

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

**Cancers**  
(août 2017)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « Cancers »

*Sous la direction du docteur Isabelle POIZOT-MARTIN, CHU  
Sainte-Marguerite, Marseille*

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
François BOUÉ	CHU Antoine-Béclère, Clamart
Marc BOURLIÈRE	Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U943 et université Paris-6
Isabelle ETIENNEY	GH Diaconesses - Croix Saint-Simon, Paris
Rodolphe GARRAFFO	CHU Nice
Isabelle HEARD	CHU Tenon, Paris,
Armelle LAVOLÉ	CHU Tenon, Paris
Marianne L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Alain MAKINSON	CHU Montpellier, UMI233/Inserm U1175
Laurent MANDELBROT	CHU Louis-Mourier, Colombes
Jean-Philippe SPANO	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

## Personnes auditionnées :

Laurent ABRAMOWITZ	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Bernard MILLERON	CIC/CLIP2 Paris Nord, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Jacques CADRANEL	CHU Tenon, Paris
Eric OKSENHENDLER	CHU Saint-Louis, Paris

## Introduction

Les données épidémiologiques françaises et internationales confirment l'augmentation de l'incidence de cancer chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) constatée depuis la fin des années 1990 (1, 2). L'augmentation du risque de cancer dans cette population fait intervenir la réplication du VIH, l'immunodépression (nombre et nadir de CD4), l'exposition à des virus oncogènes (HPV, VHB, VHC, EBV, HHV8) et la forte consommation de toxiques (alcool, tabac voire cannabis). Un traitement précoce de l'infection par le VIH, un contrôle efficace de la réplication virale, une restauration de l'immunité au-dessus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>, une prévention des infections à virus oncogènes (chaque fois que possible) ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)) et un sevrage/réduction de la consommation de toxiques oncogènes ([Cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) doivent constituer les axes forts de la prévention contre le cancer chez les PVVIH. L'autre point d'action reste le dépistage en particulier pour les cancers pouvant bénéficier des campagnes menées dans la population générale (*Cf. infra*).

Si le diagnostic d'une affection maligne est bien souvent réalisé par l'équipe en charge de l'infection par le VIH, le traitement est quant à lui assuré par les équipes de cancérologie moins expérimentées dans la prise en charge des PVVIH. Or les spécificités liées à l'infection par le VIH sont nombreuses : immunodépression (passée ou actuelle), comorbidités (hépatites virales chroniques B et C, troubles métaboliques, insuffisance rénale, pathologies cardiovasculaires), risques d'interactions médicamenteuses et de toxicité additive avec les molécules antirétrovirales. Inversement, les modalités de surveillance et d'accompagnement d'un patient sous traitement à visée carcinologique sont souvent mal connues par les équipes médicales en charge du suivi de l'infection par le VIH.

L'affection maligne peut aussi être révélatrice de l'infection par le VIH et dans cette phase parfois aiguë de la maladie carcinologique, le cancérologue doit être à même de réaliser le bilan initial de séropositivité.

**C'est pourquoi, la rédaction de ce chapitre a été organisée afin de permettre une double lecture par des cancérologues et des spécialistes de l'infection par le VIH :**

– Les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers (dispositif d'annonce, réunions de concertation pluridisciplinaire et prise en charge de la douleur) et devant être appliquées aux PVVIH sont ainsi rappelées. Dans ce sous-chapitre, la nécessité d'une articulation étroite entre les équipes de cancérologie, les services référents pour la prise en charge de l'infection par le VIH et le médecin traitant au travers d'un parcours de soin individualisé est soulignée en rappelant que le programme personnalisé de soins (PPS) doit être élaboré en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) impliquant médecins spécialistes de l'infection par le VIH, pharmacologues, virologues et cancérologues.

– Les règles de base à appliquer pour la prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer sont également détaillées dans un sous-chapitre spécifique « Prise en charge d'une PVVIH atteint d'un cancer ». Le lecteur y trouvera notamment la « check-list » des actions à mettre en œuvre avant d'initier un traitement carcinologique ainsi que le parcours de soin pendant et après le traitement du cancer.

– Les précautions nécessaires au recours à certaines thérapeutiques, dont certaines novatrices comme l'immunothérapie dans le traitement du cancer bronchopulmonaire ou le mélanome et d'autres plus anciennes comme la BCGthérapie dans le traitement du cancer de la vessie sont rappelées dans ce chapitre.

– Les interactions médicamenteuses entre les traitements pour le cancer (chimiothérapie et traitements de confort) et le traitement antirétroviral font l'objet d'un sous-chapitre spécifique qui rappelle notamment la possibilité d'interactions d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique pouvant réduire l'efficacité et/ou majorer la toxicité de l'une ou l'autre des molécules. Les tableaux résumant les interactions médicamenteuses connues à ce jour figurent dans [l'annexe pharmacologique](#) des recommandations.

– Les modalités de prise en charge et de dépistage des cancers les plus fréquents à ce jour chez les PVVIH sont présentées dans un sous-chapitre spécifique incluant un calendrier de prise en charge carcinologique et un calendrier de dépistage des cancers.

– En terme de prévention, les PVVIH doivent bénéficier des actions préconisées dans le plan cancer 2014-2019 dont un des objectifs est de réduire d'ici 20 ans de moitié le nombre de décès par cancers liés à des facteurs de risques évitables, soit une baisse attendue de 40 %. En dehors des actions visant à améliorer l'alimentation, renforcer l'activité physique, et lutter contre les causes environnementales et professionnelles, les PVVIH doivent bénéficier d'un accompagnement renforcé

pour un sevrage tabagique, cause de surmortalité par cancers non-classant SIDA (3). La vaccination HPV, recommandée chez les filles dès l'âge de 11 ans (en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus) et chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans, doit être renforcée avec un accès plus fortement relayé au niveau des CeGIDD.

## Épidémiologie des Cancers

Les cancers sont une comorbidité fréquente chez les PVVIH et étaient la cause principale de décès de 34 % des PVVIH en France en 2010 (4). Dès le début de l'épidémie, 3 cancers, connus pour être associés à des virus, la maladie de Kaposi (associé à HHV8), les lymphomes malins non hodgkiniens (associés à EBV dans la plupart des cas) et le cancer du col (associés aux HPV) ont fait partie de la liste des pathologies classant au stade SIDA, en raison de leur lien avec l'immunodépression induite par le VIH (5, 6). Depuis la mise en place des traitements antirétroviraux (ARV), il a de plus été montré que les cancers non classant SIDA étaient globalement plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale (d'un facteur 2 à 3 selon les études), les plus fréquents étant la maladie de Hodgkin (associé à EBV), le cancer du poumon, le cancer du canal anal (associé aux HPV) et le cancer du foie (associé à VHB ou VHC) (1, 7, 8).

Le risque de maladie de Kaposi (MK) et de lymphome non hodgkinien (LNH, y compris lymphome primitif cérébral) est fortement associé à l'immunodépression et à la réplication virale du VIH, et le fait d'être sous ARV quels qu'ils soient a un effet protecteur indépendant de l'effet du traitement sur le taux de CD4 et la charge virale (9-13).

Pour les cancers non classant SIDA, le risque relatif par rapport à la population générale dépend du type de cancer et de la situation épidémiologique de chaque pays vis-à-vis des différents facteurs de risque, de la prévalence des différents virus oncogène et du tabagisme. Ainsi, dans une méta-analyse des études publiées au début de l'ère des ARV, le risque relatif de cancer était estimé à 47 pour le cancer du canal anal, 19 pour la maladie de Hodgkin, 3.5 pour le cancer du poumon et très variable selon la fréquence de la co-infection par les virus des hépatites pour le cancer du foie (7). De façon intéressante, les risques relatifs de cancer du sein et de cancer de la prostate, deux cancers hormono-dépendants étaient significativement inférieurs à 1 dans cette méta-analyse (0.6 dans les 2 cas). Pour le cancer du sein, certains auteurs ont spéculé que ce résultat était lié aux variants du VIH-1 qui utilisent CXCR4. Ces variants se lient et signalent via un récepteur habituellement exprimé à la surface des cellules canalaire hyperplasiques et néoplasiques (14).

Dans les études épidémiologiques initiales portant sur la description des comorbidités au cours de l'infection par le VIH, l'hypothèse d'un vieillissement prématuré associé à l'infection à VIH a été posée car les comorbidités liées à l'âge, dont les cancers non classant SIDA survenaient à un âge plus précoce (de 10 à 20 ans) que dans la population générale (15, 16). Néanmoins, la population des PVVIH ayant une distribution d'âge et de sexe totalement différente de celle de la population générale, la prise en compte de cette différence, a permis de montrer que les différences d'âge au diagnostic du cancer étaient plus modestes et non significatives pour la plupart des cancers (17). En France, l'étude comparant l'âge au diagnostic des cancers entre PVVIH et population générale, tant pour les cancers classant que pour les cancers non-classant SIDA les plus fréquents, a montré également des différences modestes sauf pour le LNH et pour le cancer du foie chez les PVVIH co-infectés par le VHC ou le VHB, avec une survenue du cancer 11 ans plus tôt chez les PVVIH dans ces 2 cas (18, 19).

Plusieurs articles ont décrit une augmentation du risque de cancer anal chez les PVVIH à l'ère des ARV (20-22). Ce résultat est en accord avec le fait que, pour ce cancer, c'est la durée d'immunodépression qui représente un facteur de risque et non le taux de CD4 actuel (9). Palefsky et Holly ont postulé que l'immunodépression affectait les premiers stades de développement des lésions intra-épithéliales dues aux HPV, sans jouer de rôle important sur la progression ultérieure vers le cancer invasif (23).

Pour la maladie de Hodgkin, le cancer du poumon et le cancer du foie, leur risque est aussi élevé que chez les sujets transplantés (1). Le niveau d'immunodépression est aussi un facteur de risque pour ces cancers, même après prise en compte du tabagisme pour le cancer du poumon et de la co-infection par le VHC et le VHB pour le cancer du foie (9). Le cancer du poumon est le seul des cancers fréquents qui n'est pas connu pour être associé à un virus oncogène. Plusieurs études ont montré que l'infection à VIH est associée à un risque accru de cancer du poumon, même après ajustement sur le fait de fumer (24-26). Néanmoins, Helleberg et coll. ont récemment montré que les PVVIH non fumeuses n'avaient pas un risque accru de cancers non associés aux virus par rapport à des sujets non infectés par le VIH et non-fumeurs (27). En population générale, l'inflammation persistante et l'activation immunitaire résiduelle, qui sont fréquemment décrites chez les PVVIH, y

compris avec une charge virale (CV) contrôlée sous ARV, ont été associées à un risque accru de cancer (28). De plus le tabac pourrait jouer un rôle synergique avec l'infection à VIH pour accroître l'activation immune et donc le risque de cancer du poumon chez les PVVIH fumeurs (29). A l'inverse, l'hypothèse d'une augmentation du risque apporté par les IP et l'inhibition du CYP450, voie métabolique des dérivés du tabac, a pu être infirmée (30).

Compte-tenu du lien entre immunodépression et cancers, on peut postuler que le sur-risque sera moindre chez les PVVIH traités dont le taux de CD4 est au-dessus de 500/mm<sup>3</sup>, sauf dans le cas du cancer du canal anal. Deux travaux ont explorés cette hypothèse. Dans le travail de Silverberg et coll., les risques relatifs de cancer chez les PVVIH dont le taux de CD4 était supérieur à 500/mm<sup>3</sup> étaient toujours significativement plus élevés pour la MK (RR=60), le cancer anal (RR=34), la maladie de Hodgkin (RR=13.5) et le LNH (RR=4) que dans la population générale, mais ne l'étaient plus pour le cancer du poumon (RR=1,2) et le cancer du foie (RR=1.0) (31). Dans l'étude française, la définition était différente, avec l'exigence d'un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> depuis au moins deux ans, et pour les cancers classant SIDA une CV contrôlée sous ARV. Dans ces conditions, le risque relatif de cancer était toujours accru pour la MK (RR=35), mais pas pour le LNH (RR=1). Pour les cancers non classant, les risques relatifs étaient toujours accrus pour la maladie de Hodgkin (RR=9.4) et le cancer du foie (RR=2.4). Enfin, dans une étude danoise publiée en 2015 (32), le risque relatif des cancers associés à des virus restait significativement plus élevé que dans la population générale entre 1995 et 2014, mais il a diminué au cours du temps ; le risque relatif des cancers associés au tabac a aussi diminué au cours du temps ; enfin le risque relatif des autres cancers est proche de 1 depuis 2003.

Plusieurs études ont montré une association entre le risque des cancers non classant et le fait de garder un ratio CD4/CD8 bas (<0.5)(33, 34), mais la force de l'association n'est pas suffisante pour utiliser le ratio comme un facteur de stratification du risque chez les PVVIH dont la charge virale est contrôlée sous ART.

Si plusieurs études ont rapporté des associations possibles entre exposition aux antirétroviraux et cancers, les résultats ne sont pas convaincants en termes de causalité. Ainsi l'association entre risque de cancer anal et exposition aux inhibiteurs de protéase décrite dans l'étude DAD (35), est confondu par, d'une part l'association entre immunodépression profonde et prolongée et d'autre part, la probabilité de recevoir un inhibiteur de protéase dans un modèle qui ne prend pas en compte le taux de CD4 à l'initiation des antirétroviraux.

**Du fait du vieillissement de la population de PVVIH et de son accroissement lié à une meilleure survie, le nombre total de cas de cancers chez les PVVIH est en augmentation (36).** De ce fait, il est important de mettre en œuvre les mesures de prévention, de dépistage et de traitement précoce recommandées pour la population générale chez tous les PVVIH, en plus des mesures spécifiques liées au risque chez les PVVIH, en particulier ceux dont le taux de CD4 reste inférieur à 500/mm<sup>3</sup>.

***Ces données épidémiologiques confirment la nécessité d'un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer. Ce dépistage permettra notamment la prescription encadrée d'un traitement immunosuppresseur ou cytotoxique à un patient potentiellement immunodéprimé (37).***

## Recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers

Toute PVVIH atteinte d'un cancer doit bénéficier des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers. Ces recommandations s'articulent autour de trois volets :

- le dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité ;
- la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;
- les soins de support dont la prise en charge de la douleur, dès le diagnostic, garant d'un meilleur contrôle de la maladie

### ***Le dispositif d'annonce***

Comme défini dans le plan Cancer, toute PVVIH atteinte de cancer doit bénéficier du dispositif d'annonce réglementaire (38).

Ce dispositif d'annonce est organisé en quatre temps :

- un temps médical qui correspond à l'annonce du diagnostic de cancer et de la proposition de la stratégie thérapeutique établie après discussion au cours de la RCP. Cette stratégie thérapeutique exposée par le médecin, expliquée de manière claire et intelligible, sera aussi remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ;
- un temps d'accompagnement soignant, accessible aussi pour les proches, et qui est l'opportunité, le cas échéant, d'orientation vers des associations de patients agréées. Ce moment est très important car il offre au patient le temps nécessaire pour parler de lui et de ses proches ;
- un temps consacré à la mise en relation avec une équipe impliquée dans les soins de support ;
- un temps d'articulation avec la médecine de ville.

L'élaboration d'un parcours de soin est essentielle à cette phase aiguë de la maladie impliquant plusieurs équipes soignantes. Il permettra de limiter les risques d'interruption de suivi de l'infection par le VIH.

### ***La réunion de concertation pluridisciplinaire cancer/VIH : une organisation particulière***

Comme évoqué au cours du dispositif d'annonce, dans le souci constant d'optimisation de la prise en charge de la PVVIH atteinte de cancer, le dossier médical doit être présenté en RCP afin de définir un PPS qui intégrera les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités.

Le cadre réglementaire des RCP en cancérologie, notamment sa composition et son fonctionnement, est bien défini (39). Dans le cadre de la prise en charge d'une affection maligne chez une PVVIH, l'objectif d'une RCP est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et similaire à celle proposée en population générale (comorbidités/immunodépression prises en compte). La RCP doit permettre par ailleurs de limiter le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement carcinologique (adaptation du traitement antirétroviral, monitoring pharmacologique) ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire (chimio prophylaxie des infections opportunistes) et aux comorbidités (décompensation d'une hépatopathie, insuffisance rénale...).

La RCP nationale ONCOVIH mise en place dans le cadre du réseau CANCEVIH, soutenu par l'Institut national du cancer (INCa) et la DGOS, fédère d'ores et déjà plusieurs COREVIH et Réseaux régionaux en Cancérologie. Initiée en mai 2014, cette RCP fonctionne tous les 15 jours en weblink et réunit des experts en oncologie médicale, hématologie, radiothérapie, ainsi que des pharmacologues, virologues et cliniciens spécialistes du VIH. La fiche de soumission est à télécharger sur le site du réseau CANCEVIH ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)). Plus de 300 dossiers ont été traités à ce jour dans le cadre de cette RCP.

En dehors de la RCP Nationale, le réseau CANCEVIH a également pour objectif (i) d'assister les RCP régionales dans leur création et leur développement (deux à ce jour ont été mises en place dans les COREVIH Auvergne et PACA/Corse avec des moyens ciblés) ; (ii) de participer à l'information des patients et de leur entourage. Dans ce but, un livret d'information patient « Mieux comprendre et prendre en charge son cancer quand on vit avec le VIH » a été rédigé par le comité scientifique CANCEVIH. Ce document est téléchargeable sur le site du réseau CANCEVIH ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)) et des exemplaires gratuits peuvent être demandés auprès du réseau CANCEVIH ; (iii) de former les professionnels de santé ; (iv) de développer la recherche clinique par le recueil de données épidémiologiques (avec le concours des RCP régionales) et l'organisation d'essais cliniques. Le réseau CANCEVIH permettra également à terme, une évaluation des pratiques, toujours dans un but d'équité et d'optimisation de la prise en charge sur l'ensemble du territoire national.

### ***La prise en charge des soins de support et de la douleur***

La prise en charge des soins de support doit être organisée dès le diagnostic de l'affection maligne (40). Le traitement de la douleur doit être adapté au profil de chaque patient, notamment en cas d'exposition antérieure ou actuelle à des opiacés ou des produits de substitution et tenir compte de la présence d'interactions avec les antirétroviraux (Cf. paragraphe « Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques ; Gestion des traitements d'appoint et de confort »).

## Prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer

### *Bilan au diagnostic de cancer chez une PVVIH : une spécificité*

Au bilan carcinologique initial qui doit être identique à celui pratiqué en population générale, vient s'ajouter un bilan de l'infection par le VIH, réalisé en concertation entre l'oncologue et le médecin spécialiste du VIH (Cf. tableau 1). Pour les cas où le cancer est l'événement inaugural de la séropositivité VIH, le bilan initial de séropositivité tel que décrit dans le [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#) devra être réalisé. Le livret d'information « Mieux comprendre et prendre en charge son cancer quand on vit avec le VIH » est un outil de support utile à ce stade de la prise en charge ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)).

**Tableau 1. Bilan lors du diagnostic d'un cancer chez une PVVIH**

Données de Suivi de l'infection VIH	Informations à recueillir / Examens à réaliser
Antécédents d'évènements classant sida dont – Infections – Cancers	Le type de pathologies et dates de survenue Pour les cancers : – si chimiothérapie antérieure : molécules et doses totales administrées ; – si radiothérapie antérieure : dose totale reçue.
Nadir de CD4	À défaut, stade CDC 1, 2 ou 3
Antécédents de thrombopénie	Dernier taux de plaquettes
Traitement antirétroviral en cours Historique thérapeutique Antécédents d'intolérance aux ARV Génotypages de résistance antérieurs	Charge virale VIH Nombre de CD4 (en valeur absolue et en %) Test de tropisme si prévision d'utilisation d'un antagoniste de CCR5 HLA B 57*01 si non disponible
Co-infections : Hépatite B (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé) Hépatite C	ADN VHB ARN VHC si sérologie VHC+ Dans les deux cas : évaluation du score de fibrose et du score de Child chez les patients cirrhotiques
Statut sérologique : Toxoplasmose  Cytomégalovirus (CMV)	Sérologie toxoplasmose si précédent contrôle négatif PCR CMV si sérologie CMV+
Recherche de comorbidités : Bilan cardiovasculaire  Fonction rénale  Diabète Neuropathie périphérique	ECG, échocardiographie ou FEVG +/- recherche d'atteinte coronarienne Clairance de la créatinine Rapport protéinurie/créatininurie Phosphorémie, glycosurie (à jeun) si ténofovir Glycémie à jeun Exposition antérieure à la stavudine, didanosine, didéoxycytidine, zidovudine.



## Les règles de base du traitement d'une affection maligne chez une PVVIH

### ✓ **La charge virale VIH plasmatique doit être indétectable**

Quelle que soit la tumeur traitée, la réplication virale doit être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer. Un traitement antirétroviral doit être initié chez les patients non traités et optimisé chez les patients sous ARV en fonction du traitement carcinologique et des effets secondaires attendus (Cf. *infra*).

