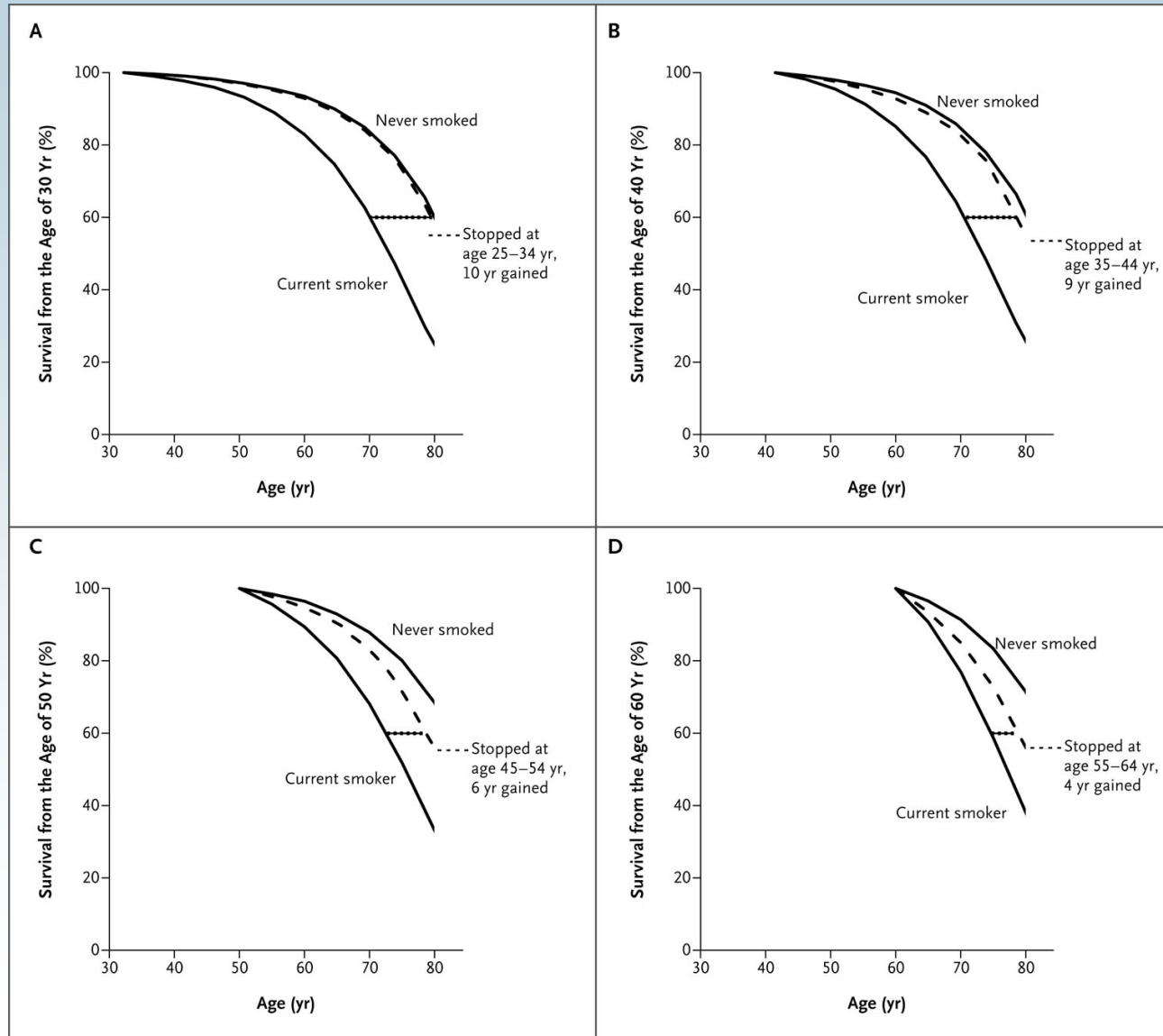
- Attendre les recommandations de l'HAS (saisie le 5 juin 2014)
  - Modalités de mise en œuvre ?
  - Besoin en études pilotes ?
  - Dans le cadre d'études pilotes et de recherches cliniques ?
  - Faisabilité dans le cadre d'une étude pilote en Rhône-Alpes
- Avis de l'IFCT
  - Logique de **proposer** en France un **dépistage LDCT du KBP**
  - pas de compétence pour proposer un dépistage organisé
  - « **dépistage individuel, « opportuniste** » c'est-à-dire proposé lors de une consultation par un **clinicien informé et chez un sujet volontaire.**
  - **Information claire des risques** potentiels et des **bénéfices attendus**
  - **Aide au sevrage tabagique** assortie d'un **engagement moral fort** du sujet dépisté s'il n'est pas sevré. »
- Que fait déjà votre pneumologue ?
- Que faire spécifiquement pour les PVVIH ?

# Mais surtout la réduction des risques Le sevrage tabagique est l'arme essentielle

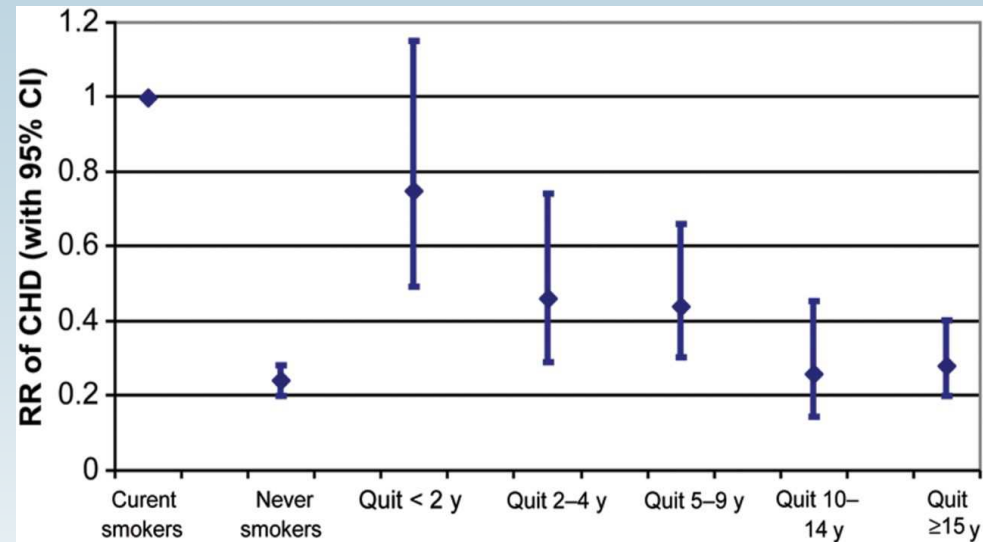
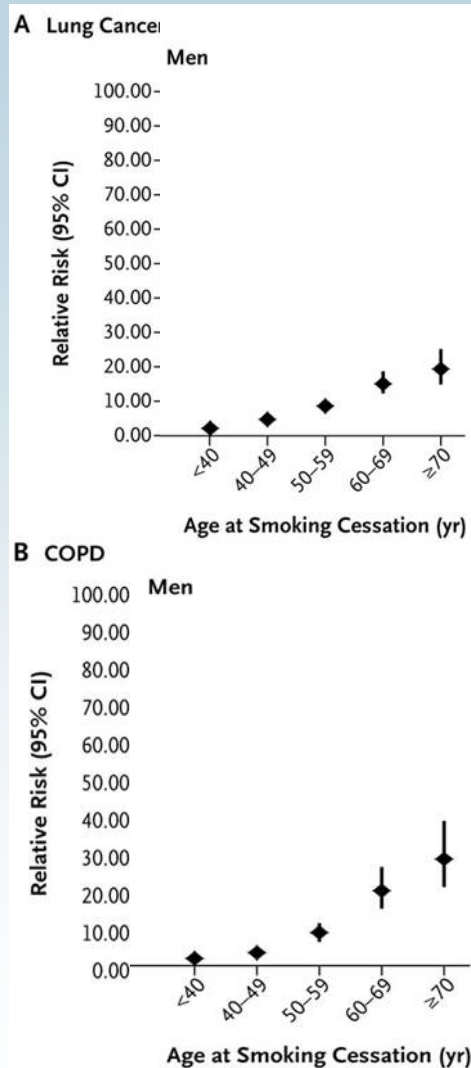


Probabilité de survie à partir de 30-35 ans des fumeurs versus jamais fumeurs (population générale)

# Intérêt du sevrage tabagique, survie globale



# Parce que le bénéfice du sevrage sur les risques est systématique quelque soit l'âge



RR de cardiopathie ischémique après interruption de l'intoxication tabagique. Après une 10aine d'années, RR non différent des jamais fumeurs (Rigotti et al. Eur Heart J 2013).

