



COURS DU GOLF
LYON
21 septembre 2016

**Populations particulières:
Cancer bronchique chez
les personnes vivant avec le VIH
(PVVIH) et chez les transplantés**



Armelle Lavolé
Service Pneumologie, Hôpital Tenon, Paris
armelle.lavole@aphp.fr

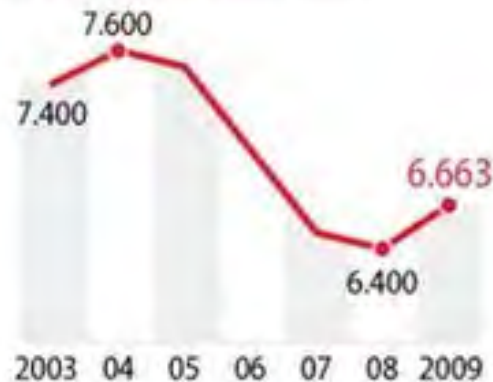
Le VIH en France

7000 cas diagnostiqués par an

150 000 personnes vivent avec le VIH

LES CAS DE VIH DÉCOUVERTS EN FRANCE

Evolution du nombre de découvertes de séropositivité VIH en France



Répartition par mode de contamination en 2009



Hommes : 4 477

dont rapports...
...homosexuels : 2.480
...hétérosexuels : 1.874

Femmes : 2 186

...hétérosexuels : 2.129

Source : InVS

Taux de sérologies VIH positives sur l'ensemble des tests réalisés en 2009, par million d'habitants



Cinq millions de sérologies VIH réalisées

Moins de 80 80 à 110
111 à 450 Plus de 450



Idé REUTERS

**EN FRANCE,
50 000
PERSONNES
VIVENT AVEC
LE VIRUS DU SIDA
SANS LE SAVOIR**



Faites-vous dépister.

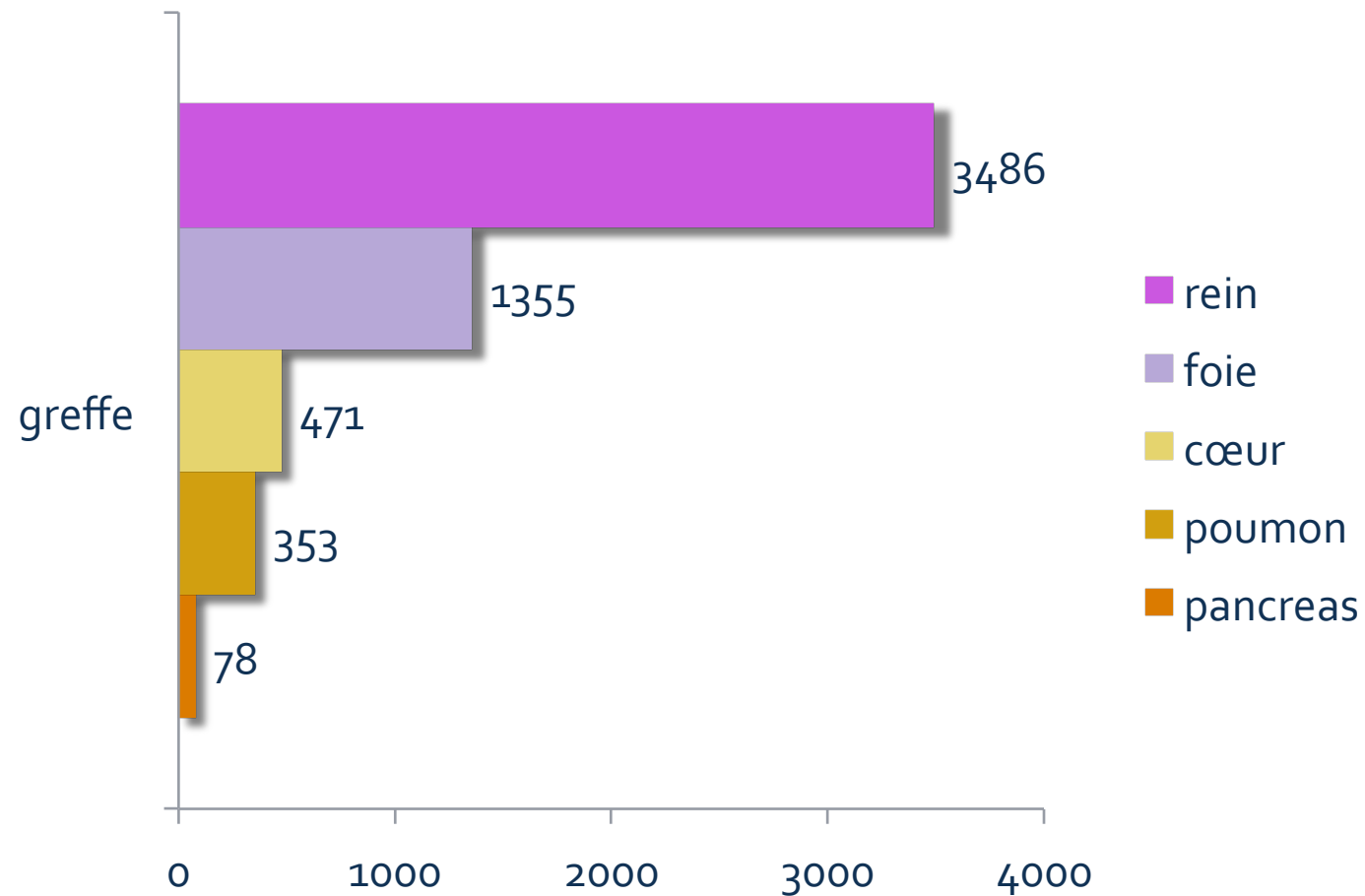
Aujourd'hui, grâce aux traitements, on peut stopper la progression du virus.



1^{er} décembre, Journée mondiale de lutte contre le sida
Pour en savoir plus, www.sida-info-service.org ou par téléphone au 0600 840 800
(24h/24, appel confidentiel, anonyme et gratuit depuis un poste fixe)

