

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

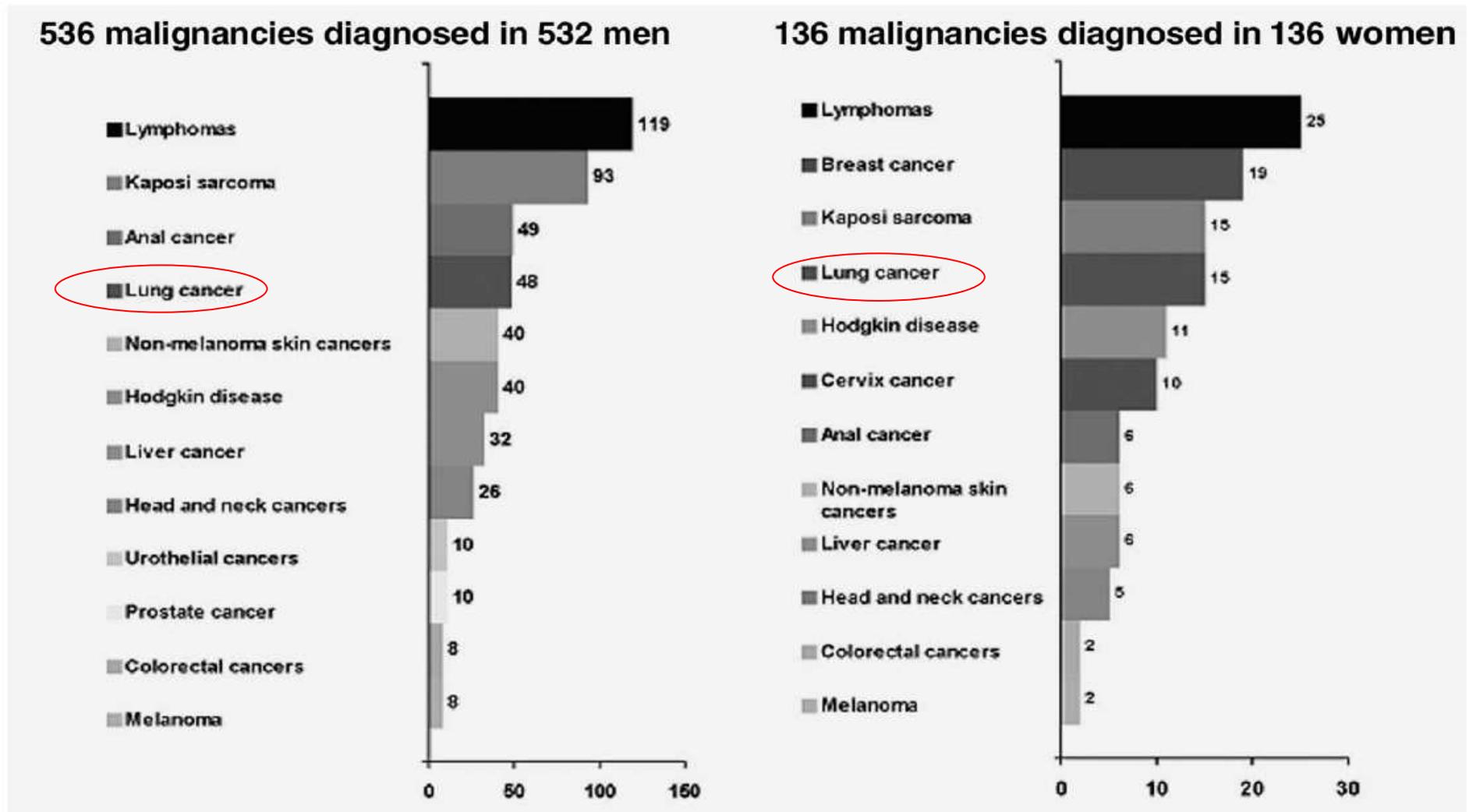
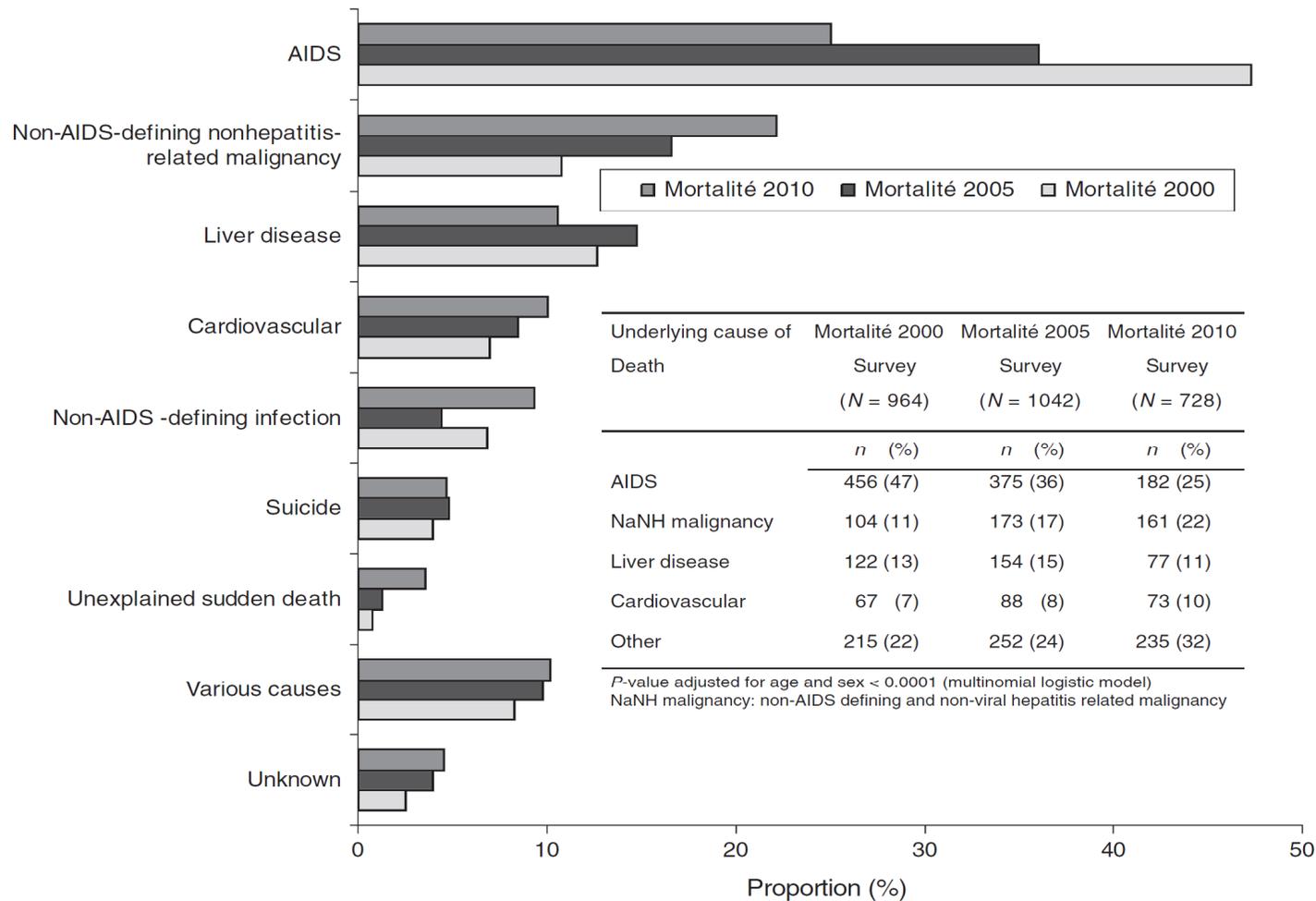
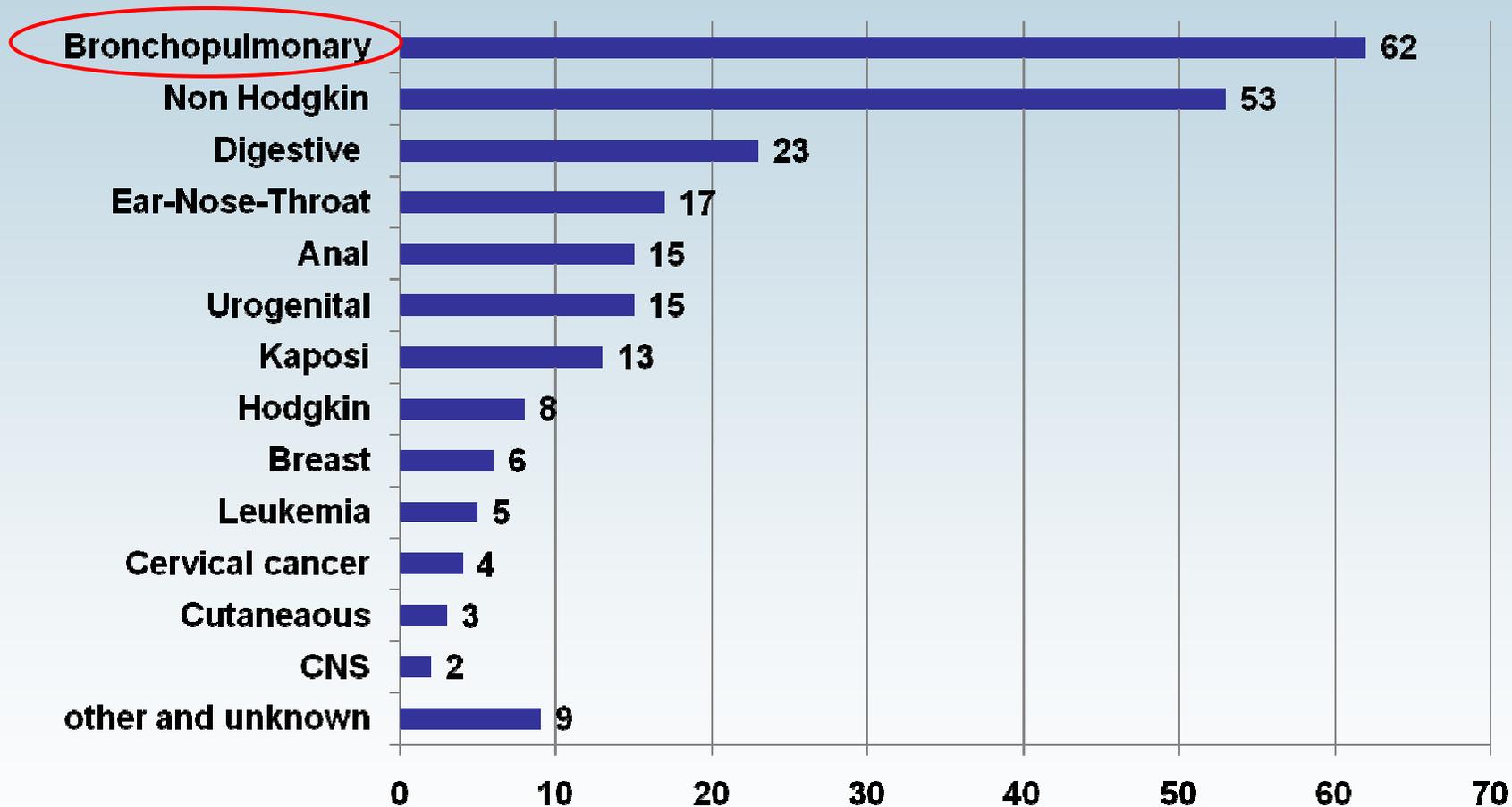


Figure 1. Distribution of malignancies in the ONCOVIH 2006 study population according to gender.