### **En cas de nécessité, l'optimisation du traitement antirétroviral devra prendre en compte :**

- les interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie et les antirétroviraux (risque de surtoxicité ou de perte d'efficacité de l'antimitotique – Cf. paragraphe « aspects pharmacologiques ») ;
- le risque de surtoxicité :
  - hématologique (chimiothérapie avec anthracyclines et carboplatine),
  - neurologique (chimiothérapie avec des cytotoxiques neurotoxiques comme la vincristine ou le brentuximab-vedotin),
  - cardiologique (anthracyclines, 5-fluoro uracile)
  - rénale (chimiothérapie avec sels de platine, ou des drogues cytotoxiques à élimination majoritairement tubulaire : cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate) ;
- le profil de résistance du virus (analyse des mutations archivées) ;
- les antécédents éventuels d'intolérance aux antirétroviraux ;
- le statut sérologique vis-à-vis du VHB (Ag HBs+, Ac HBc isolé).

Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure. Dans ces situations, l'ensemble des antirétroviraux doit être interrompu de manière simultanée et ils seront ensuite repris en même temps. Avec les INTI de 2<sup>e</sup> génération (ténofovir, emtricitabine, lamivudine, abacavir) qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, on considère qu'il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps, des INNTI d'abord, des INTI ensuite.

### ✓ **L'observance au traitement antirétroviral doit être accompagnée**

La facilité de prise avec un recours si nécessaire aux formes sirop ([Cf. chapitre « Prise en charge des enfants et des adolescents infectés par le VIH »](#)) ou dispersibles, notamment pour les tumeurs de la tête et du cou empêchant une alimentation normale, sera privilégiée sous couvert d'un étroit monitoring thérapeutique. Aucune recommandation ne peut être émise à ce jour concernant la possibilité de piler les comprimés de molécules antirétrovirales non dispersibles; en l'absence d'alternative, cette attitude nécessitera un monitoring pharmacologique.

Les difficultés d'alimentation pour mucite ou vomissements susceptibles d'entraîner des arrêts répétés du traitement antirétroviral doivent être anticipées. Dans ces situations difficiles, la prescription d'INNTI, même si elle est possible du point de vue des interactions médicamenteuses, devra être alors reconsidérée en raison du risque d'émergence de mutations de résistance.

Si une suspension thérapeutique du traitement antirétroviral s'impose, les combinaisons thérapeutiques actuelles autorisent un arrêt simultané de toutes les molécules (Cf. *supra* et [chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)).

✓ **Les interactions médicamenteuses entre traitements d'appoint et de support** (antiémétique, antidouleur, antifongique, antibiotique, antimycobactérie atypique, antirejet), **traitement antirétroviral et traitement carcinologique** doivent être analysées lors de la RCP (Cf. paragraphe « Aspects pharmacologiques »)

✓ **Les effets indésirables des anticancéreux prescrits doivent être analysés lors de la RCP et expliqués au patient** comme par exemple, le spasme coronarien au 5FU, l'hypotension à l'étoposide, le choc au méthotrexate à fortes doses, la fièvre à la bléomycine, une coloration des urines en rouge sous anthracyclines. Les effets indésirables spécifiques aux thérapies ciblées devront faire l'objet d'une information explicite et détaillée (Cf. *infra*).

✓ **Une chimioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose voire d'une infection à CMV (Cf. encadré) doit être instaurée indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique** (44-46). En population générale, la prophylaxie vis à vis de la pneumocystose est indiquée pour un risque > 3,5 %, notamment en cas d'utilisation de certains anticancéreux comme le cyclophosphamide, la fludarabine, la cytarabine, le méthotrexate, les corticoïdes (dose  $\geq$  20mg/j de prednisone pendant plus de quatre semaines) et en cas de traitement par alemtuzumab, rituximab et anti-TNF alpha (41-43). Chez les PVVIH, l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique doit être anticipé (44-45). **La chimioprophylaxie vis à vis d'une infection à mycobactérie atypique par azythromycine (1cp à 1200mg/semaine), traditionnellement recommandée si le taux de CD4 est < 50/mm<sup>3</sup> ou susceptible d'atteindre ce taux sous traitement carcinologique, n'est pas utile chez les patients dont la CV est contrôlée (46).**

#### Chimioprophylaxie anti-infectieuse sous traitement à visée carcinologique

- La prophylaxie vis à vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose sera réalisée préférentiellement par triméthoprime-sulfaméthoxazole 80 mg/400 mg à raison d'1 cp par jour. En cas d'antécédent de toxoplasmose, la prophylaxie devra être réalisée par du triméthoprime-sulfaméthoxazole à 160/800 à raison d'1 cp/j. Une supplémentation par acide folinique en limite l'hématotoxicité.
- Cette prophylaxie doit être maintenue durant toute la durée du traitement antinéoplasique et interrompue après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 >200/mm<sup>3</sup> et >15 % depuis au moins 6 mois.
- Chez les patients allergiques aux sulfamides, l'atovaquone (suspension buvable) à raison de 1500 mg/j (soit deux fois 5 ml) en une prise avec un repas riche en graisse sera préférée à l'association dapsonne 50 mg/j + pyriméthamine (50 mg/semaine) et acide folinique (25 mg/semaine). Un déficit en G6PD devra être recherché avant la prescription de dapsonne.
- En cas de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, pour éviter une majoration de la toxicité hématologique (47), il est conseillé de recourir à une prophylaxie sans triméthoprime-sulfaméthoxazole (aérosol de pentamidine vis à vis de la pneumocystose ou atovaquone si une prophylaxie mixte pneumocystose-toxoplasmose est souhaitée).
- Chez les patients avec une sérologie négative pour la toxoplasmose, les mesures hygiénodietétiques préventives seront rappelées afin d'éviter une primo-infection. La surveillance sérologique n'est pas recommandée en cours de chimiothérapie. Dans cette situation sérologique, la prévention de la pneumocystose peut être réalisée par aérosol de pentamidine (300 mg toutes les quatre semaines) sous réserve d'un respect strict des modalités de réalisation qui conditionnent son efficacité, à savoir : i) l'utilisation d'un nébuliseur ultrasonique ou d'un Respigard®, afin d'assurer une diffusion de la pentamidine jusqu'au niveau des alvéoles pulmonaires ; ii) le respect d'un intervalle maximal de quatre semaines entre deux séances ; iii) la réalisation d'une bouffée de bronchodilatateur bêta-2 mimétique avant la réalisation de l'aérosol afin de faciliter la diffusion du produit ; iv) la durée minimale de 30 minutes avec changement de position pour ventiler l'ensemble des plages pulmonaires (position dorsale puis décubitus latéral droit puis gauche) ainsi que le respect des contre-indications : patient asthmatique, épisode infectieux pulmonaire intercurrent, tuberculose pulmonaire bacillifère. Le recours à cette méthode a pour avantage de limiter les effets toxiques des autres prophylaxies.
- Chez les patients avec une sérologie CMV positive, une prophylaxie vis à vis d'une infection à CMV sera planifiée en fonction des résultats de la PCR CMV (Cf. infra)
- Chez les patients avec un taux de CD4 <50/mm<sup>3</sup>, une prophylaxie vis à vis d'une infection à mycobactérie atypique ne doit être discutée qu'en l'absence de contrôle de la CV et doit tenir compte des interactions médicamenteuses.

✓ **Un contrôle systématique de la PCR CMV doit être réalisé avant la première cure de chimiothérapie en cas de sérologie CMV positive.**

En cas de positivité définie par une PCR CMV >1 000 copies/mL, un contrôle systématique du fond d'œil sera réalisé et en l'absence de rétinite, une prophylaxie par valganciclovir à 900 mg/j sera réalisée jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie. La toxicité hématopoïétique de cette prophylaxie pourra nécessiter le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique (Cf. infra). La PCR CMV sera contrôlée une fois par mois pendant toute la durée du traitement carcinologique.

✓ **Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante, une prophylaxie vis-à-vis des infections à VZV ou HSV sera réalisée par valaciclovir (500 mg**

deux fois/j). Cette prophylaxie sera suspendue chez les patients ayant débuté un traitement pré-emptif anti-CMV par valganciclovir.

✓ **Les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+) ou porteurs d'un anticorps HBc isolé doivent maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis de l'hépatite B.**

Les patients ayant une hépatite B chronique (Ag HBs+) doivent maintenir un traitement actif sur le VHB pour éviter toute hépatite de réactivation au cours de la chimiothérapie et notamment en cas de traitement par rituximab (48, 49).

Ce risque de réactivation concerne également les patients porteurs d'un anticorps HBc isolé avec ADN VHB négatif (odds ratio 5,73, 95 % CI 2,01-16,33). Une prophylaxie est proposée systématiquement par certains (48) alors que d'autres préconisent un suivi mensuel de l'ADN VHB pendant la période de traitement et durant les 12 mois qui suivent la dernière cure (50). Ces deux attitudes restent à ce jour débattues.

De nouvelles recommandations ont été récemment émises par l'ANSM vis à vis du dépistage du virus de l'hépatite B avant l'instauration d'un traitement par pomalidomide. Une utilisation prudente de ce médicament avec une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement est ainsi recommandée chez les patients infectés par le VHB et chez les patients porteurs d'un Ac anti-HBc isolé (<http://ansm.sante.fr/Pomalidomide-Imnovid-R-nouvelle-recommandation-importante-pour-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-avant-l-initiation-du-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).

**Dans le contexte d'une co-infection VIH/VHB (Ag HBs+), la combinaison antirétrovirale devra au minimum comprendre du ténofovir.** En cas de contre-indication du ténofovir (notamment en cas de chimiothérapie avec sels de platine ou methotrexate et/ou d'insuffisance rénale), un traitement par entécavir sera alors initié en association au traitement ARV ([Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »](#)). Cette décision devra prendre en compte le risque de mutation YMDD (identifiée ou non) chez des patients préexposés à la lamivudine, qui diminue l'efficacité de l'entécavir. Chez ces patients, une surveillance mensuelle de l'ADN VHB est recommandée.

**Chez les patients avec un Ac HBc isolé traités par rituximab, un traitement antirétroviral actif sur l'hépatite B sera maintenu ou instauré. Chez les patients ne pouvant pas recevoir un traitement par ténofovir,** une surveillance mensuelle des transaminases +/- de l'ADN VHB est recommandée pendant la période de traitement par rituximab. Cette surveillance sera maintenue durant les 12 mois qui suivront la dernière cure, comme proposé en population générale (50).

✓ **Les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés selon leurs indications usuelles.**

En population générale, la prévention primaire d'une leuconéutropénie par G-CSF est définie selon le risque de développer une neutropénie fébrile. Elle n'est pas indiquée si le risque est <10 % (51). Chez les PVVIH, les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés sans restriction, et ce d'autant plus qu'il peut exister une dysmyélopoïèse au cours de l'infection par le VIH (52). L'indication de l'érythropoïétine doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice risque en particulier de thrombose (interruption si hémoglobine > 12 g/dl).

### **Spécificités liées à l'usage de l'immunothérapie chez les PVVIH**

L'immunothérapie expose à un risque de survenue de complications, notamment infectieuses et dysimmunitaires (53). Les conséquences en termes de tolérance et d'efficacité restent à ce jour peu évaluées chez les PVVIH. Ces nouvelles thérapeutiques ont des cibles immunologiques également impliquées dans les mécanismes de persistance du virus VIH au sein de l'organisme.

C'est pourquoi, la prescription d'une immunothérapie chez une PVVIH doit être validée en RCP dédiée. Un observatoire national (ANRS- ONCOVIHAC; Coordonnateurs Pr JP Spano, Pr O Lambotte) colligeant les données de tolérance des anti-PD-1, anti PDL-1 ou anti-CTLA4 chez les PVVIH atteintes de cancer est en cours de mise en place (informations sur le site du réseau CANCERVIH ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org))). La participation à cet observatoire est fortement recommandée.

Il est important de souligner qu'en sus du **bilan pré et per-thérapeutique spécifiques** liés à la prescription de ces molécules (*Cf. tableau 2*), la charge virale VIH ainsi que le typage lymphocytaire devront être mesurés avant chaque cure d'immunothérapie. Par ailleurs, compte tenu du risque de

pathologie dysimmunitaire susceptible de survenir après la fin du traitement, une surveillance trimestrielle durant la première année puis tous les 6 mois doit être maintenue (examen clinique, bilan biologique avec contrôle de la TSH). Ce suivi est réalisé dans le cadre de la surveillance après traitement de l'affection maligne par l'équipe d'oncologie. Le clinicien référent VIH devra s'assurer de sa réalisation.

**Tableau 2 : Bilan pré et per-thérapeutique d'un patient traité par immunothérapie** (Adapté d'après S Champiat et al. Ref. (53))

<p><b>Bilan Pré-thérapeutique</b></p> <p><b>Interrogatoire et examen clinique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche d'un ATCD récent d'infection ou de fièvre (à explorer de façon appropriée), d'une symptomatologie digestive (nausées, troubles du transit), pulmonaire (toux, dyspnée), neurologique (céphalées, neuropathie périphérique), cutanée (éruption), rhumatologique (arthralgie).</li> <li>- Evaluation du performans status et des constantes (poids, taille, IMC, pouls, TA, température)</li> <li>- Récupération de l'ensemble des traitements en cours</li> </ul> <p><b>Examens de laboratoire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sanguins : hémogramme, plaquettes, glycémie, ionogramme, réserve alcaline, calcium, phosphore, acide urique, urée, créatininémie, clairance de la créatinine, bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, phosphatase alcaline, albumine, CRP, anticorps antinucléaires, anti-TPO, anti-thyroglobuline, TSH, T4, Cortisol et ACTH mesurés à 8 heures, LH, FSH, oestradiol, testostérone ; Charge virale EBV, HHV8, PCR CMV si sérologie CMV positive, IGRA-tuberculose, sérologie VHB (et ADN VHB si AgHBs+ ou Ac HBc isolé), VHC si non disponible (et ARN VHC si sérologie positive)</li> <li>- Urinaires : Protéinurie sur échantillon (urines du matin, à jeun (g/l) combinée à un dosage de la créatininurie (mmol/l) et analyse du sédiment urinaire</li> </ul> <p><b>Imagerie :</b> radio du thorax de référence ou scanner thoracique avec coupes sériées fines, clichés avec et sans injection</p>
<p><b>Bilan pré-thérapeutique : Avant chaque cure d'immunothérapie (à jeun)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sanguin : Hémogramme, plaquettes, albumine, ionogramme, calcium, magnésium, phosphore, ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines, GGT, glycémie, LDH, CRP, TP, créatininémie, clairance de la créatinine, typage lymphocytaire, charge virale VIH</li> <li>- Urinaire : protéinurie, glycosurie sur les urines du matin</li> </ul>
<p><b>Bilan pré-thérapeutique : tous les 3 cycles d'immunothérapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH (T3, T4 si TSH anormale),</li> <li>- anticorps antinucléaires, anti-TPO</li> <li>- Patient coinfecté VHB (AgHBs+ ou AC HBc isolé) : ADN VHB</li> <li>- Patient coinfecté VHC : ARN VHC</li> </ul>

### BCG-thérapie et Cancer de la vessie chez les PVVIH

A ce jour, les PVVIH ne sont pas considérés comme à plus haut risque de cancer de la vessie (54). Nous ne disposons pas de données épidémiologiques récentes concernant ce cancer chez les PVVIH en France, mais son incidence augmente en population générale. En 2015, il représentait le second cancer urologique après celui de la prostate, il occupait la 5<sup>e</sup> place en terme d'incidence et le 5<sup>e</sup> rang des décès tout cancer confondu (55).

Ses principaux facteurs de risque sont le tabagisme, l'exposition professionnelle à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophosphamide), un antécédent d'irradiation pelvienne ou de bilharziose urinaire. En population générale, dans le cadre d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé (exposition pendant une période de un an ou plus), il est recommandé de mettre en place un dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérrogène vésical (cytologie urinaire tous les 6 mois)(56).

- **En l'absence d'arguments épidémiologiques justifiant la nécessité d'un calendrier spécifique chez les PVVIH, les recommandations établies en population générale dans le cadre d'une exposition professionnelle doivent être appliquées.**
- **La présence d'une hématurie, micro ou macroscopique, chez un patient tabagique, et a fortiori s'il a bénéficié antérieurement d'une radiothérapie pelvienne, et/ou en cas d'antécédent de bilharziose, doit faire évoquer le diagnostic de cancer de la vessie et doit conduire à la réalisation d'une cytologie urinaire.**

Les instillations endovésicales par le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) restent l'un des traitements de référence pour les patients atteints d'une tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) (57) mais sont contre-indiquées chez les patients atteints de déficit de l'immunité cellulaire, de déficits combinés et d'anomalies de la phagocytose (58). En dehors du risque de complications infectieuses locales et systémiques, chez les PVVIH, l'immunodépression actuelle ou passée pourrait limiter la réponse antitumorale induite par la BCG-thérapie qui s'avèrerait de fait suboptimale (54). Les données de tolérance et d'efficacité chez les PVVIH restent à ce jour très limitées et sont contradictoires (54, 58).

**En l'absence d'alternative (instillation de mitomycine-C) le rapport bénéfice/risque pour le recours à une BCG-thérapie doit être évalué en RCP dédiée avec l'oncologue et le clinicien référent VIH. Le recours à la RCP nationale ONCOVIH mise en place dans le cadre du réseau CANCEVIH est également conseillé.**

Des travaux récents soulignent par ailleurs l'intérêt grandissant pour les nouveaux agents immunomodulateurs dans la prise en charge des cancers urothéliaux. Cette option thérapeutique reste à ce jour à évaluer chez les PVVIH (59-61).

Quelle que soit l'option thérapeutique choisie, l'arrêt du tabac et du cannabis sont fortement recommandés (62).

## **Le parcours de soin d'une PVVIH atteinte d'un cancer**

### **Durant le traitement carcinologique**

La périodicité du suivi de l'infection par le VIH sera rapprochée avec une surveillance des fonctions hépatique et rénale. Le contrôle de la charge virale VIH plasmatique devra être mensuel, de même que la surveillance de la virémie CMV chez les sujets ayant une sérologie CMV positive, et des transaminases et +/- la virémie VHB chez les sujets co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé, (Cf. supra).

### **Après le traitement carcinologique**

Le parcours de soins de l'après cancer doit associer les partenaires référents qui ont participé à la prise en charge du cancer et de l'infection par le VIH ainsi que le médecin traitant. Un programme personnalisé de suivi doit être délivré au patient et on soulignera auprès du patient l'importance de ce suivi conjoint.

Une surveillance à moyen et long terme des éventuelles complications ou séquelles (cardiaques, neurologiques, rénales) liées à la chimiothérapie devra être mise en œuvre ainsi que leur traitement si nécessaire.

**En cas de traitement immunomodulateur, une surveillance régulière** doit être réalisée tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois. Le clinicien référent pour l'infection par le VIH devra s'assurer de la réalisation de cette surveillance.

Une réévaluation du traitement antirétroviral devra être réalisée au décours de la chimiothérapie, pour le simplifier ou l'adapter aux complications, séquelles ou comorbidités acquises. Cette modification du traitement antirétroviral devra tenir compte du statut sérologique du patient vis-à-vis du VHB.

Le traitement préventif des infections opportunistes doit être adapté ou interrompu en fonction de la situation clinique et de l'évolution du profil immunitaire. Comme en population générale, les modalités d'une réinsertion du patient dans sa vie professionnelle devront par ailleurs faire l'objet d'une réflexion anticipée.

## Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques

Ces aspects pharmacologiques concernent non seulement **les traitements à visée antinéoplasique mais aussi les traitements de confort, ainsi que les prophylaxies**. Les interactions peuvent être **d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique**. Dans tous les cas, ce sont d'éventuelles modifications d'exposition aux cytostatiques et/ou aux antirétroviraux par interaction médicamenteuse qu'il va falloir anticiper afin de prévenir une toxicité tout en gardant une efficacité antirétrovirale optimale. Si pour les ARV le monitoring pharmacologique est réalisé en pratique routinière, il n'en est pas de même pour les anticancéreux. **La place du monitoring pharmacologique devra ainsi être définie au cas par cas lors des RCP.**

### Antirétroviraux et chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à différentes classes de molécules qui se sont enrichies, depuis peu des thérapies ciblées (inhibiteurs de protéines/enzymes, anticorps monoclonaux, inhibiteur de la m-Tor...) (Cf. *infra*).

De nombreuses molécules parmi les antirétroviraux et les anticancéreux sont des substrats et parfois des inducteurs/inhibiteurs de divers enzymes du métabolisme des médicaments (CYP 450...) et de transporteurs membranaires (Pgp, MDR, OAT...) ce qui génère un risque potentiel élevé d'interactions pharmacocinétiques.