L'espérance de vie est significativement la même qu'en population générale si sevrage du tabac entre 25-35 ans (Jha P nejm 2013)

RR de KBP et de BPCO en  
Fonction de l'âge au sevrage (Thun nejm 2013)

# L'impact du dépistage du KBP est minime par rapport à la mortalité secondaire aux pathologies liées au tabagisme

**Table 7.** Cause of Death on the Death Certificate, According to Screening Group.\*

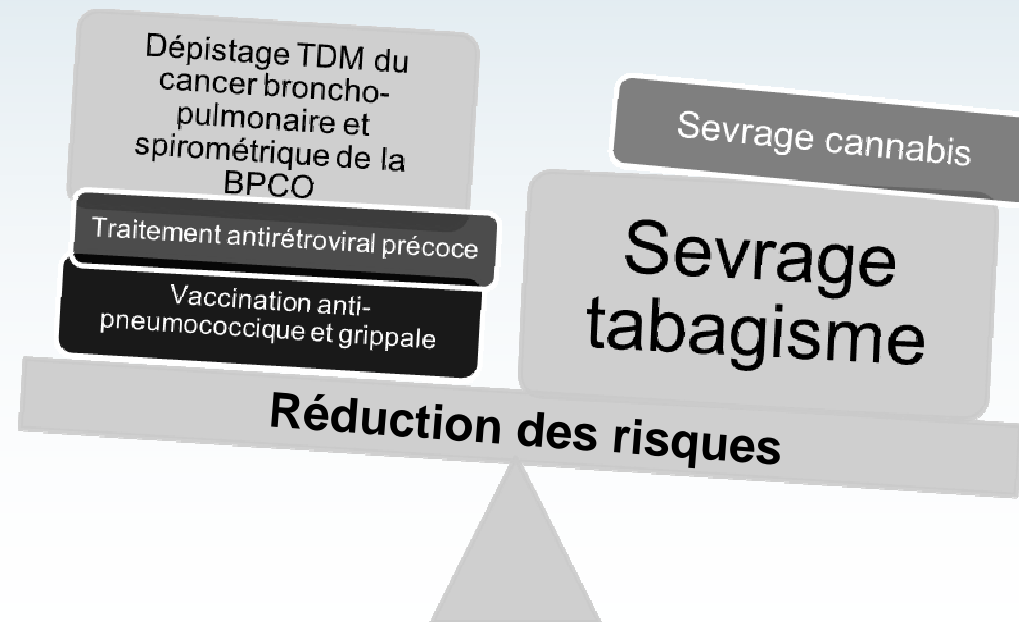
Cause of Death	Low-Dose CT Group	Radiography Group	Total
	<i>number/total number (percent)</i>		
Neoplasm of bronchus and lung†	427/1865 (22.9)	503/1991 (25.3)	930/3856 (24.1)
Other neoplasm	416/1865 (22.3)	442/1991 (22.2)	858/3856 (22.3)
Cardiovascular illness	486/1865 (26.1)	470/1991 (23.6)	956/3856 (24.8)
Respiratory illness	175/1865 (9.4)	226/1991 (11.4)	401/3856 (10.4)
Complications of medical or surgical care	12/1865 (0.6)	7/1991 (0.4)	19/3856 (0.5)
Other	349/1865 (18.7)	343/1991 (17.2)	692/3856 (17.9)

➤ **80 % des décès en lien avec une pathologie en grande partie secondaire au tabac dans NLST**

# Take home messages



- Fraction de risque attribuable au tabac important dans l'épidémiologie des KBP, des complications pulmonaires et de toutes les complications actuelles chez les PVVIH à l'ère des combinaisons antirétrovirales
- Les autres armes (dont le dépistage par scanner thoracique faible dose) sont importantes
- La prise en charge doit se centrer surtout sur le sevrage tabagique (et cannabis?)
- Devoir d'information des risques, sans jugement ou parti-pris



**Les membres du centre de méthodologie et de gestion :** Sabrina Eymard-Duvernay (statisticienne), Mylène Quesnoy (chef de projet), Bruno Granouillac (informatique), Suzanne Izard (Data manager), Amandine Cournil (statisticienne)

**Co-directeurs :** Jacques Reynes (président du conseil scientifique) et Vincent Le Moing (responsable scientifique).

**Chef de projet ANRS :** Lucie Marchand

**Responsable Recherches Cliniques et Thérapeutiques ANRS:** Sandrine Couffin-Cadiergues.

**Membre du TRT5 :** Carole Damien

**Comité indépendant de surveillance :** Armelle Lavolé, François Boué, Nicolas Nagot, Jean-Yves Gaubert

**Encadrement pour BPCO :** Maurice Hayot (département physiologie clinique, INSERM U1046).

**Thème dépistage du CBP :** Pr Bernard Milleron (IFCT)

**The ANRS EP48 HIV CHEST Study Team** Hôpital Gustave Dron de Tourcoing: YAZDANPANAH Yazdan, CHERET Antoine, AJANA Faïza, ALCARAZ Isabelle, BACLET Véronique, MELLIEZ Hugues, VALETTE Michel, VIGET Nathalie, DE LA TRIBONNIERE Xavier, HULEUX Thomas, BONNE Séverine, BIEKRE Raphaël, PASQUET Armelle, ALLIENNE Christophe, BEHRA Jean Marie, MEYBECK Agnès, AISSI Emmanuelle. Hôpital Avicenne de Bobigny: ABGRALL Sophie, BOUCHAUD Olivier, BARRUET Régine, ROUGES François, KANDEL Tania, MECHAI Frédéric, BRILLET Pierre-Yves, BRAUNER Michel, Hôpital l'Archet de Nice: DELLAMONICA Pierre, DE SALVADOR Francine, CUA Eric, LEPLATOIS Anne, NAQVI, Alissa, DURANT Jacques, CEPPI Carole, SANDERSON Frédéric, ROSENTHAL Eric, CHASSANG Madleen, CHEVALLIER Patrick, DUNAIS Brigitte. Hôpital Pontchailloux de Rennes: TATTEVIN Pierre, LENA Hervé, LENTZ Pierre-Axel, MICHELET Christian, ARVIEUX Cédric, REVEST Mathieu, SOUALA Faouzi, CHAPPLAIN Jean-Marc, LEROY Hélène, MEUNIER Catherine. Hôpital Ste Marguerite de Marseille: POIZOT-MARTIN Isabelle, FAUCHER Olivia, MENARD Amélie, BREGIGEON Sylvie, GENEAU DE LAMARLIERE Perrine, CHAMPSAUR Pierre, DURIEUX Olivier, CLOAREC Nicolas. Hôpital Hotel Dieu de Nantes: RAFFI François, ALLAVENA Clotilde, FEUILLEBOIS Nicolas, MOUNOURY Olivier, BOUCHEZ Sabelline, BILLAUD Eric, RELIQUET Véronique, BONNET Bénédicte, BRUNET Cécile, POINT Patrick, BOUTOILLE David, MORINEAU LE HOUSSINE Pascale, DELEMAZURE Anne Sophie. Hôpital Necker de Paris: DUVIVIER Claudine, CATHERINOT Emilie, SHOAI TEHRANI Michka, POIREE Sylvain. Hôpital Foch de Suresnes: ZUCMAN David, MAJERHOLC Catherine, COUDERC Louis-Jean, MELLOTT François, SHERRER Antoine. Hôpital La Croix Rousse de Lyon: FERRY Tristan, KOFFI Joseph, BOIBIEUX André, MIAILHES Patrick, COTTE Laurent, PERPOINT Thomas, LIPPMAN Joanna, AUGUSTIN NORMAN Claude, BIRON Francois, SENECHAR Agathe, ADER Florence. Hôpital Tenon de Paris: PIALLOUX Gilles, L'YAVANC Thomas, SLAMA Laurence, CHAS Julie, LE NAGAT Sophie, KHALIL Antoine, CARETTE Marie France. Hôpital St André de Bordeaux: BONNET Fabrice, MORLAT Philippe, LACOSTE Denis, VANDENHENDE Marie, Anne, RECEVEUR Marie Catherine, PACCALIN Francois, CALDATO Sabrina, BERNARD Noëlle, HESSEMFAR Mojgan, PISTONE Thierry, MALVY Denis, THIBAUT Pierre, PERTUSA Marie Carmen, CORNELOU Olivier, LAURENT Francois, MERCIÉ Patrick, FAURE Isabelle, DONDIA Denis, MARTELL Cedric, DUFFAU Pierre. Hôpital Carémeau de Nîmes: MAUBOUSSIN Jean Marc, BARBUAT Claudine, ROUANET Isabelle, METGE Liliane. Hôpital Gui de Chauliac de Montpellier: REYNES Jacques, LE MOING Vincent, JACQUET Jean-Marc, ATOUI Nadine, LORIETTE Mickael, MORQUIN David, FAUCHERE Vincent, FAVIER Carine, MERLE Corinne, BAILLAT Vincent, DA SILVA Antoine, MANSOURI Rachid, PSOMAS Christina, BOMMART Sébastien, KOVACSIK-VERNHET Hélène, PUJOL Jean-Louis, QUANTIN Xavier, HAYOT Maurice.