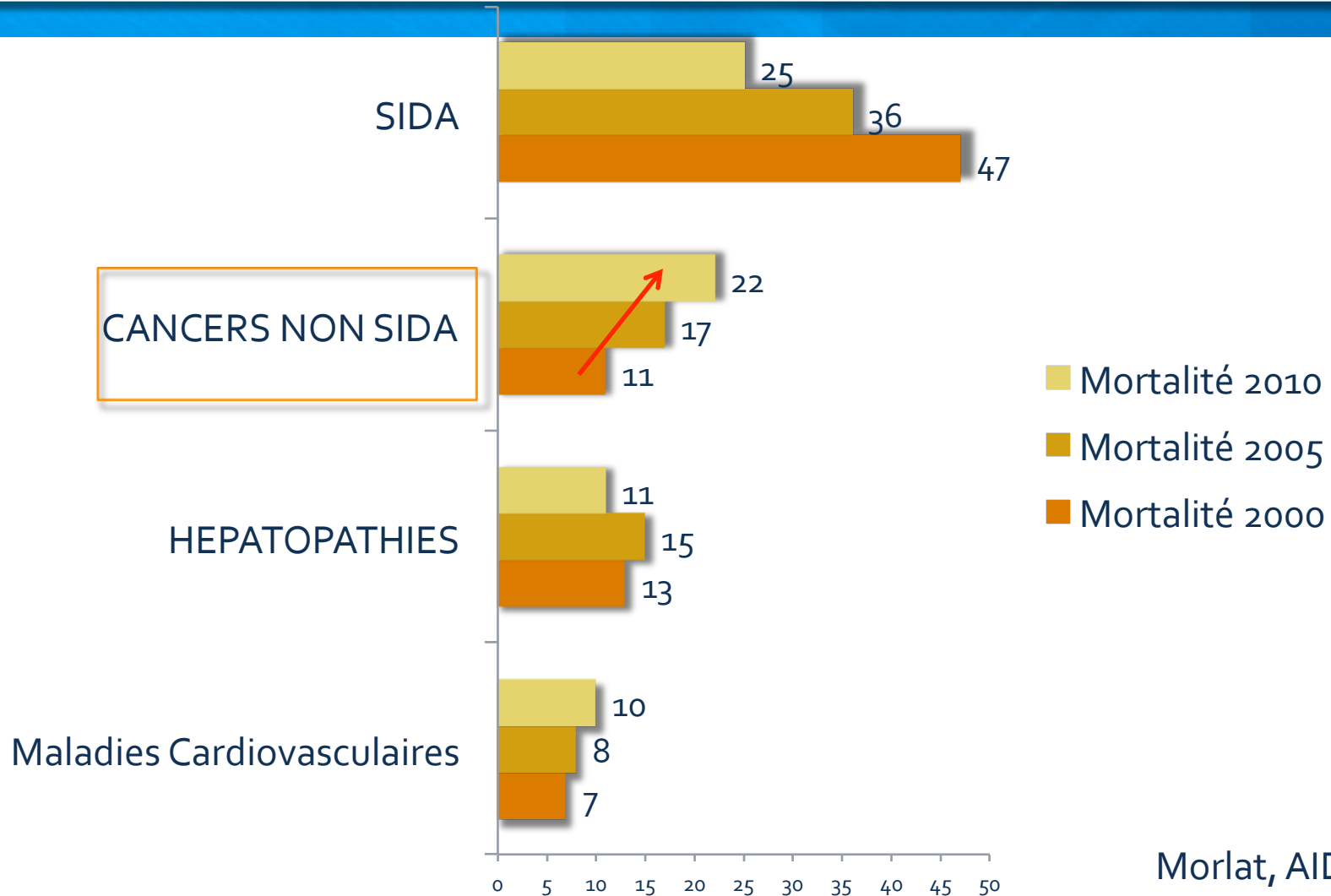
Les transplantations en France

5746 greffes en 2015

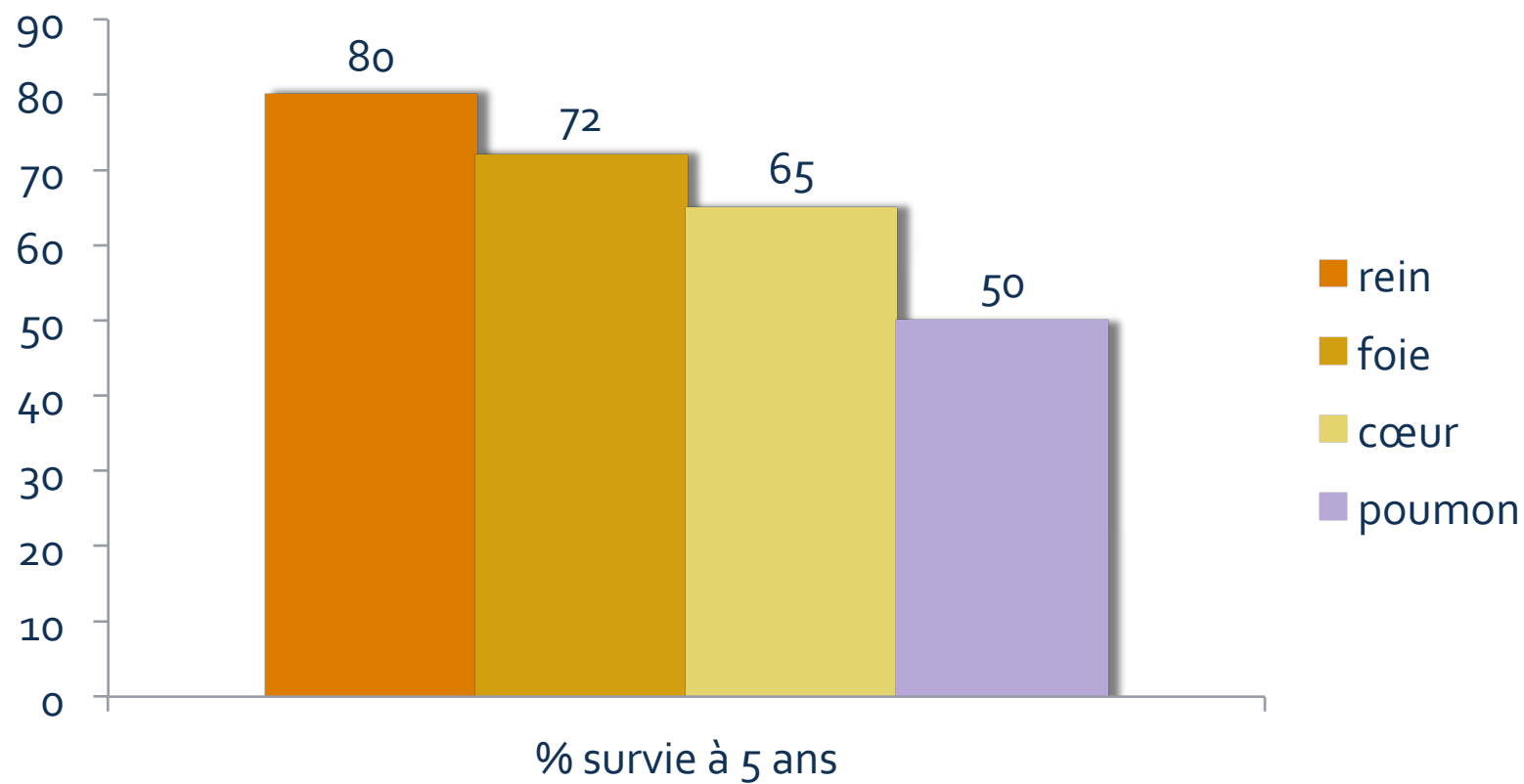


Evolution des causes de mortalité chez les PVVIH

Le CANCER de plus en plus, le SIDA de moins en moins

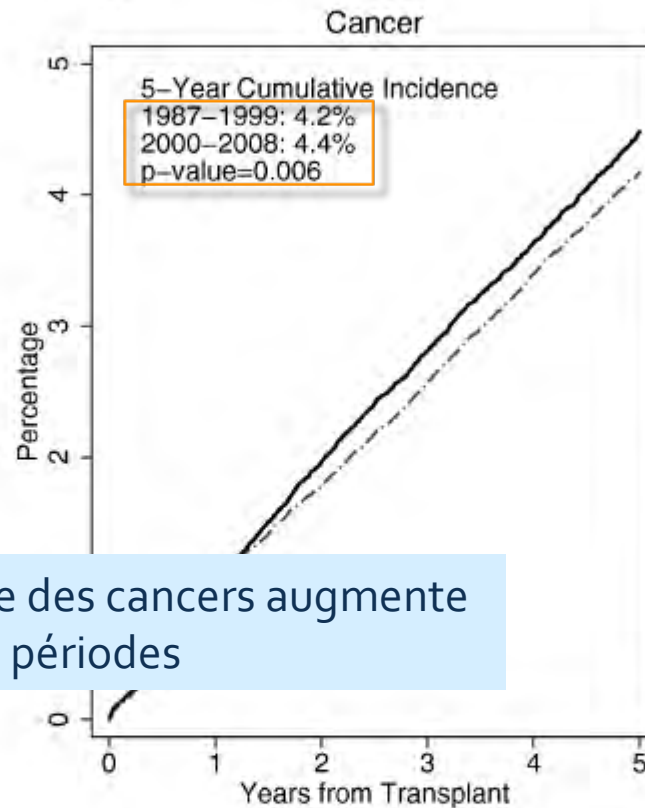


Survie à 5 ans des greffés en France

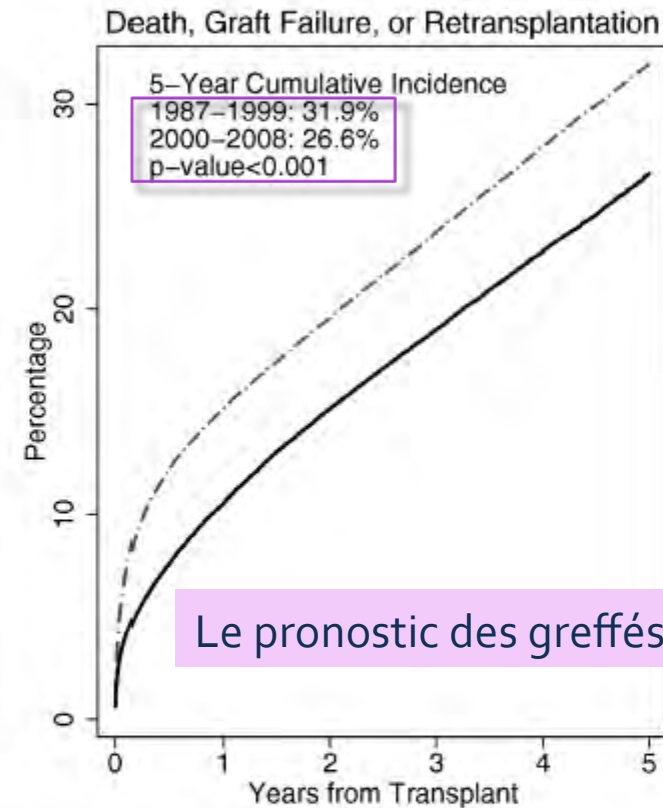


Evolution de l'épidémiologie chez les transplantés

164 156 transplantés, 1987-99 et 2000-2008, EU
rein (62%) foie (23%) cœur (10,4%) poumon (4,3%)