L'impact des interactions médicamenteuses (IAMs) possibles avec les ARV concerne aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques (Cf. [annexe pharmacologique](#)). Il est important de souligner que l'intensité de l'interaction peut varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux en fonction des molécules.

**Seuls les anticorps monoclonaux non couplés ne présentent aucun risque d'interaction pharmacocinétique avec les antirétroviraux car ils ne sont pas métabolisés.**

- Effets des antirétroviraux sur les traitements à visée carcinologique
- **L'inhibition des cytochromes P450 3A4 par les IP**, notamment le ritonavir et le cobicistat avec quelques nuances (spécificité pour le CYP3A4 mais également inhibiteur du CYP 2D6 et de la Pgp), peut conduire à un surdosage de l'antimitotique et, par conséquent, à une **augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux**. Celle-ci sera d'autant plus importante qu'un seul iso-enzyme des CYP3A est impliqué dans l'élimination de l'agent cytotoxique (exemple des taxanes comme le docetaxel ou le paclitaxel, ou des alcaloïdes de la pervenche).
- **L'effet inducteur des INNTI** (risque néanmoins réduit sous rilpivirine) **et de certains IP** (ritonavir, tipranavir, darunavir et amprenavir (fosamprenavir) pour lesquels des données sont disponibles), sur des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et **conduire à un traitement antitumoral sous optimal**.
- **Concernant les INTI**, ce sont les interactions pharmacodynamiques qui sont les plus à redouter car elles peuvent conduire à **un sur risque d'effets indésirables** du fait d'une potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux. Ainsi, **l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée avec les cytotoxiques à élimination rénale exclusive**; la potentialisation des toxicités classiques des INTI (neurologique, hématologique et digestive) est aussi à redouter en association avec les vinca-alcaloïdes, camptothécines, taxanes...).
- **Concernant** les risques d'interactions entre les antirétroviraux et les principaux médicaments relevant de **l'hormonothérapie des cancers** (plus particulièrement sein et prostate), les inhibiteurs de l'aromatase (létrazole et anastrozole) n'interagissent pas avec le dolutégravir, le raltégravir ou les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse. Par contre **les inducteurs des CYPs (INNTIs) nécessitent généralement une augmentation de leur posologie, alors que les inhibiteurs (IP "boostés") nécessitent la réduction de celle-ci**. Le tamoxifène présente un profil d'interaction superposable à celui des anti-aromatases.

Compte tenu d'un potentiel d'interaction limité et d'un profil de tolérance favorable, **le raltégravir (glucuroconjugué et non métabolisé par un CYP), le maraviroc (bien que métabolisé par le CYP3A4 il n'est ni inducteur, ni inhibiteur des CYP), le dolutégravir, la rilpivirine (risque d'interaction néanmoins possible), et l'enfuvirtide (T20) sont à privilégier chaque fois que possible.**

- Effets des traitements à visée carcinologique sur les antirétroviraux

- Si certains anticancéreux (méthotrexate, 5 fluoro-uracile, dérivés des sels de platine, anticorps monoclonaux) présentent très peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les ARV, il existe un risque de potentialisation d'effets indésirables par addition de toxicité, notamment rénale en cas de association du ténofovir avec le méthotrexate ou les sels de platine. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques avec le pemetrexed (par exemple: les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer sa clairance, justifiant un suivi rapproché de la fonction rénale. Quant à la gemcitabine, elle utilise des voies métaboliques intracellulaires comme les analogues nucléosidiques (zidovudine, didanosine, emtricitabine, lamivudine), ce qui pourrait en théorie conduire à des phénomènes de compétitions entre ces molécules, avec un possible impact sur l'efficacité des traitements (antirétroviral et/ou anticancéreux). A ce jour, la réalité de telles interactions n'est pas démontrée. Par contre, des interactions pharmacodynamiques sont plus à redouter avec notamment un risque de majoration de la myélosuppression (thrombopénie) en cas d'association avec la zidovudine.
- **Les thérapies ciblées (inhibiteurs des tyrosines kinases (ITKs) et anticorps monoclonaux (Mabs)) doivent être utilisées pour certaines avec précaution.**

- Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITKs) constituent une famille récente et importante d'anti-cancéreux qui ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses de différents types de tumeurs (63). Les ITKs ont un important métabolisme hépatique et sont tous des substrats des CYP 450 3A4, plus 3A5 dans quelques cas et, à un degré moindre, d'autres cytochromes (1A2, 2C19, 2C9, 2D6...) ainsi que des UGT1A1/9. Ils sont eux-mêmes des inhibiteurs (plus rarement des inducteurs) de ces CYPs, ce qui leur confère un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques qui peuvent s'accompagner d'interactions pharmacodynamiques avec modification de leur efficacité ou de leur tolérance. Par ailleurs, ces cyostatiques peuvent induire des effets secondaires systémiques en partie concentrations-dépendants. Leur efficacité thérapeutique étant également dépendante de leur concentration, les ITKs sont donc considérés comme étant à faible index thérapeutique.

**Il est donc fortement recommandé de s'informer des propriétés pharmacocinétiques des ARV et des ITKs que l'on souhaite associer avant la mise sous traitement. Compte tenu de la variabilité de la pharmacocinétique des ITKs et de leur potentiel d'interaction, le recours au suivi thérapeutique pharmacologique sera d'une aide appréciable en pratique clinique.**

- Les anticorps monoclonaux (Mabs) ont une cible extracellulaire et se caractérisent par une longue demi-vie et l'absence d'interactions pharmacocinétiques(64, 65). Cependant, **une famille d'anticorps monoclonaux appelés anticorps « conjugués » mérite une attention particulière.** Ce sont des molécules dont la spécificité anticorps leur fait atteindre leur cible cellulaire spécifique (CD30 pour la maladie de Hodgkin, HER2 pour le cancer du sein), mais l'activité antimitotique est délivrée par une molécule cytotoxique couplée à l'anticorps qui est « internalisée » dans la cellule cible. Ce couplage n'empêche pas une fraction de la molécule cytotoxique de circuler et d'être métabolisée. Ces molécules (Vedotin pour l'anti CD30 ADCETRIS® Brentuximab vedotin et emtansine pour l'anti HER2 KADCYLA® ado-trastuzumab emtansine), ont un métabolisme qui emprunte la voie des cytochromes avec un risque d'interactions qui peuvent potentiellement en modifier la tolérance. Il est donc recommandé de ne pas les associer avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP. Les données d'interaction sont encore très limitées.

### Antirétroviraux et radiothérapie

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une potentialisation des radiations ionisantes par les IP qui exposerait les patients à une majoration des radiodermites ou des mucites post-radique (66-69). Le traitement antirétroviral doit être maintenu lors d'une radiothérapie et ne doit pas être modifié.

### Antirétroviraux et traitements d'appoint et de confort

- Les traitements anti-infectieux

Certains agents anti-infectieux substrats des CYP, et/ou inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides...) ou inducteurs (rifampicine, rifabutine) du métabolisme exposent à un risque élevé d'interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à des anticancéreux métabolisés par les CYP3A4 (47). Ces interactions potentielles devront être analysées en RCP.

- Les traitements de la douleur

La prescription des traitements à visée antalgique doit prendre en compte les interactions potentielles avec certaines classes d'antirétroviraux. Seuls le paracétamol (pour les douleurs nociceptives), la prégabaline et la gabapentine (pour les douleurs neuropathiques) ne posent pas de problèmes d'interactions. Ainsi, **l'association de tramadol avec les IP ou l'EFV doit se faire avec précaution. Il en est de même pour l'amitryptiline (douleurs neuropathiques) qui interagit avec les IP et pour l'imipramine qui interagit aussi avec les INNTI. Les opioïdes (douleurs nociceptives) interagissent avec les IP et INNTI sauf la rilpivirine.** En l'absence d'alternative possible, l'utilisation de ces molécules doit se faire avec une surveillance clinique renforcée et un suivi pharmacologique est possible.

Par ailleurs, le traitement antalgique sera également adapté (choix de la molécule, posologie) à la consommation éventuelle d'opiacés ou de produits de substitution qui devra être quantifiée. Enfin, certaines de ces thérapeutiques nécessitent également **des adaptations de posologie en fonction de la clairance à la créatinine**, comme la gabapentine et la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit rester prudente chez les patients avec une clairance à la créatinine diminuée.

- Les antiémétiques

- *Chez les patients sous maraviroc, raltegravir, dolutégravir*: Tous les antiémétiques peuvent théoriquement être prescrits.
- *Chez les patients traités par IP ou INNTI*: Le métoclopramide et la dompéridone peuvent être prescrits.

L'utilisation de la **prochlorpérazine expose à un risque d'interaction chez les patients sous IP** et nécessite une surveillance médicale (risque de majoration des effets sédatifs de la prochlorpérazine).

Parmi les antagonistes de 5HT<sub>3</sub>, l'ondansétron est métabolisé par les CYP 1A2, 3A4, et CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP3A4 (IP) sont donc théoriquement susceptibles d'augmenter les concentrations d'ondansétron, mais de façon limitée puisque l'ondansétron peut être métabolisé par d'autres voies. Aucun ajustement posologique n'est *a priori* nécessaire. En revanche, **le granisétron** étant métabolisé principalement par le CYP3A4, le risque d'interaction avec les IP et les NNRTI est élevé, avec notamment **un risque d'allongement de l'intervalle QT en cas d'association avec l'atazanavir.**

**La prescription de granisétron chez un patient traité par un inhibiteur de protéase ou un analogue non nucléosidique n'est pas recommandée.**

**L'aprépitant** est un substrat, un inhibiteur modéré, et un inducteur du CYP 3A4. Il est également inducteur du CYP2C9. Les **concentrations d'aprépitant risquent donc d'être majorées en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4 (IP), et diminuées par un inducteur (efavirenz, nevirapine)**. En l'absence de données avec les ARV, son **utilisation doit être prudente**. Par ailleurs, **les posologies de corticostéroïdes (dexaméthasone...) doivent être réduites de 50 %** en cas de co-administration, notamment par voie orale, avec l'aprépitant.

- Corticothérapie, ritonavir, cobicistat

Certains corticoïdes (**prednisolone, budesonide, fluticasone, triamcinolone**) administrés par voie inhalée, en infiltration ou per os exposent les patients traités par **ritonavir (y compris à faible dose en tant que booster) à des syndromes de Cushing ou à une insuffisance surrénalienne à l'arrêt** (70, 71). Une réduction de dose sous surveillance ou un changement vers un glucocorticoïde non métabolisé par les CYP3A4 (beclométhasone) peuvent être proposés dans ces situations. Parmi les corticoïdes inhalés, seule la béclométhasone ne présente pas de risque d'interaction. Compte tenu de ses caractéristiques pharmacocinétiques, des interactions similaires sont attendues avec le cobicistat.

- Levothyroxine, IP, INNTI et dolutégravir

Par leur effet inducteur potentiel sur certaines enzymes hépatiques comme les UGT, **les IP** et notamment ritonavir, lopinavir et tipranavir comme **les INNTI** accélèrent le catabolisme de la lévothyroxine au niveau hépatique (72, 73). Cette interaction expose à une **hypothyroïdie majeure** malgré l'augmentation des doses de l'opothérapie substitutive. Cette interaction doit être anticipée et



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

conduire à une modification du traitement antirétroviral notamment avant une thyroïdectomie.

Bien que peu impliqué à ce jour dans des interactions significatives, le raltégravir et le dolutégravir sont des alternatives à utiliser avec prudence car il existe un risque théorique de surdosage pour chacune des molécules, dans la mesure où anti-intégrase et levothyroxine utilisent la même voie métabolique. Des données récentes semblent confirmer ce risque d'**interaction entre levothyroxine et dolutégravir avec deux cas d'hyperthyroïdie** après un switch d'IP/r vers du dolutégravir (74). À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée concernant des interactions entre le maraviroc ou l'enfuvirtide et la levothyroxine.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Cancers (août 2017)**

<b>Médicaments anticancéreux</b>	<b>Voies métaboliques / transporteurs</b>	<b>Interaction pharmacocinétique</b>	<b>Interaction pharmacodynamique</b>
Agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide)	CYPs 3A4, 2A4/5, 2B6, 2C9/C19. Activation des pro-médicaments par 2B6 (C) ou 3A4 (I)	L'inhibition ou l'induction des CYPs modifie l'exposition des patients au traitement et le rapport efficacité/toxicité	(C) inhibition du 2B6 (IP, COBI) peut réduire son efficacité. (I) induction du 3A4 (INNTIs) accroît l'activité cytostatique/ la toxicité (arythmies, myélosuppression, cystite...)
Anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine...)	CYPs 3A4 et 2D6, Substrats de la P-gp	Pas de modification significative de l'exposition par IP ou INNTIs. Toxicité par inhibition de la P-gp.	Aggravation potentielle de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine)	CYP 3A4	Concentrations et donc efficacité/toxicité modifiées par inducteurs ou inhibiteurs.	Possible accroissement de la myélosuppression et des neuropathies (autonome / périphérique). Si inducteurs, baisse d'efficacité possible
Podophylotoxines (étoposides)	CYPs 3A4, 1A2, 2E1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Risque accru de toxicités hépatique et hématologiques
Camphotécines (irinotécan, topotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Aggravation du risque de myélosuppression avec un IPr. ATV et IDV contre-indiqués
Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	CYPs 3A4 et 2C8	Concentrations augmentées par IPr ou IPc ou EVG/c et diminuées par INNTIs.	Potentialisation de la myélotoxicité et des neuropathies. Toxicité sévère avec LPV/r. Adapter les doses si intolérance
Antimétabolites /antifolates (méthotrexate, 5 fluoro uracile, cytarabine, pemetrexed)	Indépendant des CYPs	Métabolisme intracellulaire donc pas d'interactions prévisibles	Potentialisation possible de toxicités communes notamment néphrotoxicité par le TDF
Sels de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)	Indépendant des CYPs	Peu probables	Risque de potentialisation de la néphrotoxicité (TDF, IDV...)
Inhibiteurs des tyrosines kinases (imatinib, sorafénib,erlotinib...)	CYP 3A4	Impacts des ARVs inducteurs ou inhibiteurs sur les concentrations des cytostatiques	Risque de potentialisation de la myélotoxicité (ZDV), de la cardio- et/ou néphrotoxicité (IPr). Associer avec précautions, adapter la posologie.ATV est contre-indiqué
Inhibiteurs du protéasome (bortézomib)	CYPs 3A4 et 2C19	Interaction modérée avec inhibiteurs	Surveillance de la tolérance
Inhibiteurs de m-Tor (temsirolimus/sirolimus)	CYP 3A4 et substrat de la P-gp	Modifications attendues des concentrations avec inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4. Prudence	Possible potentialisation des anémie, asthénie, neutropénie, œdème. Modification de l'efficacité
Anti-oestrogènes (tamoxifène)	CYPs 2A4/5 et 2D6 (polymorphisme génétique)	Inhibiteurs et inducteurs des CYPs 2D6 et 3A4 réduisent le métabolite actif. Associations non recommandées	Perte d'efficacité potentielle, suivi pharmacologique et adaptation de posologie à envisager
Anticorps monoclonaux (bevacizumab,rituximab, nivolumab...)	Pas d'effets des CYPs, dégradation peptidique	Interactions peu probables	Interactions peu probables

## Dépistage et prise en charge des affections malignes chez la PVVIH

Les PVVIH doivent bénéficier des programmes de dépistage et de surveillance après traitement pour une affection maligne tels que recommandés en population générale, mais des données récentes soulignent l'insuffisance d'application de ces recommandations. Ainsi, dans l'enquête VESPA2 le dépistage du cancer du col et du sein était comparable à la population générale (frottis cervico-vaginal dans les 3 ans : 88.2 % contre 82.8 %, mammographie dans les deux ans : 82.2 % contre 88 %) mais compte tenu des recommandations spécifiques établies pour les FVVIH, le dépistage du cancer du col restait insuffisant (76 % seulement des femmes rapportaient avoir bénéficié d'un frottis dans l'année) (75). Quant au dépistage du cancer colorectal, seulement 39.4 % des PVVIH (hommes et femmes) ont déclaré avoir eu une recherche de sang dans les selles dans les deux ans. Ce dépistage était significativement plus faible chez les femmes pour la tranche d'âge des 50-54 ans (50-54 ans : 25.2 % ; 55-64 ans : 46.7 % ; 65-74 ans : 40.7 %,  $p=0,02$ ).

Par ailleurs, les patients antérieurement traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie ainsi que ceux qui ont bénéficié d'une transplantation ont un risque majoré de cancer secondaire. Ce surrisque est de 36 % en population générale (1, 55) mais il varie selon le site du premier cancer, et il est plus élevé lorsque le premier cancer est en lien avec une consommation de tabac ou d'alcool. Pour exemple, en cas de cancer des voies aérodigestives supérieures, le risque de second cancer est de 3.89 chez l'homme et 3.43 chez la femme, contre 1.08 chez l'homme et 1.18 chez la femme après un cancer colorectal; en cas de cancer du poumon, le risque est augmenté de 43 % chez l'homme et de 31 % chez la femme (55).

***Les PVVIH traités antérieurement par radiothérapie, chimiothérapie et/ou transplantés doivent bénéficier d'une surveillance spécifique selon les modalités définies par le cancérologue; le clinicien référent VIH et/ou le médecin généraliste devront s'assurer de la réalisation de ce suivi.***

Enfin, plusieurs études confirment que le vieillissement de la population VIH s'accompagne d'une modification de la répartition des différents types de cancers avec une prévalence plus faible des cancers en lien avec un virus (ou *Helicobacter pylori*) chez les PVVIH âgés de 50 ans et plus (76).

***Toutes ces notions doivent désormais être intégrées lors de l'élaboration du parcours de soin coordonné des PVVIH et notamment s'ils ont été précédemment traités pour un cancer et/ou ont bénéficié d'une transplantation et s'ils sont de surcroît âgés de 50 ans et plus. Elles soulignent par ailleurs la nécessité d'actions de sensibilisation auprès des médecins et d'information auprès des patients concernant notamment le dépistage du cancer du colon dont la fréquence augmente après 50 ans en population générale, avec un risque majoré en cas d'antécédent familial. Les COREVIH devraient prendre leur part à ces actions de sensibilisation.***

Des référentiels spécifiques pour le dépistage et la prise en charge de certains des cancers à risque particulièrement élevé chez les PVVIH restent nécessaires et sont exposés dans ce chapitre (1).

L'étude ANRS-ICUBE - sous-étude HPV-ANRS-C017-VIHGY a permis de confirmer que les FVVIH ont un portage anal d'HPV à haut risque presque deux fois plus fréquent qu'au niveau du col et que le risque d'avoir une lésion anale intra-épithéliale précancéreuse était quatre fois plus élevé en cas d'antécédent de lésion du col (OR : 4,2 [1.1-16.4]) (77) (Cf. *infra*).

L'étude ANRS EP48 HIV CHEST a confirmé la faisabilité d'un dépistage du cancer du poumon par un scanner thoracique faible dose avec contrôle histologique quand nécessaire, pour une population bien définie (Cf. *infra*) (78). Toutefois, ces deux études restent insuffisantes pour établir un algorithme de dépistage du cancer anal et du cancer du poumon chez les PVVIH (Cf. *infra*). Pour le cancer du col, les données récentes de la littérature autorisent dans certaines conditions, de se référer aux recommandations établies en population générale (Cf. *infra*).

L'infection par le VIH est très souvent un critère de non inclusion dans les essais cliniques en cancérologie. Les options thérapeutiques des cancers les plus fréquents sont présentées dans ce chapitre en se référant principalement à une publication récente ayant pour objectif d'uniformiser le traitement des PVVIH atteints d'un cancer (8).

Compte tenu du sur-risque avéré des cancers de la tête et du cou chez les PVVIH (79), nous avons

souhaité rappeler les recommandations pour un diagnostic précoce des cancers de la cavité buccale telles que définies en population générale.

Le dépistage et la prise en charge du carcinome hépatocellulaire sont traités dans le [chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »](#). Les modalités du dépistage du carcinome hépatocellulaire sont cependant rappelées dans les points forts et recommandations.

## Les lymphomes

Les lymphomes restent une complication majeure de l'infection par le VIH et la deuxième cause de mortalité par cancer dans cette population tout au moins dans les pays occidentaux. Il s'agit de lymphomes non hodgkiniens (LNH) (60 %) avec 30 % de lymphomes B à grandes cellules, 15 % de lymphomes de Burkitt et 10 % d'autres lymphomes systémiques comme les lymphomes plasmablastiques ou les lymphomes des séreuses. Les lymphomes primitifs cérébraux ne représentent à l'heure actuelle que moins de 5 % des lymphomes non hodgkiniens. Dans 40 % des cas il s'agit d'un lymphome de Hodgkin (LH) (ANRS CO16 LYMPHOVIR). La prise en charge des lymphomes doit être réalisée dans des centres spécialisés d'onco-hématologie ou dans des services ayant une forte expérience des pathologies considérées et après discussion en RCP d'onco-hématologie. Le principe général est de proposer le traitement optimal pour le type de lymphome donné et de considérer l'infection VIH comme une comorbidité. Ceci peut conduire à des aménagements thérapeutiques qui doivent rester l'exception.