# Interactions entre ARV et métabolite du tabac : un FDR supplémentaire ?

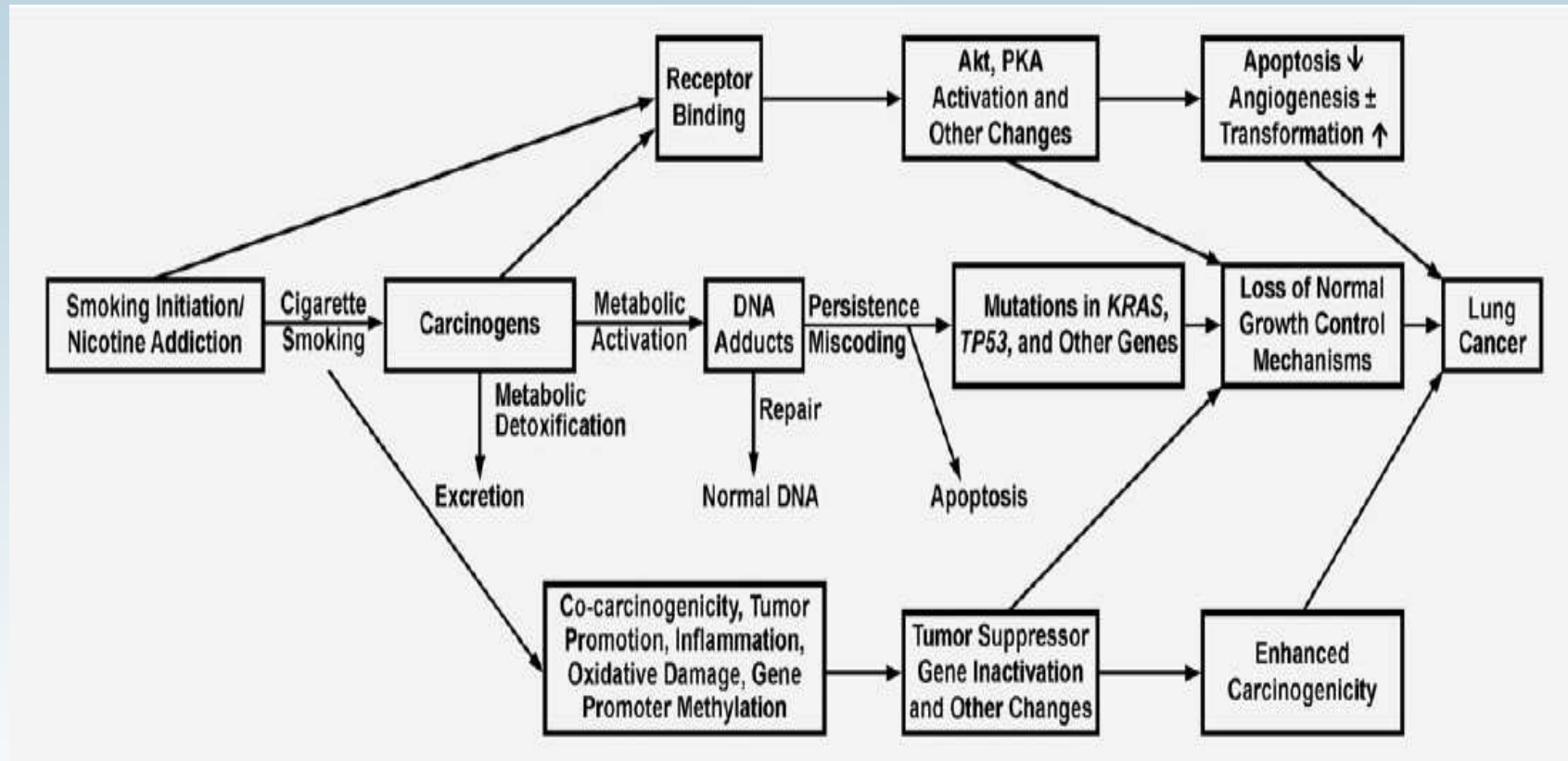
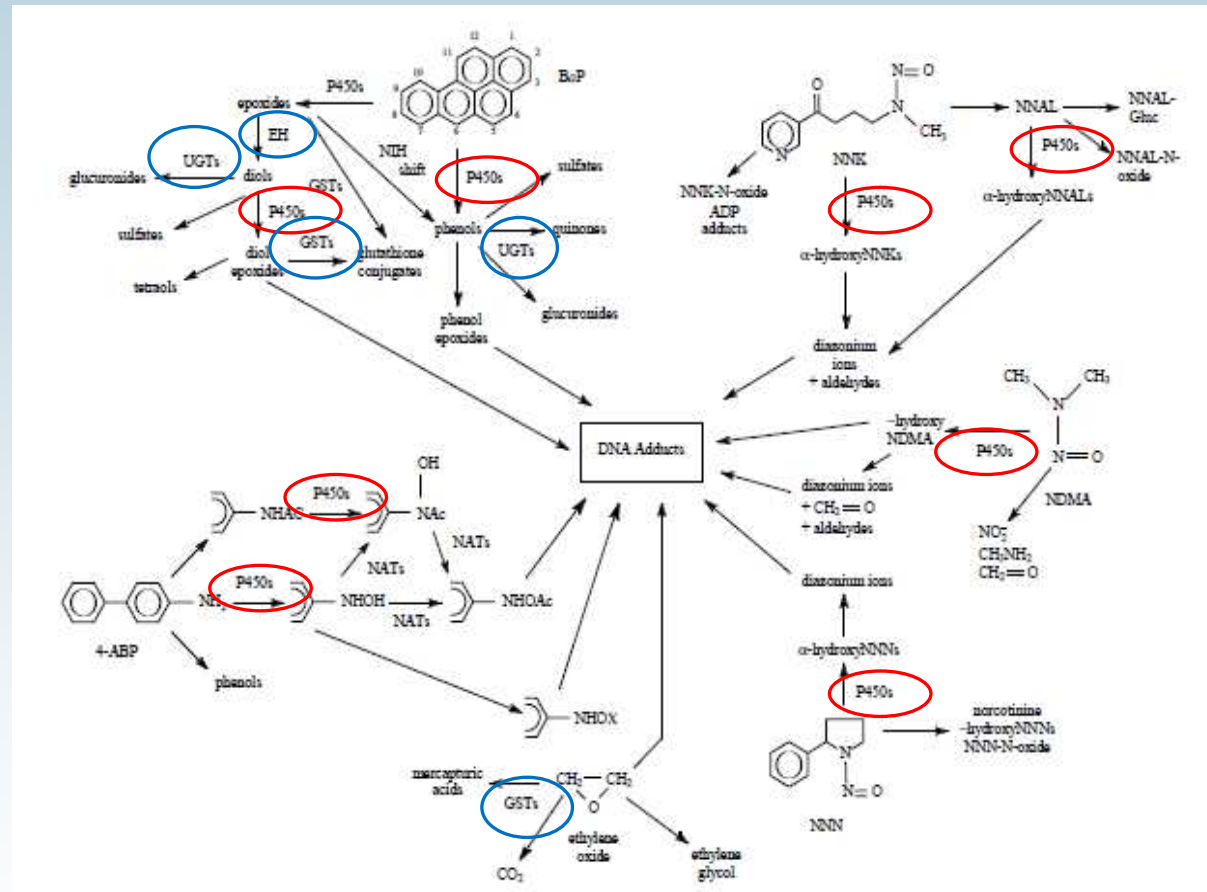


Figure 1. Mechanistic framework for understanding how cigarette smoking causes lung cancer. All events can occur chronically since a smoker typically uses multiple cigarettes per day for many years.