L'incidence des cancers augmente entre les 2 périodes



Le pronostic des greffés s'améliore

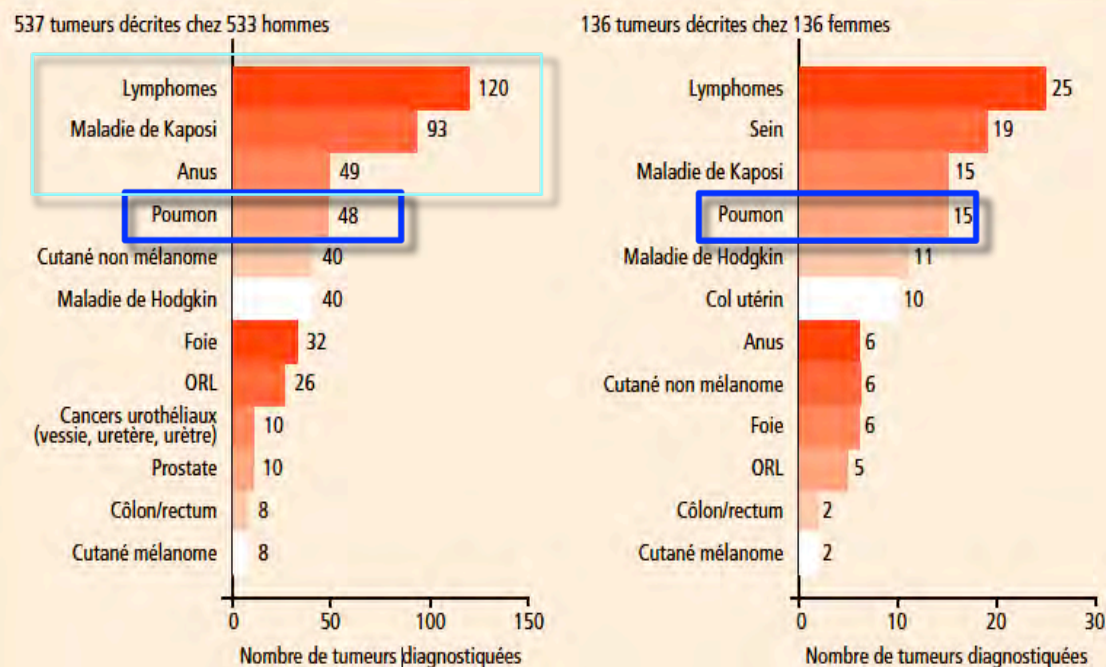
--- 1987-1999 — 2000-2008

Incidence des cancers chez les PVVIH

Etude française ONCOVIH

672 cancers ont été diagnostiqués en 2006

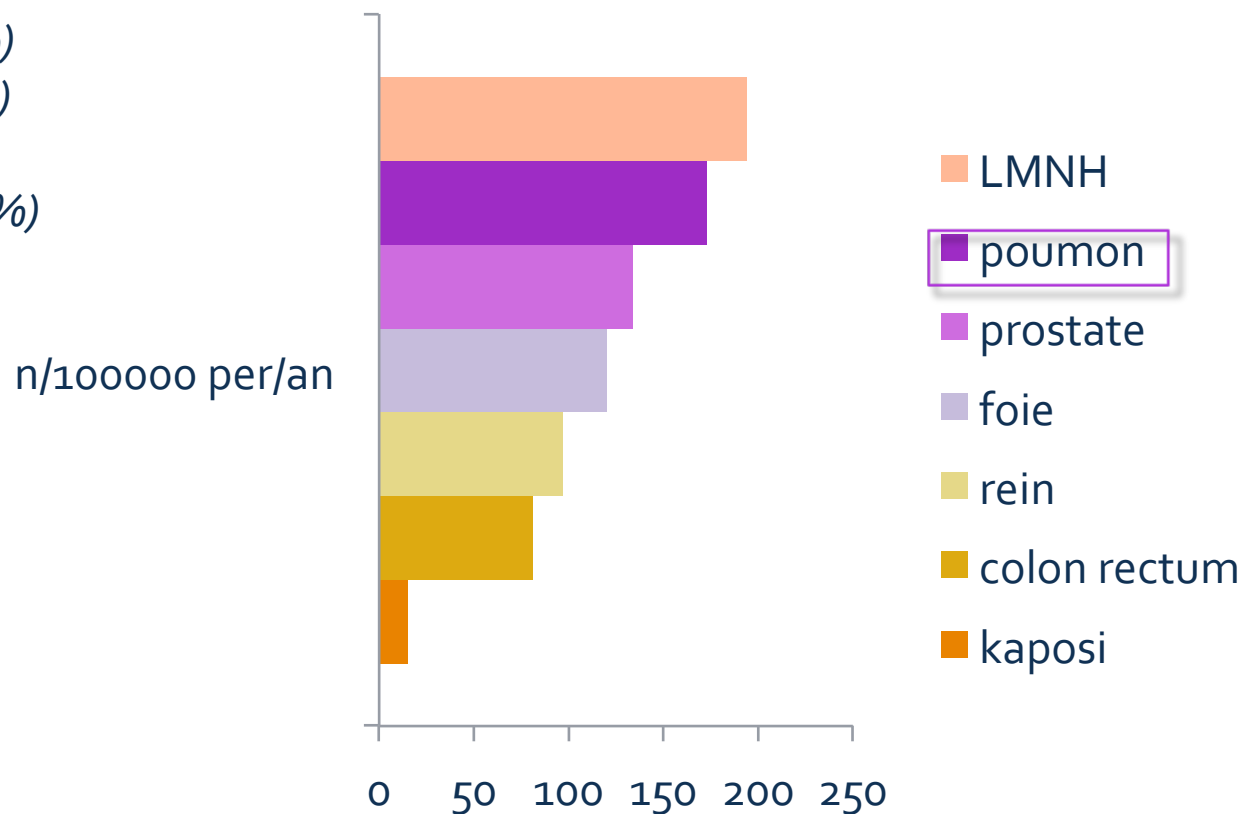
Figure 1 Répartition selon le sexe des tumeurs diagnostiquées signalées dans l'enquête OncoVIH, France, 2006 / *Figure 1 Distribution by gender of the diagnoses of malignancies reported in the ONCOVIH survey, 2006, France*



Incidence des cancers chez les transplantés

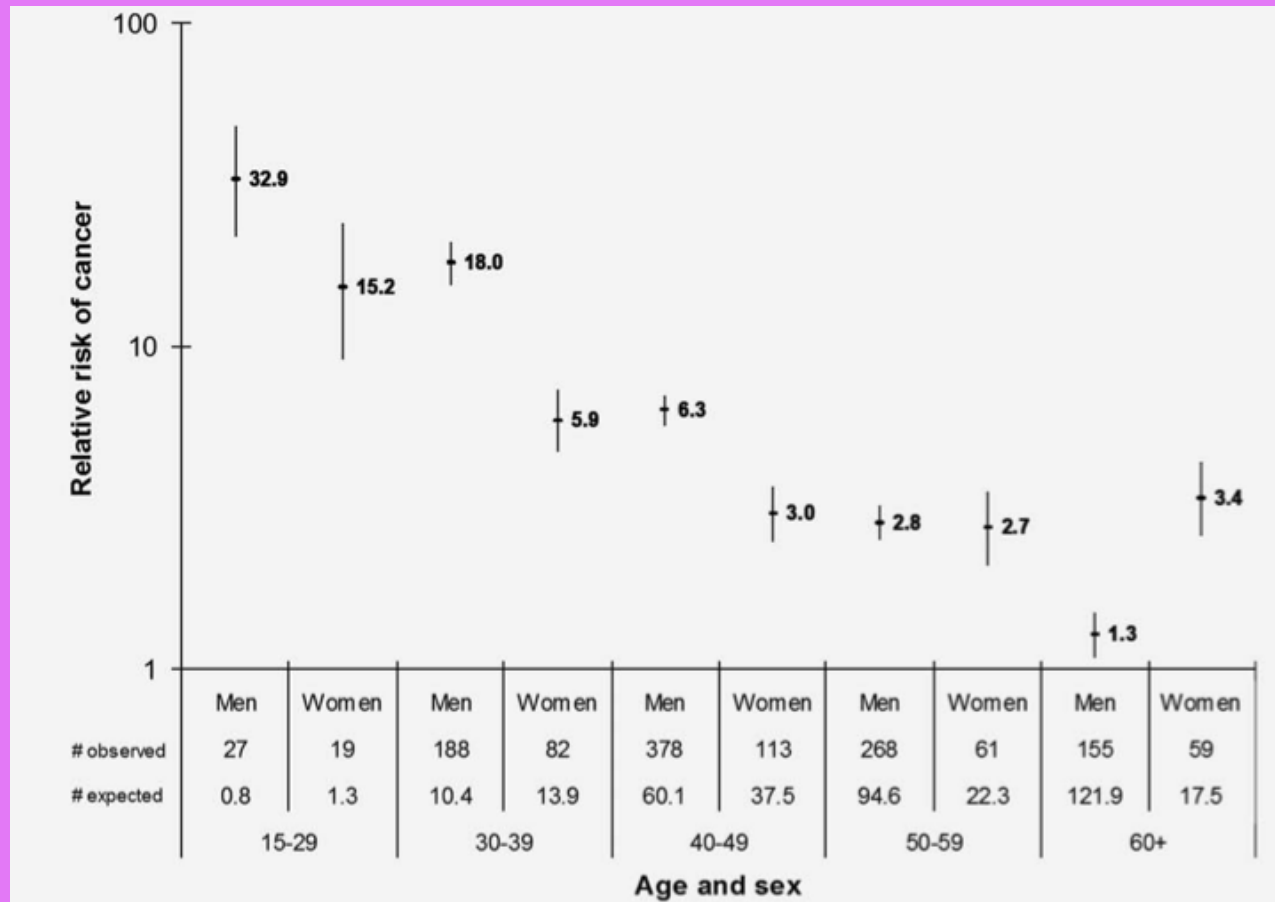
cohorte américaine de 175 732 transplantés 1987-2008

47 ans,
rein (58,4%)
foie (21,5%)
cœur (10%)
poumon (4%)