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

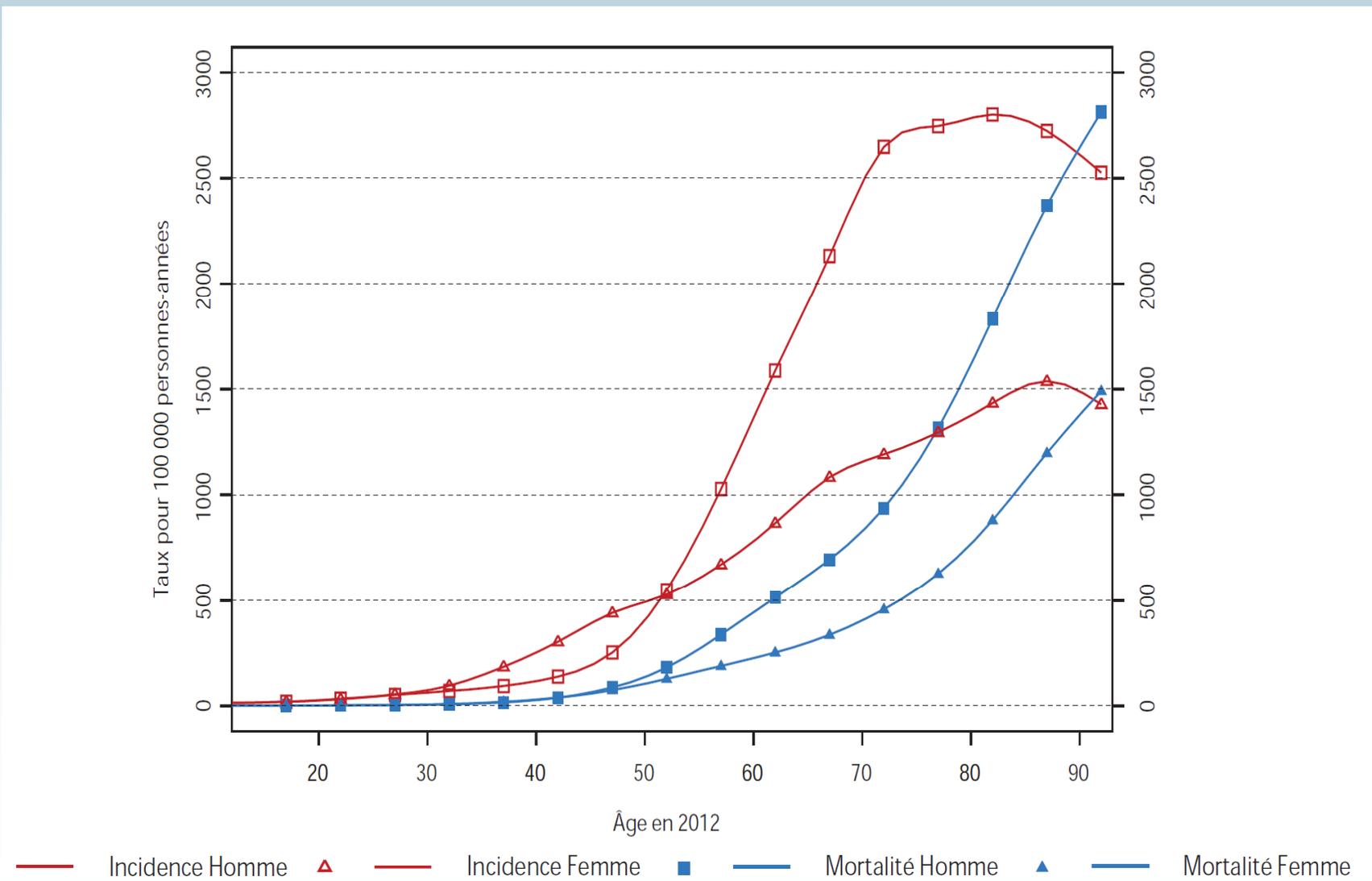


Cancer broncho-pulmonaire : 1ere cause de décès par cancer chez les PVVIH



“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

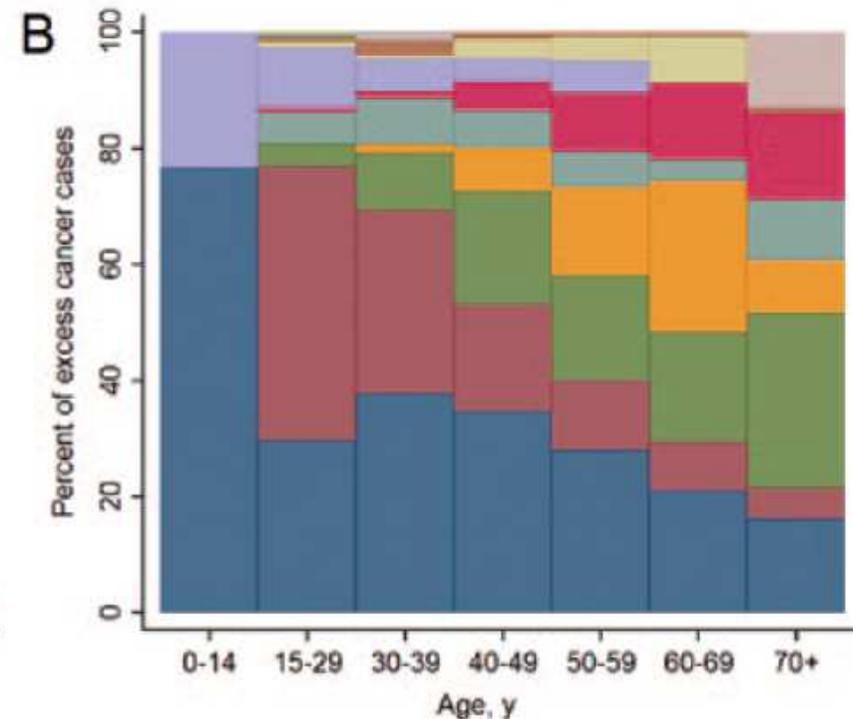
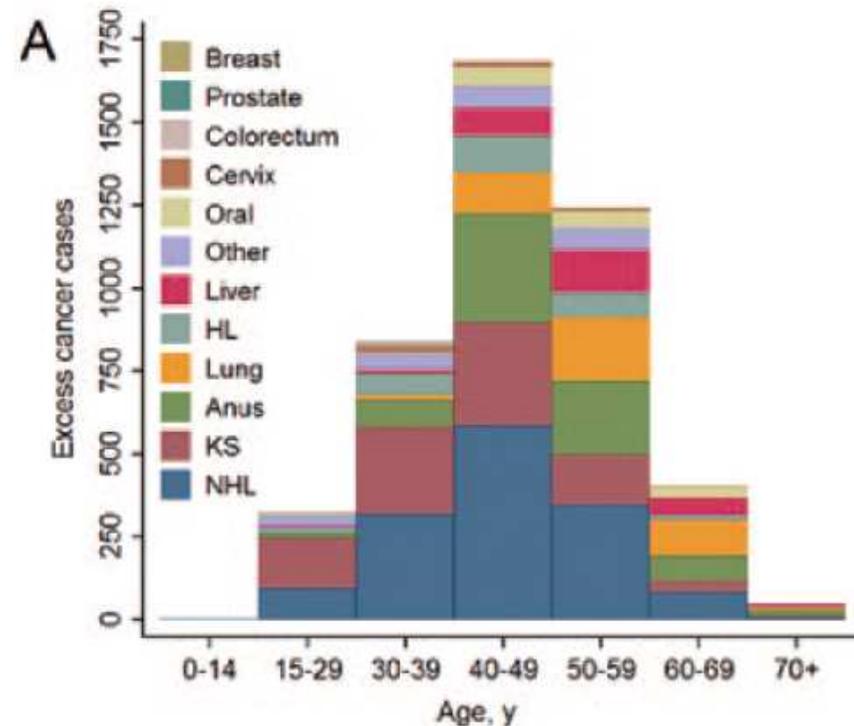
Over risk of cancers in the HIV-population including lung cancers

| Etude | Engels ¹ | Dal Maso ² | Grulich ³ | Van Leeuwe ⁵ | Robbins ⁶ | Hleyhel ^{7,8} |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 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 |
| 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) |
| 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) |
| 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) | - |
| 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) |
| 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) |
| Hépato-carcinome | 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) |
| Myélome | 2.2 (1,1-3,9) | 3,9 (1-10) | 2.7 (2,1-3,4) | - | - | - |
| 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) |
| 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) | - |
| 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) | - |
| 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) | - |

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

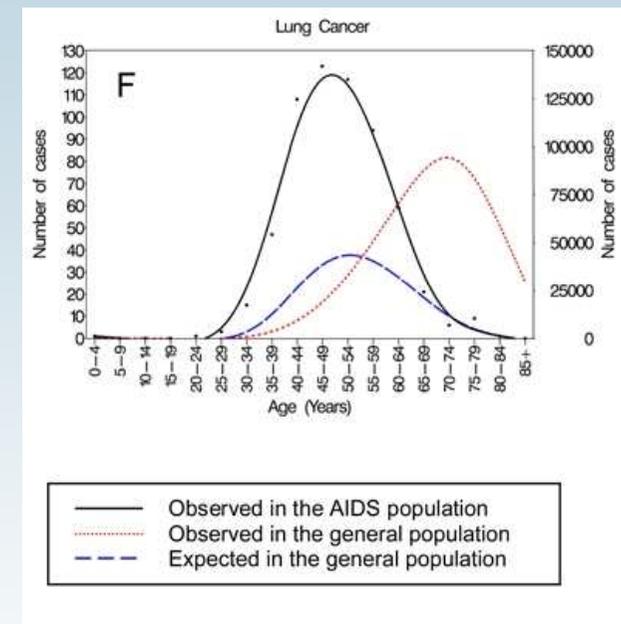
Excès de KBP (en 2010) chez les PVVIH versus non VIH : toutes les classes d'âge ?



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 ^{***} |
| | Median | N | Median | 25 th , 75 th percentile | Median | 25 th , 75 th 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 CARTON¹

| | 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 |

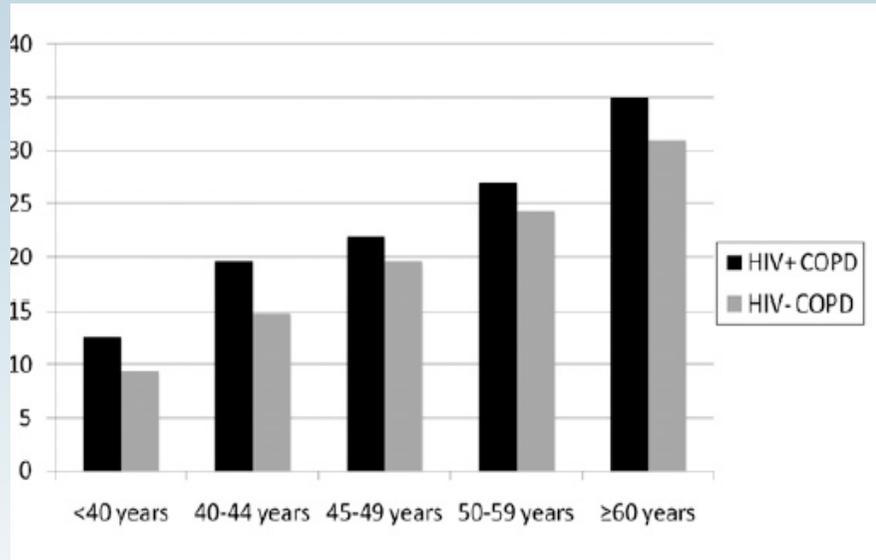
Sources : 60 millions de consommateurs, Mildt, 2006

- **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^{1,2,3}, Maurice Hayot⁴, Sabrina Eymard-Duvernay², Mylène Quesnoy², François Raffi⁵, Laurence Thirard⁶, Fabrice Bonnet⁷, Pierre Tattevin⁸, Sophie Abgrall⁹, Xavier Quantin¹⁰, Hervé Léna¹¹, Sébastien Bommart¹², Jacques Reynes^{1,2}, Vincent Le Moing^{1,2} and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team¹³

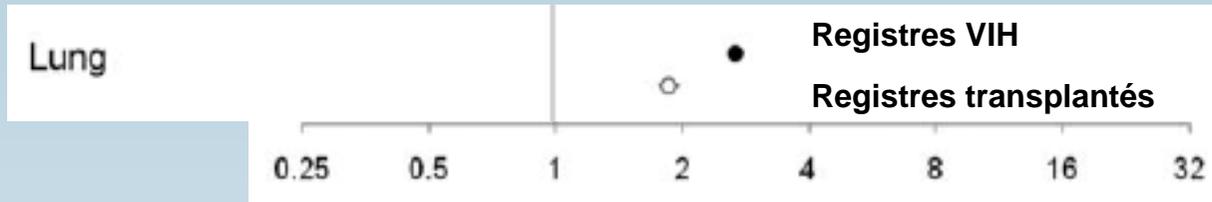
Dépistage/diagnostic précoce de la BPCO dans une cohorte multicentrique française de 338 PVVIH ≥ 40 ans, ≥ 20 paquets-années de tabac et nadir CD4 < 350 cellules/μl.

| | | |
|--|-----------|---------|
| 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

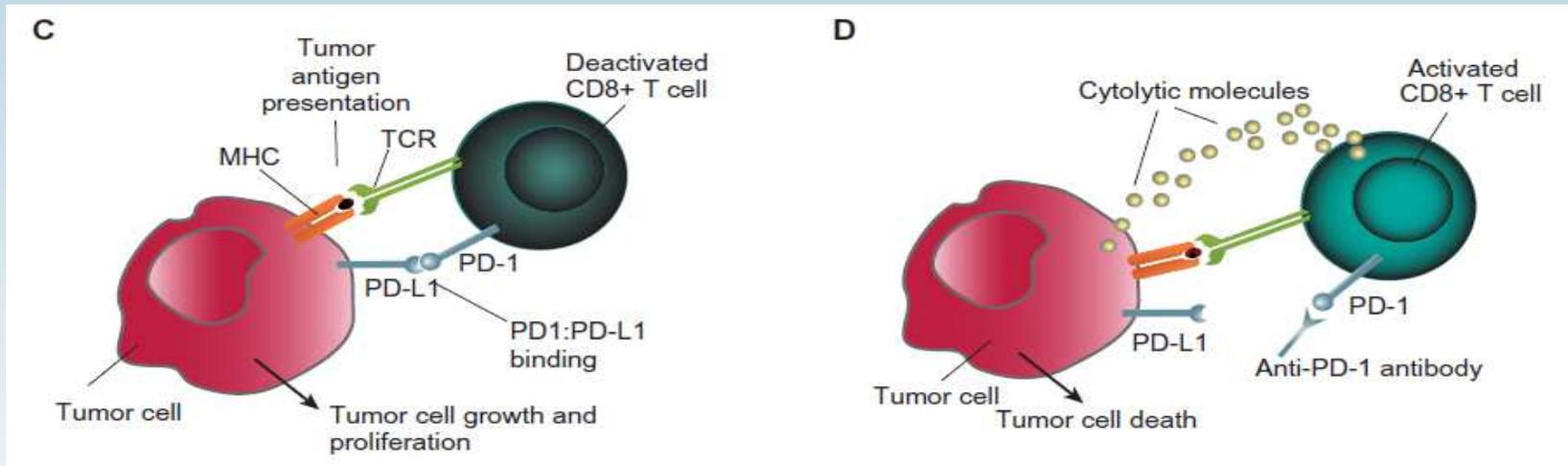
| | Lung cancer (n=207) | |
|-------------------------------|---------------------|---------|
| | RR (95% CI) | p value |
| CD4 count (cells per μ L) | | |
| ≥ 500 | 1.0 | <0.0001 |
| 350-499 | 2.2 (1.3-3.6) | .. |
| 200-349 | 3.4 (2.1-5.5) | .. |
| 100-199 | 4.8 (2.8-8.0) | .. |
| 50-99 | 4.9 (2.3-10.2)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

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

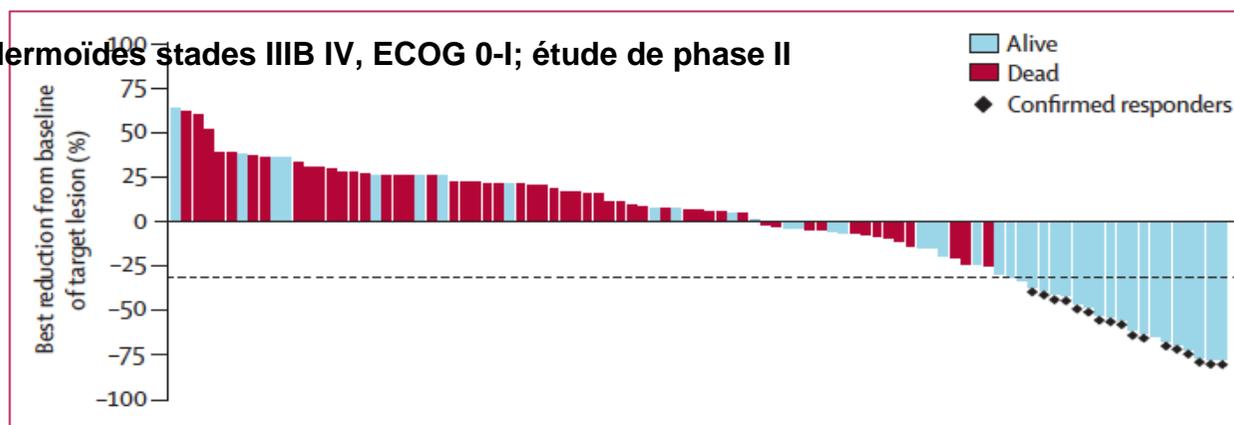
Guiguet. Lancet Oncology, 2009 (FHDH)