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une amélioration significative de la survie des patients traités pour un lymphome (80). Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de débiter un traitement efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser si nécessaire. Cependant, une proportion relativement importante, de l'ordre de 30 %, des lymphomes survient chez des patients à charge virale VIH plasmatique indétectable (81).

**Aucune procédure de dépistage n'est à ce jour recommandée chez les PVVIH contrairement aux patients transplantés rénaux (82).**

### Lymphomes non hodgkiniens systémiques

L'incidence en France a diminué en 2011 à 1.2 /1 000 Pa (IC95 % : 0,9-1,6) contre 6.2/1 000 Pa (IC95 % : 5,4-7) en 1996(83). Les caractéristiques immunovirologiques des patients sont très variables avec une médiane de CD4 à environ 250 /mm<sup>3</sup>.

Pour les LNH agressifs, le score IPI (index pronostic international) adapté à l'âge est quantifié de 0 à 3 avec 1 point donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale ; Karnofsky <60 % (ou ECOG 2 à 4) ; stade d'Ann Arbor III ou IV.

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels l'ACVBP, l'EPOCH, ou M-BACOD proposés dans les LNH les plus agressifs (avec score IPI > 1). La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours) n'a pas été confirmée. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients non VIH. Cette association a été testée chez des PVVIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085, non comparatif, a montré des résultats encourageants chez les patients ayant des lymphocytes CD4 >200 /mm<sup>3</sup> et un score IPI < 2. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>. Ce sur risque n'a pas été confirmé par la suite. Le risque de réactivation d'une hépatite B après rituximab impose un traitement antiviral efficace sur le VHB chez les patients à risque (Cf. *supra*).

À ce jour, devant un lymphome diffus à grandes cellules B, on peut recommander la stratégie suivante :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 >50 /mm<sup>3</sup> et un score IPI= 0 ou 1: six (IPI=0) à huit (IPI=1) cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 >50 /mm<sup>3</sup> et un score IPI >1 :
  - soit huit R-CHOP ou 4 ACVBP l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est possible mais la mauvaise tolérance en particulier hématologique amène parfois à des hospitalisations prolongées ; cependant cette association a montré sa supériorité chez les patients non infectés par le VIH, suivis d'une consolidation,
  - soit chimiothérapie suivie d'intensification et d'autogreffe de moelle osseuse après recueil de

cellules souches (schéma non encore validé);

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 <50 /mm<sup>3</sup>: décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général ;
- une prophylaxie méningée sera réalisée (4 PL) en cas de score IPI >1 quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

L'existence d'une atteinte neurologique ou testiculaire doit faire discuter l'adjonction du méthotrexate à forte dose.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être large, comme chez les patients non VIH. Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe. La survie globale à 2 ans est de l'ordre de 75 % et il est possible d'évaluer le taux de survie en rémission complète à environ 50 % à 5 ans.

### **Lymphome cérébral primitif**

L'incidence des lymphomes primitifs cérébraux a considérablement diminué dans la fin des années 1990 pour se stabiliser autour de 0,1 /1000 PA depuis 10 ans (83). Il faut distinguer deux formes pour lesquelles physiopathologie et traitement sont intimement liés :

- pour les patients présentant un déficit immunitaire profond et un lymphome associé à l'EBV, la reconstitution immunitaire joue un rôle primordial et peut même être suffisante pour obtenir une rémission. Il convient alors de proposer un traitement court pour contrôler le lymphome en même temps que l'introduction ou l'optimisation du traitement antirétroviral. Deux à quatre cycles associant corticoïdes à forte dose et méthotrexate ou aracytine, peuvent suffire avant de laisser la reconstitution immunitaire obtenir la rémission
- pour les rares patients chez qui le lymphome survient alors que l'infection VIH est contrôlée et le taux de lymphocytes CD4 >100 /mm<sup>3</sup>, six cycles de chimiothérapie associant méthotrexate et aracytine peuvent être nécessaires.

La radiothérapie cérébrale, assez mal tolérée dans ce contexte, n'est désormais réservée qu'aux lymphomes en échappement.

### **Les lymphomes de Burkitt**

Ils représentent environ 15 % des LNH et surviennent le plus souvent chez des patients peu immunodéprimés (médiane de CD4 supérieure à 250 /mm<sup>3</sup>). Le diagnostic différentiel avec un lymphome B diffus à grandes cellules peut être difficile et nécessiter le recours à des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique. Cette distinction a une réelle importance thérapeutique. Ces lymphomes justifient une prise en charge immédiate en onco-hématologie. L'urgence et l'intensité du traitement sont des éléments cruciaux du succès. Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non infectés par le VIH (COPADM ou CODOX-M/IVAC). Une prophylaxie méningée intrathécale et systémique est recommandée. La prévention du syndrome de lyse puis le respect de la dose-intensité initiale sont indispensables pour espérer obtenir une rémission complète.

### **Les lymphomes plasmablastiques**

Ils représentent 5 à 10 % des LNH. Il s'agit de lymphomes diffus à grandes cellules à différenciation immunoblastique et/ou plasmocytaire avec expression du CD138 et faible expression de CD20, principalement décrits chez des patients très immunodéprimés. Ces proliférations lymphoïdes sont le plus souvent associées à l'EBV et intéressent principalement la muqueuse digestive. Certains lymphomes en différenciation plasmocytaire sont associés au virus KSHV/HHV-8 et peuvent compliquer une maladie de Castleman. Les chimiothérapies sont de type CHOP parfois en association avec du méthotrexate ou de l'aracytine.

### **Les lymphomes des cavités (primary effusion lymphoma)**

Ces lymphomes restent rares et correspondent à des proliférations lymphoïdes B très proches des lymphomes immunoblastiques ou plasmablastiques, avec la particularité d'une double infection par EBV et HHV-8 des cellules tumorales (86). Ils se manifestent par un épanchement pleural, péricardique ou une ascite contenant des cellules de très grande taille au phénotype particulier, le plus souvent non-B, non-T, activées. Des formes extra-cavitaires existent également. Le traitement associe polychimiothérapie et contrôle de la réplication du VIH mais les résultats sont assez décevants.

### **Lymphomes de Hodgkin**

L'incidence des lymphomes hodgkiniens est évaluée à 0.8 /1 000 Pa avec une parfaite stabilité de ce risque sur les 20 dernières années (83). Les caractéristiques immunovirologiques des patients

suggèrent un pic d'incidence pour les patients avec des CD4 autour de 200 /mm<sup>3</sup> et une charge virale VIH contrôlée.

Au cours des lymphomes de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire associées à l'EBV sont observées beaucoup plus fréquemment que dans la population générale, avec une présentation souvent plus péjorative. Il s'agit le plus souvent de formes disséminées avec une atteinte médullaire et/ou hépatosplénique correspondants à un stade IV chez plus de 60 % des patients.

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie de type ABVD avec ou sans radiothérapie suivant le stade (84). Des polychimiothérapies plus agressives (BEACOPP) sont possibles pour les formes les plus graves ou en cas de réponse insuffisante. Leur toxicité est un obstacle important à leur utilisation chez les PVVIH. La place de l'anticorps monoclonal anti-CD30 (Brentuximab) couplé au Vedotin est en cours d'évaluation (remplacement de la Bleomycine par le Brentuximab-Vedotin dans le schéma ABVD, étude AMC-085).

En dépit de l'agressivité de la maladie chez la PVVIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons antirétrovirales et antitumorales (85). La survie globale à 2 ans est en règle supérieure à 95 %. Toutefois, les rechutes, même tardives, ne sont pas exceptionnelles et peuvent être traitées par intensification et autogreffe de moelle osseuse.

### La maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi (MK) est l'une des manifestations cliniques liées au virus HHV-8,  $\gamma$ 2-herpèsvirus, agent étiologique également du lymphome primitif des séreuses et de la forme plasmablastique de la maladie de Castelman. Les facteurs classiquement associés à l'apparition d'une MK chez un PVVIH sont le niveau d'immunodépression, une faible réponse immune anti-HHV-8 ainsi qu'une charge virale VIH élevée. Mais la survenue potentielle d'une MK après l'introduction d'un traitement antirétroviral chez un patient sévèrement immunodéprimé souligne l'importance du système immunitaire dans la survenue de cette affection (87, 88). Ceci est confirmée par une étude récente, qui montre que l'immunodépression est bien le facteur de risque majeur chez un patient qui initie un traitement antirétroviral alors que chez un patient sous traitement antirétroviral depuis plusieurs années, c'est la persistance d'une réplication virale qui représente un facteur de risque de maladie de Kaposi, indépendamment du taux de CD4 (89). Les hormones féminines pourraient avoir également un effet protecteur, expliquant ainsi un sexe ratio plus élevé chez les hommes (90).

En France, entre 2003 et 2011, la MK représentait 38 % des cas de Sida inaugural, soulignant ainsi la nécessité de savoir identifier des lésions cutanéomuqueuses de maladie de Kaposi (91). Mais des cas de MK de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont également rapportés chez des patients sous traitement antirétroviral efficace, avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé (92).

La restauration immunitaire et le contrôle de la charge virale sont donc des conditions nécessaires mais non suffisantes pour réduire le risque de MK chez un PVVIH. L'analyse réalisée au sein de la cohorte hospitalière française, montre ainsi que les patients sous cART à charge virale contrôlée et avec un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis au moins deux ans, gardent un risque de survenue de MK 35,4 (18,3-61,9) fois plus élevé qu'en population générale (19).

Parmi les facteurs associés à la persistance de ce surrisque, on soulignera le rôle de l'inflammation chronique, du vieillissement de la population suivie et de l'immunosénescence prématurée des PVVIH, elle-même récemment associée au degré d'activation immunitaire (93-96).

***Ainsi en 2017, un examen clinique attentif de la peau et des muqueuses reste nécessaire chez tout PVVIH, indépendamment de la CV et du taux de CD4 et représente le mode de dépistage de cette affection.***

***Le diagnostic de MK de localisation viscérale exclusive doit toujours être évoqué lors du bilan étiologique d'une image pulmonaire ou d'une anémie par saignement digestif.***

Bilan au diagnostic d'une maladie de Kaposi

#### L'examen clinique

La MK atteint typiquement la peau et les muqueuses buccogénitales, chez l'homme comme chez la femme. Cependant des localisations viscérales exclusives sont également possibles rendant ainsi nécessaire l'évocation du diagnostic dans le bilan étiologique d'une image pulmonaire ou d'une anémie. Certaines localisations cutanéomuqueuses sont caractéristiques (pavillon des oreilles, pointe

du nez), d'autres plus discrètes (conjonctives palpébrales inférieures, angle interne de l'œil, espaces interorteils, entre les piliers du palais ou au niveau de la gencive (pseudo-épulie) et doivent être systématiquement recherchées.

Un examen histologique n'est pas systématiquement requis lorsque la présentation des lésions est caractéristique. Il reste cependant nécessaire en cas de lésions atypiques ou chez des patients à peau noire, chez qui l'aspect lésionnel rend parfois le diagnostic plus difficile (97). Des études immuno-histochimiques permettent alors de confirmer le diagnostic (CD31, CD34, facteur VIII et marqueurs des cellules endothéliales) (98).

#### **Recherche de localisations profondes**

Les atteintes pulmonaires et digestives restent les plus fréquentes, mais d'autres localisations viscérales sont possibles (foie, cœur, pancréas), ainsi que des atteintes osseuse, musculaire, médullaire et ganglionnaire (96).

**Un scanner thoraco-abdominal doit être systématiquement réalisé** afin de rechercher des localisations pulmonaire, ganglionnaire, pleurale voire péricardique (99).

**Une endoscopie digestive haute et basse n'est indiquée qu'en cas de symptomatologie digestive ou de saignement digestif extériorisé ou d'une anémie.** Des localisations digestives asymptomatiques sont en effet présentes au diagnostic de MK chez environ 40 % des patients mais les études conduites principalement pendant la période pré-ART ont permis de confirmer l'absence de valeur pronostique de ces localisations lorsqu'elles étaient asymptomatiques (100).

De la même manière, une fibroscopie bronchique n'est pas indiquée chez un patient asymptomatique.

**La place du PET/CT** reste à définir dans le bilan d'extension initial ainsi que dans l'évaluation de la réponse thérapeutique (101). Toutefois, la bonne corrélation entre réduction des lésions hypermétaboliques et réponse clinique observée dans un essai clinique démontre que cet examen pourrait permettre de quantifier de façon objective, l'effet d'un traitement sur le processus angiogénique de la MK (102).

#### **Place des marqueurs biologiques**

Plusieurs études se sont attachées à évaluer l'impact de la réponse immune spécifique HHV-8, de la charge virale HHV-8 (dans le plasma et les PBMC) ainsi que la prévalence des anticorps anti-HHV-8 sur l'incidence, l'expression clinique et la réponse au traitement (103-110). Certaines ont conclu à la valeur prédictive de la charge virale plasmatique HHV-8 en tant que marqueur prédictif de la réponse au traitement et comme outil pouvant permettre d'identifier les patients à haut risque de moins bonne réponse (103, 105, 106, 111, 112) et d'autres non (113, 114).

A ce jour les données restent insuffisantes pour élaborer des stratégies de prévention ou de traitement ou pour établir des recommandations thérapeutiques en fonction du niveau de la charge virale HHV-8 dont la valeur seuil reste à déterminer, et pourrait de surcroît varier selon le sous-type viral de HHV-8 (115-117).

Le seul intérêt potentiel à mesurer la charge virale plasmatique HHV-8 à ce jour serait de pouvoir écarter en cas de négativité, le diagnostic d'une maladie de Castelman, comme le rapporte une étude récente réalisée sur plus de 700 PVVIH (118).

***C'est pourquoi, la quantification de la charge virale plasmatique HHV-8 n'est pas recommandée en routine. Sa place reste à valider dans le cadre d'essais cliniques.***

#### **Prise en charge thérapeutique d'une maladie de Kaposi**

Traitement antirétroviral, chimiothérapie par voie systémique ou locale, interféron alpha, thérapies ciblées, radiothérapie, cryothérapie/cryochirurgie constituent à ce jour l'arsenal thérapeutique dont nous disposons. Ces méthodes ont été pour la plupart évaluées à l'ère des pré-cART mais certaines sont encore en cours d'évaluation. Si le ganciclovir et /ou sa prodrogue, le valganciclovir, évalués dans le cadre d'essais randomisés, ont permis de réduire le portage oral et la réplication de HHV8 ainsi que la baisse de l'incidence de MK de 75 % en per os (119) et de 93 % par voie veineuse (120), aucun agent anti-herpétique n'a démontré une quelconque efficacité dans le traitement d'une MK avérée.

Nous manquons de données suffisamment étayées pour établir des recommandations thérapeutiques spécifiques concernant les cas de MK déclarés chez des patients sous ARV avec une charge virale durablement contrôlée et une immunité TCD4 quantitativement restaurée. Chez ces

patients, les modalités devront être définies en RCP. Dans le cadre du Réseau National CANCERVIH, parmi les 49 cas de maladie de Kaposi présentés au 30 juin 2016, 89 % des cas sont survenus sous ARV, avec une charge virale indétectable dans 67 % des cas et un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> chez 28 % des patients.

**Ainsi, à l'ère des multithérapies antirétrovirales actives, la prise en charge thérapeutique d'une MK relève d'une approche individualisée dans laquelle doit être pris en compte non seulement le degré d'extension de la maladie mais aussi certains critères prédictifs de l'évolution de MK, sans oublier les comorbidités éventuellement associées (Cf. figure 1 : algorithme de prise en charge de la MK).**

**Critères prédictifs d'évolution d'une MK**

• **La classification T.I.S**

Avant l'ère des multithérapies antirétrovirales, la classification T.I.S basée sur le degré d'extension tumorale (T0 ou T1), le statut immunitaire (I0 ou I1) et la présence de signes systémiques (S0 ou S1), définissait l'attitude thérapeutique, le chiffre 0 ou 1 définissant un risque faible ou élevé d'évolutivité et de décès (tableau) (121). Suite à l'introduction des ARV hautement actifs, cette classification a été adaptée, classant le stade T1S1 comme seul à risque élevé d'évolutivité et de décès, conduisant systématiquement à une chimiothérapie (122, 123). Toutefois, plusieurs études réalisées durant la période post-ARV ont souligné l'absence de corrélation entre stade tumoral et réponse thérapeutique y compris en cas de localisation viscérale exclusive (97, 124-126). L'approche thérapeutique proposée par Bower et al préconise le recours à une chimiothérapie d'emblée en association à un traitement antirétroviral en cas d'oedème périlésionnel ou de lésions ulcérées ou de localisations oropharyngées ou gastrointestinales étendues, ou autres atteintes viscérales, hors atteintes ganglionnaires (stade T1) (127). Dans cette étude prospective, la survie globale à 5 ans était de 95 % chez les patients naïfs d'ARV classés T0 et traités par ARV seul avec une survie sans progression de 77 %, et de 85 % chez les patients classés T1 traités par ARV et anthracycline liposomale.

Cette stratégie ne serait cependant pas applicable dans les pays non industrialisés (128).

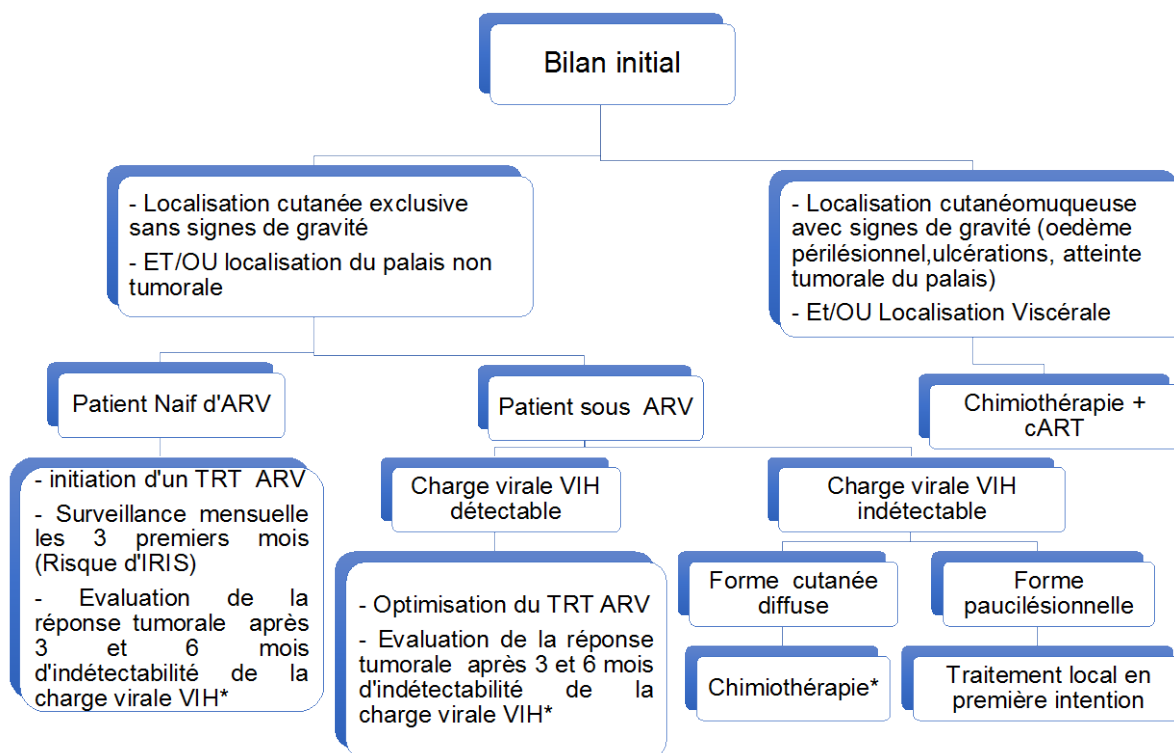
Classification TIS	Meilleur risque 0	Mauvais risque 1
<b>T : Tumeur</b>	Restreinte à : - peau et/ou - ganglions et/ou - lésion plane du palais	Associée à : - œdème et/ou ulcération cutanée - lésions buccales non planes - autres localisations viscérales
<b>I : Système Immunitaire</b>	CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	CD4 < 200/mm <sup>3</sup>
<b>S : Symptômes systémiques</b>	- pas d'antécédent d'IO - pas d'antécédent de candidose oro-pharyngée - pas de fièvre ou d'amaigrissement - indice de Karnovsky > 70*	- antécédents d'infection opportuniste - fièvre, amaigrissement, - indice de Karnovsky < 70* - atteinte neurologique, lymphome ...