# Métabolisme de 6 carcinogènes produisant des adduits ADN



**BaP** : benzo[a]pyrene ; **NNK** : 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ; **NMDA** : N-nitrosodimethylamine ;  
**NNN** : N'-nitrosornicotine ; **4-ABP** : ethylene oxide and 4-aminobiphenyl  
**P450s** : cytochrome P450s ; **EH** : epoxide hydrolase; **UGTs** : uridine-5'-diphosphate-glucuronosyl transferases;  
**GSTs** : glutathione S-transferases ; **NNAL** : 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol ;  
**NATs** : N-acetyltransferases;

# CD4 Measures as Predictors of Lung Cancer Risk and Prognosis (Poster 728)

## Results

### Incidence Analysis:

Analyses	Lung Cancer Incidence	
	HR	95% CI
<b>CD4 Analyses</b>		
24-Month Moving Average		
<200 cells/mm <sup>3</sup>	1.7	1.2-2.4
200-500 cells/mm <sup>3</sup>	1.3	1.1-1.7
>500 cells/mm <sup>3</sup>	Ref	Ref
<b>CD4/CD8 Ratio Analyses</b>		
24-Month Moving Average		
<0.4	1.2	0.9-1.5
≥0.4	Ref	Ref

## Conclusions

- Lung cancer risk independently associated with cumulative exposure to CD4 counts < 500 cells/mm<sup>3</sup> and CD4/CD8 ratios <0.4 after adjustment

# Principes thérapeutiques du CBP (population générale)

Tableau 2. Modalités thérapeutiques d'un cancer du poumon non à petites cellules

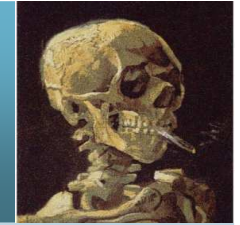
	Tnm	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	☒		
Stade IB	T2 N0	☒		○
Stade II	T1,2 N1 T3 N0	☒	○	☒
Stade I ou II Non opérable			☒	○
Stade IIIA	T3 N1	☒	○	○
	T1,3 N2	○	○	○
	T4 N0,1		☒	☒
Stade IIIB	Tous T, N3		☒	☒
	T4, N2		☒	☒
Stade IV <sup>5</sup>	Tous T, N, M1			☒

☒ Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication) ;

○ Selon les situations : peut être parfois envisagée, en association au traitement de référence.



# Chez les PVVIH, le tabac tue plus que l'infection par le VIH



**Table 3. Number of Life-Years Lost and Population-Attributable Risk of Death Associated With Smoking and With HIV Among Individuals in the Danish HIV Cohort and the Copenhagen General Population Study (Controls)**

Factor	Lost Life-Years (Age 35–80 y) Years (95% CI)	PAR, %
<b>HIV among never smokers</b>		
(never smoking HIV patients vs never smoking controls)	5.1 (4.4–5.8)	0.3
<b>Smoking among controls</b>		
(smoking controls vs never smoking controls)	3.6 (3.1–4.0)	34.4
<b>Smoking among HIV patients</b>		
(smoking HIV patients vs never smoking HIV patients)	12.3 (11.5–13.0)	61.5

Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; PAR, population-attributable risk.

Helleberger CID 2013. Cohorte danoise 1995-2010. 2921 VIH appariés

# Carcinogènes du tabac et ARV

CYP	Expression bronchique	Expression pulmonaire	Substrat métabolique	LPV/A TV	SQV/RTV/ DV/FPV/D RV	TPV	NVP	EFV	ETV
CYP1A1*	+	+++	PAH, AA						
CYP1A2	-	+-	PAH, AA	IND					
CYP1B1	+	+	PAH, AA						
CYP2A6	++	+	Nitrosamines, 1,3 butadiène						
CYP2A13	++	+-	nitrosamines						
CYP2B6	+	+	PAH, dérivés chlorés, nitrosamines					IND	
CYP2E1	+-	+	Nitrosamines, naphtalènes						
CYP2F1	+	++	Naphtalyne, 3-methylindole						
CYP2S1	++	+	PAH						
CYP3A4	+-	+-	PAH	INH	INH	IND	IND	IND	IND
CYP3A5	+	+	PAH						
CYP3A7	+-	+-	PAH						

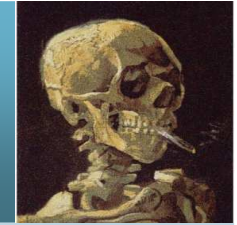
\* CYP1A1 : expression inducible par le tabac; PAH : polycyclic aromatic carbon ; AA : Aromes aromatiques ; INH : inhibiteur ; IND : Inducteur

Adapté de Anttila et al. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY 2011 et Makinson et al. JTO 2010

**Etude ANRS cas-témoin en cours (F. Bonnet)**



# Chez les PVVIH, le tabac tue plus que l'infection par le VIH



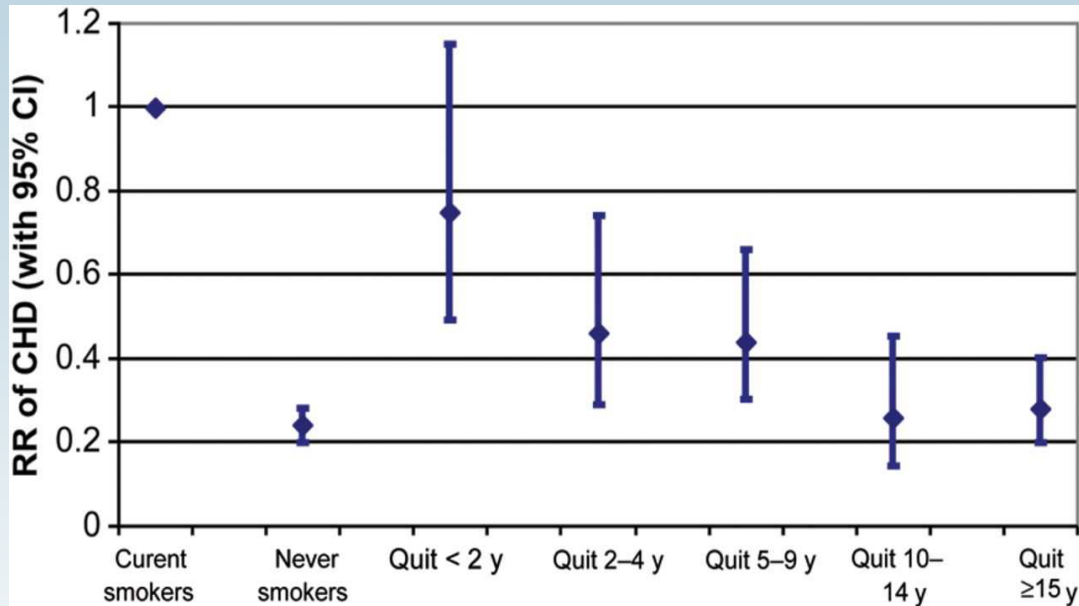
**Table 3. Number of Life-Years Lost and Population-Attributable Risk of Death Associated With Smoking and With HIV Among Individuals in the Danish HIV Cohort and the Copenhagen General Population Study (Controls)**

Factor	Lost Life-Years (Age 35–80 y) Years (95% CI)	PAR, %
<b>HIV among never smokers</b>		
(never smoking HIV patients vs never smoking controls)	5.1 (4.4–5.8)	0.3
<b>Smoking among controls</b>		
(smoking controls vs never smoking controls)	3.6 (3.1–4.0)	34.4
<b>Smoking among HIV patients</b>		
(smoking HIV patients vs never smoking HIV patients)	12.3 (11.5–13.0)	61.5

Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; PAR, population-attributable risk.