Engels JAMA 2011

Augmentation du risque de tous les cancers chez les PVVIH



Augmentation du risque de tous les cancers chez les transplantés

Registre 175 732 transplantés, 1987-2008

58% rein

21,6% foie

10% cœur

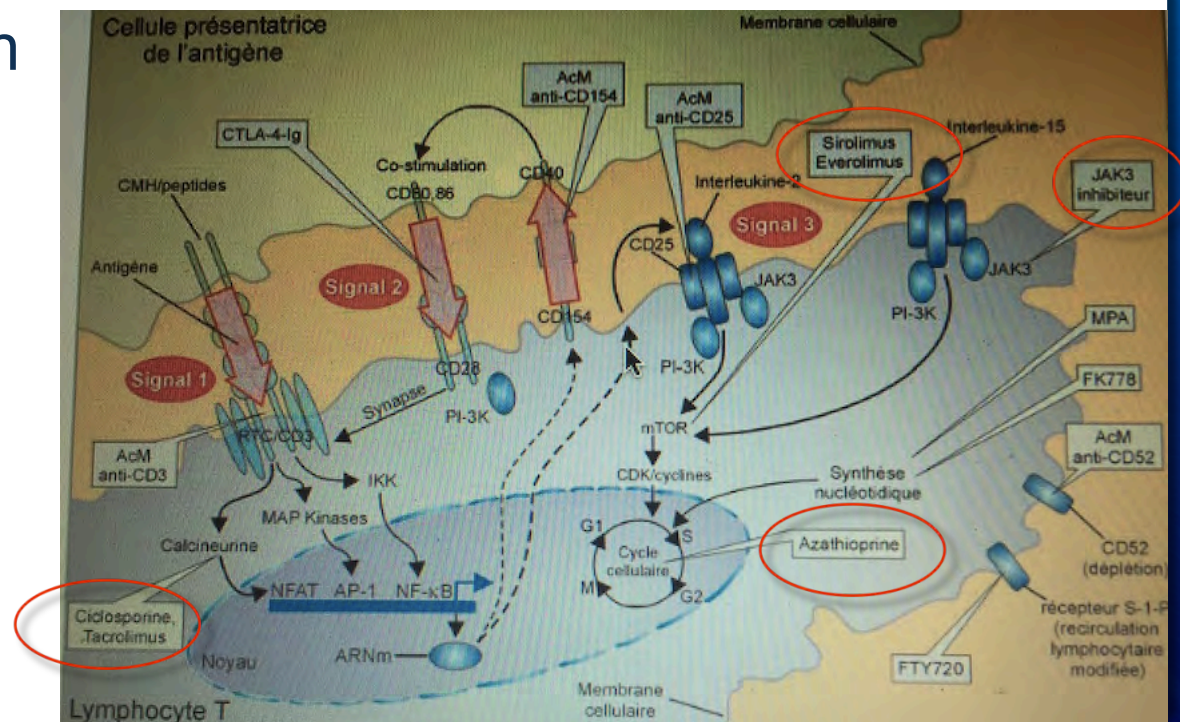
4% poumon

N= 10656 cancers **SIR = 2,10** **95%CI 2.06-2.14**

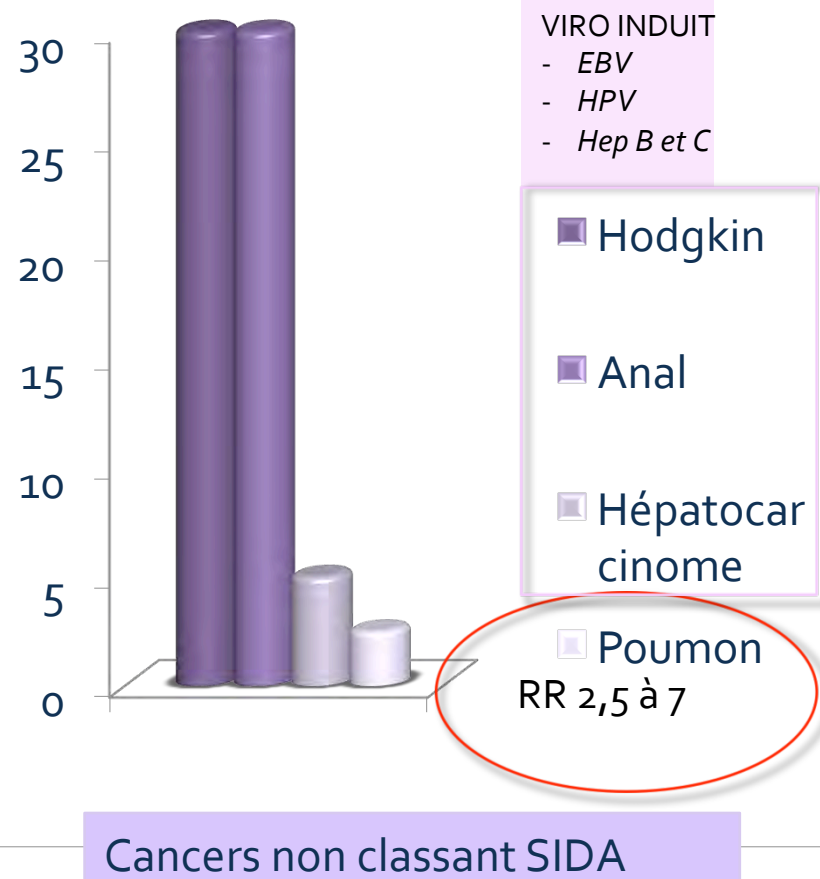
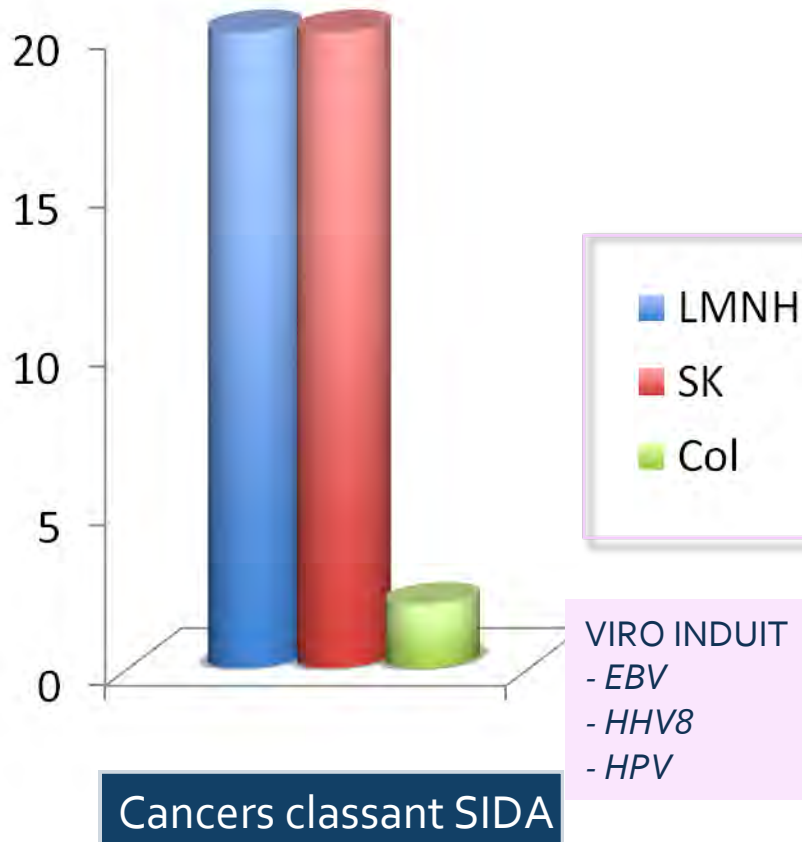
Point commun: immunodépression

Virus du SIDA qui infecte les CD4

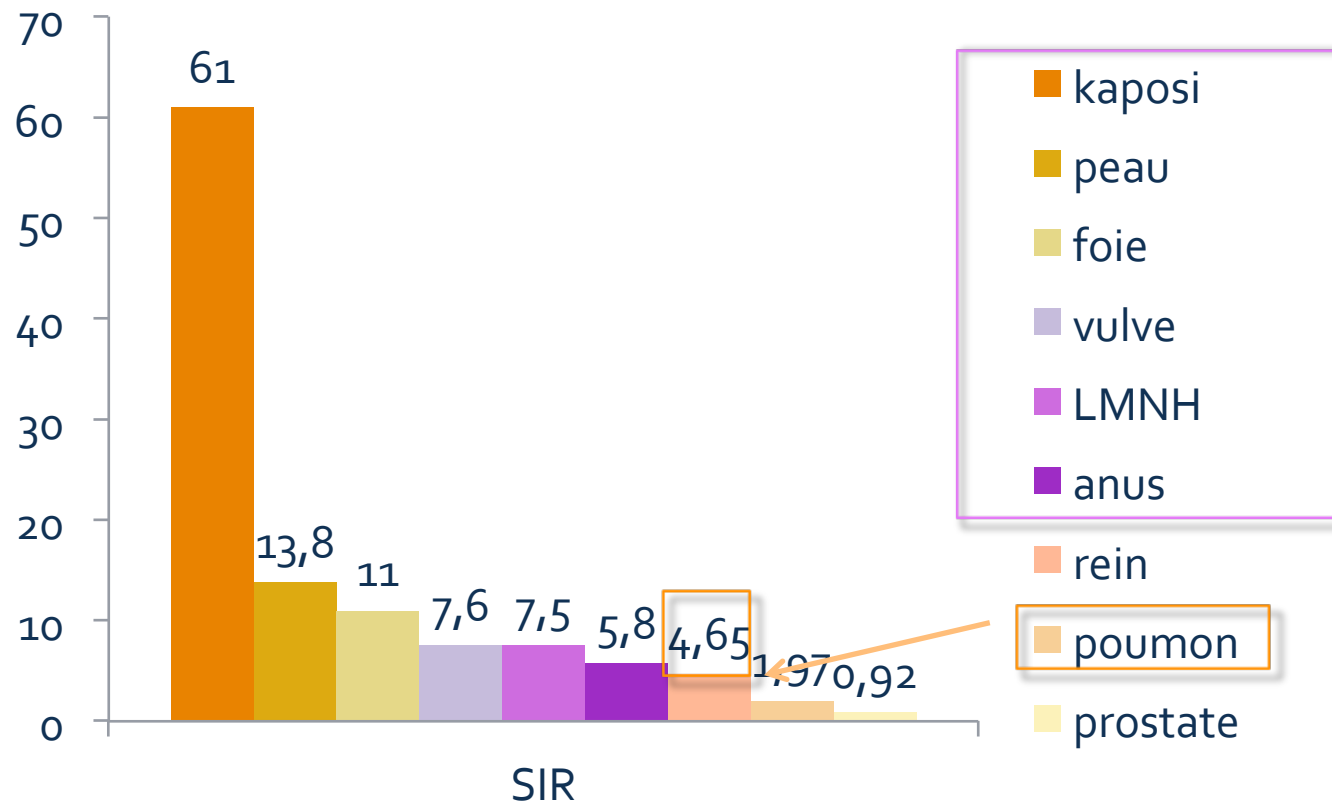
Immunosuppresseurs nécessaires contre le rejet aigu et chronique du greffon