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

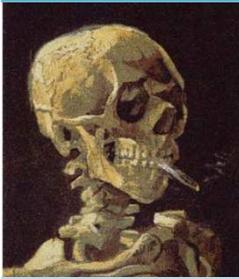


Et l'âge bien sûr est un FDR de KBP

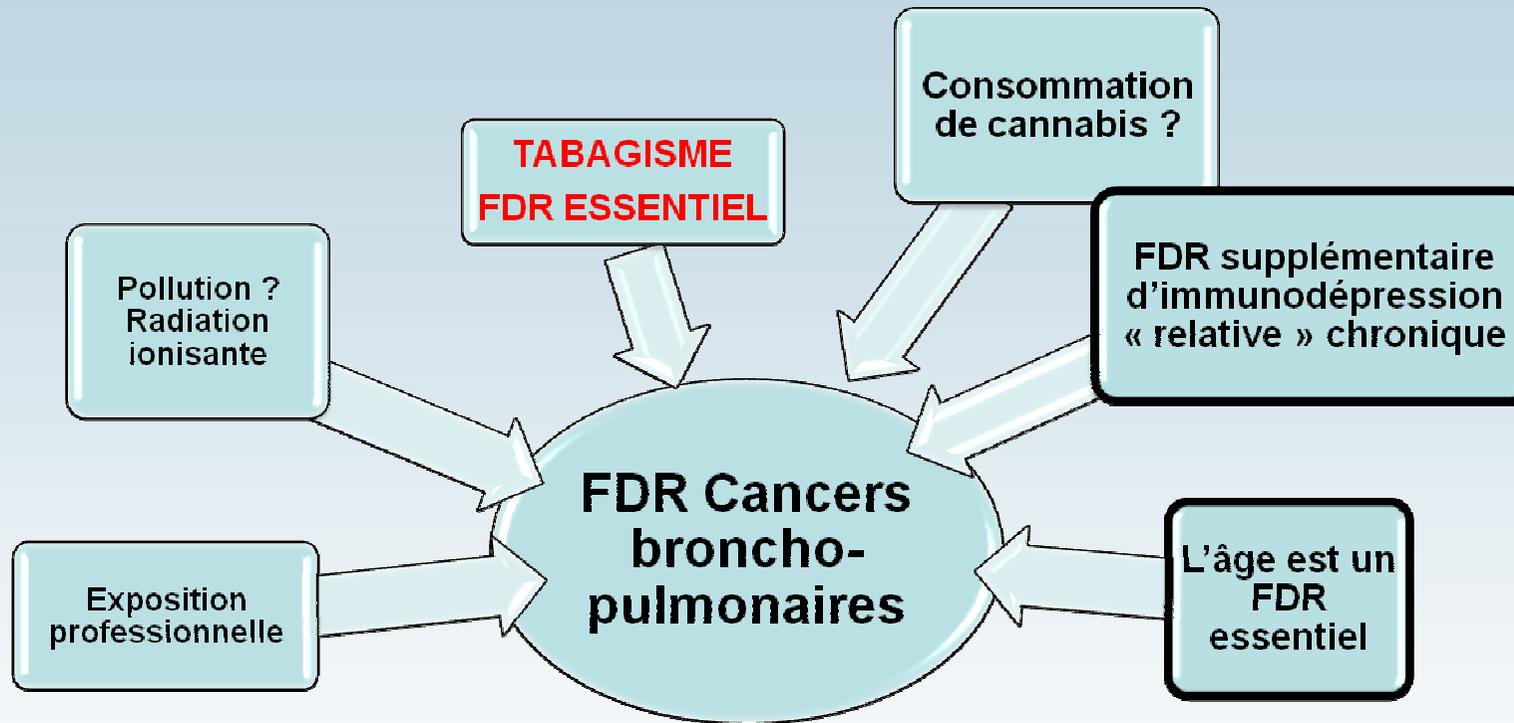
| | Lung cancer (n=207) | |
|-------------|---------------------|---------|
| Age (years) | RR (95% CI) | p value |
| <30 | 1.0 | <0.0001 |
| 30-39 | 2.1 (0.5-8.7) | .. |
| 40-49 | 7.0 (1.7-28.2) | .. |
| 50-59 | 14.1 (3.4-57.7) | .. |
| ≥60 | 28.4(6.9-118.0) | .. |

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

Guiguet. Lancet Oncology, 2009 (FHDH)

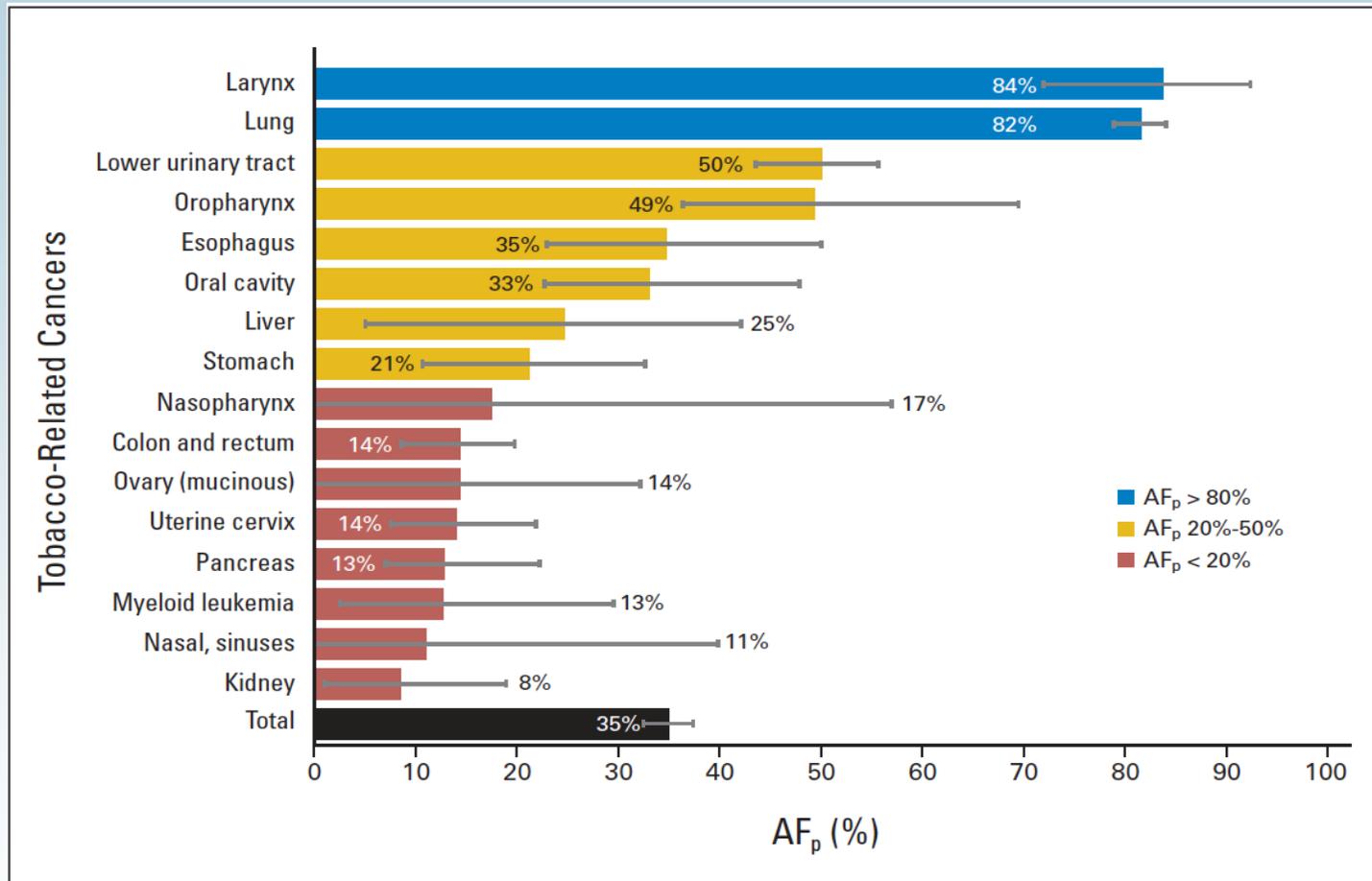


Le tabagisme est le FDR essentiel



- 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

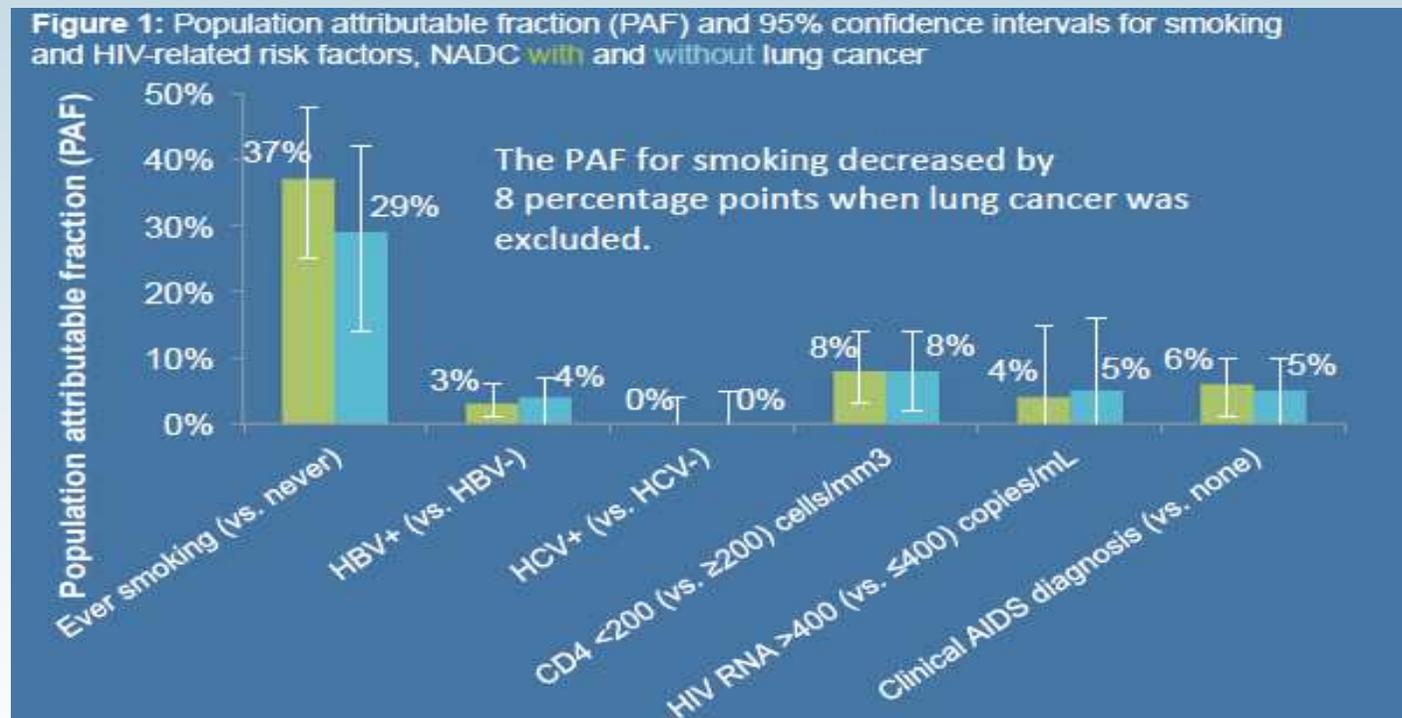


Fraction de risque attribuable : proportion de cas dus à l'exposition (tabac)

*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

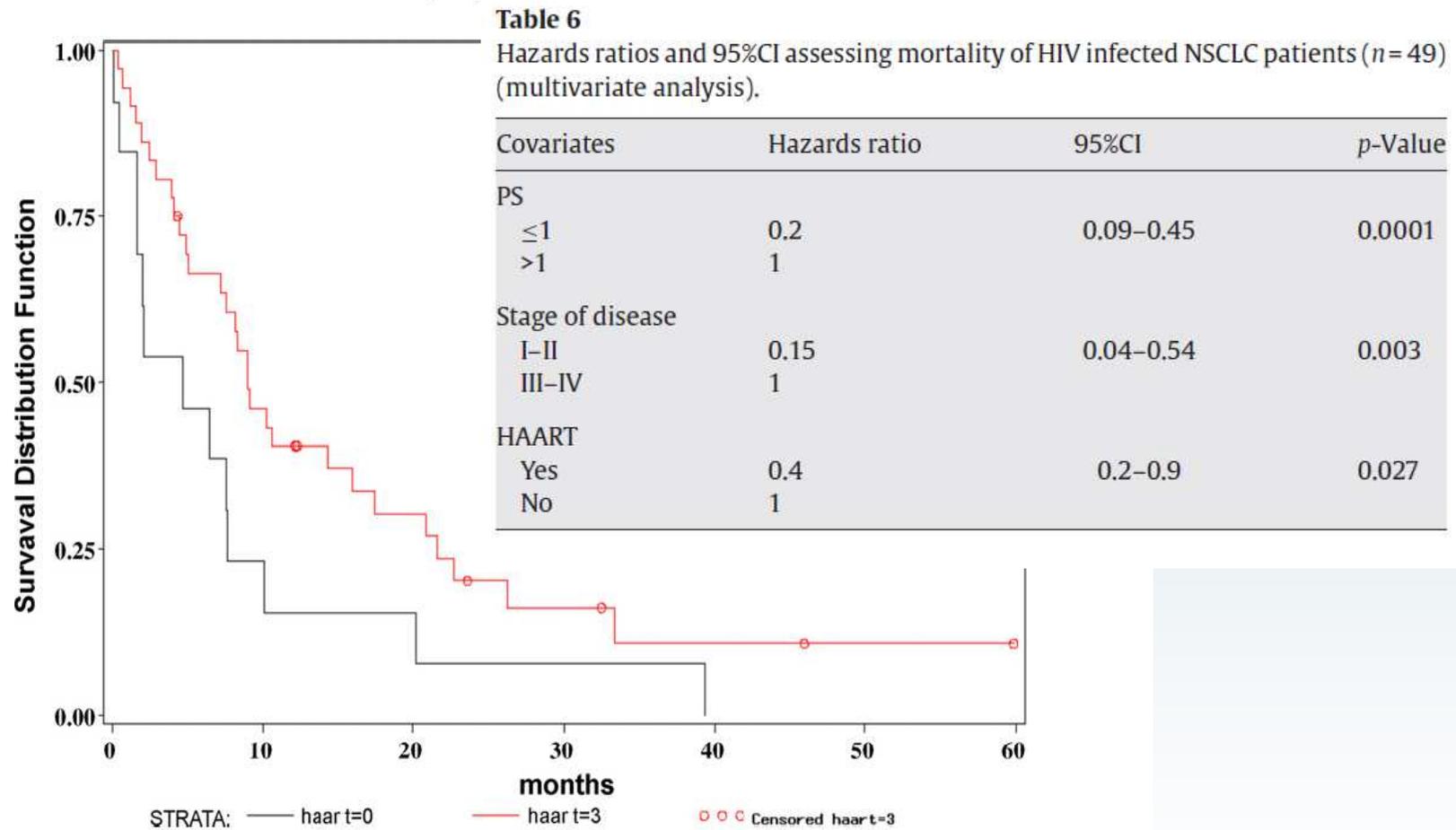


Fig. 2. Kaplan-Meier probability curve of time to death according to HAART exposure among NSCLC HIV infected patients.