Helleberger CID 2013. Cohorte danoise 1995-2010. 2921 VIH appariés

# Parce que le bénéfice du sevrage sur les risques est systématique quelque soit l'âge

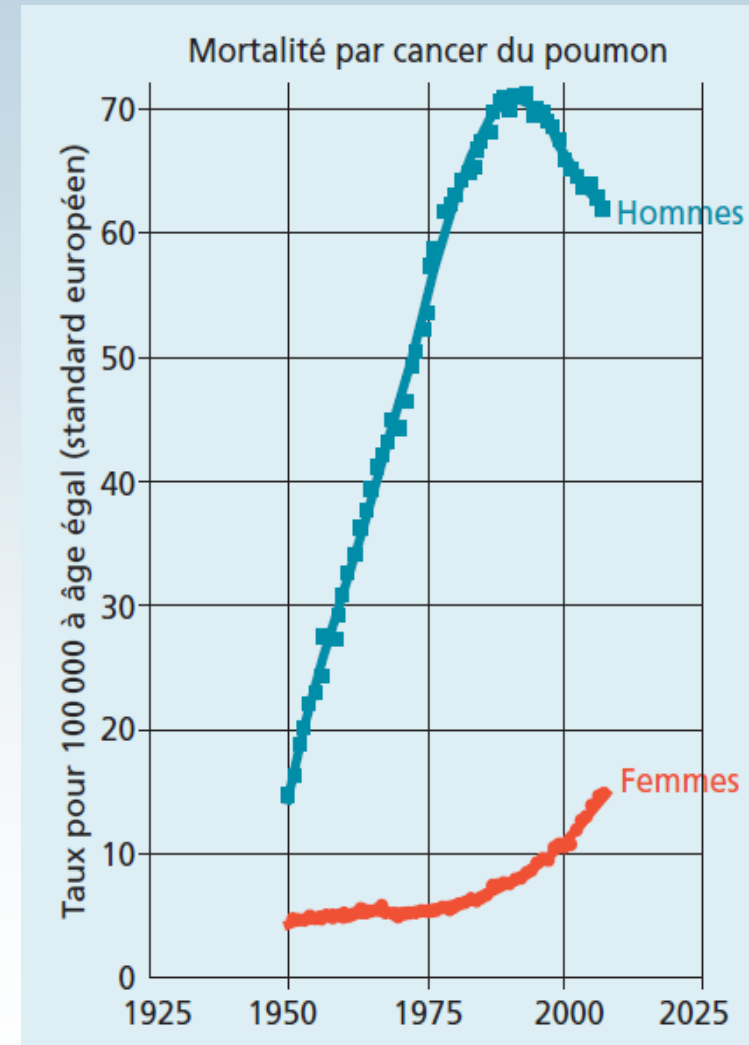
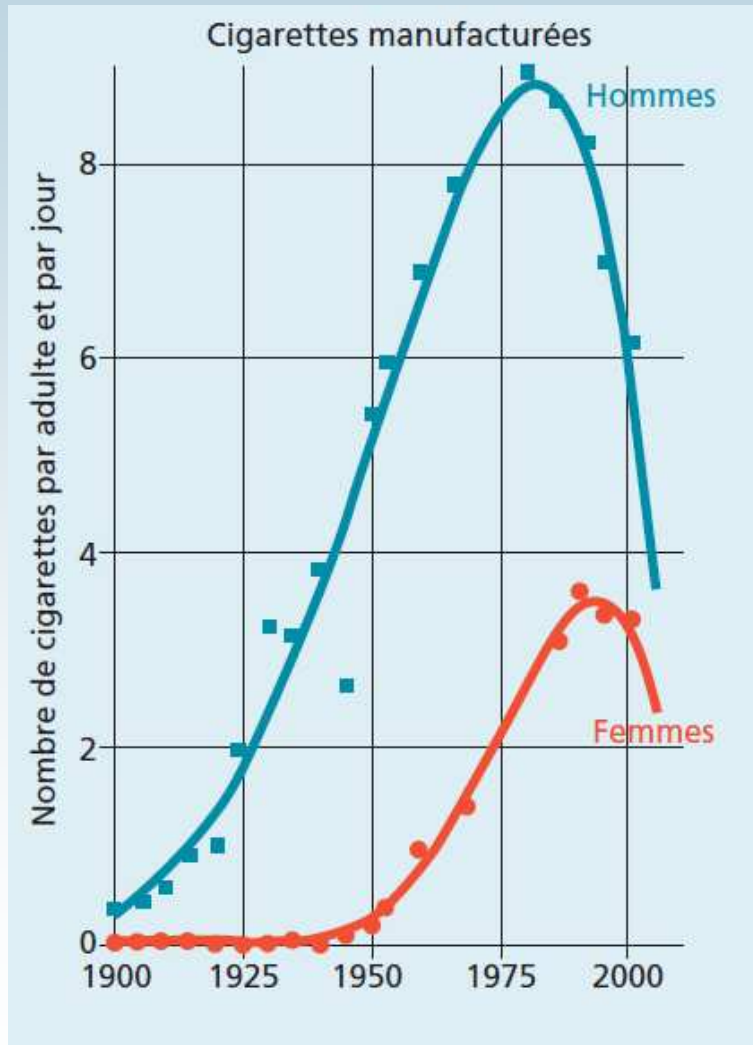


RR de cardiopathie ischémique après interruption de l'intoxication tabagique. Après une 10<sup>aine</sup> d'années, RR non différent des jamais fumeurs (Rigotti et al. Eur Heart J 2013).

L'espérance de vie est significativement la même qu'en population générale si sevrage du tabac entre 25-35 ans (Jha P nejm 2013)

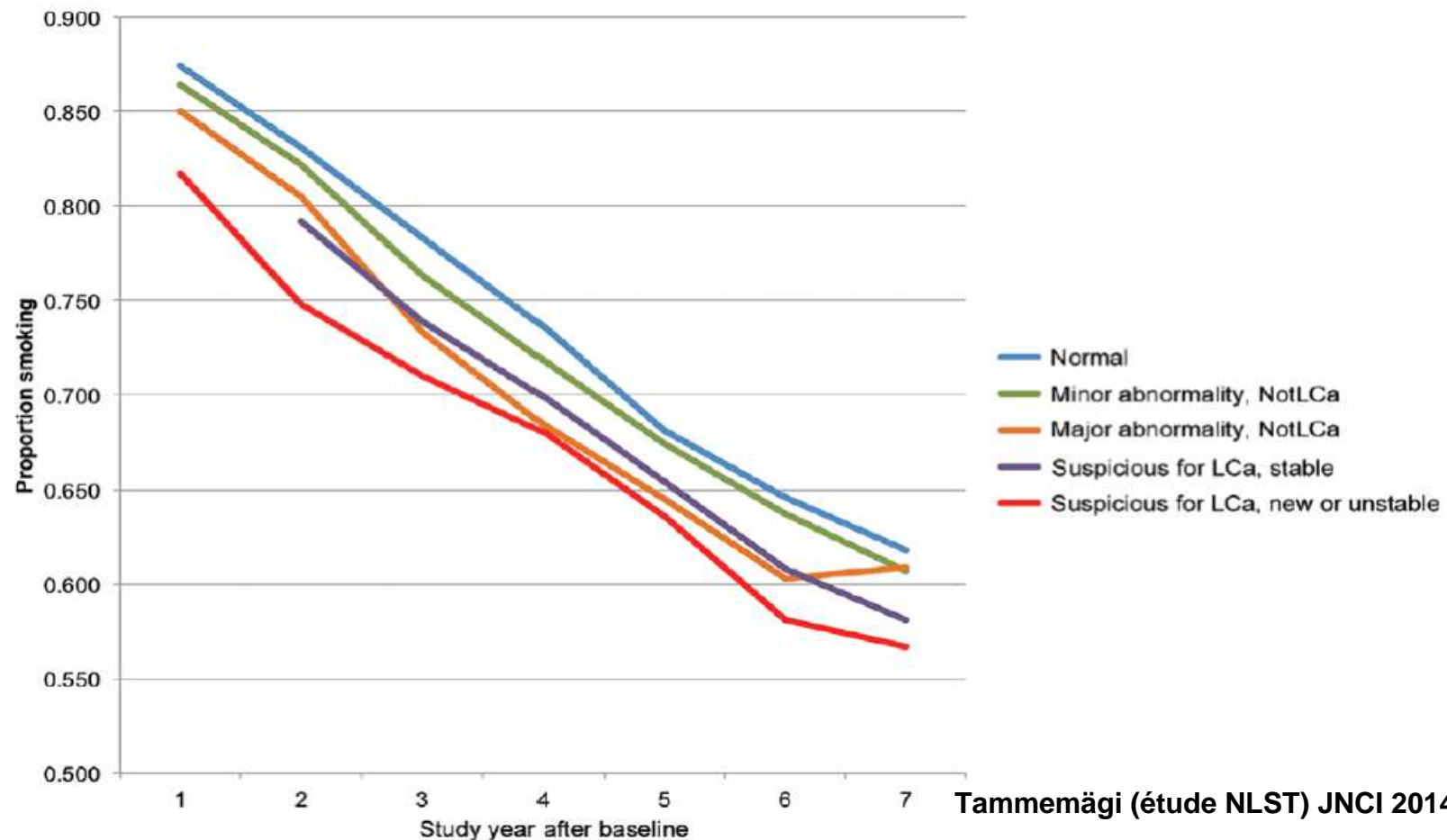


# Consommation tabagique et cancer broncho-pulmonaire : impact du sevrage





## Et dans la littérature ?



**Dans les études en population générale, l'inclusion est associée au sevrage  
Quelque soit le bras  
Mais population très différente (non suivie)**