Avec des risques relatifs différents en fonction des cancers chez les PVVIH



Avec des risques relatifs différents en fonction des cancers chez les transplantés



Engels JAMA 2011

Augmentation du risque de cancer bronchique x2 chez les PVVIH: causes générales

TABAC : les PVVIH fument plus (*Tron et al ANRS-vespa2 study, Plos One 2014*)
Fumeurs actifs 37,5% Fumeurs sevrés 22,1%

CANNABIS : les PVVIH fument plus (12,5%)

Interactions HAART- TABAC: non (*Bruyand et al AIDS 2015*)

étude cas contrôle de fumeurs ayant été exposés à du ritonavir
n=383 cancer poumon / n= 1447 VIH contrôles

Augmentation du risque de cancer bronchique chez les PVVIH: immunodépression liée au VIH

The French Hospital Database on HIV
(FHDH-ANRS CO4)
cohorte prospective
1998-2006

N=52 278 patients VIH+

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

M. Guiguet et al Lancet Oncol 2009

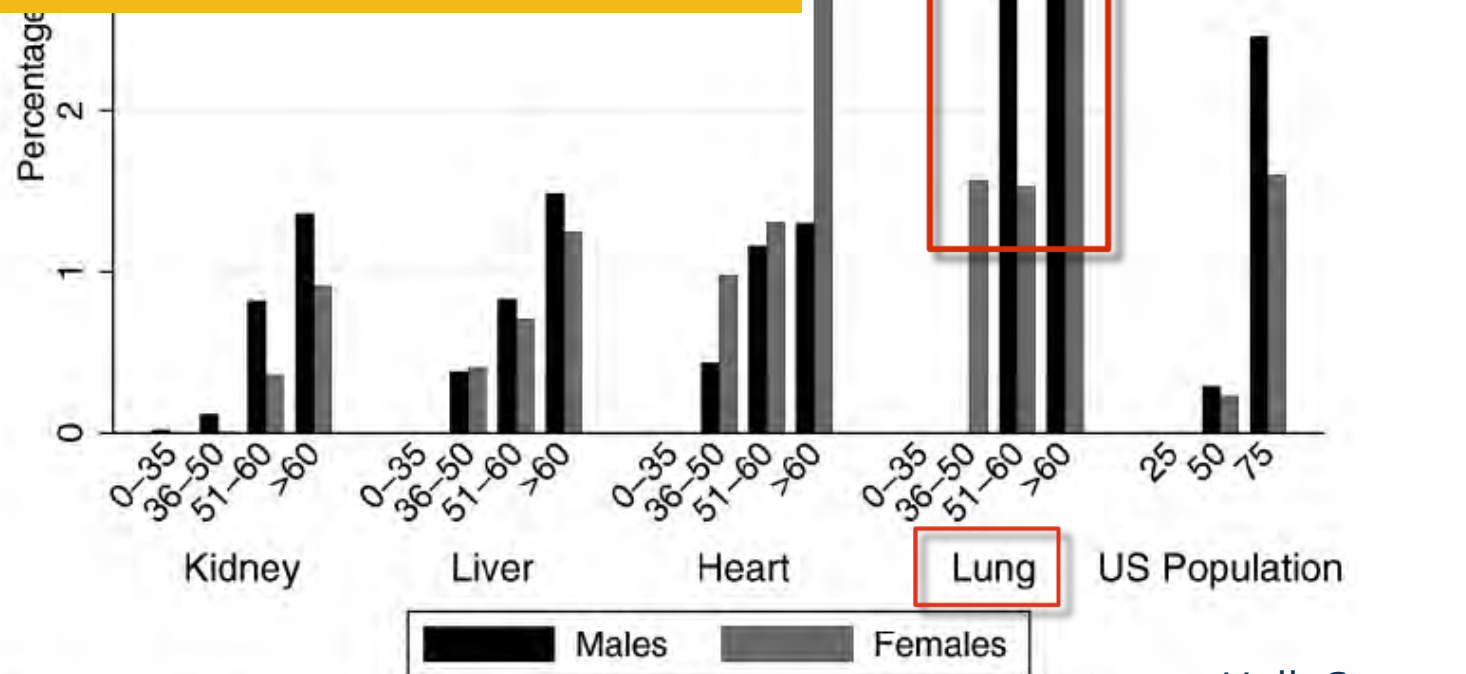
Augmentation du risque de cancer bronchique x5 chez les transplantés: causes générales