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 ≥ 200 cells/ μ l | 0.29 | 0.10–0.89 | 0.027 |
| Nadir CD4 ≥ 200 cells/ μ 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 associé à un événement indésirable hématologique de grade IV en analyse multivariée

IFCT-1001 CHIVA

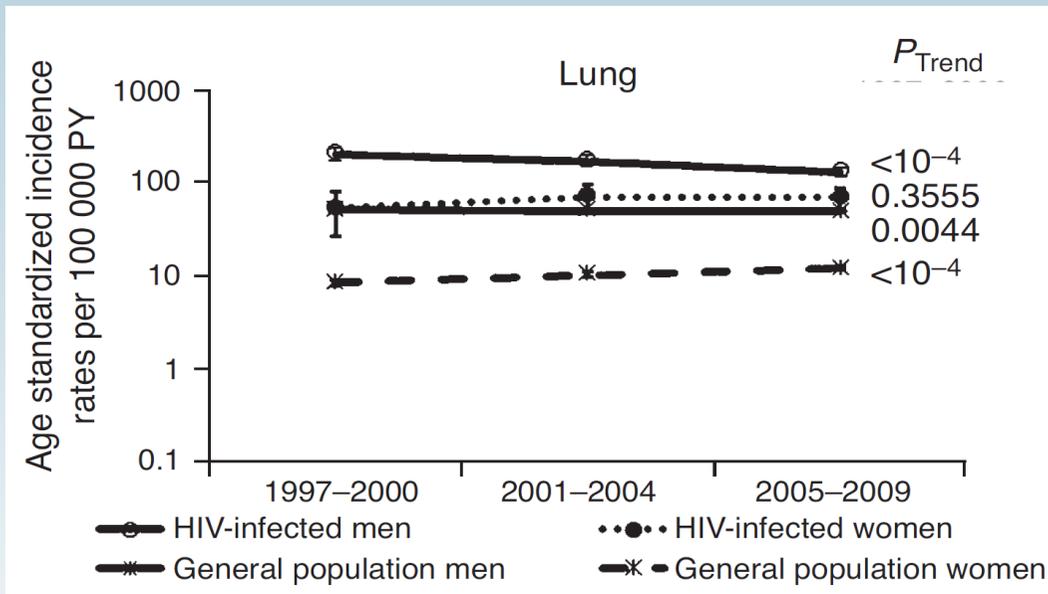
Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine-pemetrexed chez des patients vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH+) et atteints de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) non-épidermoïde majoritaire de stade III (non irradiable ou non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

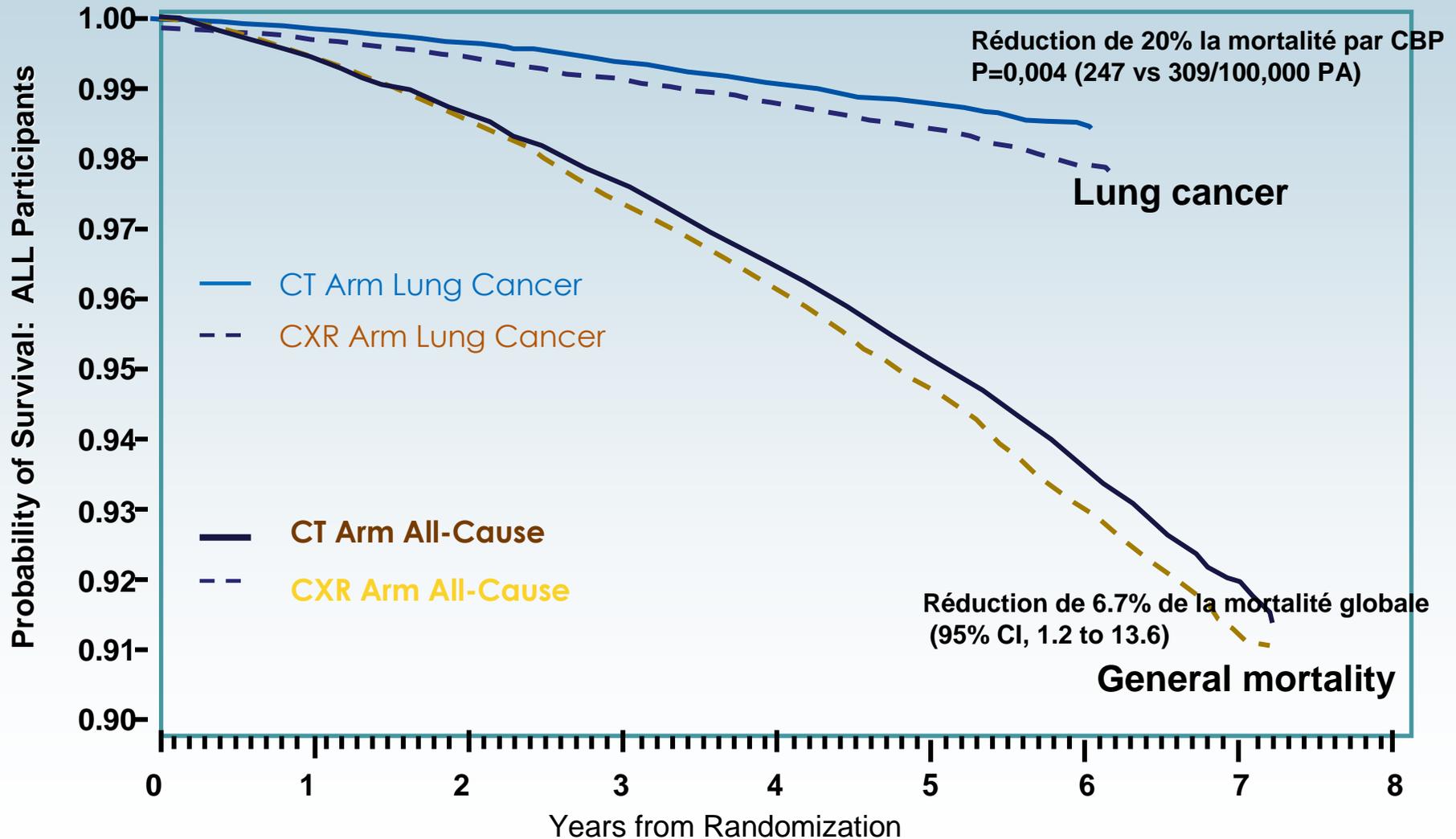
Aout 2002-Aout 2004 ; suivi jusqu'en décembre 2009 (médiane 6,5 ans)

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^e CT-Low Dose en fonction d'un score clinico-radiologique

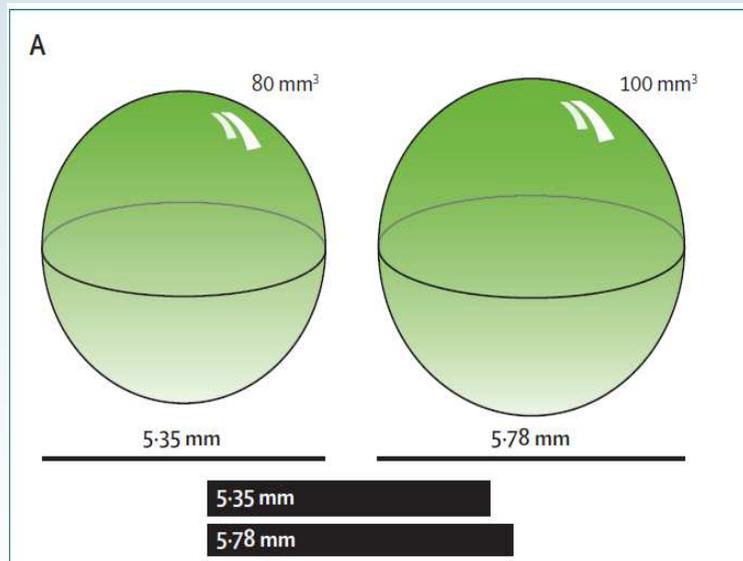
| | Model 1b: Parsimonious Model, with Spiculation | | | Model 2b: Full Model, with Spiculation | | |
|---|---|---------|---------------------|---|---------|---------------------|
| | Odds Ratio (95% CI) | P Value | Beta Coefficient | Odds Ratio (95% CI) | P Value | Beta Coefficient |
| Age, per yr | | | | 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

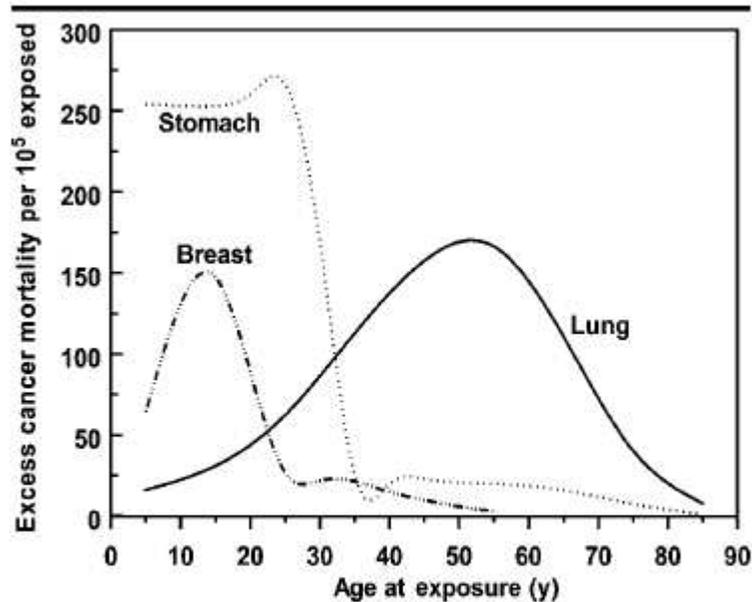


Figure 2. Graph shows estimated excess cancer mortality by age at exposure in a stationary population that has U.S. mortality rates and that is exposed to a radiation dose of 50 mSv (16). Estimates are shown for respiratory cancers, digestive cancers, and female breast cancers. Note the different age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

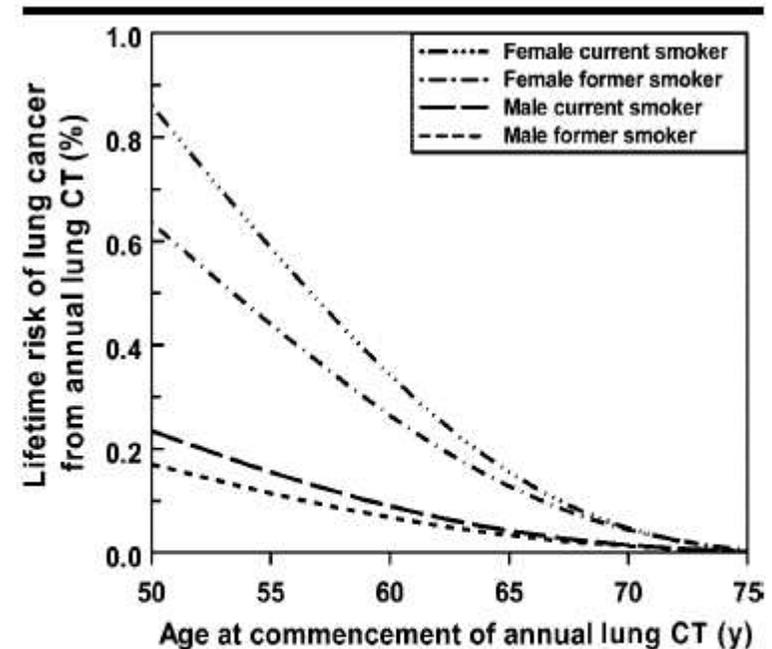


Figure 4. Graph shows estimated risks, R_{CT} , of lung cancer associated with the radiation from annual low-dose CT lung screening, as a function of the age at which annual CT screening commences. Annual examinations are assumed to commence at the specified age and continue until age 75. The risks decrease 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 Makinson¹, Sabrina Eymard-Duvernay², François Raffi³, Fabrice Bonnet⁴, Laurence Thirard⁵, Pierre Tattevin⁶, Sophie Abgrall⁷, Jacques Reynes¹, Vincent Le Moing¹ and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team

¹Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Montpellier 1, UMI233-IRD/U1175-INSERM, Montpellier, ²UMI233-IRD/U1175-INSERM, University Montpellier 1, Montpellier, ³Infectious and Tropical Diseases Department, Nantes University Hospital, Nantes, ⁴Internal Medicine and Infectious Diseases Department, University Hospital Bordeaux, INSERM U897, Bordeaux, ⁵Pneumology department, Tourcoing University Hospital, Tourcoing, ⁶Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pontchaillou University Hospital, Rennes, ⁷Infectious 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 procedures¹**
- **Subjects included if**
 - aged ≥ 40 years
 - Ever smokers in the last 3 years
 - ≥ 20 pack-years
 - CD4 T-lymphocyte nadir < 350 cells/ μ l and a CD4 T-lymphocyte > 100 cells/ μ 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/ μ l, IQR (408-765)
 - Last viral load < 50 copies/ml: 396 (90%)
- **94 subjects (21%) had a significant image: (non) solid nodule ≥ 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 population¹⁻³
- 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

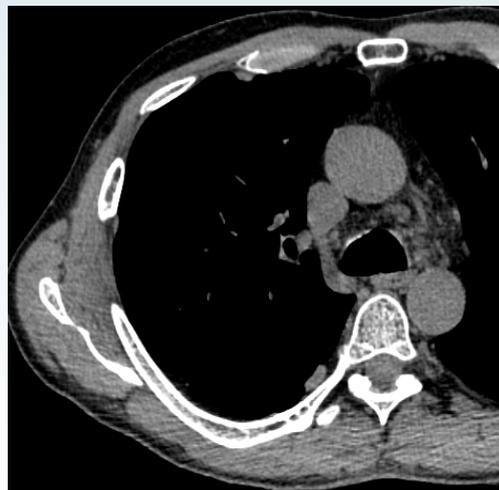
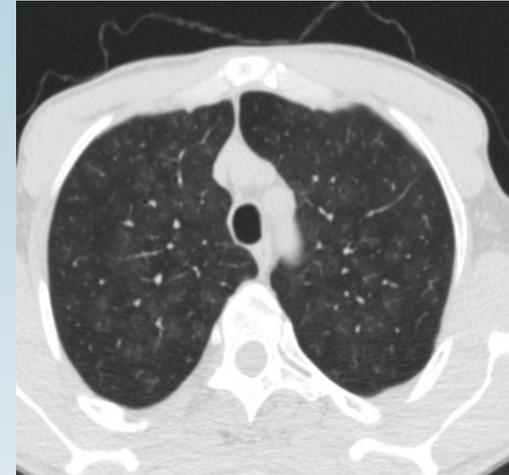
1: Henscke nejm 2006 2; (2) Van Klaveren N Engl J Med 2009; (3) Infante Lung Cancer 2008.