• **Index pronostic de la MK**

**Un index pronostic** calculé à partir de quatre critères (âge au diagnostic de MK, stade CDC, présence de signes systémiques, taux de CD4) a été proposé afin de définir la nécessité de recourir d'emblée à une chimiothérapie (129), mais sa place reste à définir.



Figure 1 : Algorithme de prise en charge de la maladie de Kaposi chez le PVVIH



\*En cas d'échec de la stratégie, le dossier sera représenté en RCP Cancer SIDA

## Méthodes thérapeutiques

### 1. Le traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond de la MK et doit être initié chez tout patient naïf, ou être optimisé en cas d'échec virologique. Une réponse quasi complète est alors obtenue dans la majorité des cas (99, 129, 130). L'effet antitumoral, antiangiogénique et anti-HHV8 documenté pour certains inhibiteurs de protéase (ritonavir, nelfinavir, indinavir et saquinavir) sur des études *in vitro* (115, 131, 132) a fait considérer qu'une combinaison à base d'inhibiteur de protéase était plus efficace qu'une combinaison à base d'analogues non nucléosidiques (115, 133). Cependant aucune de ces deux modalités thérapeutiques n'a démontré de supériorité tant dans la prévention d'une MK (134, 135) que dans la réponse au traitement (délai (124) ; taux de réponse (133, 136), survie ou recours à une chimiothérapie (comparaison lopinavir/r versus efavirenz) (137). Toutefois, une étude récente montre sur une large cohorte de PVVIH, une plus faible incidence de MK chez les patients exposés aux IP pendant une période minimale d'un an de façon consécutive (138).

**A ce jour nous ne disposons d'aucune donnée sur l'impact des combinaisons thérapeutiques à base d'anti-intégrase dans la prévention ou le traitement d'une MK liée au VIH.**

La réponse au traitement antirétroviral peut être longue à s'établir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)), peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les 3 premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral afin de proposer un traitement spécifique si le nombre et/ou la taille des lésions augmentent ou si elles sont fonctionnellement ou esthétiquement gênantes, et tout particulièrement en cas d'atteintes viscérales.

### 2. La chimiothérapie

Avant l'ère des ARV hautement actifs, plusieurs lignes de chimiothérapie administrée en monothérapie ont été évaluées avec des taux de réponse allant de 10 à 80 % mais maintenus sur de courtes périodes et au prix de taux élevés d'effets secondaires. La bléomycine par voie intramucosale

(5 mg/J pendant 3 jours toutes les 2 ou 3 semaines) ou en perfusion intraveineuse lente continue (6 mg/m<sup>2</sup>/J sur 4 jours toutes les 4 semaines) a été la plus fréquemment prescrite compte tenu de son meilleur rapport bénéfice/risque (139). Elle garde une place dans l'arsenal thérapeutique actuel. Compte tenu de sa toxicité pulmonaire, une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DCO (diffusion alvéolaire du monoxyde de carbone) doit être réalisée avant la première cure et contrôlée dès que la dose cumulée atteint les 200 mg. La bléomycine doit être arrêtée dès que la DCO est diminuée de plus de 40 % par rapport à la mesure initiale. La dose maximale cumulée de bléomycine est de 300 mg mais elle doit être réduite en cas de radiothérapie associée ou d'association à des anticancéreux à toxicité pulmonaire (140).

Les anthracyclines liposomales et les taxanes sont les deux chimiothérapies de référence administrées en monothérapie (i) en l'absence de réponse après l'instauration ou l'optimisation d'un traitement antirétroviral, (ii) en cas de progression (*Cf. supra*), (iii) ou d'emblée en cas de critères de gravité (*Cf. figure 1: Algorithme de prise en charge de la MK chez les PVVIH*). Une méta-analyse récente portant sur six essais randomisés et trois études observationnelles qui ont inclus 792 PVVIH atteints de formes sévères de MK, a confirmé l'efficacité équivalente d'une chimiothérapie à base de paclitaxel, de doxorubicine ou de daunorubicine liposomale associée au traitement antirétroviral, avec une réduction significative de la progression de la MK sans différence entre les trois molécules, et une réduction non significative des lésions de MK survenue dans le cadre d'un syndrome de reconstitution immunitaire (141). Néanmoins, nous disposons de suffisamment de données pour recommander en première ligne l'utilisation d'une anthracycline liposomale (Caelyx/Doxil 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 ou 3 semaines ou daunoxome 40 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines) (142-144). Bien qu'aucune cardiotoxicité n'ait été rapportée y compris en cas de doses cumulées élevées, il reste recommandé de mesurer la Fraction d'Ejection Ventriculaire (qui doit être supérieure à 45 %) avant la première cure et de la contrôler au bout de 6 cures. La dose totale cumulée maximale d'anthracyclines est de 550 mg/m<sup>2</sup> et nécessite un monitoring cardiaque pour les patients ayant atteints ou dépassée cette dose. Une érythrodysesthésie palmoplantaire ainsi qu'une toxicité médullaire peuvent limiter l'utilisation de cette classe thérapeutique.

En cas d'échec aux anthracyclines liposomales, le paclitaxel, qui a l'AMM en Europe dans cette indication à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours, pourra être proposé. Les taux de réponse observés sont de 60-70 % (145, 146). A noter pour cette molécule, une toxicité neurologique, médullaire et un risque élevé d'alopécie et d'atteinte unguéale dont le patient devra être informé.

### 3. La radiothérapie

Les lésions de Kaposi étant radiosensibles, une électrothérapie peut être envisagée pour traiter les lésions cutanées voire une photonthérapie en cas de formes étendues ou tumorales de la peau et des muqueuses, ainsi que pour les atteintes ganglionnaires et viscérales. Le schéma d'administration (dose, durée) est bien défini avec un taux de rémission complète corrélée à la dose délivrée (83 % pour une dose de 40 Gy délivrée en 20 fractions)(147). Ce schéma doit cependant être adapté en fonction des régions à traiter: 30 à 40 Gy sont recommandés pour des localisations cutanées contre 20 Gy en cas de régions plus radiosensibles comme les organes génitaux externes et 16 Gy en cas de localisation ORL (100).

### 4. Les immuno-modulateurs

**4.1 L'interféron alpha (IFN- $\alpha$ )** largement utilisé avant l'ère des ARV hautement actifs à des posologies élevées (10 millions d'unités par jour ou 5 millions d'unités / par jour ou 3 jours par semaine) et au prix d'une toxicité élevée, a été récemment évalué dans sa forme pegylée (peg-ifn $\alpha$ ; 180  $\mu$ g/semaine) dans le cadre d'une étude observationnelle. Sur les 10 patients atteints de formes sévères et en échec d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou radiothérapie), une survie sans progression de 645 jours a été obtenue pour 9 d'entre eux (148). Cette approche thérapeutique reste toutefois à confirmer dans le cadre d'un essai clinique.

**4.2 La Thalidomide** a été proposée en raison de ses propriétés antiangiogéniques avec des taux de réponse d'environ 40 % mais avec des effets secondaires importants (neuropathie) (149). Deux dérivés, le lenalidomide et le pomalidomide ont été évalués sur un faible nombre de patients (102, 150). **Le pomalidomide**, évalué dans le cadre d'un essai de phase I/II sur une série de 22 patients dont 15 PVVIH, semble prometteur (150) mais sa place dans le traitement de la MK reste à confirmer. Ce médicament a actuellement une AMM en France dans le traitement du myélome multiple en association avec la dexaméthasone, mais à ce jour une RTU n'est pas disponible. Une utilisation prudente de ce médicament avec une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement est recommandée chez les patients infectés par le VHB et chez les patients porteurs d'un Ac anti-HBc isolé (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de->

santé/Pomalidomide-Imnovid-R-nouvellement recommandation importante pour le dépistage du virus de l'hépatite-B avant l'initiation du traitement-Lettre-aux-professionnels-de-santé). Quant au **lenalinomide**, les résultats de l'essai ANRS145 LENA-KAP réalisés chez 12 patients en échec de chimiothérapie confirment l'insuffisance de cette molécule dans cette indication (151).

### 5. Les thérapies ciblées

Le bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF-A, a été évalué à la dose de 15 mg/kg dans le cadre d'un essai de phase II portant sur 17 patients dont 13 avaient une MK étendue (152). Sur les 16 patients analysables, le taux de réponse (réponse complète + partielle) était de 31 % (IC95 % CI : 11 % à 58,7 %). Les résultats d'essais avec d'autres molécules de cette classe restent à ce jour décevants tant en terme d'efficacité que de tolérance (sorafenib, antiangiogénique inhibiteur de la tyrosine kinase) (153).

### 6. Les traitements locaux

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un onco-dermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intra-lésionnelle (0,1 ml/0,5 cm<sup>2</sup> d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine ou bléomycine après anesthésie locale, administrée toutes les 4 à 5 semaines) ou acide rétinoïque en gel topique ou radiothérapie.

## Le cancer du col utérin

### Histoire naturelle de l'infection à HPV et des lésions cervicales malpighiennes intraépithéliales de haut grade

L'infection par les papillomavirus humains (HPV), et en particulier par des HPV à haut risque (HPV HR) responsables des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus, est fréquente chez les FVVIH (154). De façon significative, en comparaison avec la population générale, le taux de clairance est plus bas et la persistance au-delà de 30 ans est plus élevée (155). L'infection par les HPV HR est fréquente chez les adolescentes infectées par le VIH et le risque de progression des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade est plus élevé chez elles que dans la population générale (156, 157).

Les caractéristiques de cette infection expliquent la fréquence des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (regroupant les lésions précancéreuses anciennement dénommées CIN2 et CIN3), chez ces femmes (158), lésions dont l'incidence est fortement corrélée au déficit immunitaire (158, 159), ainsi qu'à la présence de certains génotypes d'HPV HR dans le col (154, 160, 161). Cependant, dans 7 cas sur 10, ces lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade sont dues à des HPV HR autres et moins oncogènes que l'HPV 16, alors que celui-ci est majoritaire en population générale (161). Cette prédominance de HPV HR moins oncogènes que HPV16 dans les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade pourrait expliquer en partie le risque moins élevé qu'attendu de transformation de ces lésions en cancer du col. La ménopause pourrait être un facteur de survenue d'anomalies de la cytologie cervico-utérine (162).

(Note : le frottis désigne l'acte de prélèvement à partir duquel différents examens peuvent être pratiqués, notamment l'examen cytologique. Conformément à la nouvelle terminologie appliquée en France (Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations professionnelles INCA 2016), **le terme « frottis » sera remplacé par « cytologie cervico-utérine ».**

Les données récentes de la littérature montrent que chez les FVVIH,

- **En l'absence d'antécédent de cytologie cervico-utérine anormale,**
  - **Le risque de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade est semblable à celui de la population générale après 3 cytologies cervico-utérine normales à un an d'écart (163), ou en cas de cytologie cervico-utérine normale et d'absence d'infection par les HPV HR (160).** Ceci suggère la possibilité d'alléger le dépistage du cancer du col, qui recommandait une cytologie cervico-utérine annuelle chez ces femmes.
  - **L'infection par HPV 16,** alors que la cytologie cervico-utérine est normale, multiplie par quatre le risque de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade à cinq ans par rapport à une infection par un autre HPV HR chez des femmes à cytologie cervico-utérine normale (154).
- **En cas d'antécédent de lésion malpighienne intra-épithéliale du col,** l'incidence des cancers du col est 10 fois plus élevée que chez des femmes n'ayant jamais eu de cytologie cervico-utérine anormale, et ceci indépendamment du statut VIH (164).

### Dépistage du cancer du col

En France, dans la population générale, le dépistage du cancer du col est préconisé tous les trois ans de 25 à 65 ans et réalisé par cytologie cervico-utérine. Le test HPV n'est recommandé ni seul ni en association avec la cytologie pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus (165).

Chez les FVVIH, le dépistage du cancer du col sera effectué lors de la découverte de la séropositivité, indépendamment de l'âge de la patiente et de la date de la dernière cytologie cervico-utérine. Pour les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col sera initié dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle. L'augmentation de la durée de vie des FVVIH et la persistance de l'infection HPV justifient que ce dépistage soit poursuivi au-delà de 65 ans. La cytologie cervico-utérine est un bon outil de dépistage, et **il n'y a pas lieu d'y associer une colposcopie systématique sauf en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 <200/mm<sup>3</sup>)**. La persistance de l'infection HPV très fréquente chez les FVVIH rend la recherche systématique d'une infection HPV comme outil de dépistage peu discriminante dans cette population.

Alors que les recommandations antérieures préconisaient la réalisation annuelle d'une cytologie, les données récentes de la littérature permettent d'envisager un allègement de la surveillance **en cas de cytologie normale trois années consécutives** et de proposer, **chez une patiente sous traitement antirétroviral avec une charge virale VIH contrôlée et un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>**, un suivi semblable à celui de la population générale avec une **cytologie tous les trois ans** (Cf. figure 2 : Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial).

Les femmes ayant reçu un vaccin HPV (Gardasil®, Cervarix®) devront faire des cytologies de dépistage au même rythme que les femmes non vaccinées car, comme en population générale, la vaccination HPV ne dispense pas du dépistage du cancer du col.

#### **Recommandations pour le dépistage du cancer du col**

Il est recommandé de proposer chez toute femme infectée par le VIH :

- un **dépistage par cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité**
- Le rythme de dépistage sera établi au cas par cas comme suit :
  - ✓ **Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale**
    - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans
    - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
  - ✓ **Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.**
- Chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col doit débuter dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle
- Le dépistage du cancer du col doit être poursuivi au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH
- les **recommandations de prise en charge d'une cytologie anormale sont les suivantes**:
  - ✓ une cytologie « ASC-US » peut, soit conduire à la recherche d'HPV HR et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie, soit d'emblée conduire à la réalisation d'une colposcopie (Cf. figure 2);
  - ✓ une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade nécessite un contrôle par colposcopie.

### Conduite diagnostique en cas de cytologie cervico-utérine anormale

- **Lorsque la cytologie montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US)** (Cf. figure 2),
  - Patiente avec plusieurs cytologies antérieures consécutives normales, charge virale VIH contrôlée et taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : une recherche des HPV HR est recommandée. Si la recherche d'HPV est négative, la cytologie cervico utérine sera contrôlée à 12 mois. Si la recherche d'HPV est positive, une colposcopie est recommandée compte tenu du risque plus élevé de développement d'une lésion (166).
  - Dans les autres situations, une colposcopie d'emblée est recommandée.
- **En cas de cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), ou de haut grade (HSIL)**, une colposcopie doit être systématiquement réalisée (Cf. figure 2). La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit

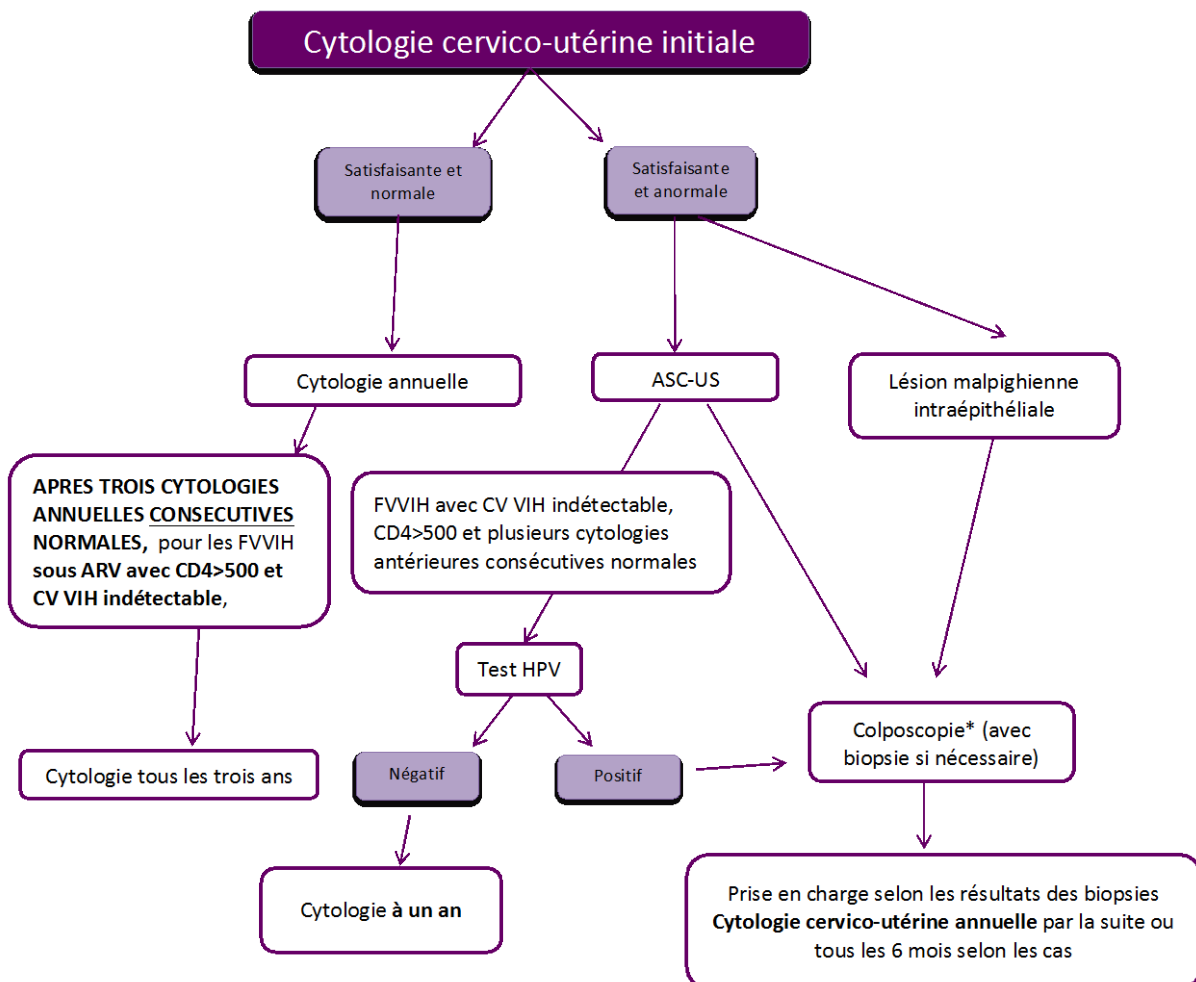
comprendre un examen minutieux de la vulve, du vagin et de la marge anale à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

- **Devant une lésion du col utérin confirmée histologiquement, le grade de la lésion définit l'attitude thérapeutique :**

- lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (anciennement CIN 1) : surveillance à type de cytologie et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la colposcopie qui impose une biopsie immédiate)
- lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (anciennement CIN 2 et 3) : prise en charge thérapeutique. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri), permettant la confirmation de la lésion sur la pièce de conisation seront préférées aux méthodes de destruction.

**L'existence d'une lésion du col étant un facteur de risque de lésion anale (Cf. infra), on proposera un examen du canal anal (77).**

**Figure 2 :** Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial



\*Colposcopie systématique chez les FVVIH avec un taux de CD4<200/mm<sup>3</sup>

### **Modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade**

Les modalités de surveillance post-thérapeutique doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (> 50 %). Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle à 6 mois (cytologie plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 à 12 mois en fonction des résultats. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récurrence après conisation.

**Après hystérectomie, la surveillance comporte des cytologies vaginales** effectués au même rythme que les cytologies cervicales du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

### **Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin**

En cas de carcinome malpighien micro-invasif du col, dont l'invasion est < 3 mm et sans embol lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est suffisante. En présence d'embols lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire. Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes (167).

### **Vaccination anti-HPV et cancer du col**

La place de la vaccination HPV dans la prévention du cancer du col chez les FVVIH n'est pas clairement définie car il n'existe pas à ce jour de données d'efficacité clinique. Cependant de nombreuses études ont évalué l'immunogénicité des vaccins bi- et quadrivalents, CERVARIX® et GARDASIL® ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)). Chez les adolescentes vivant avec le VIH, cette vaccination peut être proposée dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans). L'absence de données d'immunogénicité avec seulement deux injections fera préférer le schéma vaccinal à trois doses. Aucune étude d'efficacité ou d'immunogénicité n'a été réalisée avec le vaccin 9-valent, prochainement distribué en France, GARDASIL 9®. Une étude de la distribution des génotypes d'HPV détectés chez des FVVIH en Europe montre que les génotypes inclus dans le GARDASIL® et dans le GARDASIL 9® sont détectés chez respectivement 27 % et 79 % de celles qui ont des anomalies au frottis, quel que soit leur grade. La protection offerte par le GARDASIL 9® serait donc d'environ 80 % contre seulement 30 % par le GARDASIL® (168). Le bénéfice attendu vis-à-vis de la vaccination par GARDASIL 9® paraît supérieur à celui du vaccin GARDASIL®, c'est pourquoi le HCSP recommande la vaccination par le GARDASIL 9® des personnes immunodéprimées (169).

#### Vaccination HPV

- **Chez les jeunes filles :**

- la vaccination HPV est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à trois doses (0, 2, 6 mois) en fonction de l'AMM des vaccins GARDASIL®, GARDASIL 9®.