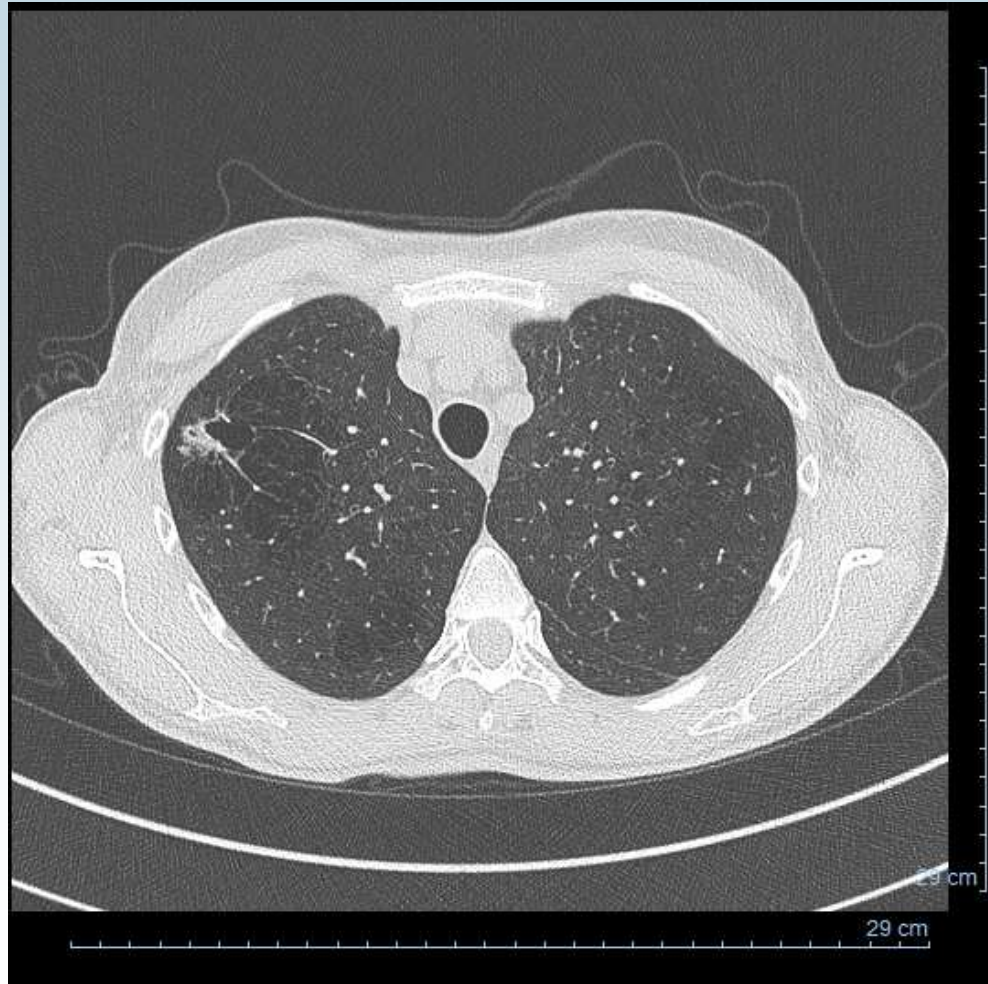
## Sevrage et études randomisées

- Pas d'impact ou impact négatif si nodules !
  - NELSON
    - Plus de tentatives mais pas de différence en termes de réussite sur le sevrage (Van der Aalst Eur respiratory Journal 2011)
    - Autre étude (Van der Aalst, thorax 2010) : impact négatif d'un TDM « rassurant » sur le sevrage.
- Impact positif sur le sevrage
  - Augmentation des réussites lorsque les sujets consultaient systématiquement après des anomalies visualisées (Anderson Cancer prevention and biomarkers 2009) (Styn Cancer epidemiology, biomarkers and epidemiology 2009).
  - Présence d'anomalies sur les TDM était associée à une augmentation du sevrage à 3 ans (Townsend Cancer 2005).
  - Sous-étude NLST (Tammemägi JNCI J Natl Cancer Inst 2014) poursuite du tabagisme associée (multivariée) aux résultats du scanner de l'année précédent
    - OR de poursuivre son intoxication tabagique à la 3<sup>ième</sup> année
      - 0.914 si scanner avec une anomalie mineure non suspecte
      - 0.811 si anomalies majeures non suspects
      - 0.785 si anomalies suspects de cancers

# Conditions pour une politique de dépistage

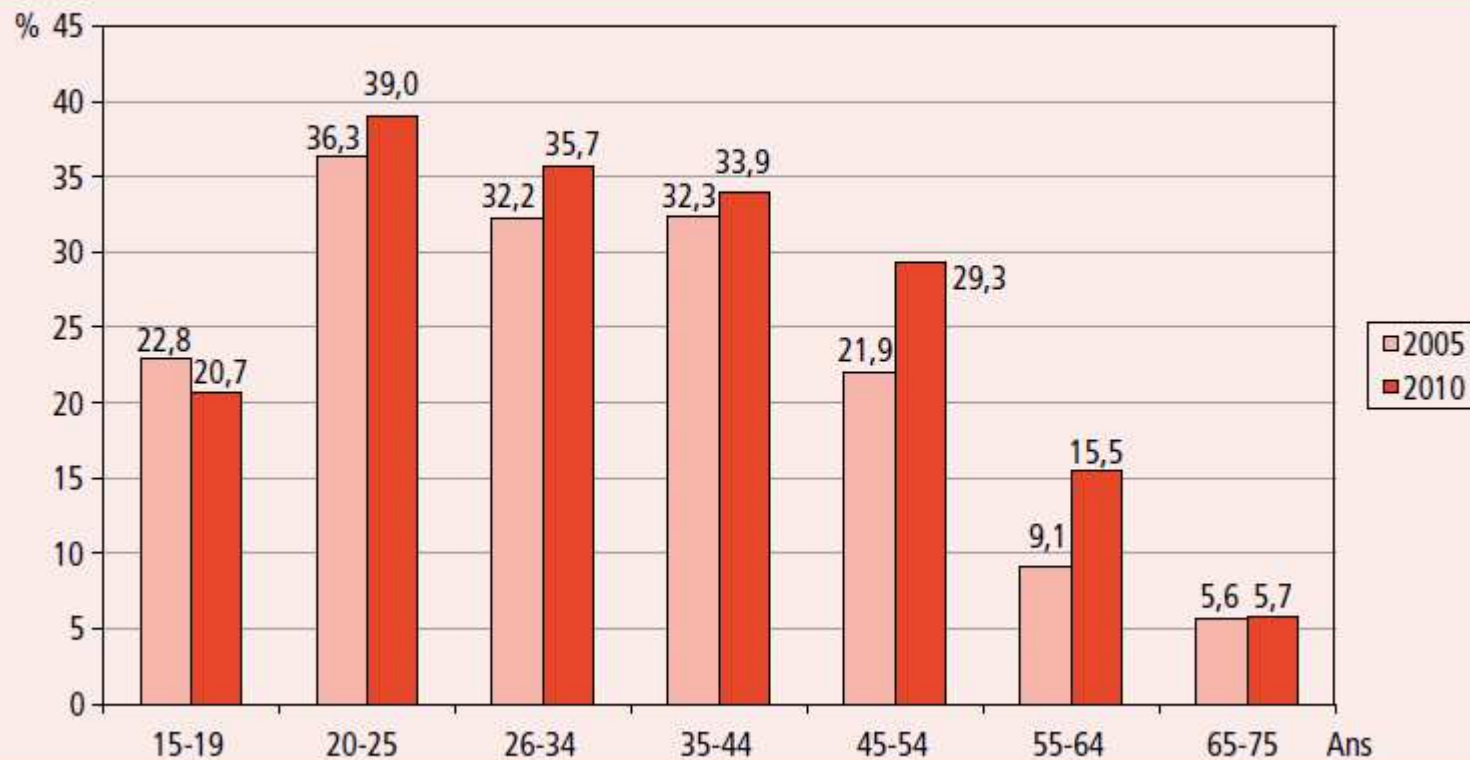
- La maladie qu'on dépiste doit représenter une menace grave pour la santé publique
- Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré,
- Les moyens de diagnostic et de traitement appropriés existent
- La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de sa phase clinique,
- Un examen de dépistage efficace existe,
- Le test est acceptable par la population,
- L'histoire naturelle de la maladie est connue
- Le choix des sujets qui recevront un traitement est établi selon des critères préétablis,
- Le coût est acceptable
- La recherche des cas est continue et non effectuée « une fois pour toutes »

# Et des retards de prise en charge



# Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du Baromètre santé, France, 2010