Etudes randomisées (nodules baseline)

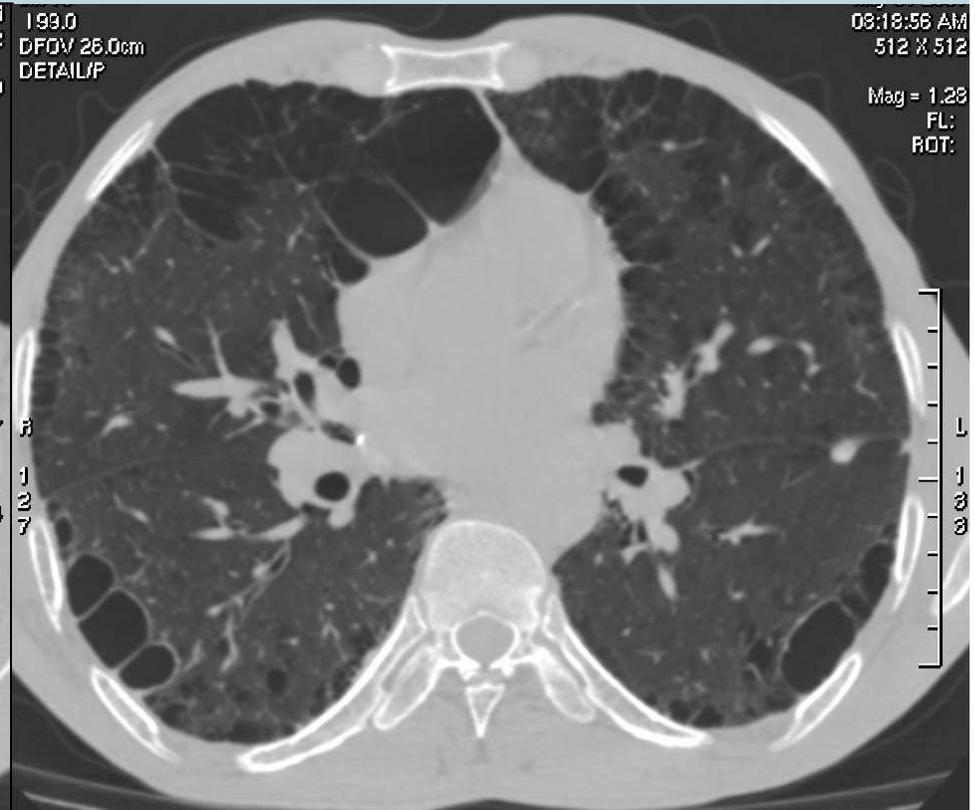
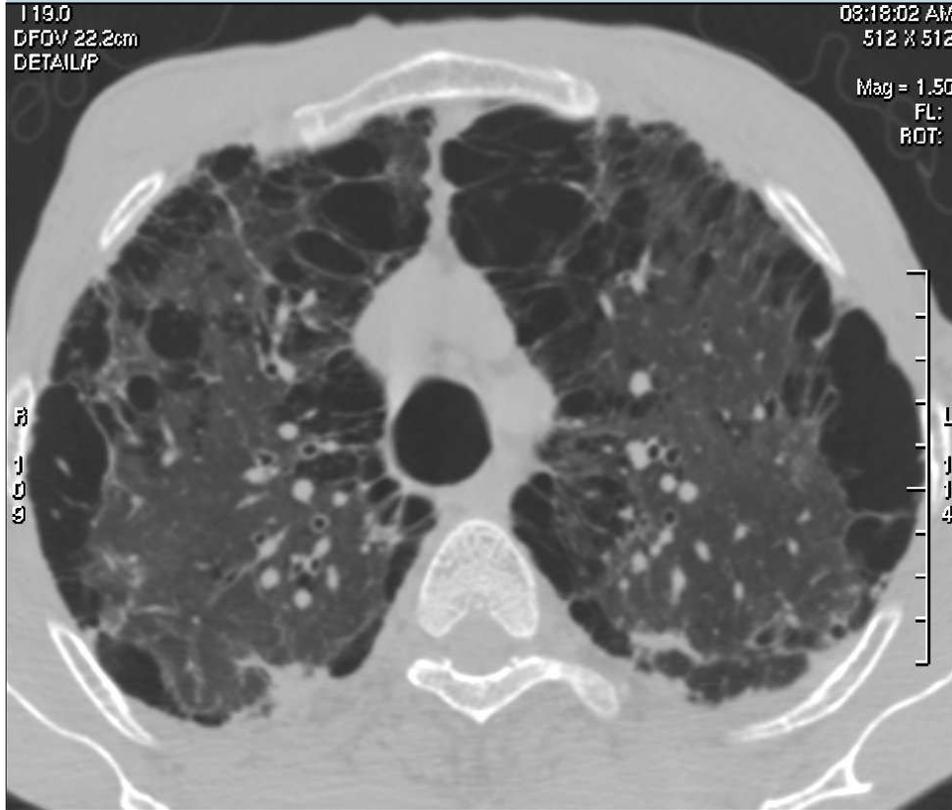
| | Nelson (1) | Danish (2) | Italung (3) | Depiscan (4) | Dante (5) |
|--------------------------------------|------------------|---------------|----------------|--------------|----------------|
| Age | 50-75 | 50-70 | 55-69 | 50-75 | 60-74 |
| Tabagisme(PA) | >15 à 18 | ≥20 | ≥20 | ≥15 | ≥20 |
| Sevrage 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)

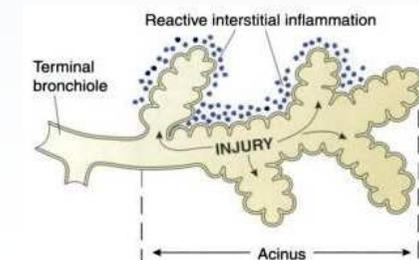


BPCO/emphysème



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

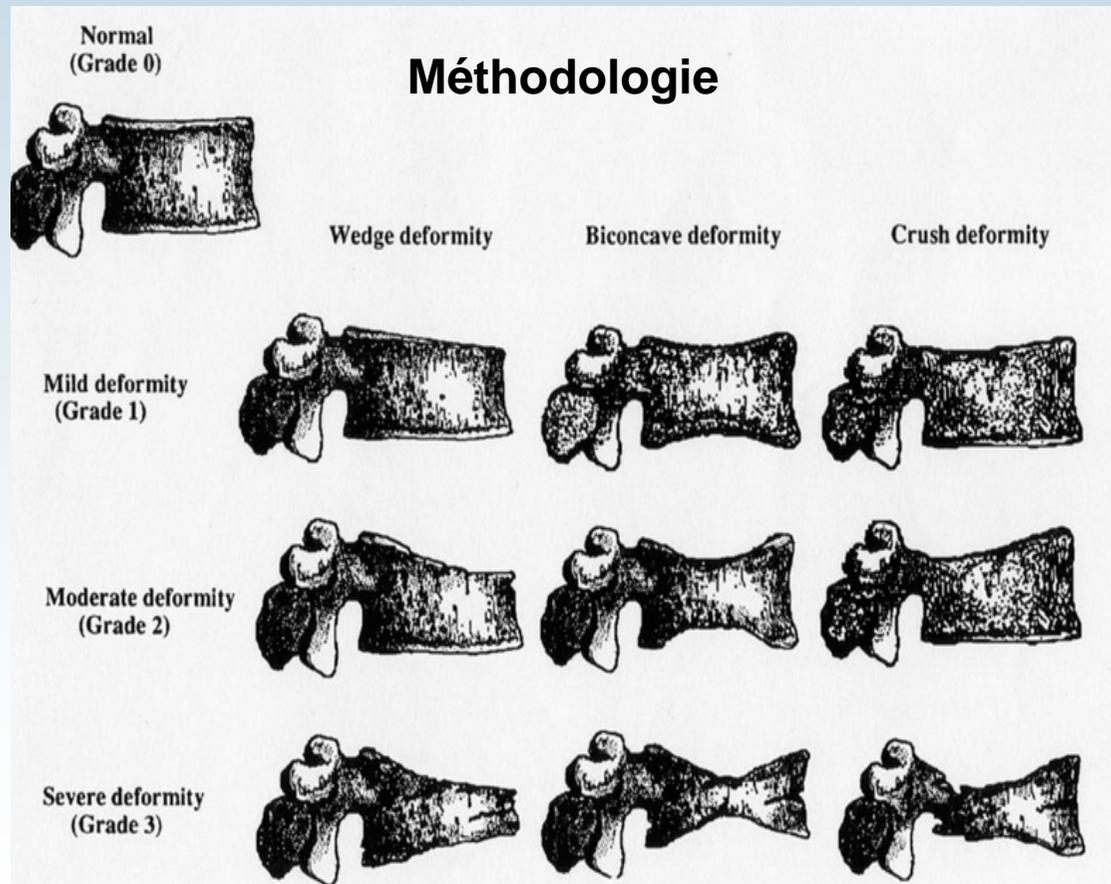
| Caractéristiques | Phénotype « normal » | Bronchiolite seule | Bronchiolite + emphysème | Emphysème seul | Nombre total |
|------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|----------------|--------------|
| Lecteur 1 | 56 (14%) | 45 (11,5%) | 119 (30%) | 173 (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^{1*}, Alain MAKINSON^{2,3,4*}, Amandine COURNIL³, Sabrina EYMARD-DUVERNAY³, Pierre LENTZ⁵, Anne-Sophie DELEMAZURE⁶, Olivier CORNELOUP⁷, Sylvie FABRE⁴, Mylène QUESNOY³, Sylvain POIRE⁸, Pierre-Yves Brillet⁹, Catherine CYTEVAL¹, Jacques REYNES^{2,3}, Vincent LE MOING^{2,3} and the ANRS HIV CHEST Study Team. *these authors contributed equally to the study



Grade 1 : ↓ hauteur 20-25%, ↓ surface 10-20%

Grade 2 : ↓ hauteur 25-40%, ↓ surface 20-40%

Grade 3 : ↓ hauteur 40%, ↓ surface 40%

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)**

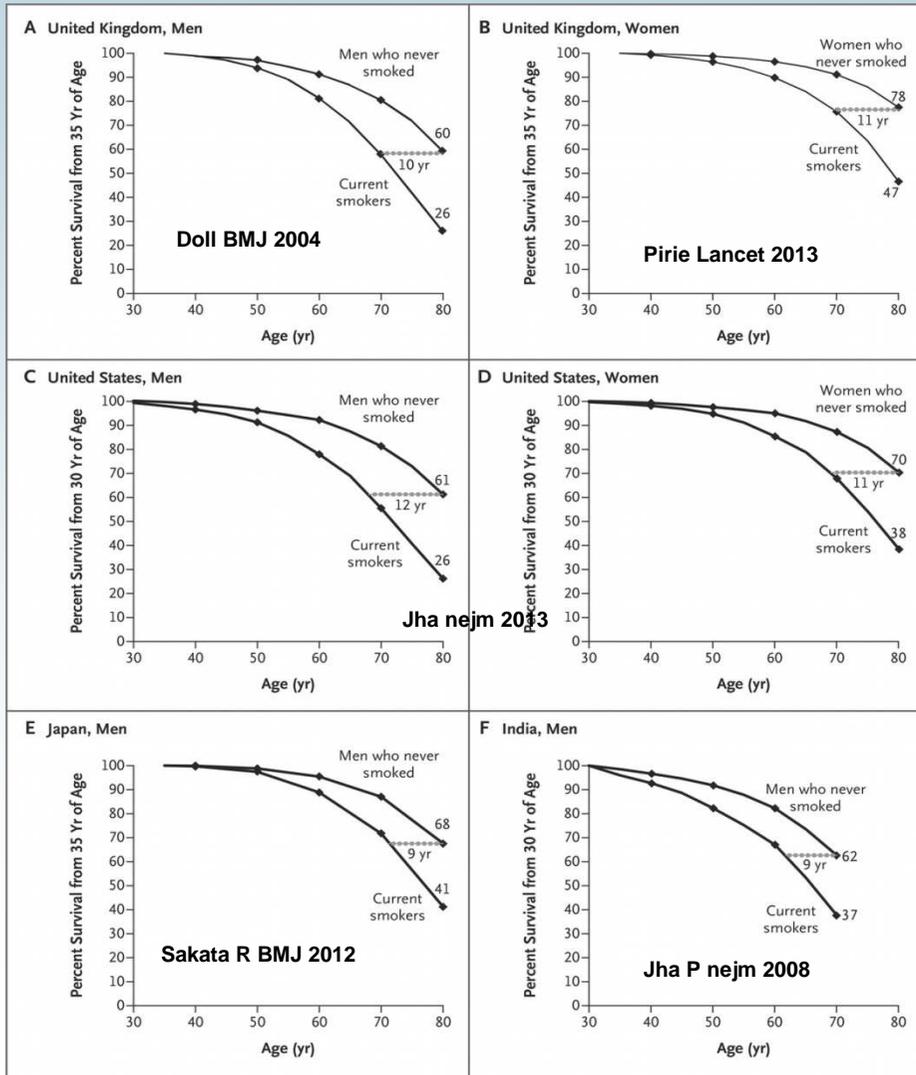
| Caractérisitiques | | Multivariate analysis | |
|-------------------------------|-------------|-----------------------|------|
| Variable | | OR [CI95%] | P |
| Age 40-44 years | | Reference | 0.29 |
| | 45-49 years | 3.8 [0.8; 17.5] | 0.09 |
| | 50-54 years | 4.4 [0.9; 20.2] | 0.06 |
| | ≥55 years | 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/m², alcool, durée ARV, co-infection VHC
Usage de drogue iv, TDF, nadir CD4, CD4, SIDA**

Et le dépistage en pratique, pour vous ?

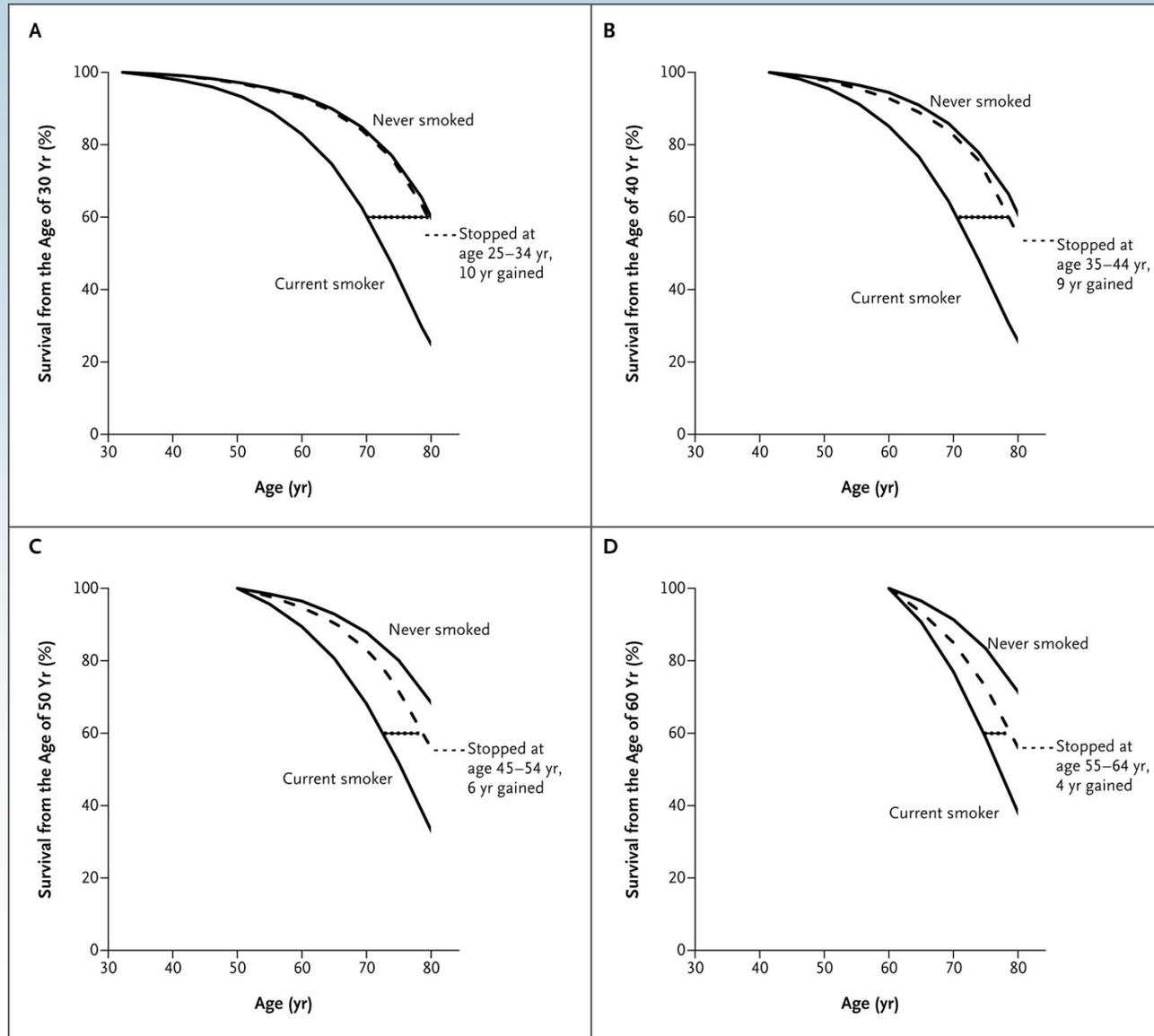
- Attendre les recommandations de l'HAS (saisie le 5 juin 2014)
 - Modalités de mise en œuvre ?
 - Besoin en études pilotes ?
 - Dans le cadre d'études pilotes et de recherches cliniques ?
 - Faisabilité dans le cadre d'une étude pilote en Rhône-Alpes
- Avis de l'IFCT
 - Logique de **proposer** en France 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