- Dans la mesure où le vaccin CERVARIX® ne permet pas une prévention des lésions condylomateuses, le groupe d'experts recommande de préférer les autres vaccins.

- Le dépistage du cancer du col par la cytologie cervico-utérine doit être maintenue selon les modalités définies pour les FVVIH.

- **Chez les garçons infectés par le VIH,** le groupe d'experts recommande la vaccination à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin GARDASIL® ou GARDASIL 9® avec un schéma à trois doses en fonction de l'AMM du vaccin (0, 2, 6 mois). Le rattrapage pourra être étendu jusqu'à l'âge de 26 ans chez les HSH.

- **Le groupe recommande que les conditions d'accès à la vaccination anti-HPV soient relayées plus fortement par les CEGGID.**

- **Le groupe rappelle que le dépistage des lésions anogénitales doit être maintenu chez les sujets qui ont bénéficié d'une vaccination HPV.**

## Le cancer de l'anus

Le cancer de l'anus est un carcinome épidermoïde dans la grande majorité des cas. Plus de 80 % des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque, (HPV HR), le génotype 16 étant retrouvé dans 87 % des cancers anaux HPV positifs. Tous les patients infectés par le VIH, y compris les femmes, ont un risque augmenté de cancer épidermoïde du canal anal, évalué à 29 fois celui de la population générale (170). Si le groupe le plus à risque est le groupe de patients homosexuels masculins (HSH) avec une incidence de 131/100 000 personnes-années, soit 30 à 100 fois celle de la population générale, chez les hommes hétérosexuels l'incidence est de 46/100 000 (171); chez les femmes, l'incidence du cancer anal est également élevée et varie entre 3,9 et 30 /100 000 personnes années avec un taux d'incidence standardisée de 3,2 à 41,2 par rapport à la population générale (172).

### Histoire naturelle de l'infection à HPV et des lésions anales malpighiennes intraépithéliales de haut grade

La prévalence de l'infection anale à HPV HR est élevée chez les PVVIH-HSH, de l'ordre de 73 % dont 35 % d'HPV16 (173). Chez les FVVIH, la cohorte ANRS VIHGY-CO17 a permis de mettre en évidence un portage d'HPV HR au niveau anal presque deux fois plus fréquent qu'au niveau du col (48 % versus 26 %), avec notamment la présence d'HPV16 au niveau anal dans 13 % des cas contre 5 % au niveau du col. Dans cette étude, un taux de CD4<350 et la présence d'une lésion cervicale représentaient les deux principaux facteurs de risque de portage d'HPV HR au niveau anal (174).

Comme au niveau du col, le portage d'HPV HR expose à la survenue de lésions anales intraépithéliales. Leur incidence de survenue, tout grade confondu, est augmentée en cas d'infection par le VIH (14 à 28 % chez les HSH non infectés par le VIH contre 41 à 97 % chez les PVVIH-HSH) mais reste plus basse, de l'ordre de 34 %, chez les PVVIH hétérosexuels (175). Chez les FVVIH, les taux d'incidence de lésions anales intraépithéliales tout grade confondu varient de 10 à 42 % selon les études (176).

En ce qui concerne les lésions anales intraépithéliales de haut grade, le taux d'incidence annuelle estimée varie de 8,5 à 15,4 % et chez les FVVIH, de 6 à 18 % (177). Dans la cohorte ANRS VIHGY CO17, leur prévalence était de 33 % dont 13 % de lésions de haut grade (77), avec un risque de lésion anale de haut grade 4,2 fois [1,1-16,4] plus élevé chez les FVVIH avec un antécédent de lésion du col.

Les taux de progression d'une lésion de bas grade (AIN1) vers une lésion de haut grade (AIN2/3) varient selon les études chez les PVVIH et seraient dépendants de l'âge, du nadir des CD4, du stade SIDA, de la durée de la thérapie antirétrovirale et de la présence d'un génotype à haut risque (HPV16 et/ou 18) (178). La consommation de tabac serait également un facteur aggravant (179). Deux études de cohorte récentes montrent des taux moyens de progression à 5 ans de lésions de haut grade vers un cancer anal de 1,7 % et 3,2 % (180, 181). A l'inverse, des cas de régression du grade voire de disparition de lésions anales intraépithéliales sont également rapportés (182, 183). Les deux cohortes françaises actuellement en cours, la cohorte ANRS APACHES (<http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Clinique/Repertoire-des-etudes-cliniques>) et la cohorte AIN3 du Groupe de Recherche de la Société Française de Coloproctologie ([cohorte.ain3@aphp.fr](mailto:cohorte.ain3@aphp.fr)) permettront de renforcer l'état des connaissances sur l'histoire naturelle de ces lésions qui restent à ce jour mal connue.

### Dépistage du cancer de l'anus

Le dépistage du cancer anal chez les PVVIH est recommandé par l'Inca (<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Depliant-Cancer-et-VIH-prevenir-le-cancer-de-l-anus>) avec en 2012, une campagne d'information sur la nécessité d'un dépistage du cancer anal chez les PVVIH (HSH, tout patient avec antécédent de condylomes anogénitaux et les femmes avec antécédent de dysplasie ou de cancer du col de l'utérus) ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)) ainsi que par « the European AIDS Clinical Society » et par les « Centers for Disease Control » (184).

Différentes méthodes de dépistage du cancer anal ont été proposées seules ou sous diverses combinaisons : le toucher rectal et l'anuscopie standard, l'étude cytologique d'un frottis anal et l'anuscopie de haute résolution (AHR). Les modalités du dépistage ne font pas l'objet à ce jour d'un consensus international.

- La **pratique annuelle d'un toucher anal et rectal** est reconnue par les CDC comme utile pour détecter des **cancers précoces** de l'anus, même si sa sensibilité et sa spécificité n'ont jamais été évaluées (184, 185)

- L'examen clinique avec **toucher rectal et anoscopie simple** permet de détecter des **lésions anales intra épithéliales** comme rapporté récemment par Abramowitz L et al dans une cohorte

française de 1206 PVVIH suivis sur une période de 7 ans, avec respectivement des lésions de bas grade dépistées chez 10 % des sujets et de haut grade chez 6 % (7 cas de cancers anaux). Cette étude a par ailleurs permis de démontrer que l'utilisation d'acide acétique n'améliorait pas les performances de l'examen clinique dans ces conditions (186).

- La stratégie de dépistage associant une étude cytologique d'un **frottis anal annuel (sous anoscopie simple) et suivie d'AHR en cas d'anomalie** permet également de détecter des lésions anales intra-épithéliales, mais sa place reste débattue (187). Le manque de sensibilité (69 à 93 % chez les PVVIH- HSH) et de spécificité (32 à 64 %) de la cytologie anale imposent en effet un recours fréquent à l'AHR, technique d'accès limité à ce jour. Cependant la faisabilité et la bonne acceptabilité de cette stratégie ont été récemment soulignées dans une étude réalisée sur 284 patients avec seulement 22,4 % d'AHR réalisée pour cytologie anormale (188). Des standards internationaux pour la pratique de l'anoscopie de haute résolution viennent d'être publiés par la société internationale de dysplasie anale qui organise également une formation accessible au niveau européen permettant la diffusion de la technique (189). L'étude ANRS VIHGY/ICUBE a permis également de montrer que le frottis anal avait de bonnes performances en termes de sensibilité et spécificité pour la détection des lésions anales précancéreuses chez les FVVIH, validant ainsi la possibilité de recourir au frottis anal dans cette population (174). Dans deux des centres investigateurs de cette étude, le frottis anal était réalisé par le gynécologue lors de la consultation de dépistage du cancer du col.

Les données de coût-efficacité des différentes stratégies de dépistages sont encore parcellaires. Dans les centres où une stratégie de dépistage combinant cytologie et AHR a été adoptée, l'incidence des AIN de haut grade a augmenté sans pour l'instant modifier le nombre de cancer épidermoïde du canal anal (190). L'attitude thérapeutique vis à vis des lésions anales précancéreuses reste par ailleurs à ce jour non codifiée (traitement curatif ou simple surveillance) et leur régression spontanée potentielle doit être prise en compte. Les résultats de l'étude ANRS-APACHE et de la cohorte AIN3 devraient permettre de préciser la place respective de ces deux examens dans la stratégie de dépistage du cancer anal et à terme, l'établissement d'un algorithme de dépistage.

***Le diagnostic précoce d'un cancer anal reste le meilleur garant d'une guérison.***

***Quelle que soit la méthode choisie, (toucher rectal + anoscopie simple ou toucher rectal + cytologie anale sous anoscopie suivie d'une anoscopie haute résolution en cas d'anomalie), le dépistage du cancer anal doit être accessible sur l'ensemble du territoire.***

***La présence d'une symptomatologie en faveur d'une pathologie anale (saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus) doit être systématiquement recherchée et doit conduire à un examen proctologique.***

#### **Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anus**

Compte tenu de la prévalence des lésions de haut grade aussi bien chez les hommes que les femmes, **le groupe d'experts recommande** :

– **De dépister le cancer anal chez les HSH, chez toute personne ayant des antécédents de condylomes et chez les femmes ayant présenté une lésion du col (AII).** Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique associant un examen de la marge anale, un toucher rectal et une anoscopie à l'œil nu qui permettra de faire le diagnostic de cancer de l'anus ou de lésion(s) précancéreuse(s) macroscopique(s). L'extension de cette recommandation à l'ensemble des PVVIH justifierait au préalable une adaptation des moyens selon les files actives suivies.

– **D'organiser la périodicité du dépistage en fonction du bilan initial :**

- **En cas d'anomalie sur le bilan initial**, en l'état actuel des connaissances, la périodicité du suivi doit être effectuée sur un rythme au minimum annuel.

- **En l'absence d'anomalie**, il appartiendra au gastro-entérologue/proctologue de définir la périodicité du dépistage de chaque patient qui ne devrait néanmoins pas excéder deux ans. Le médecin référent VIH et/ou le médecin généraliste devront veiller à la réalisation de ce dépistage et à sa régularité.

– **De rechercher systématiquement une symptomatologie anale (saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus)** et d'adresser au gastro-entérologue/proctologue tout patient symptomatique.

– **De poursuivre le développement et l'évaluation des techniques de dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade par cytologie anale et AHR**, les données actuelles restant encore insuffisantes pour recommander un algorithme décisionnel. L'accès à l'AHR



nécessite un équipement en colposcope et un apprentissage rigoureux. Une standardisation de cette technique et des recommandations internationales pour la pratique ont été publiées récemment avec des possibilités désormais de formation en France. L'implication des COREVIH dans l'organisation de ces programmes est également recommandée.

– **De renforcer la collaboration entre médecin référent pour le suivi de l'infection par le VIH, le médecin généraliste et le gastro-entérologue/proctologue.** Dans la mesure du possible, chaque centre de prise en charge devra définir un proctologue référent ; pour les **FVVIH, la réalisation de ce dépistage lors de la consultation gynécologique représente une opportunité** qu'il conviendra d'organiser en fonction des possibilités locales.

– **D'optimiser la compliance à ce programme de dépistage**, prérequis indispensable : un accompagnement spécifique des PVVIH est également recommandé (ex. : mise à disposition de support d'information).

– Compte tenu d'une prévalence très élevée de l'infection HPV du canal anal, la recherche des HPV HR ne doit pas être réalisée en dehors du champ de la recherche.

### Prise en charge thérapeutique du cancer de l'anus

Le bilan d'extension (clinique, IRM anopérinéale et/ou échographie endo-anale), dosage des marqueurs SCC (Squamous Cell Carcinoma), scanner thoraco-abdomino pelvien permet de classer la tumeur selon la classification TNM.

L'objectif du traitement du cancer anal est la guérison du patient tout en préservant la fonction anale. Si dans les formes très localisées de la marge anale (T1 N0 M0), une chirurgie d'exérèse de la tumeur peut être proposée, dans la majorité des cas, le traitement repose sur la radiothérapie seule ou l'association radiochimiothérapie définie en fonction du stade de la tumeur (50 à 60 Gray avec l'association 5 FU-Mitomycine et une durée de traitement de 6 à 8 semaines). En cas d'échec, une amputation abdominopérinéale est nécessaire. Le pronostic du cancer de l'anus est globalement bon avec des survies à 5 ans de 70 à 80 % et l'infection VIH ne semble plus être un facteur pronostic péjoratif (191) avec une survie globale non significativement différente de la population générale (191-193). L'absence de surtoxicité sous chimiothérapie /radiothérapie dans une étude récemment publiée confirme que les PVVIH atteints d'un cancer anal relèvent des mêmes recommandations qu'en population générale (194).

### Le cancer du poumon

Dans la population générale, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est au second rang en terme d'incidence et au premier rang en terme de mortalité par cancer chez l'homme et la femme. Chez les PVVIH, le CBP est le plus fréquent des cancers non classant SIDA (2) et celui dont le pronostic est le plus mauvais (4). Le risque de CBP est environ 2 fois plus élevé par rapport à la population générale (7, 33). Les facteurs de risque incriminés chez les PVVIH sont dominés comme dans la population générale par l'exposition au tabac. Dans une étude française, il a été montré que les PVVIH fumaient davantage que la population générale, avec un tabagisme actif retrouvé dans 37.5 % des cas et une exposition antérieure présente dans 22 % des cas (195). Il existe de plus une consommation régulière de cannabis chez les PVVIH, dont l'imputabilité dans la genèse du CBP est actuellement suspectée dans la population générale (196, 197). Dans l'étude ANRS EP48-HIV-CHEST, cohorte de PVVIH âgé de 40 ans et plus à risque de CBP en raison d'un tabagisme chronique, 35 % des PVVIH fumeurs consommaient régulièrement du cannabis (78).

Les PVVIH ont en moyenne 54 ans au diagnostic du CBP (35) contre 65 ans en population générale, mais après standardisation des données à la structure en âge et en sexe de la population VIH, la différence d'âge au diagnostic de CBP n'est que de 4 ans inférieure à celle de la population générale (17). Dans 90 % des cas, il s'agit de cancers non à petites cellules (CBNPC) et le sous-type histologique le plus fréquent est, comme dans la population générale, l'adénocarcinome puis le carcinome épidermoïde (198). La prévalence des addictions oncogéniques dans les CBNPC non épidermoïde des PVVIH semble identique à celle observée en population générale (199, 200).

Le diagnostic de CBP chez les PVVIH est souvent fait à un stade avancé comme le montre une étude récente avec 83.5 % des cas diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique, sans différence significative avec la population générale immunocompétente (201). Les données concernant le pronostic du CBP chez les PVVIH par rapport à celui de la population générale restent contradictoires (202-204).

### Dépistage du cancer broncho-pulmonaire (CBP)

L'étude NLST (National Lung Screening Trial) réalisée sur plus de 53 000 sujets à risque de la population générale a montré pour la première fois l'intérêt d'un dépistage par tomodensitométrie (TDM) thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, avec une réduction de la mortalité spécifique par CBP de 20 % (IC 95 %, 6,8-26,7) et une réduction de la mortalité globale de 6.7 % (IC 95 % 1.2-13.6 %) (205). Dans cette étude, la combinaison d'un sevrage tabagique effectif et d'un dépistage par TDM réduisaient encore la mortalité par CBP (38 % pour les sujets sevrés depuis 15 ans) (206). L'application d'un dépistage à large échelle en population générale ne peut être proposée qu'à une population : 1) sélectionnée sur les mêmes critères que l'étude NSLT à savoir des sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs ou fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans avec une consommation tabagique à plus de 30 paquets-années et 2) suivie selon une même méthodologie de dépistage (3 TDM faible dose à 1 an d'intervalle dans des centres de radiologie spécialisés). Par ailleurs, comme tout programme de dépistage, le dépistage du CBP peut conduire à un sur-diagnostic de maladies indolentes (CBP dépistés qui n'auraient jamais occasionné de symptômes ou la mort des sujets) et au risque, certes faible mais réel, de CBP induits par les radiations (207, 208). Si les techniques invasives réalisées dans l'étude NSLT pour caractériser la malignité ou la bénignité d'un nodule n'ont pas provoqué de morbidité importante (16 sujets sont décédés dans les 60 jours suivant le dépistage par TDM thoracique faible dose), il faut souligner que le pourcentage de sujets avec un nodule de signification indéterminée était élevé (27.3 % après le 1<sup>er</sup> TDM) et qu'en définitive, 96.4 % des nodules après les 3 TDM étaient bénins (205, 209). Un algorithme de suivi des nodules de diamètre intermédiaire, reposant sur le temps de doublement du volume des nodules sur deux TDM, permet de réduire fortement le nombre de faux positif (209).

La faisabilité et l'efficacité probable d'un dépistage du CBP chez les PVVIH ont été montrées dans une étude multicentrique française (78) ; 442 sujets asymptomatiques, dont l'âge médian était de 50 ans, avec une médiane du taux de lymphocytes T CD4+ de 574 cellules/mm<sup>3</sup> et une charge virale indétectable chez plus de 90 %, ont eu un TDM thoracique faiblement dosé. Un algorithme de suivi des nodules positifs était proposé, et l'ensemble des sujets a été suivi pendant une médiane de deux ans. Seulement 32 sujets (7 %) ont été perdus de vue ; 94 sujets (21 %) avaient un nodule significatif, nécessitant un suivi ou une procédure diagnostique. Ce taux est similaire à ceux observés dans des études de dépistage en population générale avec un algorithme d'exploration des nodules similaires, comme dans l'étude NLST (205). Neuf cancers ont été dépistés, dont 6 à des stades précoces. Huit sujets avec un CBP avaient moins de 55 ans, et seulement 18 procédures diagnostiques invasives ont dû être réalisées chez 15 sujets.

Le dépistage du CBP par TDM faible dose est une réalité dans de nombreux pays à forte ressource économique (210, 211), même si le bénéfice pour le participant est jugé au mieux comme modéré par la plupart des sociétés savantes. En France, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) ont proposé une réflexion pour limiter le risque d'un dépistage sauvage et faire bénéficier aux sujets fumeurs d'un dépistage individuel « opportuniste » (212) en attendant qu'il soit organisé. Dans une recommandation de bonne pratique labélisée par l'INCa et la HAS, et sur l'initiative du ministère du travail, il a été recommandé de mettre en place une expérimentation sur le dépistage du CBP chez les sujets exposés ou ayant été exposés professionnellement à des agents cancérigènes pulmonaires à haut risque de CBP et à un tabagisme chronique (<http://www.chu-rouen.fr/sfmt/pages/Recommandations.php>). Cependant, dans un rapport publié en mai 2016, la HAS considère que les conditions ne sont pas réunies pour un dépistage du CBP chez les fumeurs en population générale, et insiste sur la nécessité de poursuivre la recherche sur ce cancer et d'intensifier la lutte contre le tabagisme, tout en laissant une place pour la poursuite de la recherche clinique dans le dépistage.

Dans l'état actuel des connaissances et en prenant en compte l'avis de la HAS qui concerne la population générale, **le dépistage par TDM faible dose du CBP chez les PVVIH ne peut à ce jour faire l'objet d'une recommandation de bonne pratique. Une expérimentation du dépistage du CBP chez les PVVIH à risque, à l'instar de l'expérimentation de dépistage du CBP chez les sujets ayant été exposés professionnellement à des agents cancérigènes mis en place en population générale permettrait, selon les résultats, d'amender cette position** (213). Cette expérimentation devrait définir le profil des patients à dépister, et les modalités du dépistage, en intégrant un programme de sevrage tabagique et du cannabis. Le groupe d'experts rappelle que le sevrage tabagique est une priorité chez les PVVIH, car c'est le moyen le plus efficace pour réduire la mortalité globale et la mortalité par CBP.

- Le groupe d'experts **recommande de rechercher par TDM un CBP** chez les PVVIH **devant toute symptomatologie thoracique suspecte** (toux persistante, hémoptysie, douleur...) ou **altération de l'état général** (notamment un amaigrissement)
- Le dépistage par TDM faible dose du CBP chez les PVVIH fumeurs asymptomatiques ne peut à ce jour faire l'objet d'une recommandation de bonne pratique, compte tenu du positionnement de l'HAS en population générale. Le groupe d'experts est favorable à la mise en place d'une expérimentation à l'instar de l'expérimentation de dépistage du CBP chez les sujets ayant été exposés professionnellement à des agents cancérogènes en population générale.
- **La lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH doit être renforcée** et un rapprochement vers les centres d'addictologie ou antitabac est fortement encouragé.

### Prise en charge thérapeutique du CBP

La chirurgie est le traitement de référence dans les CBNPC localisés en l'absence de contre-indication opératoire.