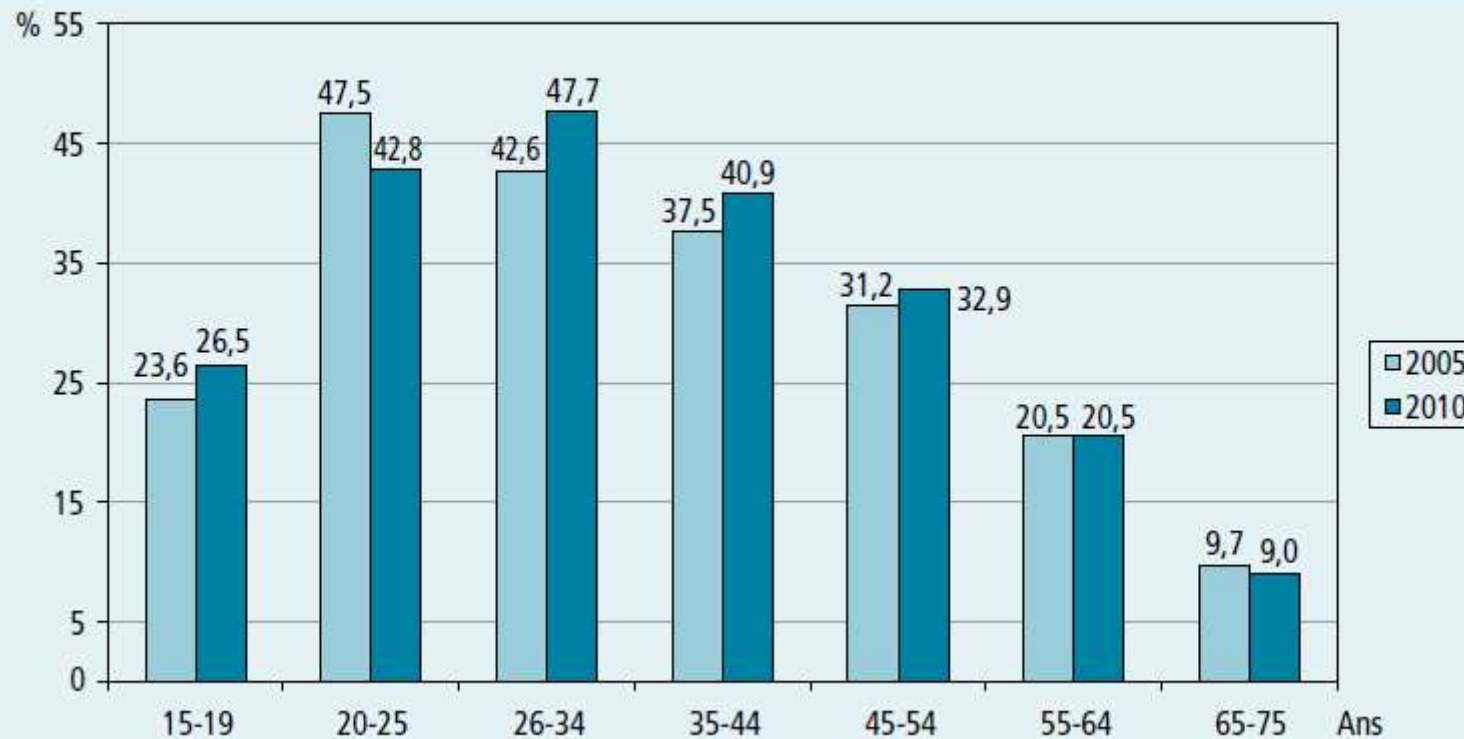
Figure 1 Évolution de l'usage quotidien de tabac parmi les femmes (15-75 ans), France, 2005-2010 /  
Figure 1 Trends in daily smoking among women aged 15-75, France, 2005-2010



Sources : Baromètres Santé 2005 et 2010, Inpes.

# Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du Baromètre santé, France, 2010

Figure 2 Évolution de l'usage quotidien de tabac parmi les hommes (15-75 ans), France, 2005-2010 /  
Figure 2 Trends in daily smoking among men aged 15-75, France, 2005-2010



Sources : Baromètres santé 2005 et 2010, Inpes.





## Lung Cancer Screening Decision Tool

TEXT SIZE ↓ ↑

Our lung cancer screening decision tool helps clinicians and patients determine the chance that screening will be beneficial based on a patient's age and smoking history.

Enter Your Information
Clear
Calculate >

**Age**  (50 to 75 years)

**Gender**

**Number of years you have smoked cigarettes**  (25 to 55 years)  
You must have smoked between 25 and 55 years to use this model.

**During your years as a smoker, how many cigarettes per day did you smoke, on average?**  (10 to 60 cigarettes)  
You must have smoked between 10 and 60 cigarettes per day to use this model.

**Have you quit smoking?**  YES  NO

**How many years ago did you quit smoking?**  (0 to 20 years)  
You must have quit smoking between 0 and 20 years ago to use this model.

**Have you been exposed to asbestos at work?**  YES  NO  
By selecting "yes" you are confirming that you meet all of the following criteria: You worked in one or more of the following occupations: asbestos worker, insulator, lagger, plasterboard worker, dry waller, plasterer, ship scaler, ship fitter, rigger, shipyard boilermaker, shipyard welder, shipyard machinist, shipyard coppersmith, shipyard electrician, plumber/pipfitter, steamfitter, or sheet metal worker. You worked in this job for at least 5 years. You began working in this job at least 15 years ago.

Clear Calculate >

### Your Results

[Learn more](#) about your results below.

**Lung screening assessment for 1,000 people like you over the next 6 years**

<a href="#">Out of 1,000 people like you who are NOT screened, number who will be diagnosed with and die from lung cancer</a>	9.9
<a href="#">Out of 1,000 people like you who ARE screened, number who will die from lung cancer</a>	7.9
<a href="#">Out of 1,000 people like you who ARE screened, the number of lives that will be saved</a>	2.0
<a href="#">Number of people like you that would need to be screened in order for ONE of you to benefit</a>	506

Print These Results

### Make an Appointment

Call us to schedule an appointment or contact us online

[Contact Us >](#)

### Lung Cancer Screening Program

Our Lung Cancer Screening Program provides

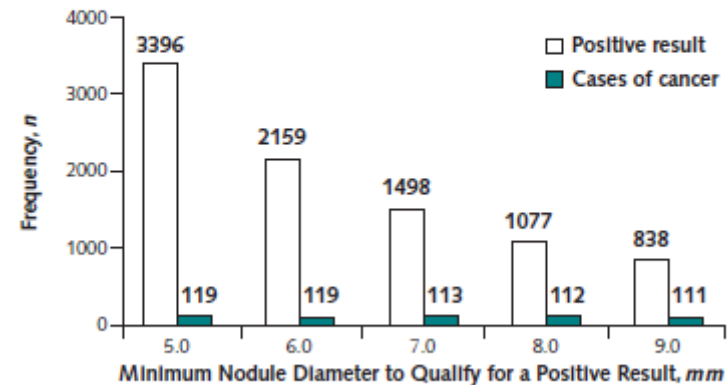
# Modification des algorithmes : augmentation du seuil de positivité d'un nodule sur le CT-Low Dose baseline.

**Table 2. Frequency of a Positive Result and Lung Cancer Diagnosed Within 12 Months of Baseline Enrollment, by Size of Largest NCN\***

Size of Largest NCN, mm	Frequency, n (%)	Cases of Cancer Diagnosed, n (%)
5.0 to <9.0	2558 (75.3)	8 (0.3)
9.0 to <15.0	553 (16.3)	26 (4.7)
≥15.0	285 (8.4)	85 (29.8)
Total	3396 (100.0)	119 (3.5)

NCN = noncalcified nodule.  
\* Solid or part-solid.

**Figure. Frequency of a positive result and cases of lung cancer diagnosed within 12 mo of baseline enrollment.**



Analyse post-hoc, 21 136 sujets en totalité dans la cohorte IELCAP 2006-2010 (mesure de la moyenne des deux diamètres).