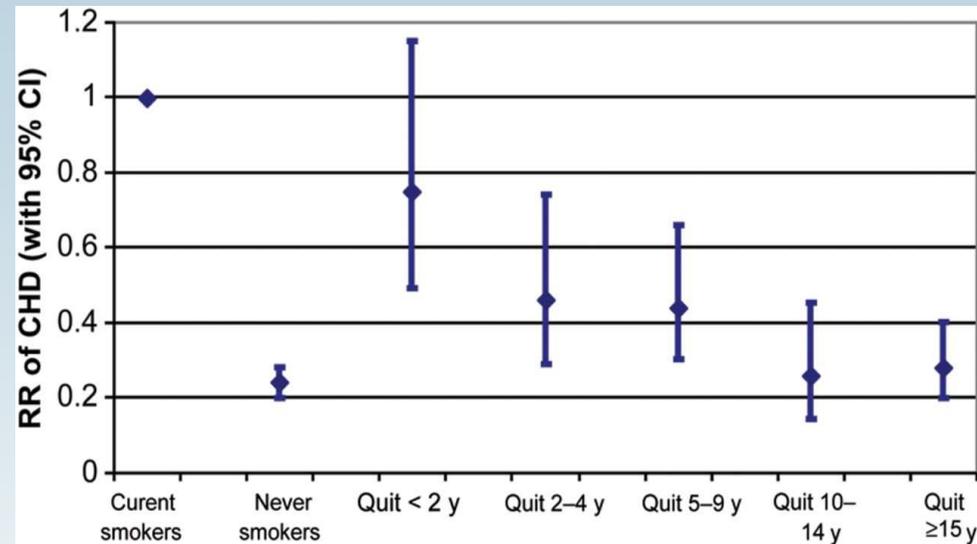
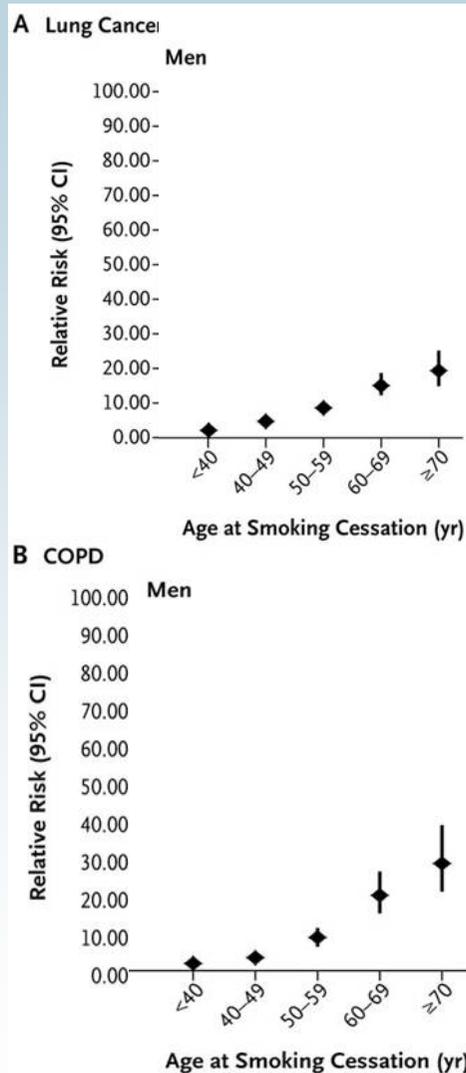


Probabilité de survie à partir de 30-35 ans des fumeurs versus jamais fumeurs (population générale)

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)

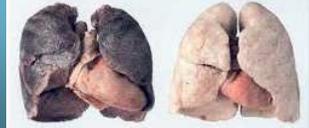
L'impact du dépistage du KBP est minime par rapport à la mortalité secondaire aux pathologies liées au tabagisme

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

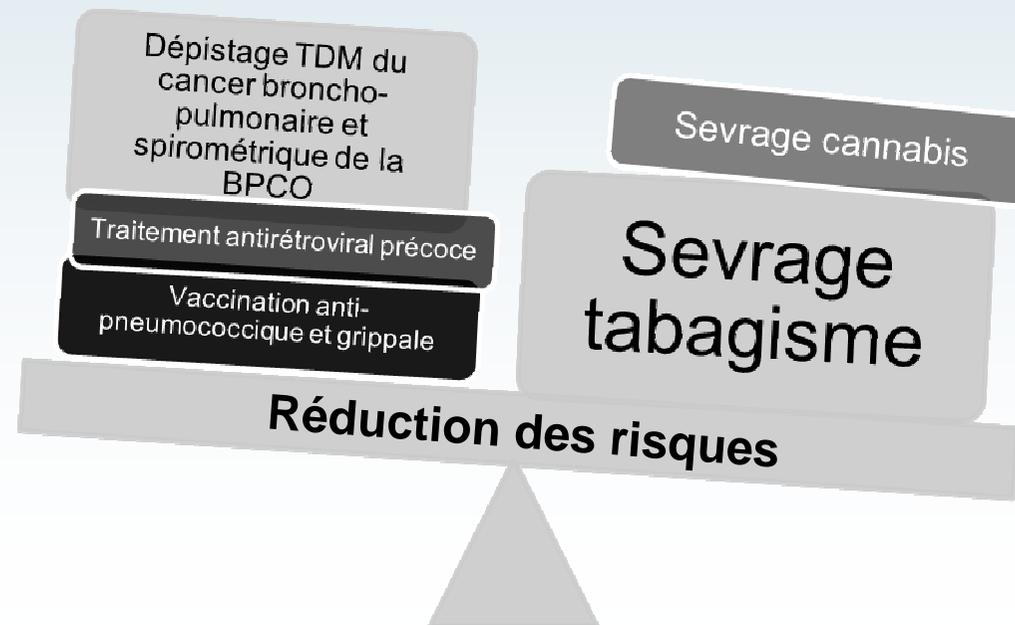
| Cause of Death | Low-Dose CT Group | Radiography Group | Total |
|---|--------------------------------------|-------------------|-----------------|
| | <i>number/total number (percent)</i> | | |
| Neoplasm of bronchus and lung† | 427/1865 (22.9) | 503/1991 (25.3) | 930/3856 (24.1) |
| Other neoplasm | 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 ?

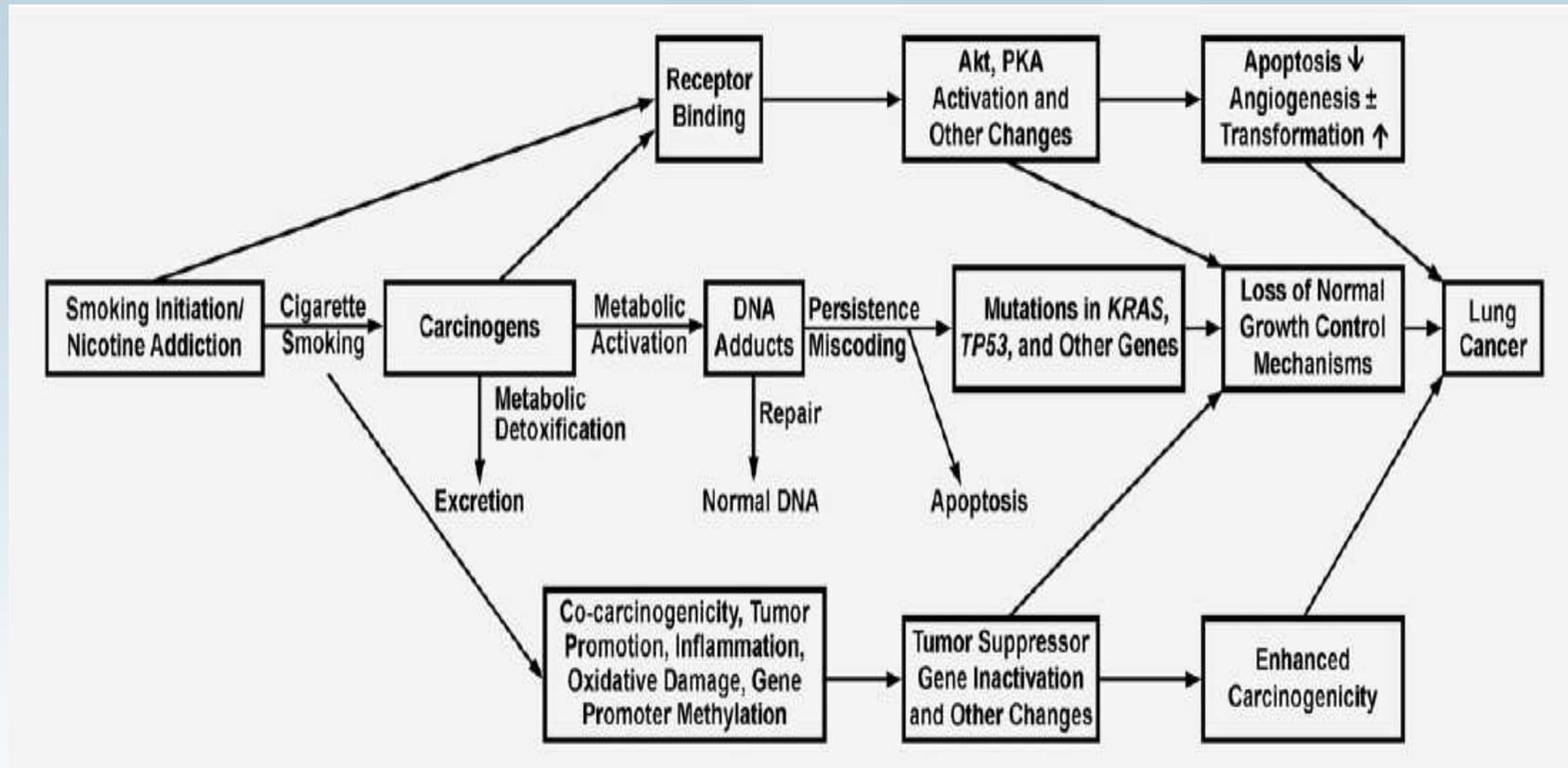
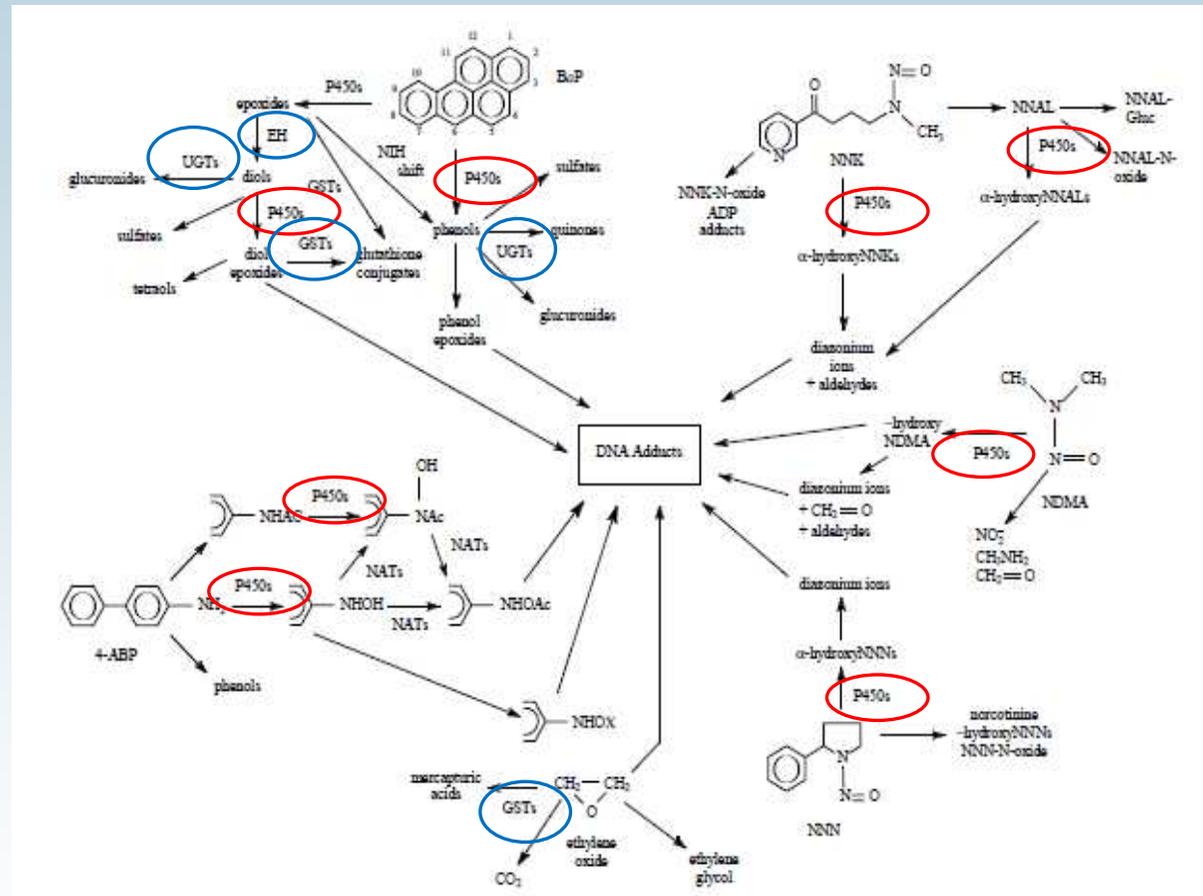


Figure 1. Mechanistic framework for understanding how cigarette smoking causes lung cancer. All events can occur chronically since a smoker typically uses multiple cigarettes per day for many years.