N=372 cas

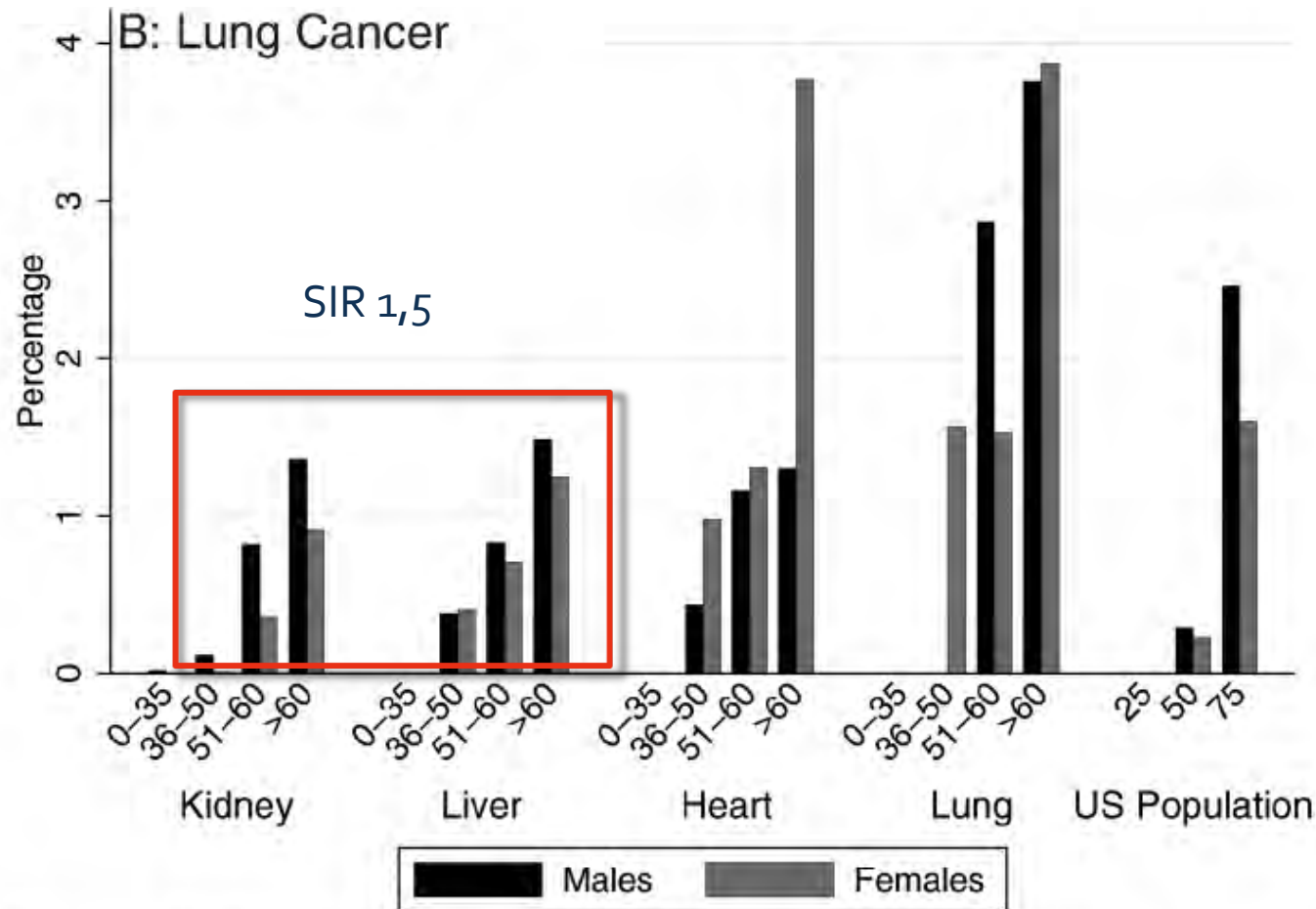
Incidence cumulée à 5 ans

Risque le plus augmenté pour les transplantations
pulmonaires et cardiaques

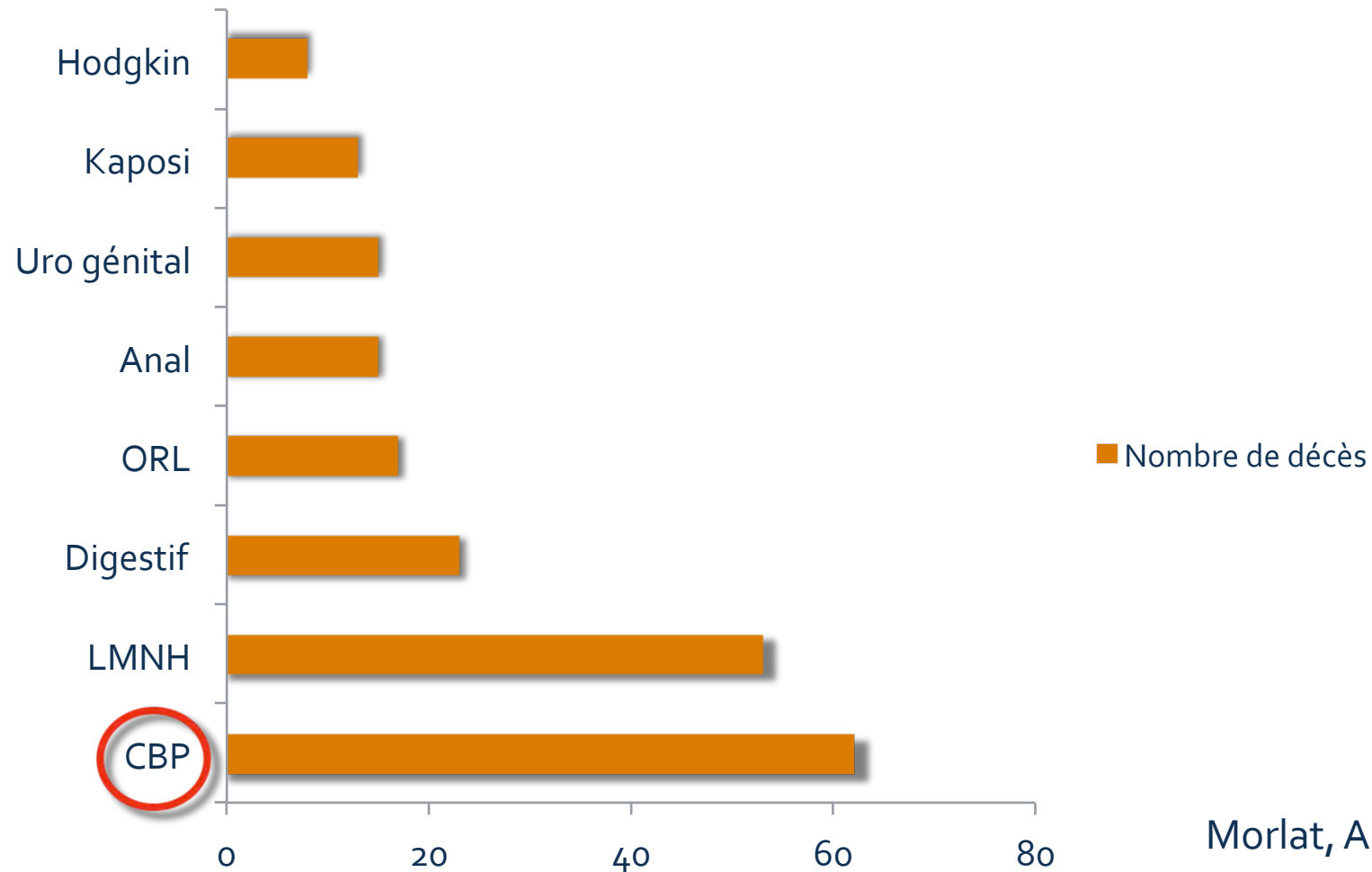
tabac probablement facteur confondant
données non renseignées



Augmentation du risque de cancer bronchique x5 chez les transplantés: immunosuppresseurs



Première cause de mortalité par cancer chez les
PVVIH le cancer bronchique (comme dans la
population générale)



Caractéristiques des PVVIH-CB en France

Homme	86%			
Transmission VIH	Hétéro 43%	HSH 31%	Toxicomanie	26%
Age	48 ans		2009-2011*	54 ans
Dg VIH (<6 mois, %)	9,8 ans (5%)			
Coinfection VHC/VHB (%)	27% / 10%			
HAART>6 mois	68%			
Année du diagnostic	n=446	CD4	Charge virale	
1992-1996	36	175		
1997-2000	107	250	500	
2001-2004	131	278	160	
2005-2009	172	371	50	

Caractéristiques des PVVIH-CB en France

PS au diagnostic plus altéré ?

Adénocarcinome le plus souvent (identique population générale)

Stade métastatique identique population générale?

Comorbidités plus fréquentes que la population générale sans CB

- Cardiopathie ischémique: RR=1.7 homme
- DNID: RR=4
- Dyslipidémie (66%)
- Neurologiques: neuropathie périphérique
- Coinfection virales: VHC (16,5%), VHB (7%)...
- Néphropathies: ténofovir, HIVAN, DNID, HTA (26%)
- « vieillissement prématuré » + 15 ans

Addiction oncogénique et PVVIH-CB

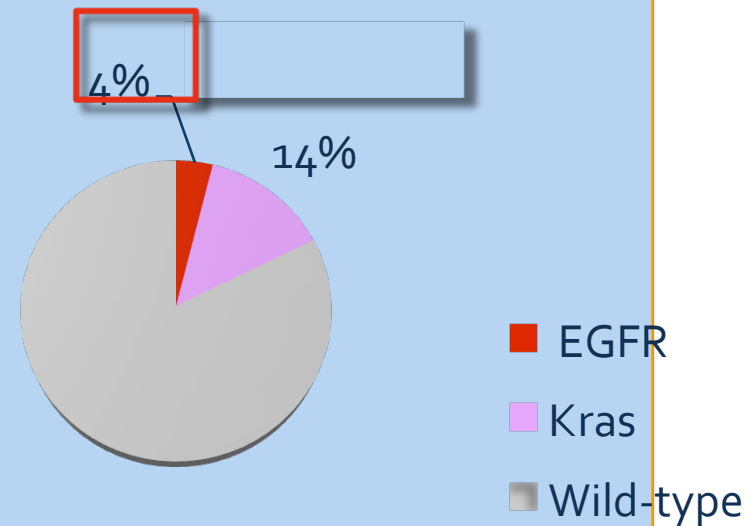
JAPON

- + N=43 asiatiques
- Aucun ALK+, EGFR 36%
- + 39 fumeurs, 2 non fumeur



FRANCE

- + N=63, fumeurs, caucasiens



Caractéristiques des CB chez les transplantés

Peu de données disponibles, parfois contradictoires

Carcinome épidermoïde plus fréquent ?

Stades plus avancés ?

Stade plus précoces du fait d'une surveillance plus étroite ?

Pronostic des PVVIH-CB en France

Cohorte FHDH : survie à 5 ans identique entre PVVIH-CB et population générale
n=131 PVVIH-CB (CD4 278, CV 160)

Table 4. Five-year survival rates (95% CI) after cancer diagnosis in the general population and in HIV-infected individuals in the period 2001–2004, in France

	5-year Kaplan–Meier survival % (95% CI)			p values ³
	General population		HIV-infected population	
	Crude survival ¹	Age- and sex-standardized survival ²		
Non-Hodgkin lymphoma (all)	53 (52–54)	74 (72–76)	49 (43–54)	<10 ⁻⁴
Diffuse large B-cell lymphoma	48 (45–51)	70 (65–74)	49 (43–54)	<10 ⁻⁴
Hodgkin lymphoma	79 (75–83)	83 (79–87)	72 (62–81)	0.04
Lung	13 (13–14)	17 (15–18)	17 (10–25)	1.00
Liver	10 (9–12)	19 (15–24)	15 (7–26)	0.47
Anal	56 (52–61)	64 (53–76)	67 (55–76)	0.71

Pronostic identique à la population générale à confirmer par des données d'essais thérapeutiques et à affiner par stade et en fonction des facteurs pronostiques et des comorbidités

Pronostic des PVVIH-CB aux EU

Etude de cohorte

1058 CB PVVIH et 327866 CB pop générale
statut immunitaire non communiqué
populations différentes

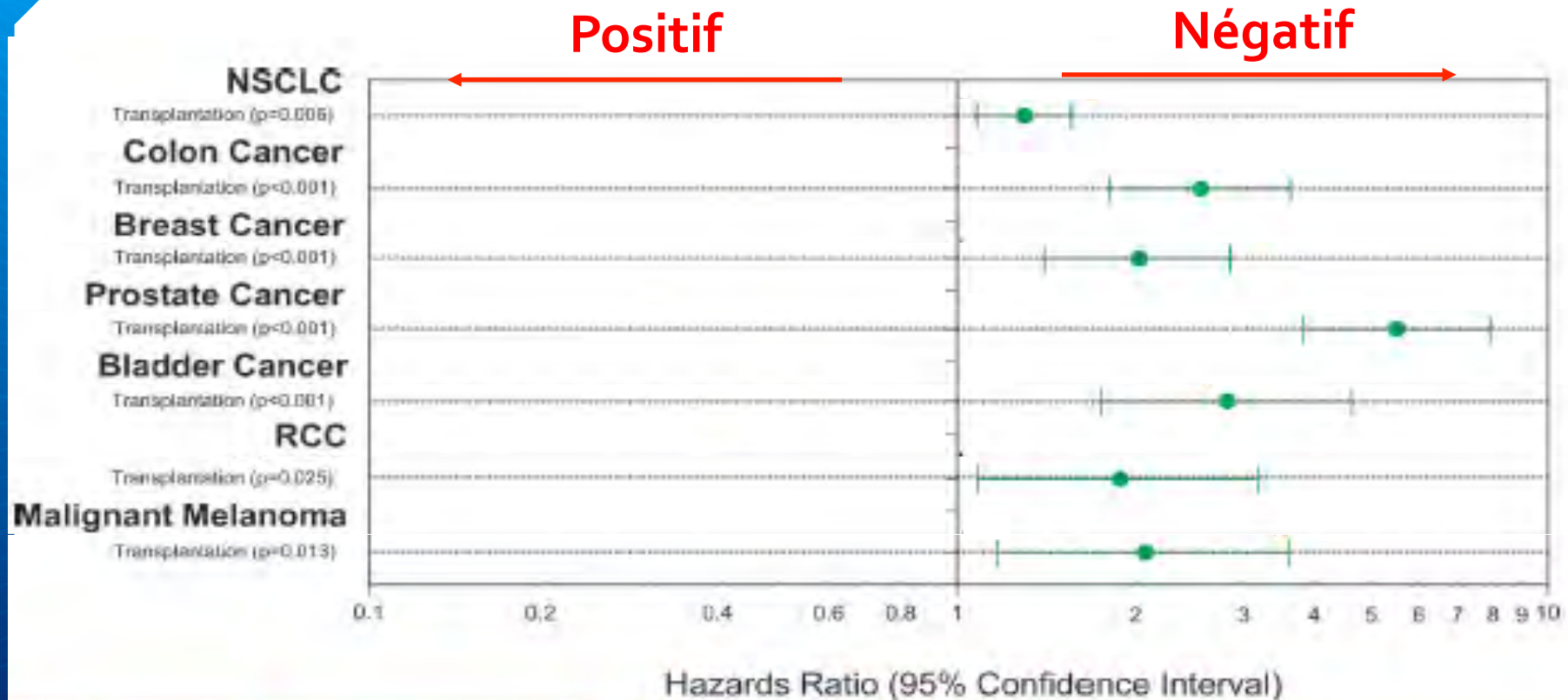


Table 3. Association of HIV With Cancer-Specific Mortality Adjusted for Receipt of First-Course Cancer Treatment