Dans les stades métastatiques, la stratégie de première ligne est conditionnée d'une part par l'histologie (épidermoïde vs non épidermoïde) et d'autre part par l'existence ou non d'une addiction oncogénique pour les non-épidermoïdes. Dans les cancers épidermoïde, une bithérapie à base de platine sera proposée, le plus souvent cisplatine/gemcitabine ou carboplatine/paclitaxel. Pour les non-épidermoïde, en cas d'addiction oncogénique (mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK), présente dans moins de 5 % des cas chez les fumeurs), une thérapie orale est indiquée (inhibiteur de la tyrosine kinase ou inhibiteur de ALK). Ces traitements sont susceptibles d'entraîner des interactions avec certains ARV métabolisés par le CYP450.

En l'absence d'addiction oncogénique, une bithérapie à base de platine associée ou non à un anti-angiogénique est indiquée, comme en population générale. Dans l'essai français IFCT1001-CHIVA, seule étude dédiée aux PVVIH, l'association carboplatine et pemetrexed suivi d'une maintenance par pemetrexed était un bon compromis en terme d'efficacité et de tolérance (214).

Depuis 2015, l'immunothérapie constitue une nouvelle arme thérapeutique dans les CBNPC en population générale. Trois essais de phase III en seconde ligne (deux avec le nivolumab (215, 216) et un avec le pembrolizumab (217) ont montré un bénéfice en terme de survie globale avec une moindre toxicité comparé à une chimiothérapie par docétaxel. Le pembrolizumab a montré une amélioration de la survie globale associée à moins d'effets secondaires comparé à une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de CBNPC exprimant au moins 50 % de PDL-1 dans les cellules tumorales (218). Les recommandations liées à l'usage de ces nouveaux médicaments chez les PVVIH sont précisées dans le paragraphe « *Spécificités liées à l'usage de l'immunothérapie chez les PVVIH* » de ce chapitre. Il est rappelé que la prescription d'une immunothérapie chez un PVVIH doit être validée en RCP dédiée et qu'une inclusion dans l'observatoire national (ANRS-ONCOVIHAC) est fortement recommandée. Un essai de phase II (IFCT-CHIVA2) évaluant la tolérance et l'efficacité du nivolumab chez les PVVIH-CBNPC en deuxième ligne de traitement ou plus est en cours de finalisation en partenariat avec le réseau CANCErVIH et devrait démarrer au cours de l'année 2017.

### Dépistage des cancers cutané-muqueux.

Le risque de cancers cutanés non-mélanomes chez les PVVIH est augmenté avec un OR de 2.6 (IC 95 % = 2.1 à 3.2) pour les carcinomes spinocellulaires et de 2.1 (IC 95 % = 1.8 à 2.3) pour les carcinomes basocellulaires. Dans cette étude, le risque de carcinome spinocellulaire était également corrélé au dernier taux de lymphocytes T CD4+, association non retrouvée pour le carcinome basocellulaire (31). **Ces données soulignent l'intérêt d'un examen dermatologique annuel de la peau et des muqueuses, comme cela est recommandé par la HAS chez les transplantés rénaux (87) et d'un rappel vis-à-vis des méfaits d'une exposition solaire non protégée.** Les sujets avec facteur(s) de risque de mélanome cutané devront par ailleurs bénéficier d'un dépistage ciblé et être adressés systématiquement à un dermatologue pour un suivi semestriel (219).

### Dépistage des autres cancers

En l'état actuel des connaissances, aucune recommandation ne peut être émise pour les autres types de cancer. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence des cancers « Tête et Cou » et de la cavité buccale liés à l'HPV rapportée en population générale souligne la nécessité d'un examen clinique attentif régulier chez les PVVIH (220). L'institut national du cancer a édité des

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

recommandations pour une détection précoce des cancers de la cavité buccale et mis en ligne des documents supports d'information destinés à la population générale qui doivent être diffusés aux PVVIH (221).

Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale :

- Ainsi, **le dépistage du cancer du sein** doit être réalisé par un examen clinique annuel des seins dès l'âge de 25 ans, une mammographie tous les deux ans entre 50 et 74 ans puis au cas par cas au-delà de 74 ans. Les FVVIH avec un niveau de risque élevé voire très élevé (mutation des gènes BCRA1 ou 2, ATCD personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire ou lobulaire in situ ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, ou ayant subi une irradiation thoracique médicale à haute dose (maladie de Hodgkin) ou avec certains ATCD familiaux de cancer du sein) doivent bénéficier des modalités spécifiques du dépistage du cancer du sein telles que définies en population générale par l'HAS en octobre 2016 (222).

- **Le dépistage du cancer du colon** chez une personne asymptomatique doit être réalisé tous les deux ans à partir de 50 ans par le test immunologique que le patient doit récupérer auprès de son médecin généraliste référent.

***Le groupe rappelle que le dépistage organisé du cancer du colon et du cancer du sein n'est en place que dans certains départements et qu'il appartient au clinicien référent VIH et/ou au médecin généraliste de s'assurer que ce dépistage est bien réalisé.***

- **Le dépistage du cancer de la prostate** concerne les hommes de 50 ans et plus et repose sur le toucher rectal. **La place du dosage du PSA sérique** dans le dépistage du cancer de la prostate **chez le PVVIH asymptomatique** n'a pas à ce jour été évalué. Il est rappelé qu'à l'heure actuelle, en population générale, les hommes asymptomatiques qui envisagent de réaliser un dépistage du cancer de la prostate doivent être clairement informés des avantages et des inconvénients de ce dépistage (223). Une brochure destinée au patient (224) peut aider les cliniciens dans la proposition de ce dépistage et de ses modalités. Ce document est disponible sur le site de l'INCA.

- Enfin, **toute PVVIH exposée à un agent cancérigène vésical pendant une période d'un an ou plus** doit bénéficier d'un dépistage du cancer vésical **à partir de la 20ème année qui suit la période d'exposition** selon les recommandations établies en population générale (cytologie urinaire tous les 6 mois).

**Calendrier de prise en charge carcinologique chez une PVVIH\***

**Au diagnostic du cancer**

- Bilan de l'infection VIH.
- Les informations suivantes doivent être renseignées :
  - nombre de CD4/charge virale VIH ;
  - sérologie toxoplasmose et CMV ;
  - sérologie VHC : si +, ARN VHC ;
  - sérologie VHB : si Ag HBs+ ou Ac HBc isolé, ADN VHB ;
  - en cas de co-infection VHB ou VHC : évaluation du score de fibrose ;
  - en cas de cirrhose : évaluation du score de Child ;
  - HLA-B\*5701
  - bilan rénal : ClCr ; rapport protéinurie/créatininurie ;
  - bilan CV : ECG, échocardiographie ou FEV.
- Instauration ou adaptation du traitement antirétroviral en anticipant les interactions avec la chimiothérapie et les traitements de confort.
- Initiation d'une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose.
- Patient avec sérologie CMV positive : PCR CMV  
si PCR CMV >1 000 copies/mL :
  - fond d'œil systématique ;
  - en l'absence de rétinite à CMV : initiation d'une prophylaxie.
- Initiation d'une prophylaxie anti-HSV/VZV chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante.
- Définition du PPS carcinologique en RCP.

**Suivi spécifique durant le traitement carcinologique**

- Monitoring pharmacologique selon la RCP.
- Une fois par mois :
  - charge virale VIH ;
  - si Ag HBs+ ou un Ac HBc isolé avec traitement par rituximab et tenofovir contre-indiqué : ADN VHB ;
  - en cas de sérologie CMV + : PCR CMV ;
  - suivi de l'observance :
    - . au traitement ARV,
    - . aux prophylaxies.
- Tous les 3 mois :  
typage lymphocytaire CD4/CD8.

**Suivi spécifique post-traitement carcinologique**

- Réévaluation du TRT ARV.
- Arrêt des prophylaxies si CD4 > 200/mm<sup>3</sup> ou 15 % depuis au moins 6 mois.
- Patient avec Ag HBS<sup>+</sup> : poursuite d'un traitement actif sur le VHB et du suivi habituel de cette co-infection.
- Patient avec Ac HBc isolé traité par rituximab et tenofovir contre-indiqué : suivi mensuel des transaminases +/- de l'ADN VHB pendant 12 mois.

\*Les patients traités par thérapies ciblées doivent bénéficier en sus d'une surveillance pré per et post thérapeutique spécifique

Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVVIH

	Profil patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose, quelle que soit la cause	Tous les 3 à 6 mois
	Coinfection VHB <b>et</b> ADN VHB >2000 UI/mL Coinfection VHB <b>et</b> sujet âgé de plus de 50 ans Coinfection VHB <b>et</b> sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne quel que soit l'âge ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (+/- cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSH rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation ATCD de lésions du col	Bilan initial systématique ; périodicité du suivi individualisée
Cytologie cervico-utérine : <u>Examen annuel durant les trois premières années de suivi</u>	Si CD4 > 500/mm <sup>3</sup> <b>et</b> charge virale VIH indétectable <b>et</b> absence d'anomalie sur les 3 cytologies consécutives	Tous les 3 ans
	Si ATCD de cytologie anormale (quel que soit le grade) Si ATCD de conisation	Une fois par an
Colposcopie	Si cytologie anormale gradée LSIL ou HSIL Si HPV + au niveau du col	À la demande
	Si ATCD de conisation <b>ou</b> si CD4 <200/mm <sup>3</sup>	Une fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si ASC-US à la cytologie cervicale <b>et</b> CD4 >500 <b>et</b> CV VIH indétectable <b>et</b> plusieurs cytologies antérieures consécutives normales	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque ( <a href="http://www.e-cancer.fr">www.e-cancer.fr</a> )	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Tous les deux ans
Recherche de sang dans les selles (Test Immunologique)	Hommes et femmes âgés de 50 ans à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 à 75 ans	Une fois par an
Cytologie urinaire**	Hommes et femmes Exposition professionnelle pendant un an et plus à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophamide)	Tous les 6 mois à partir de la 20ème année qui suit la période d'exposition

\* Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses

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

## Points forts

- Les données épidémiologiques confirment l'augmentation du risque de cancer non classant Sida chez les PVVIH, dont la maladie de Hodgkin, les cancers du poumon, du canal anal, du foie, et les cancers cutanés. Le rôle clairement identifié des virus oncogènes (HPV, VHB et VHC), du tabac (et sans doute du cannabis) et de l'inflammation chronique sous-tendue par l'activation immunitaire persistante, permet d'établir le canevas des actions à mettre en place dans le champ de la prévention.
- Compte tenu des spécificités inhérentes au statut de séropositivité au VIH (immunodépression, comorbidités, interactions médicamenteuses, prophylaxie des infections opportunistes...), le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH ne peut être finalisé qu'après concertation entre l'équipe impliquée dans la prise en charge de l'infection par le VIH (médecin, virologue, pharmacologue) et l'oncologue lors d'une RCP.
- La RCP nationale ONCOVIH mise en place dans le cadre du réseau CANCERVIH, soutenue par l'INCa et la DGOS facilite l'articulation entre les réseaux régionaux de cancérologie et les COREVIH et permet d'optimiser la prise en charge des cancers. Le développement des RCP de recours régional en lien avec la RCP nationale doit être encouragé.
- Des interactions médicamenteuses peuvent exister entre les anticancéreux (chimiothérapie, corticothérapie, hormonothérapie), les traitements d'appoints (corticoïdes, levothyroxine) et de confort (antalgique, antiémétique...) et les antirétroviraux et sont d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.
- Certaines molécules antirétrovirales de la classe des INNTI et des IP peuvent réduire l'efficacité du traitement anticancéreux ou exposer à une augmentation de sa toxicité par potentialisation des effets secondaires
- Le recours à l'immunothérapie chez les PVVIH n'est pas contre indiqué. Elle expose cependant à un risque majoré de survenue de complications notamment infectieuses et dysimmunitaires nécessitant leur dépistage pré, per et post thérapeutique systématique.
- Les patients avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> à l'initiation du traitement antirétroviral sont à plus haut risque de maladie de Kaposi pendant les 6 premiers mois qui suivent l'introduction du traitement. De plus, des cas de maladie de Kaposi de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont régulièrement rapportés chez des patients sous ARV avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé.
- La forte prévalence et la gravité du cancer bronchopulmonaire renforcent la nécessité de promouvoir globalement le sevrage du tabac et du cannabis et de savoir établir le diagnostic le plus tôt possible.
- Les données disponibles en 2017 ne permettent pas de recommander un dépistage du cancer bronchopulmonaire chez les PVVIH, même fumeurs, par réalisation périodique de scanner thoracique à faible dose.
- La prévalence des infections à papillomavirus oncogènes est particulièrement élevée et ces infections sont souvent multiples au niveau génital, anal mais aussi ORL.
- Les modalités du dépistage du cancer anal ne font actuellement l'objet d'aucun consensus au niveau international. Si les données de prévalence des lésions de haut grade et de portage d'HPV oncogènes au niveau du canal anal restent plus élevées chez les HSH, les données chez les femmes montrent la présence d'un portage anal d'HPV oncogène plus fréquent qu'au niveau du col utérin.
- Le dépistage des lésions anogénitales doit être maintenu chez les sujets qui ont bénéficié d'une vaccination anti- HPV
- La forte prévalence des cancers cutanés chez les PVVIH nécessite une surveillance dermatologique attentive.
- La guérison d'une hépatite C ne dispense pas d'un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose. Ce dépistage concerne également le patient co-infecté VHB quel que soit le score de fibrose.

## ***Le groupe d'experts recommande :***

- de réaliser un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer (AII) ;
- d'appliquer aux PVVIH atteints d'un cancer, les objectifs et les modalités de prise en charge du cancer qui sont proposées aux personnes non infectées par le VIH (AIII) ;
- de définir le programme personnalisé de soins carcinologique en réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant médecin référent VIH, virologue, pharmacologue, et oncologues et d'intégrer les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités (AIII) ;
- d'initier sans délai un traitement antirétroviral lorsque le cancer est révélateur de l'infection par le VIH et de le maintenir durant le traitement carcinologique, y compris en cas de radiothérapie (AI). Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure, indépendamment de la combinaison thérapeutique, compte tenu de la demi-vie intracellulaire des molécules actuelles (BIII) ;
- de réaliser une analyse détaillée (documentation pharmacologique) des thérapeutiques administrées avant l'administration du traitement carcinologique. Le choix du traitement antiémétique et le cas échéant celui de la douleur devront être anticipés en RCP (AIII) ;
- de réaliser un monitoring pharmacologique lorsque l'optimisation du traitement antirétroviral est incomplète, ou en cas de risque d'interactions (AIII) ;
- d'initier systématiquement une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose, indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique. Elle sera poursuivie après la fin du traitement carcinologique jusqu'à récupération d'un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup> (15 %) depuis au moins 6 mois (BIII). Cette prophylaxie doit être faite préférentiellement par du triméthoprime-sulfaméthoxazole ;
- de contrôler durant le traitement carcinologique la PCR CMV une fois/mois chez les patients avec une sérologie CMV positive ;
- d'utiliser les facteurs de croissance hématopoïétique chez les PVVIH dans leurs indications usuelles ;
- de rapprocher la périodicité du suivi de l'infection par le VIH durant le traitement carcinologique avec en particulier un contrôle mensuel de la charge virale plasmatique ;
- de maintenir un traitement anti-VHB chez les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé). Les patients co-infectés VIH/VHB avec un Ac HBc isolé traités par rituximab et ne pouvant pas maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis du VHB doivent avoir une surveillance mensuelle des transaminases voire de l'ADN VHB (AIII) ;
- de réaliser un suivi adapté pour les PVVIH traités par immunomodulateurs et de favoriser leur inclusion dans l'observatoire national ONCOVIHAC ;
- d'appliquer chez les PVVIH les recommandations pour le dépistage /diagnostic précoce des cancers établies en population générale (sein, colon, prostate, mélanome, cavité buccale) ou pour les personnes antérieurement traitées par radiothérapie, chimiothérapie ou transplantés (AIII).

### ***Dépistage du cancer broncho-pulmonaire***

- de rechercher par TDM un CBP chez les PVVIH devant toute symptomatologie thoracique suspecte (toux persistante, hémoptysie, douleur...) ou altération de l'état général (notamment un amaigrissement inexpliqué) ;
- de renforcer la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH et d'encourager un rapprochement vers les centres d'addictologie ou antitabac.

### ***Dépistage du cancer anal***

- De rechercher systématiquement une symptomatologie anale (*saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus*) et d'adresser au gastro-entérologue/proctologue tout patient symptomatique ;
- de renforcer le dépistage du cancer anal chez les HSH, chez toute personne ayant des



antécédents de condylomes et les femmes ayant présenté une lésion du col(AII). Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique et la périodicité du suivi sera définie par le proctologue. Pour les FVVIH, la réalisation de ce dépistage lors de la consultation gynécologique (cytologie anale) représente une opportunité qu'il convient d'organiser en fonction des possibilités locales ;

- De poursuivre le développement et l'évaluation des techniques de dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade par cytologie anale et AHR. Les données sont à l'heure actuelle insuffisante pour recommander un algorithme décisionnel ;
- de ne pas rechercher d'infection anale à HPV en dehors du champ de la recherche.

#### *Dépistage du cancer du col :*

- de réaliser une cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité puis d'établir un calendrier de dépistage au cas par cas comme suit :
  - ✓ Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale :
    - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans.
    - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
  - ✓ Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.
- d'associer une coloscopie systématique si le taux de CD4 est <200/mm<sup>3</sup> ;
- de débiter le dépistage du cancer du col chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle ;
- de poursuivre le dépistage du cancer du col au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH.

#### *Vaccination HPV*

- Chez les jeunes filles :
  - la vaccination HPV est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à trois doses (0, 2, 6 mois) en fonction de l'AMM des vaccins GARDASIL ®, GARDASIL 9 ® ;
  - Le dépistage du cancer du col par la cytologie cervico-utérine doit être maintenu selon les modalités définies pour les FVVIH.
- Chez les garçons infectés par le VIH, le groupe recommande la vaccination à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin GARDASIL® ou GARDASIL 9® avec un schéma à trois doses en fonction de l'AMM du vaccin (0, 2, 6 mois). Le rattrapage pourra être étendu jusqu'à l'âge de 26 ans chez les HSH.
- Le groupe recommande que les conditions d'accès à la vaccination anti-HPV soient relayées plus fortement par les CEGGID.

#### *Dépistage des cancers cutanéomuqueux*

- de dépister une fois par an les cancers cutanéomuqueux par un examen complet de la peau et des muqueuses (AII) ;
- Les sujets à risque de mélanome cutané devront par ailleurs bénéficier d'un dépistage ciblé et être adressés systématiquement à un dermatologue pour un suivi régulier tous 6 mois.

#### *Dépistage du carcinome hépatocellulaire*

- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires
  - . tous les 3 à 6 mois chez les patients cirrhotiques, quelle qu'en soit l'origine, associée à un dosage de l'alpha-fœto-protéine (AIII),
  - . tous les 6 mois, associée à un dosage de l'alpha-fœto-protéine (AIII) :
    - chez les patients porteurs d'une hépatite B active (ADN VHB>2000 UI/mL)
    - chez les patients porteurs d'une hépatite B âgés de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne, quel que soit l'âge,
    - chez les patients avec un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire

## Références

1. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
2. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boue F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):467-75.
3. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fatkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015;29(2):221-9.
4. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181-91.
5. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 1998;351(9119):1833-9.
6. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, Group AI-CMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285(13):1736-45.
7. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(5):611-22.
8. Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boue F, Rosmorduc O, Lavole A, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol*. 2016;27(3):397-408.
9. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1152-9.
10. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sasco AJ, Mercie P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1109-16.
11. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2078-85.
12. Terrier B, Costagliola D, Prevot S, Chavez H, Missy P, Rince P, et al. Characteristics of B-cell lymphomas in HIV/HCV-coinfected patients during the combined antiretroviral therapy era: an ANRS CO16 LYMPHOVIR cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(2):249-53.
13. Wang Q, De Luca A, Smith C, Zangerle R, Sambatakou H, Bonnet F, et al. Chronic Hepatitis B and C Virus Infection and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma in HIV-Infected Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):9-17.
14. Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, Lie Y, Levine A, Young M, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. *PLoS One*. 2010;5(12):e14349.
15. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(3):150-8.
16. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):542-53.
17. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010;153(7):452-60.
18. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1638-47.
19. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 2014;28(14):2109-18.

20. Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer*. 2010;116(23):5507-16.
21. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4360-6.
22. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*. 2010;103(3):416-22.
23. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):41-6.
24. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1383-8.
25. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS*. 2007;21(2):207-13.
26. Kirk GD, Merlo C, P OD, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):103-10.
27. Helleberg M, Gerstoft J, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. *AIDS*. 2014;28(10):1499-508.
28. Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki HA, Zheng YL, et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(14):1112-22.
29. Valiathan R, Miguez MJ, Patel B, Arheart KL, Asthana D. Tobacco smoking increases immune activation and impairs T-cell function in HIV infected patients on antiretrovirals: a cross-sectional pilot study. *PLoS One*. 2014;9(5):e97698.
30. Bruyand M, Le Marec F, Lavole A, Leffondre K, Spano JP, Le Moing V, et al. Protease inhibitors exposure is not related to lung cancer risk in HIV smoker patients: a nested case-control study. *AIDS*. 2015;29(9):1105-9.
31. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2551-9.
32. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(7):e288-98.
33. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012;26(8):1017-25.
34. Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiebaut R, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161594.
35. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P, et al. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D: A: D study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(5):568-77.
36. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6-11.
37. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE, Wachsman W, Brock MV, Giordano TP, et al. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing? *JAMA*. 2010;304(3):334-9.
38. Recommandations nationales pour la mise en oeuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.
39. Evaluation et amélioration des pratiques .Réunion de concertation pluridisciplinaire-Fiche technique.<http://www.has.fr/> [Internet].
40. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, et al. Examination of Broad Symptom Improvement Resulting From Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2827-34.

41. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M, Infectious Diseases Working P, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2013;92(4):433-42.
42. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):794-810.
43. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397-404.
44. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS.* 2002;16(4):531-6.
45. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol.* 2012;23(1):141-7.
46. Jung Y, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Incidence of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of *Mycobacterium avium*-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS.* 2017 (in press)
47. Fusier I HM. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives en cancérologie. Paris2008 2008. 118-28 p.
48. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1170-80.
49. Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, Nelson DR, George TJ, Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist.* 2010;15(10):1113-21.
50. Kojima H TT, Sugawara N et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in HBSAG-negative patients after chemotherapy with rituximab HBV-DNA monitoring and entecavir prophylaxis. . *J HEPATOL.* 2012;56:S206.
51. MADELAINE I. Myélotoxicité. CNIHM ed. Paris2008. 139 p.
52. Facteur de croissance hematopoietique:fiche Neupogen [Internet]. Available from: <http://www.has-sante.fr/>.
53. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
54. Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, Aboulafia DM, Bohac G, Cooley TP, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. *BMC Urol.* 2009;9:10.
55. Les cancers en France [Internet]. 2015. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.
56. Pfister C RM, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, Houédé N, Compérat E, Colin P, Roy C, Davin JL, Gu L, Irani J, Lebret T, Colo-by P, Soulié M et les membres du CCAFU.Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU. Tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie.* 2013;Suppl. 2 S105-S125). : S105-S25). .
57. Roupret M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Comperat E, Dubosq F, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. *Prog Urol.* 2016;27 Suppl 1:S67-S91.
58. Neuzillet Y LT. Les vraies contre-indications du BCG dans le traitement des tumeurs de vessie. *Progrès en urologie* 2010;20 Suppl. 1:S41-S5.
59. Maruf M, Brancato SJ, Agarwal PK. Nonmuscle invasive bladder cancer: a primer on immunotherapy. *Cancer Biol Med.* 2016;13(2):194-205.
60. Singh P, Black P. Emerging role of checkpoint inhibition in localized bladder cancer. *Urol Oncol.* 2016;34(12):548-55.
61. Zibelman M, Ramamurthy C, Plimack ER. Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma-Advanced disease. *Urol Oncol.* 2016;34(12):538-47.

62. Risque de cancers et cannabis, Fiche repère - INCA [Internet]. 2009.
63. Yi Ling Teo HKH, Alexander Chan. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors : current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;2:241-53.
64. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e254-62.
65. Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, Goy A, Chen R, Matous JV, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(8):866-77.
66. See AP, Zeng J, Tran PT, Lim M. Acute toxicity of second generation HIV protease-inhibitors in combination with radiotherapy: a retrospective case series. *Radiat Oncol*. 2011;6:25.
67. Gupta AK, Cerniglia GJ, Mick R, McKenna WG, Muschel RJ. HIV protease inhibitors block Akt signaling and radiosensitize tumor cells both in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 2005;65(18):8256-65.
68. Cuneo KC, Tu T, Geng L, Fu A, Hallahan DE, Willey CD. HIV protease inhibitors enhance the efficacy of irradiation. *Cancer Res*. 2007;67(10):4886-93.
69. Plataras JP, Vapiwala N, Ahmed MS, Gudonis D, Cerniglia GJ, Feldman MD, et al. Validation and toxicity of PI3K/Akt pathway inhibition by HIV protease inhibitors in humans. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(5):628-35.
70. Collet-Gaudillat C, Roussin-Bretagne S, Desforges-Bullet V, Petit-Aubert G, Doll J, Beressi J. [Iatrogenic Cushing's syndrome, diabetes mellitus and secondary adrenal failure in a human immunodeficiency virus patient treated with ritonavir boosted atazanavir and fluticasone]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(4):252-5.
71. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH, Zemskova M, Nieman L, Kwan R, et al. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis*. 2008;47(12):e97-9.
72. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS*. 2006;20(8):1210-2.
73. Lanzafame M, Trevenzoli M, Faggian F, Marcati P, Gatti F, Carolo G, et al. Interaction between levothyroxine and indinavir in a patient with HIV infection. *Infection*. 2002;30(1):54-5.
74. Berger JL, Nguyen Y, Lebrun D, Migault C, Hentzien M, Marty H, et al. Early neuropsychological adverse events after switching from PI/r to dolutegravir could be related to hyperthyroidism in patients under levothyroxine. *Antivir Ther*. 2016.
75. Tron L LF, Spire B, Dray-Spira R et le groupe Vespa2 Recours au dépistage systématique des cancers parmi les personnes vivant avec le vih suivies à l'hôpital en France métropolitaine. Résultats de l'enquête ANRS-vespa2. *BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2016.
76. Shepherd L, Borges A, Ledergerber B, Domingo P, Castagna A, Rockstroh J, et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. *HIV Med*. 2016;17(8):590-600.
77. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus-Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1559-68.
78. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS*. 2016;30(4):573-82.
79. Beachler DC, Abraham AG, Silverberg MJ, Jing Y, Fakhry C, Gill MJ, et al. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncol*. 2014;50(12):1169-76.
80. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245-55.
81. Gerard L, Meignin V, Galicier L, Fieschi C, Leturque N, Piketty C, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS*. 2009;23(17):2301-8.
82. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au -delà de trois mois après transplantation [Internet]. Novembre 2007. Available from: <http://www.has-sante.fr/>.
83. Retour d'informations clinico-épidémiologiques(RICE) [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ccde.fr/>.

84. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-6.
85. Mounier N, Spina M, Spano JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Curr HIV Res*. 2010;8(2):141-6.
86. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009;113(6):1213-24.
87. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(11):784-92.
88. Lacombe JM, Boue F, Grabar S, Viget N, Gazon S, Lascaux-Camet AS, et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(4):635-43.
89. EuroCoord. CPWGftCoOHERECSi. Changing Incidence and Risk Factors for Kaposi Sarcoma by Time Since Starting Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1373-9.
90. Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, Benelli R, Minghelli S, Vacca A, et al. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi's sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. *Endocrinology*. 2002;143(8):3114-21.
91. al LFe. Les pathologies inaugurales de Sida France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011;43/44.
92. Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S, Coghill AE, Cole SR, Eron JJ, et al. Changes in Clinical Context for Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3276-83.
93. Cobos Jimenez V, Wit FW, Joerink M, Maurer I, Harskamp AM, Schouten J, et al. T-Cell Activation Independently Associates With Immune Senescence in HIV-Infected Recipients of Long-term Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*. 2016;214(2):216-25.
94. Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett*. 2011;305(2):150-62.
95. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, Sinclair E, Epling L, Mitsuyasu R, et al. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS*. 2013;27(11):1735-42.
96. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. *Semin Oncol*. 2015;42(2):223-46.
97. Amerson BN, Wabinga H et al. Diagnosing Kaposi's Sarcoma (KS) in East Africa: how accurate are clinicians and pathologists? *Infectious Agents and Cancer*. 2012;7:6.
98. Pantanowitz L, Otis CN, Dezube BJ. Immunohistochemistry in Kaposi's sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):68-72.
99. Von Roenn JH. Clinical presentations and standard therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(3):747-62.
100. Gastaut Ja P-MI. AIDS-associated Kaposi's sarcoma. In 'Immune deficiency and cancer'. Ellipses ed2007. 65-114 p.
101. Mankia SK, Miller RF, Edwards SG, Ramsay A, Lee SM. The response of HIV-associated lymphadenopathic Kaposi sarcoma to highly active antiretroviral therapy evaluated by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37(7):692-3.
102. Martinez V, Tateo M, Castilla MA, Melica G, Kirstetter M, Boue F. Lenalidomide in treating AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2011;25(6):878-80.
103. Pellet C, Chevret S, Blum L, Gauville C, Hurault M, Blanchard G, et al. Virologic and immunologic parameters that predict clinical response of AIDS-associated Kaposi's sarcoma to highly active antiretroviral therapy. *J Invest Dermatol*. 2001;117(4):858-63.

104. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, Hayes P, Cope A, Marcelin AG, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma--associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(4):384-90.
105. El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, Baumann M, Cathomas G, Steffen I, et al. Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2008;22(9):1019-28.
106. Borok M, Fiorillo S, Gudza I, Putnam B, Ndemera B, White IE, et al. Evaluation of plasma human herpesvirus 8 DNA as a marker of clinical outcomes during antiretroviral therapy for AIDS-related Kaposi sarcoma in Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):342-9.
107. Bihl F, Mosam A, Henry LN, Chisholm JV, 3rd, Dollard S, Gumbi P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific immune reconstitution and antiviral effect of combined HAART/chemotherapy in HIV clade C-infected individuals with Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2007;21(10):1245-52.
108. Sitas F, Carrara H, Beral V, Newton R, Reeves G, Bull D, et al. Antibodies against human herpesvirus 8 in black South African patients with cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1863-71.
109. Wakeham K, Johnston WT, Nalwoga A, Webb EL, Mayanja BN, Miley W, et al. Trends in Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus antibodies prior to the development of HIV-associated Kaposi's sarcoma: a nested case-control study. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2822-30.
110. Quinlivan EB, Wang RX, Stewart PW, Kolmoltri C, Regamey N, Erb P, et al. Longitudinal seroreactivity to human herpesvirus 8 (KSHV) in the Swiss HIV Cohort 4.7 years before KS. *J Med Virol*. 2001;64(2):157-66.
111. Quinlivan EB, Zhang C, Stewart PW, Komoltri C, Davis MG, Wehbie RS. Elevated virus loads of Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus 8 predict Kaposi's sarcoma disease progression, but elevated levels of human immunodeficiency virus type 1 do not. *J Infect Dis*. 2002;185(12):1736-44.
112. Engels EA, Biggar RJ, Marshall VA, Walters MA, Gamache CJ, Whitby D, et al. Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003;17(12):1847-51.
113. Marcelin AG, Gorin I, Morand P, Ait-Arkoub Z, Deleuze J, Morini JP, et al. Quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in blood, oral mucosa, and saliva in patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(7):704-8.
114. Bourboulia D, Aldam D, Lagos D, Allen E, Williams I, Cornforth D, et al. Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia. *AIDS*. 2004;18(3):485-93.
115. Gantt S, Casper C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(4):295-301.
116. Hayward GS, Zong JC. Modern evolutionary history of the human KSHV genome. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;312:1-42.
117. Mancuso R, Biffi R, Valli M, Bellinva M, Tournalaki A, Ferrucci S, et al. HHV8 a subtype is associated with rapidly evolving classic Kaposi's sarcoma. *J Med Virol*. 2008;80(12):2153-60.
118. Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, Stegmann K, Bradshaw D, Nelson M, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med*. 2016;17(1):56-61.
119. Casper C, Krantz EM, Corey L, Kuntz SR, Wang J, Selke S, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis*. 2008;198(1):23-30.
120. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1063-70.
121. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1201-7.

122. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, et al. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2876-82.
123. Nasti G, Tirelli U. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS): implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced symptomatic KS. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2433; author reply -4.
124. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM, Van Rompaey SE, Wald A, Casper C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS*. 2008;22(8):937-45.
125. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection*. 2005;33(3):140-7.
126. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2001;2(5):429-37.
127. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):409-14.
128. Krown SE, Borok MZ, Campbell TB, Casper C, Dittmer DP, Hosseinipour MC, et al. Stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma: implications for resource-limited environments. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2512-3.
129. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, Margolick JB, Chmiel JS, Rinaldo C, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2002;98(6):916-22.
130. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, Volm M, Wasserheit C, Demopoulos R, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3848-51.
131. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med*. 2002;8(3):225-32.
132. Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, Gachelet E, Gray M, Geballe AP, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2696-703.
133. Bower M, Weir J, Francis N, Newsom-Davis T, Powles S, Crook T, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2009;23(13):1701-6.
134. Stebbing J, Portsmouth S, Nelson M, Mandalia S, Kandil H, Alexander N, et al. The efficacy of ritonavir in the prevention of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer*. 2004;108(4):631-3.
135. Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, Mandalia S, Bower M, Nelson M, et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003;17(11):F17-22.
136. Asiimwe F, Moore D, Were W, Nakityo R, Campbell J, Barasa A, et al. Clinical outcomes of HIV-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in Uganda. *HIV Med*. 2012;13(3):166-71.
137. Jeffrey Martin ML-OW, Jackson Orem, John Bennett, Adrienne Mocello, Toby Maurer, Peter Hunt, Andrew Kambugu, and Edward Mbidd editor A Randomized Trial of Protease Inhibitor-based Antiretroviral Therapy for AIDS-associated Kaposi's Sarcoma in Sub-Saharan Africa CROI; 2014.
138. Kowalkowski MA, Kramer JR, Richardson PR, Suteria I, Chiao EY. Use of boosted protease inhibitors reduces Kaposi sarcoma incidence among male veterans with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1405-14.
139. Lassoued K CJ, Katlama C, Janier M, Picard C, Matheron S. Treatment of the acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with bleomycine as a single agent. *Cancer*. 1990;66:1405-14.
140. Médicament(CNHIM) DdCNHdIsl. La bléomycine. CNIHM ed. Paris2008.



141. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):CD003256.
142. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2353-64.
143. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2445-51.
144. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):683-91.
145. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1876-83.
146. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W, Jr., Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2002;95(1):147-54.
147. Steltzer KJ GJ. A randomized prospective trial of radiotherapy for AIDS- associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1057-61.
148. Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJ. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1497-9.
149. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2593-602.
150. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Peer CJ, Bevans M, et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4125-31.
151. Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, Lebbe C, Curjol A, Marcelin AG, et al. Phase II Trial of Lenalidomide in HIV-Infected Patients with Previously Treated Kaposi's Sarcoma: Results of the ANRS 154 Lenakap Trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016.
152. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, O'Mahony D, Bernstein W, Aleman K, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1476-83.
153. Uldrick TS GP, Wyvill KM, Peer CJ, Bernstein W, Aleman K, Polizzotto MN, Venzon D, Steinberg SM, Marshall V, Whitby D, Little RF, Wright JJ, Rudek MA, Figg WD, Yarchoan R. A Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with Kaposi Sarcoma. *Oncologist.* 2017(Mar.24).
154. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoum IE, Hessol NA, Castle PE, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1573-81.
155. Blitz S, Baxter J, Raboud J, Walmsley S, Rachlis A, Smaill F, et al. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2013;208(3):454-62.
156. Clark RA, Kendall MA, Robinson WR. Progression of cervical disease among adolescents infected with HIV with low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(5):543-5.
157. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
158. Massad LS, Xie X, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):606 e1-8.
159. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schoni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer.* 2016;138(7):1732-40.

160. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362-9.
161. Massad LS, Xie X, Burk RD, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):354 e1-6.
162. Kim SC, Messing S, Shah K, Luque AE. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) and menopause on risk of progression of cervical dysplasia in human immune-deficiency virus- (HIV-) infected women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:784718.
163. Massad LS, D'Souza G, Tian F, Minkoff H, Cohen M, Wright RL, et al. Negative predictive value of pap testing: implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):791-7.
164. Castanon A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001585.
165. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. 2010. Available from: <http://www.has.fr/>.
166. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):855-61.
167. Ntekim A, Campbell O, Rothenbacher D. Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review. *Cancer Med*. 2015;4(9):1381-93.
168. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, De Marchin J, Feoli F, et al. High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus. *AIDS*. 2016;30(3):425-33.
169. Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains [Internet]. 2017.
170. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753-62.
171. Palefsky J. Screening to prevent anal cancer: current thinking and futures directions. *Cancer cytopathology*. 2015;123:509-10.
172. Stier EA, Krown SE, Chi DS, Brown CL, Chiao EY, Lin O. Anal dysplasia in HIV-infected women with cervical and vulvar dysplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2004;8(4):272-5.
173. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):487-500.
174. Heard I, Poizot-Martin I, Potard V, Etienney I, Crenn-Hebert C, Moore C, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected Women in France in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *J Infect Dis*. 2016;213(9):1455-61.
175. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):223-33.
176. Godfrey C, Firnhaber CS, D'Souza G, Heard I. Anal dysplasia in HIV-infected women: a commentary on the field. *Int J STD AIDS*. 2015.
177. Coutlee F, de Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health*. 2012;9(6):547-55.
178. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vezina S, Cote P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1174-81.
179. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Hofler D, Swoboda J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(7):689-96.
180. Cachay E, Agmas W, Mathews C. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV Med*. 2015;16(3):191-5.
181. Dalla Pria A A-WM, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, Bower M. . High-resolution anoscopy

- screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. 2014;28:861-7.
182. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):806-11.
183. Tong WW, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS.* 2013;27(14):2233-43.
184. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 8:S849-55.
185. Ong JJ T-SM, Chen M, Walker S, Grulich A, Hoy J, Fairley CK. Why are we not screening for anal cancer routinely - HIV physicians' perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2015;15(67).
186. Abramowitz L BD, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, Rioux C, Bouscarat F, Lafferre E, Mentré F, Duval X. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis.* 2016;18(10):997-1004.
187. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(2):126-33.
188. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, Gittins M, Desai M, Sargent A, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. *AIDS.* 2016;30(9):1375-83.
189. Hillman RJ, Cumming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(4):283-91.
190. Katz KA, Clarke CA, Bernstein KT, Katz MH, Klausner JD. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann Intern Med.* 2009;150(4):283-4; author reply 4-5.
191. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(4):414-21.
192. Wieghard N, Hart KD, Kelley K, Lu KC, Herzig DO, Mitin T, et al. HIV positivity and anal cancer outcomes: A single-center experience. *Am J Surg.* 2016;211(5):886-93.
193. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, Xu L, Yu J, Horberg MA, et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1167-73.
194. White EC, Khodayari B, Erickson KT, Lien WW, Hwang-Graziano J, Rao AR. Comparison of Toxicity and Treatment Outcomes in HIV-positive Versus HIV-negative Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Am J Clin Oncol.* 2014.
195. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, group AN-Vs. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in france: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One.* 2014;9(9):e107451.
196. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(3):374-80.
197. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(2):173-9.
198. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS.* 2013;27(3):459-68.
199. Crequit P, Ruppert AM, Rozensztajn N, Gounant V, Vieira T, Poulot V, et al. EGFR and KRAS mutation status in non-small-cell lung cancer occurring in HIV-infected patients. *Lung Cancer.* 2016;96:74-7.
200. Okuma Y, Hosomi Y, Imamura A. Lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutation among those infected by human immunodeficiency virus. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1111-5.
201. Shiels MS, Copeland G, Goodman MT, Harrell J, Lynch CF, Pawlish K, et al. Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. *Cancer.* 2015;121(12):2063-71.

202. Coghil AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2376-83.
203. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1203-9.
204. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Int J Cancer.* 2015;137(10):2443-53.
205. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
206. Tanner NT KN, Gebregziabher M, Payne E, Hughes Halbert C, Warren GW, et al. The Association Between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am j respir crit care med.* 2016;193(5):534-41.
207. Aberle DR AF, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1002-8.
208. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):605-13.
209. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2221-9.
210. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1813-20.
211. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer.* 2001;84(1):25-32.
212. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol.* 2013;24(3):586-97.
213. Delva F, Margery J, Laurent F, Petitprez K, Pairon JC, RecoCancerProf Working G. Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens: French evidence-based and pragmatic recommendations. *BMC Public Health.* 2017;17(1):191.
214. Lavole AT, P. Monnet, I. Kiakouama-Maleka, L. Quantin, X. Taillade, L. et al. IFCT-1001 CHIVA trial: A phase II study of carboplatin (Ca) plus pemetrexed (P) followed by P maintenance, as first-line therapy for human immunodeficiency virus (HIV)-associated advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC). *ASCO Meeting 2016.*
215. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
216. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
217. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
218. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
219. Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle Actualités & pratiques – No49 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.has.sante.fr/>.
220. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health.* 2010;7(3):244-52.
221. Détection précoce des cancers de la bouche- [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.
222. cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque [Internet]. Available from: <http://www.has-sante.fr/>.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

223. Première prescription du PSA chez l'homme asymptomatique [Internet]. 2016. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.

224. Dépistage du cancer de la prostate : s'informer avant de décider [Internet]. 2016. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

### • Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **août 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>