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 |
| CD4 Analyses | | |
| 24-Month Moving Average | | |
| <200 cells/mm ³ | 1.7 | 1.2-2.4 |
| 200-500 cells/mm ³ | 1.3 | 1.1-1.7 |
| >500 cells/mm ³ | Ref | Ref |
| CD4/CD8 Ratio Analyses | | |
| 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/mm³ 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 ⁵ | 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, % |
|--|--|--------|
| HIV among never smokers | | |
| (never smoking HIV patients vs never smoking controls) | 5.1 (4.4–5.8) | 0.3 |
| Smoking among controls | | |
| (smoking controls vs never smoking controls) | 3.6 (3.1–4.0) | 34.4 |
| Smoking among HIV patients | | |
| (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



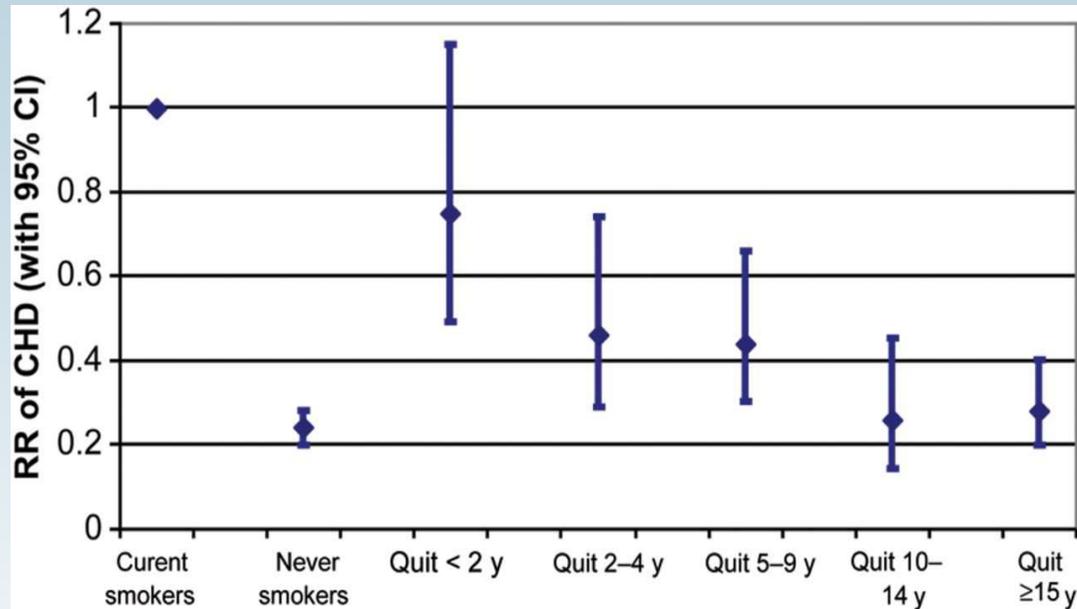
Table 3. Number of Life-Years Lost and Population-Attributable Risk of Death Associated With Smoking and With HIV Among Individuals in the Danish HIV Cohort and the Copenhagen General Population Study (Controls)

| Factor | Lost Life-Years (Age 35–80 y) Years (95% CI) | PAR, % |
|--|--|--------|
| HIV among never smokers | | |
| (never smoking HIV patients vs never smoking controls) | 5.1 (4.4–5.8) | 0.3 |
| Smoking among controls | | |
| (smoking controls vs never smoking controls) | 3.6 (3.1–4.0) | 34.4 |
| Smoking among HIV patients | | |
| (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

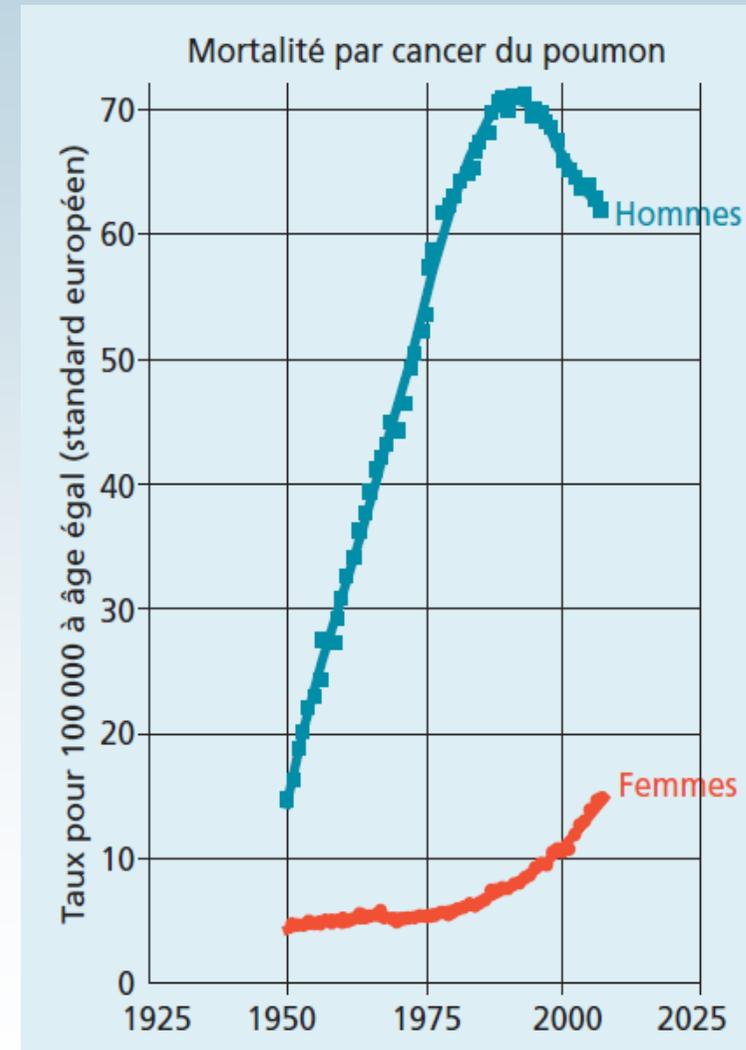
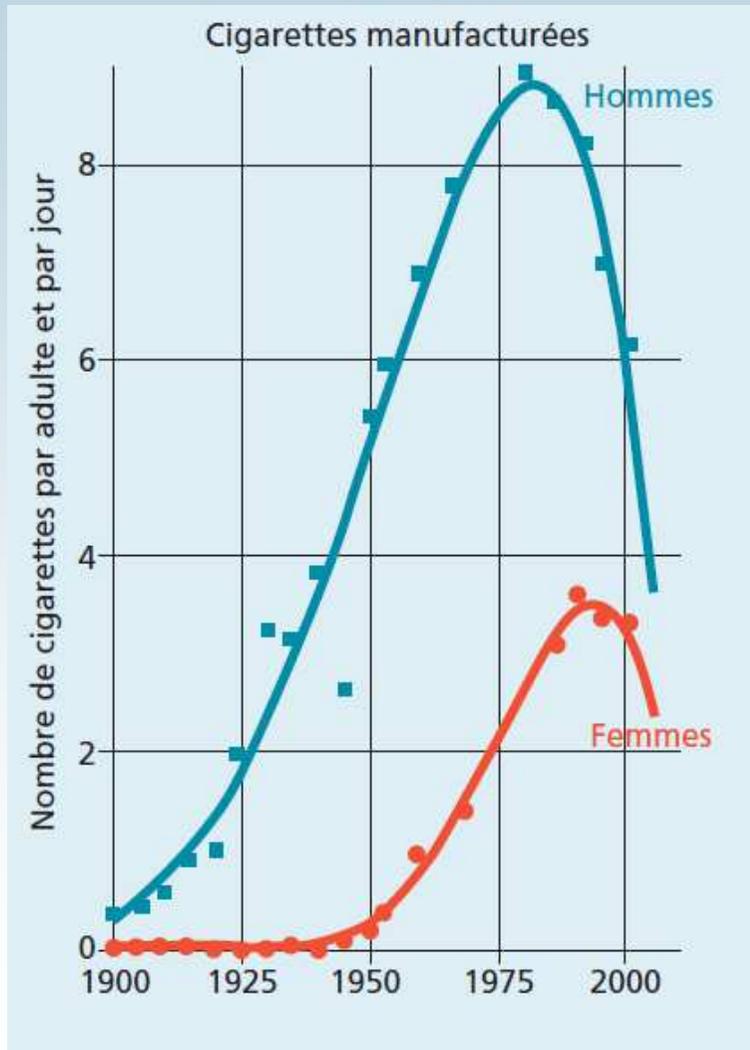
Parce que le bénéfice du sevrage sur les risques est systématique quelque soit l'âge



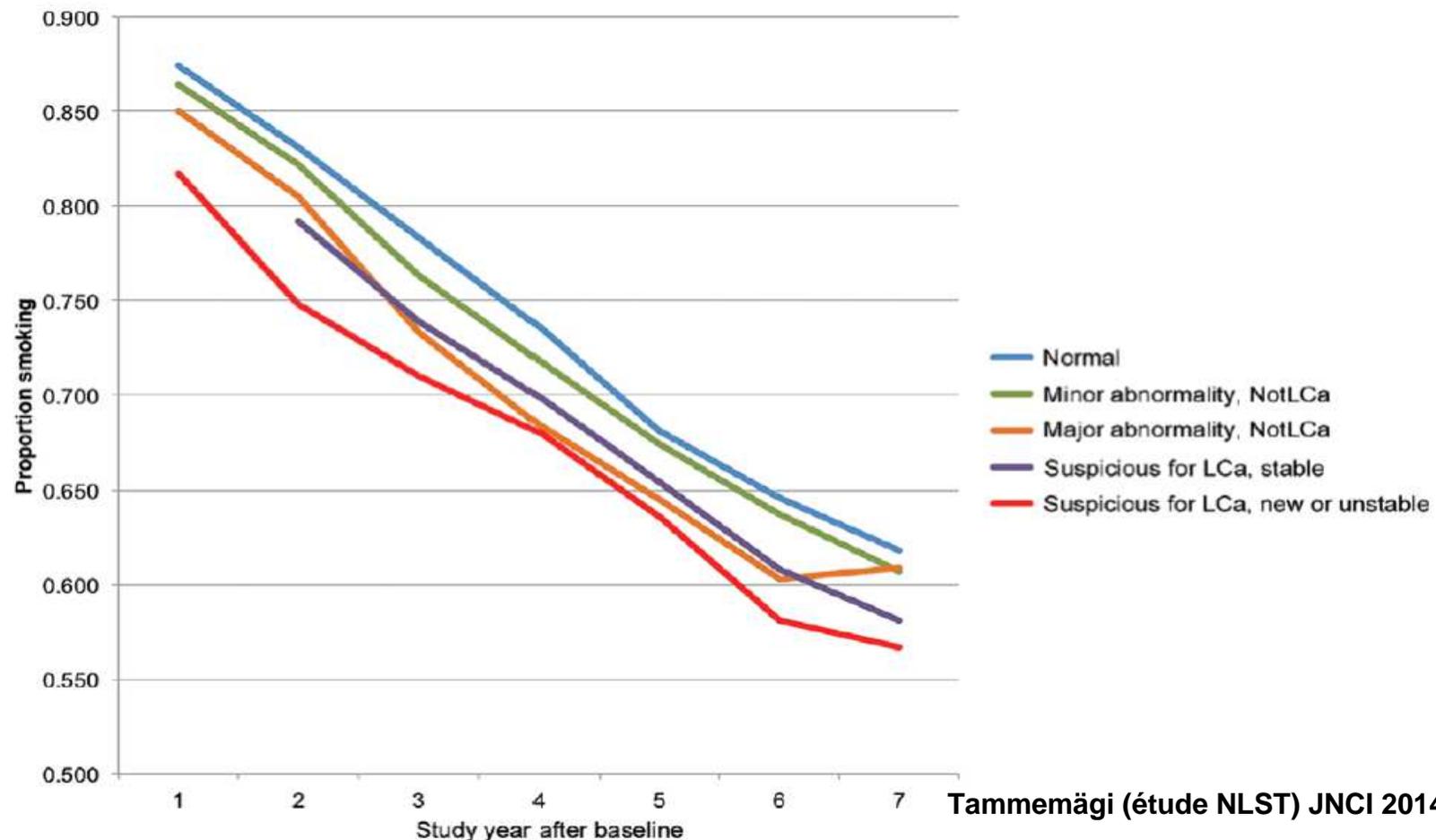
RR de cardiopathie ischémique après interruption de l'intoxication tabagique. Après une 10^{aine} d'années, RR non différent des jamais fumeurs (Rigotti et al. Eur Heart J 2013).

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)**

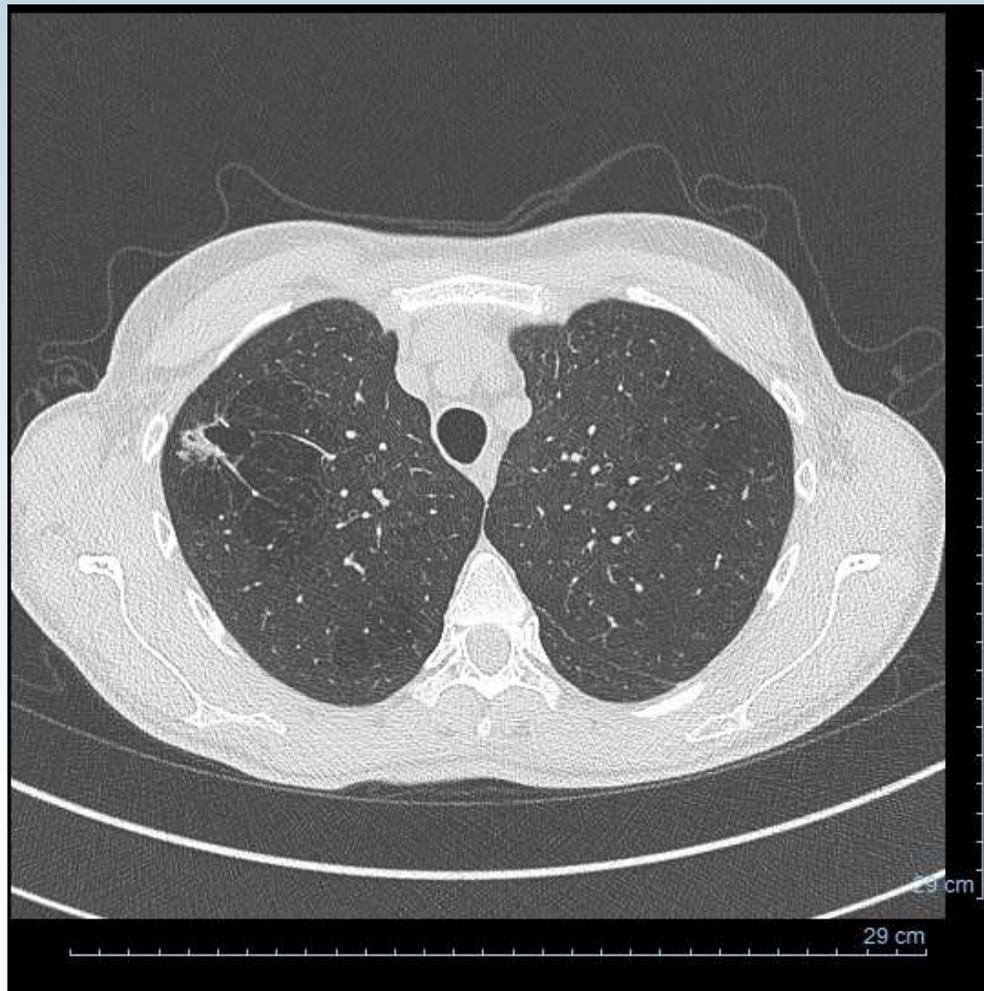
Sevrage et études randomisées

- 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^{ième} 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