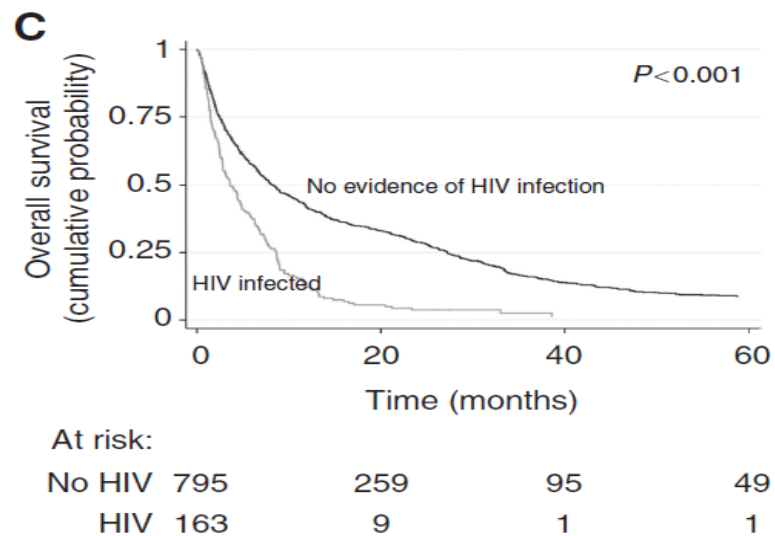
Pour 3 des 8 nodules, un retard de 8 mois maximum aurait été présent si le seuil des nodules positifs était > 7 mm. « Des études prospectives avec seuil à 7 ou 8 mm utiles »



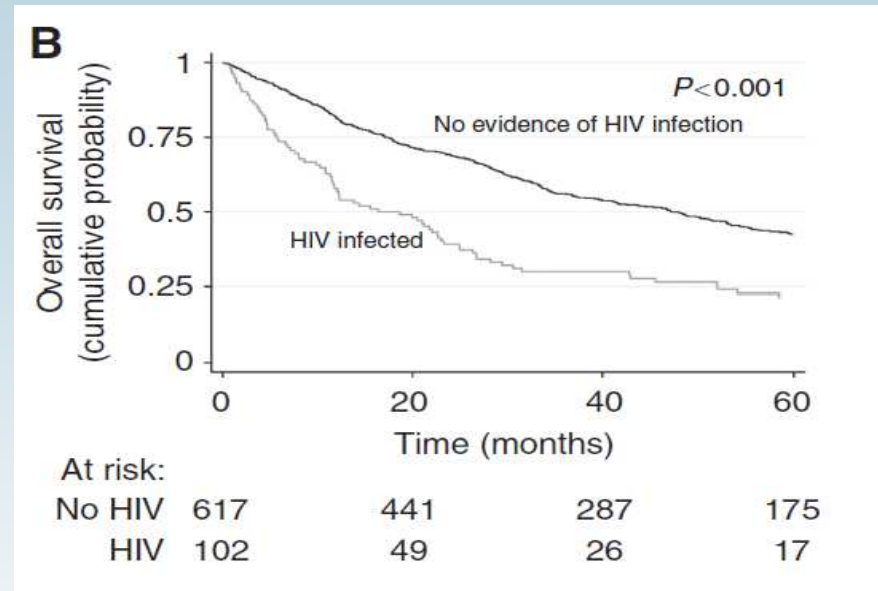
# Surmortalité spécifique liée au CBP chez les PVVIH?



Après contrôle de la « mortalité compétitive », (prises en charge non différentes entre PVVIH et population générale) (appariement sur âge, genre, année de diagnostic)



**CBPNPC stades IIIB-IV**



**CBPNPC stades I-III A**

# Surmortalité spécifique liée au cancer chez les PVVIH ?

Table 1. Association between HIV Infection and Cancer-specific Mortality

Cancer Type	Exposure Category	Total (N)	Crude Cancer-specific Mortality Rate (per 1,000 Person Years)	Cancer-specific Hazard Ratio
NHL	HIV-infected	2,884	57	1.25 (1.12-1.39) Referent
	HIV-uninfected	106,867	66	
Cervix	HIV-infected	216	58	1.36 (1.01-1.82) Referent
	HIV-uninfected	22,829	45	
Oral Cavity/Pharynx	HIV-infected	229	81	1.81 (1.30-2.53) Referent
	HIV-uninfected	42,345	45	
Colorectum	HIV-infected	334	91	1.41 (1.13-1.76) Referent
	HIV-uninfected	198,496	74	
Anus	HIV-infected	578	40	1.13 (0.87-1.48) Referent
	HIV-uninfected	5,540	50	
Liver	HIV-infected	282	627	1.23 (1.03-1.46) Referent
	HIV-uninfected	23,943	479	
Lung	HIV-infected	907	574	1.24 (1.14-1.36) Referent
	HIV-uninfected	240,163	435	
Breast	HIV-infected	270	82	3.75 (2.91-4.84) Referent
	HIV-uninfected	292,518	22	
Prostate	HIV-infected	417	14	2.50 (1.59-3.92) Referent
	HIV-uninfected	295,057	11	
Kidney/Renal Pelvis	HIV-infected	137	48	1.03 (0.65-1.64) Referent
	HIV-uninfected	59,060	57	
HD	HIV-infected	470	17	0.88 (0.59-1.31) Referent
	HIV-uninfected	12,936	19	

5 registres USA reliés à des registres de PVVIH. Ajusté sur l'âge, genre, année du diagnostique de cancer, et stade  
Mortalité non liée au cancer non pris en compte.

# D'autres études, stade par stade, pronostic des KBNPC identique à la population générale

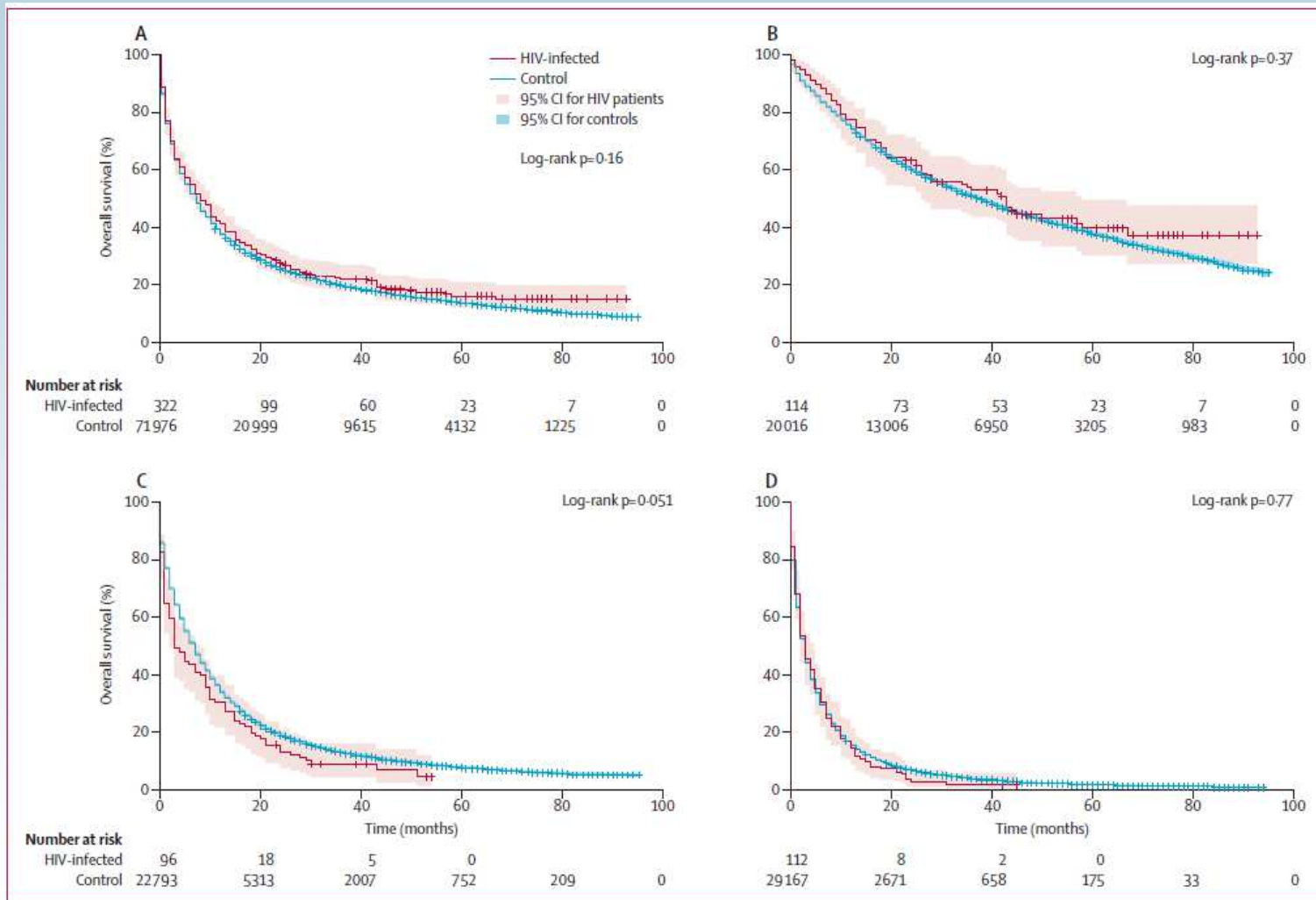


Figure 1: Kaplan-Meier comparative survival of HIV-infected and uninfected control NSCLC patients: (A) all stages; (B) stage I/II; (C) stage IIIA/IIIB; and (D) stage IV

➤ ≥65 ans !! 2 registres

➤ Mais Brock et al. JAIDS 2006 résultats identiques

Rengan et al. lancet oncology 2012