Cancer Diagnosis	Cancer Deaths	No Treatment Adjustment		Treatment Adjustment	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Larynx					
HIV infected	12	1.56	0.88 to 2.76	1.54	0.87 to 2.72
HIV uninfected	2,412	1.00	Referent	1.00	Referent
Lung					
HIV infected	290	1.32	1.17 to 1.48	1.28	1.14 to 1.44
HIV uninfected	142,149	1.00	Referent	1.00	Referent
Melanoma					
HIV infected	14	1.91	1.13 to 3.23	1.93	1.14 to 3.27
HIV uninfected	5,956	1.00	Referent	1.00	Referent

Pronostic moins bon que la population générale à confirmer par des données d'essais thérapeutiques et à affiner par stade et en fonction des facteurs pronostiques et des comorbidités

Pronostic du cancer chez les transplantés aux EU



Étude de registre
n=635 cancers / transplantés
N=1282984 cancers population générale

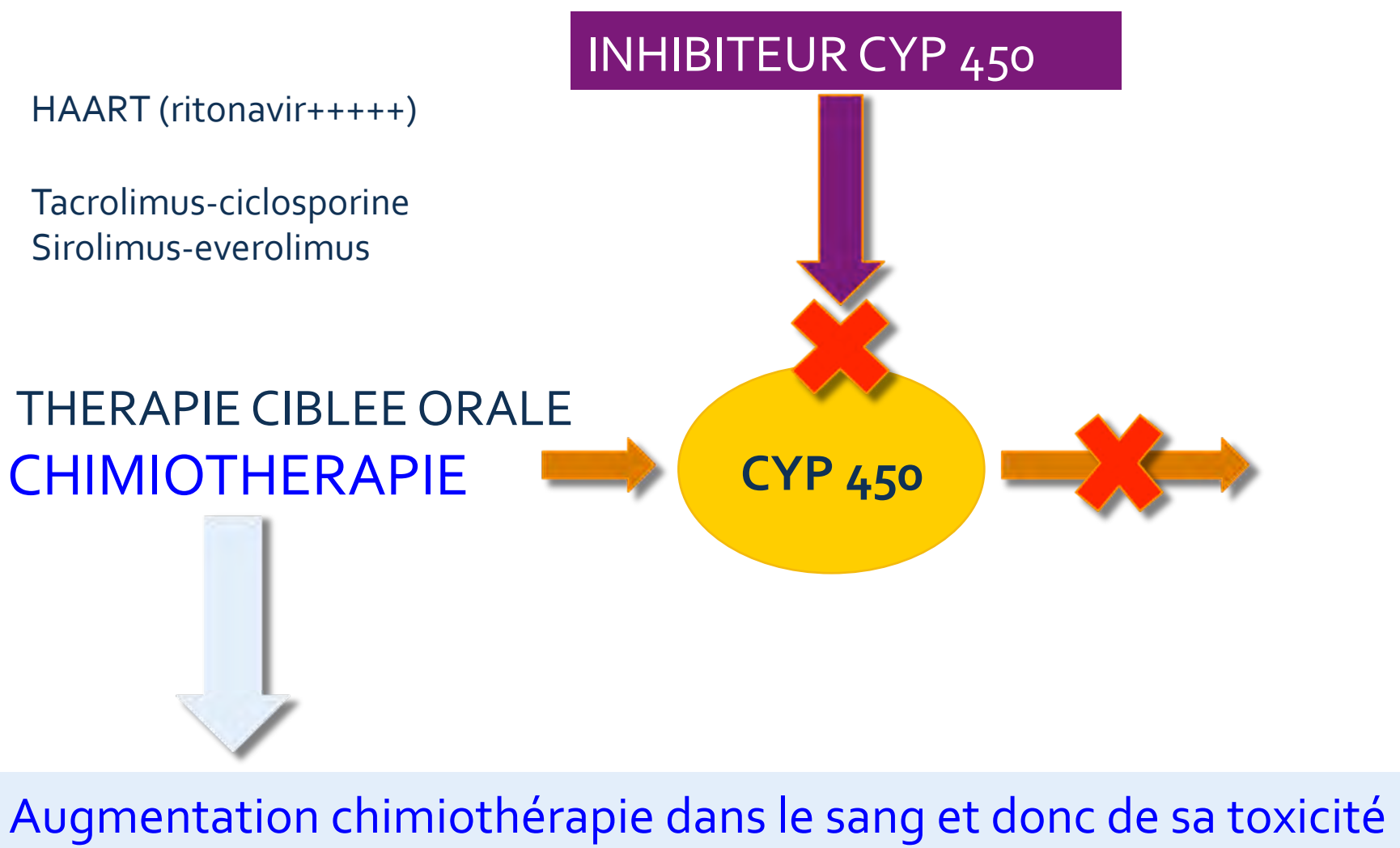
Miao, Transplantation 2009

Particularités liées au traitement

Les PVVIH et les greffés sont exclus des essais cliniques et les standards de la population générale leurs sont appliqués

Interactions médicamenteuses

1. Interactions par le CYP P₄₅₀



1. Interactions HAART / CT CYP 450

Névirapine	CYP _{3A4}	Inducteur	METABOLISME PAR CYP 450	PAS CYP 450
Efavirenz	CYP _{3A4}	Inhibiteur		
Etravirine	CYP _{3A4}	Inhibiteur mineur		
IP			DOCETAXEL ++	PLATINE GEMCITABINE PEMETREXED TOPOTECAN
Saquinavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	PACLITAXEL ++	
Ritonavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	VINCA	BEVACIZUMAB CETUXIMAB
Indinavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	ALCALOIDES	
Nelfinavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	ETOPOSIDE	
Fosamprénavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	IRINOTECAN	
Lopinavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	ERLOTINIB	
Atazanavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	GEFITINIB	
Darunavir	CYP _{3A4}	Inhibiteur	CRIZOTINIB	
Tipranavir	CYP _{3A4}	Inducteur		
II			AUGMENTATION TOXICITE: OUI	:NON
Raltégravir	o	Inhi via rit		
Elvitegravir	CYP _{3A4}			

2. Interactions HAART / CT additives

INRT	CYP 450 NON	ATTENTION CHIMIOThERAPIE
ABACAVIR	Hypersensibilité	
DIDANOSINE STAVUDINE	Neuropathie, pancréatite	TAXANES, SELS DE PLATINE
TÉNOFOVIR	Tubulopathie	CISPLATINE
ZIDOVUDINE	Anémie, Neutropénie	TAXANES
EMTRICITABINE LAMIVUDINE	Bonne tolérance	

INNRT	CYP 450 variable	ATTENTION CHIMIOThERAPIE
NEVIRAPINE	Hépatite	
EFAVIRENZ	Insomnie, cauchemars	
ETRAVIRINE	Rash, DRESS	

Makinson, JTO 2010

+ **IFCT-1001 CHIVA trial** : A phase II study of carboplatin (Ca) plus pemetrexed (P) followed by maintenance P as first-line therapy for Human Immunodeficiency Virus positive (HIV+) infected patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC).

+ Armelle Lavole, Pascale Tomasini, C. Hermant, Isabelle Monnet, Lize Kiakouama-Maleka, Xavier Quantin, Laurent Taillade, Hervé Lena, Philippe Fraisse, Henri Janicot, Clarisse Audigier-Valette, Alain Makinson, Alexandra Langlais, Marie Paule Lebitasy, Franck Morin, Jacques Cadranel,



Soutien LILLY

Abs 9076 – Board #399
ASCO 2016

		ALL (N=61) N (%)
Sex		
Male	Homme 75%	46 (75.4)
Female		15 (24.6)
Age		
Mean +/- SD	52 ans	52.77 ± 7.16
Median		52.89
Range		[36.6-67.5]
Smoking status		
Current	Fumeur actif 88,5%	54 (88.5)
Former		3 (4.9)
Never		4 (6.6)
Pack-years smoked		
Mean +/- SD	Non fumeur 6,6%	42.19 ± 24.87
Median		36.00
Range		[4.0-120.0]
N		57
PS		
0	PS 0 28%	17 (27.9)
1		33 (54.1)
2		11 (18.0)
Histology		
Adénocarcinoma		56 (91)
Others		5 (9)
Stage		
III		6 (9.8)
IV		55 (90.2)

PS 1 54%

		ALL (N=61) N (%)
Median known duration of HIV infection		
Median		20.69
Range	VIH depuis 20 ans	[0.1-29.0]
N		59
Missing		2
Nadir CD4		
Median		163.00
Range		[1.0-822.0]
N		57
Missing		4
CD4+ T-cell count		
Median		418.00
Range	CD4 = 418	[18.0-1230.0]
N		61
Missing		0
HIV RNA		
Median		39.00
Range	Charge virale : 39	[0.0-95499.0]
N		60
Missing		1
Cotrimox/Bactrim		
No		49 (80.3)
Yes		12 (19.7)
Missing		1
Antiretroviral treatment		
No	HAART : 96%	2 (3.6)
Yes		53 (96.4)
N		55
Missing	32	6