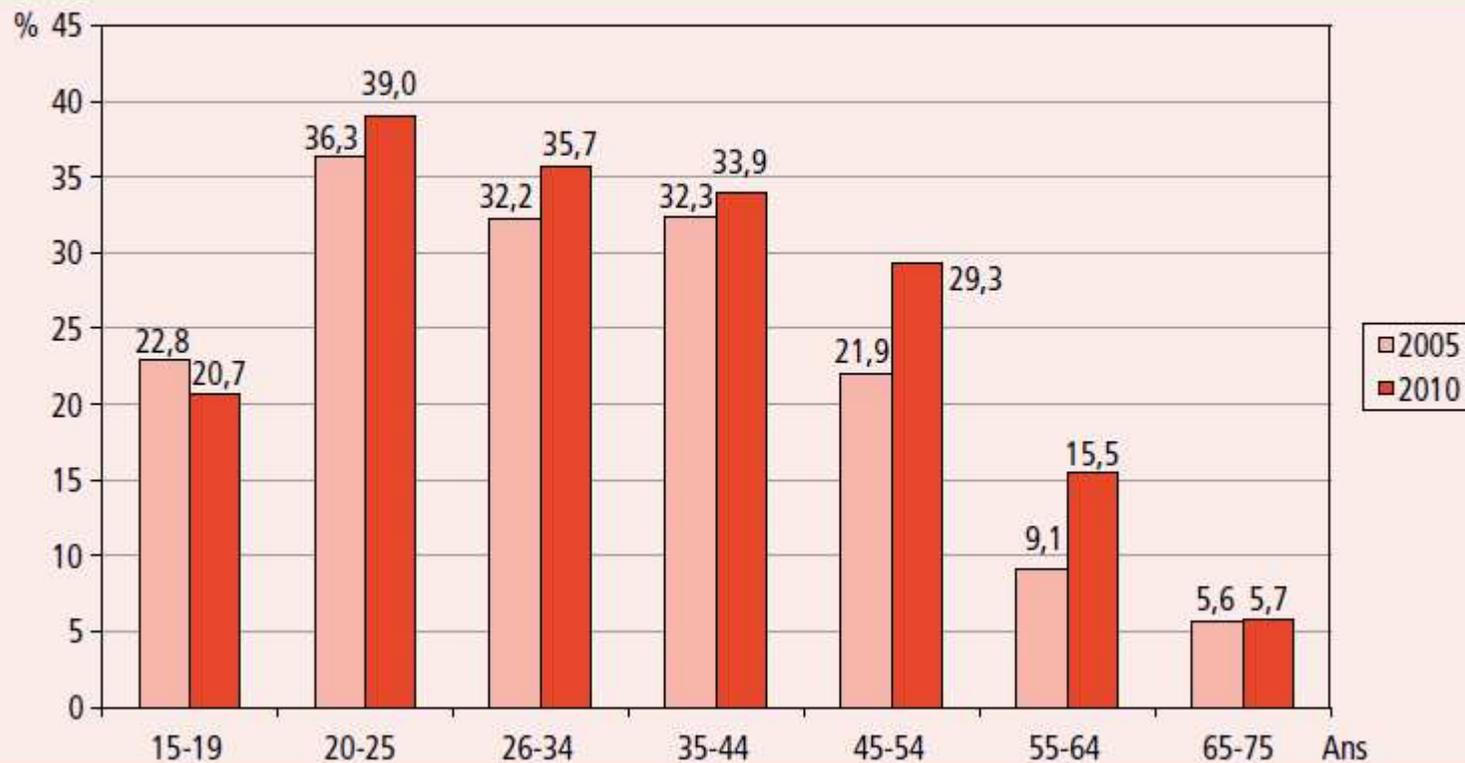
- La maladie qu'on dépiste doit représenter une menace grave pour la santé publique
- Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré,
- Les moyens de diagnostic et de traitement appropriés existent
- La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de sa phase clinique,
- 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

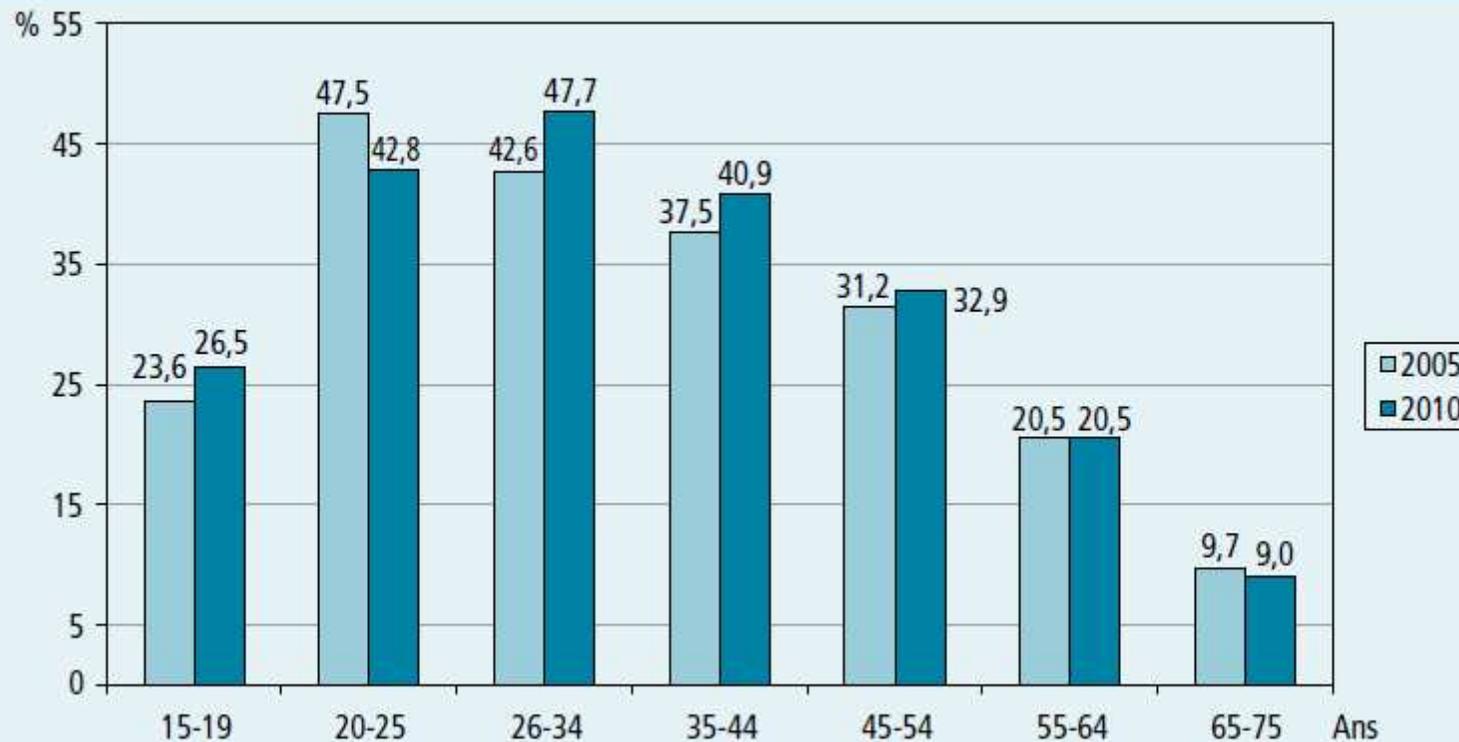
Figure 1 Évolution de l'usage quotidien de tabac parmi les femmes (15-75 ans), France, 2005-2010 /
Figure 1 Trends in daily smoking among women aged 15-75, France, 2005-2010



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

| | |
|---|-----|
| Out of 1,000 people like you who are NOT screened, number who will be diagnosed with and die from lung cancer | 9.9 |
| Out of 1,000 people like you who ARE screened, number who will die from lung cancer | 7.9 |
| Out of 1,000 people like you who ARE screened, the number of lives that will be saved | 2.0 |
| Number of people like you that would need to be screened in order for ONE of you to benefit | 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

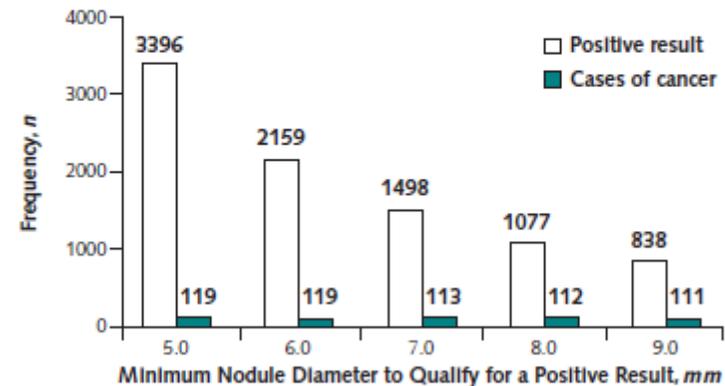
Modification des algorithmes : augmentation du seuil de positivité d'un nodule sur le CT-Low Dose baseline.

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.



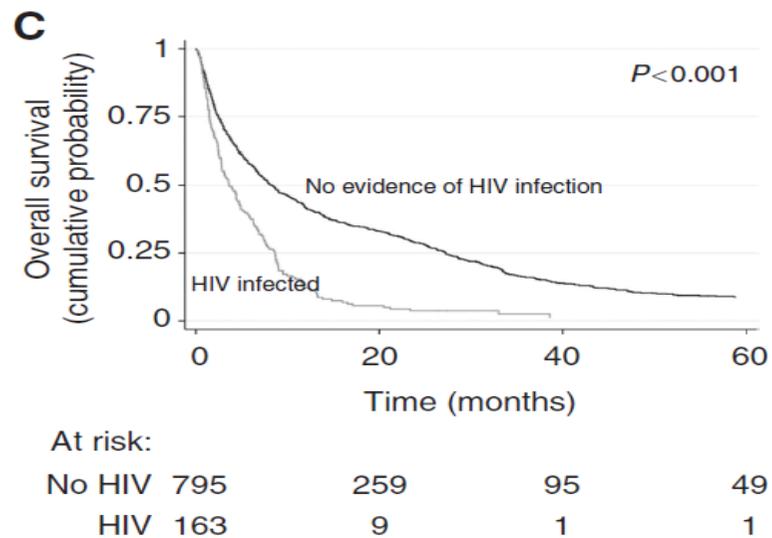
Analyse post-hoc, 21 136 sujets en totalité dans la cohorte IELCAP 2006-2010 (mesure de la moyenne des deux diamètres).

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 »

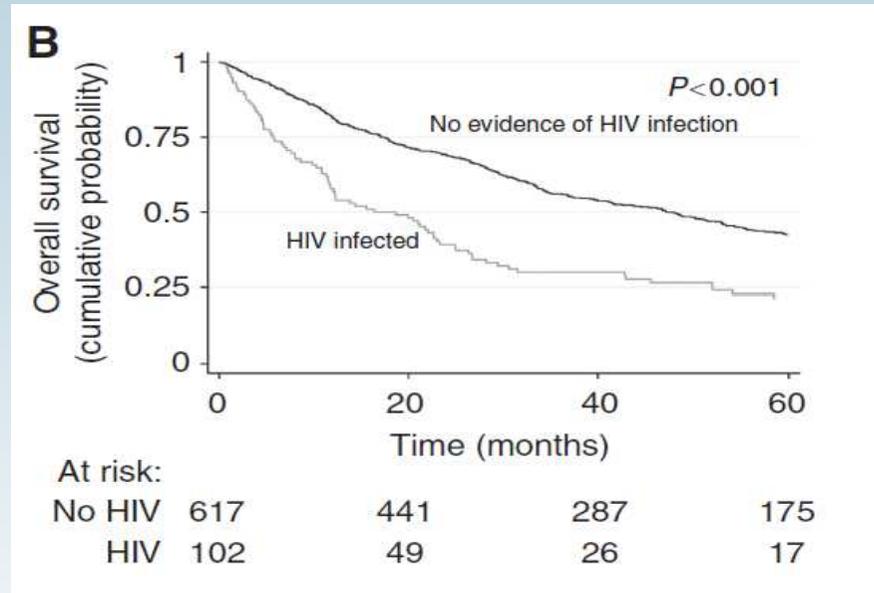
Surmortalité spécifique liée au CBP chez les PVVIH?



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

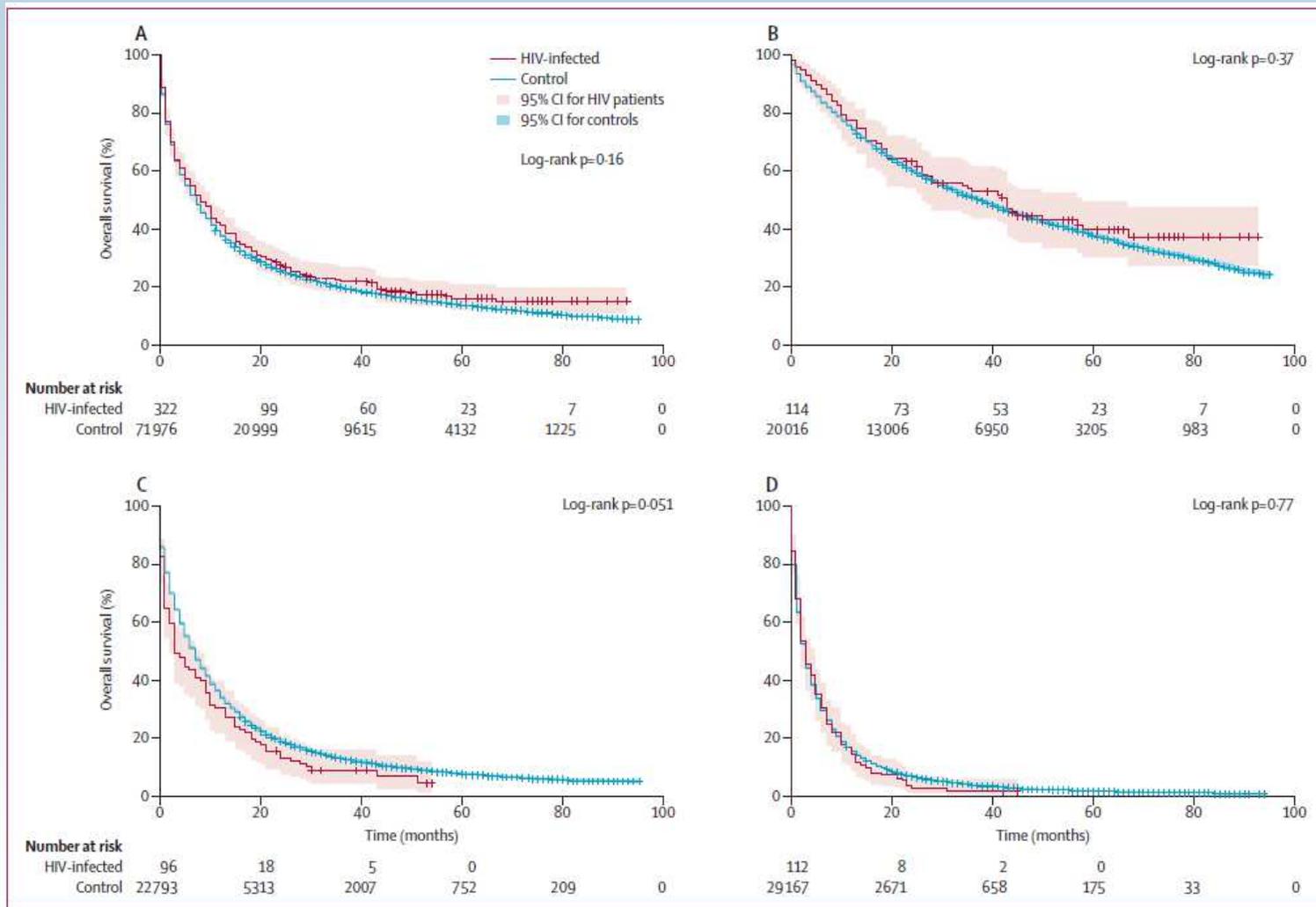


Figure 1: Kaplan-Meier comparative survival of HIV-infected and uninfected control NSCLC patients: (A) all stages; (B) stage I/II; (C) stage IIIA/IIIB; and (D) stage IV

➤ ≥65 ans !! 2 registres

➤ Mais Brock et al. JAIDS 2006 résultats identiques

Rengan et al. lancet oncology 2012