Objectif principal

N=61

N=23 n'ont pas reçu les 4 cycles

N=38 ont reçu 4 cycles

N=7 progression

Contrôle: n=31 50.8%

IC95% [38.3%-63.4%]

Stable n=18 (61.3%)

Réponse partielle n=13 (38.7%)

Objectifs secondaires: tolérance

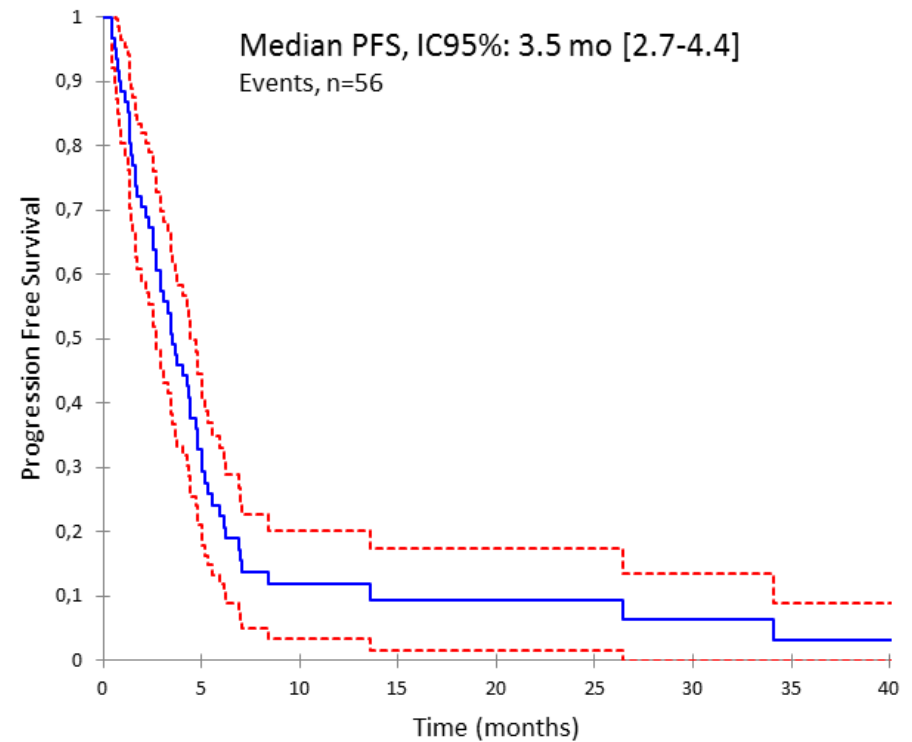
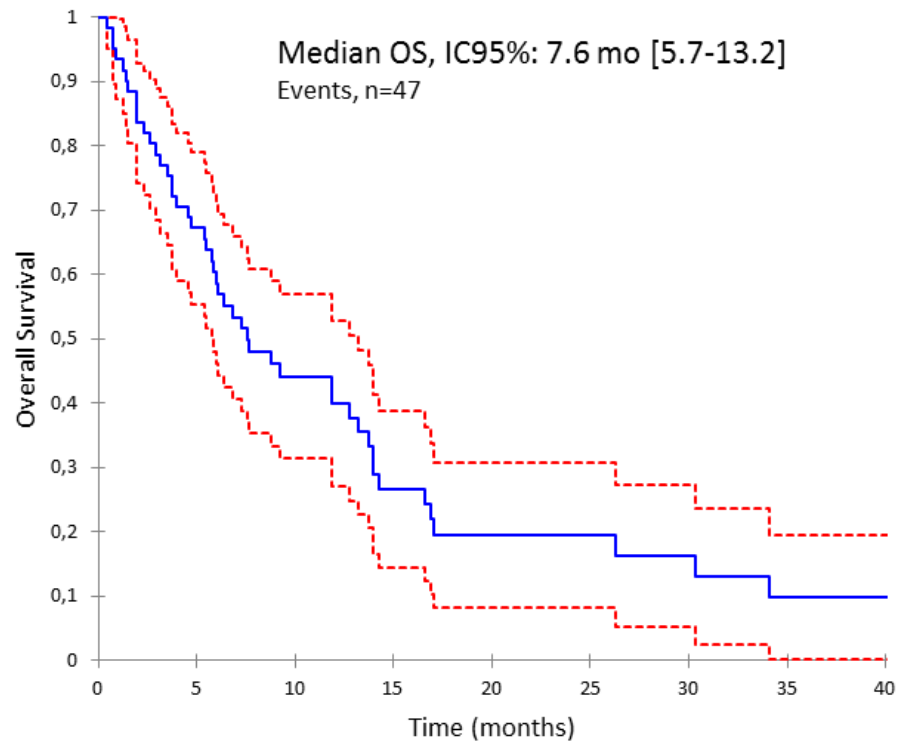
	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)	Grade 4
Hematological AEs	57 (95.0%)	36 (60.0%)	
Anaemia	52 (86.7%)	18 (30.0%)	6,7%
Neutropenia	47 (78.3%)	32 (53.3%)	25 %
Thrombocytopenia	42 (70%)	21 (35.0%)	16,7 %
Febrile neutropenia	4 (6.7%)	4 (6.7%)	

Objectifs secondaires: tolérance

	Any grade (N=60)	Grade 3 - 4 (N=60)	Grade 5 (N=60)
Asthenia	40 (66.7%)	10 (16.7%)	0 (0%)
Nausea	28 (46.7%)	3 (5%)	0 (0%)
Vomiting	15 (25%)	3 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	7 (11.7%)	1 (1.7%)	0 (0%)
Anorexia	19 (31.7%)	2 (3.3%)	0 (0%)
Weight decreased	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Sepsis	3 (5.0%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
Neuropathy peripheral	3 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alopecia	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Renal failure	4 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)

Objectifs secondaires

Median follow-up : 26.5 mo



Survie sans progression 3.5 mois

Survie médiane 7.6 mois

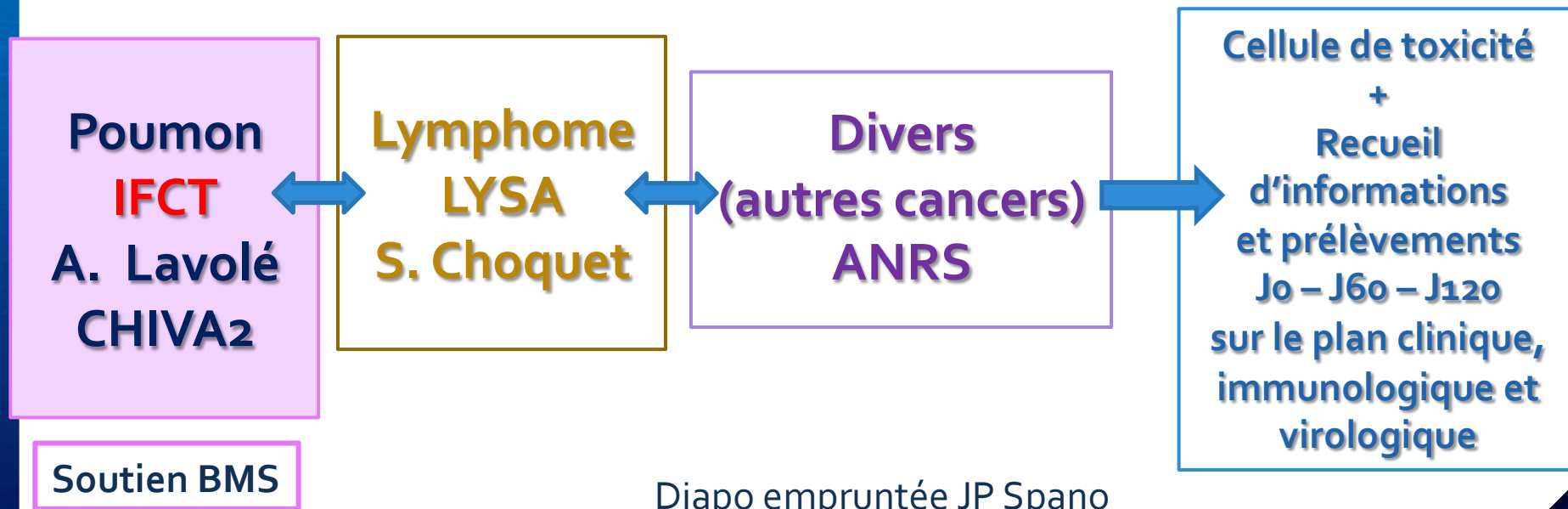
PD-1 CANCER-HIV National program

Immunothérapie chez les patients infectés par le VIH atteints de pathologies malignes

Pr. Jean-Philippe SPANO (CANCERVIH, CLIP²)

Pr. Brigitte AUTRAN – Dominique COSTAGLIOLA – Pr. Christine KATLAMA

+ Méthodologie – COREVIH – Réseaux de cancérologie - Immunologie



Diapo empruntée JP Spano

Pr JP SPANO, APHP

Dr I POIZOT MARTIN, APHM

RESEAU CANCERVIH

CANCEROLOGIE

COREVIH



RCP NATIONALE ONCOVIH

web conférence, 2 mardis par mois, contact marianne.veyri@aphp.fr

www.cancervih.org

CONCLUSION

1/ Lutter contre les FDR

Tabac et cannabis chez les PVVIH

Tabac chez les transplantés

Immunodépression:

- HAART chez les PVVIH (>500 CD₄ et CV indétectable)
- optimiser les immunosuppresseurs chez les greffés

2/ Faire attention aux interactions médicamenteuses

RCP nationale ONCOVIH

3/ Dynamiser la recherche et la collaboration

Réseau **CANCERVIH**

Essai IFCT CHIVA2 Nivolumab en seconde ligne et plus