



Cancers et VIH

Etat des lieux du cancer chez les PVVIH en France

Sophie Grabar

Inserm U1136, IPLESP
GH Cochin-Hôtel-Dieu
Université Paris-Descartes

2^{ème} journée nationale du réseau CancerVIH - 23 novembre 2018

- Liens d'intérêt : néant

PLAN

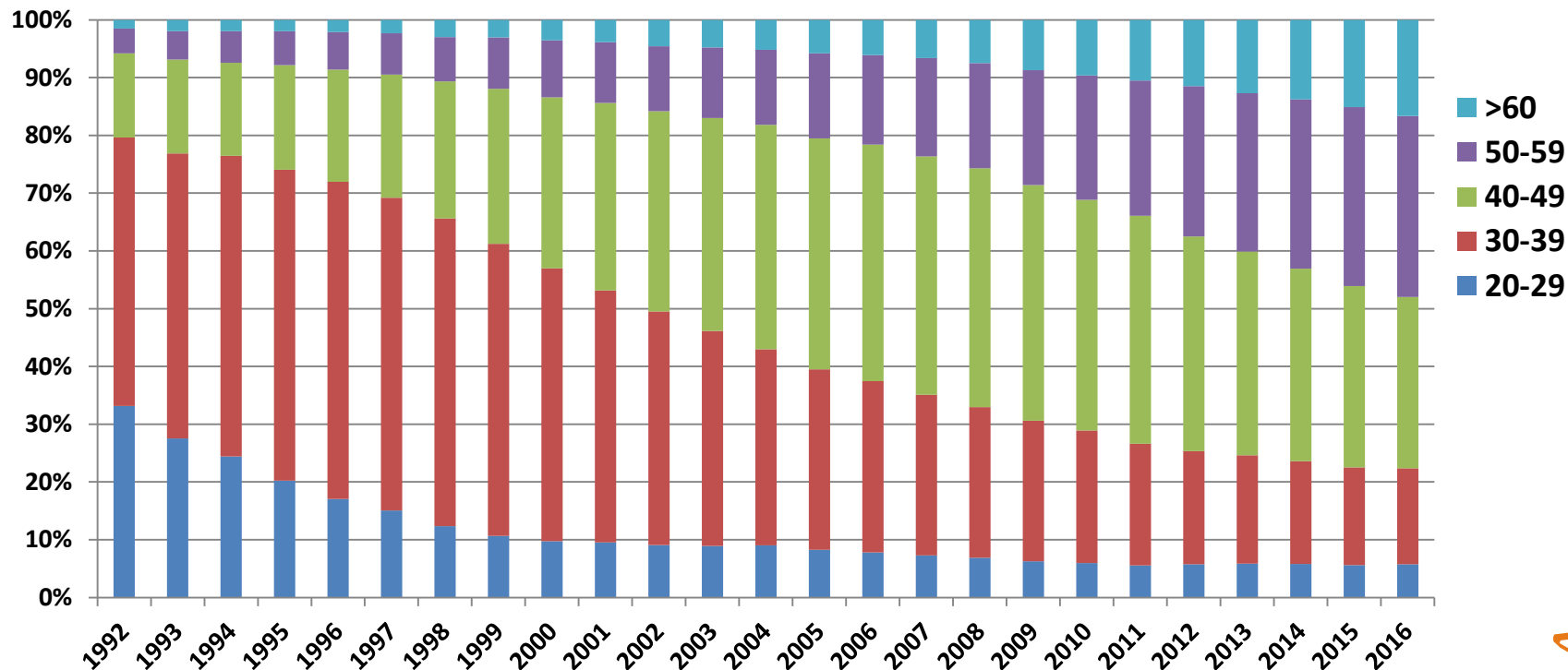
- Contexte épidémiologique de l'infection par le VIH en France
- Cancers et VIH : Données épidémiologiques (récentes) en France
 - Evolution temporelle du risque de cancer
 - Risque chez les pts avec immunité restaurée
 - Age au diagnostic: Cancer et vieillissement accéléré
 - Cancer chez les plus de 50 ans
 - FDR: Tabac et HPV
 - Survie après cancer

Contexte

- 1996: Arrivée des inhibiteurs de protéase et des thérapie antirétrovirale combinée (cART)
- Baisse spectaculaire de la morbidité et de la mortalité
 - ↘ IO et comorbidités
 - Amélioration de l'espérance de vie (ARTCC Lancet HIV 2017)
 - Espérance de vie des PVVIH voisine de celle de la population générale
 - Gap entre population générale et PVVIH principalement expliqué principalement par les inégalités sociales et la consommation de tabac
(Gueler et al. AIDS 2017 (Swiss HIV Cohort))

Caractéristiques		Suivis en 2015 (n= 44 781)
Age (années) Med IQR		49,7 (41,9-56,2)
>=60 ans		15,7
Sexe	Masculin	68,3
	Féminin	31,4
Groupe de transmission		
HSH		39,6
UDI		8,2
Hétérosexuel		43,9
Hémophilie/Transfusion		1,7
Périnatal		0,4
Autre ou inconnus		6,2
Pays de naissance	France	63,8
	Afrique subsaharienne	23,8
	Autre	12,4
Prise en charge au stade de la primo-infection		5,6
Stade SIDA		21,4
Ag HBS +		5,9
Ac VHC +		13,8
Période de diagnostic <=1996		35,5
1997-2004		26,8
2005-2012		27,5
>=2013		9,9

PVVIH: Une population qui vieillie

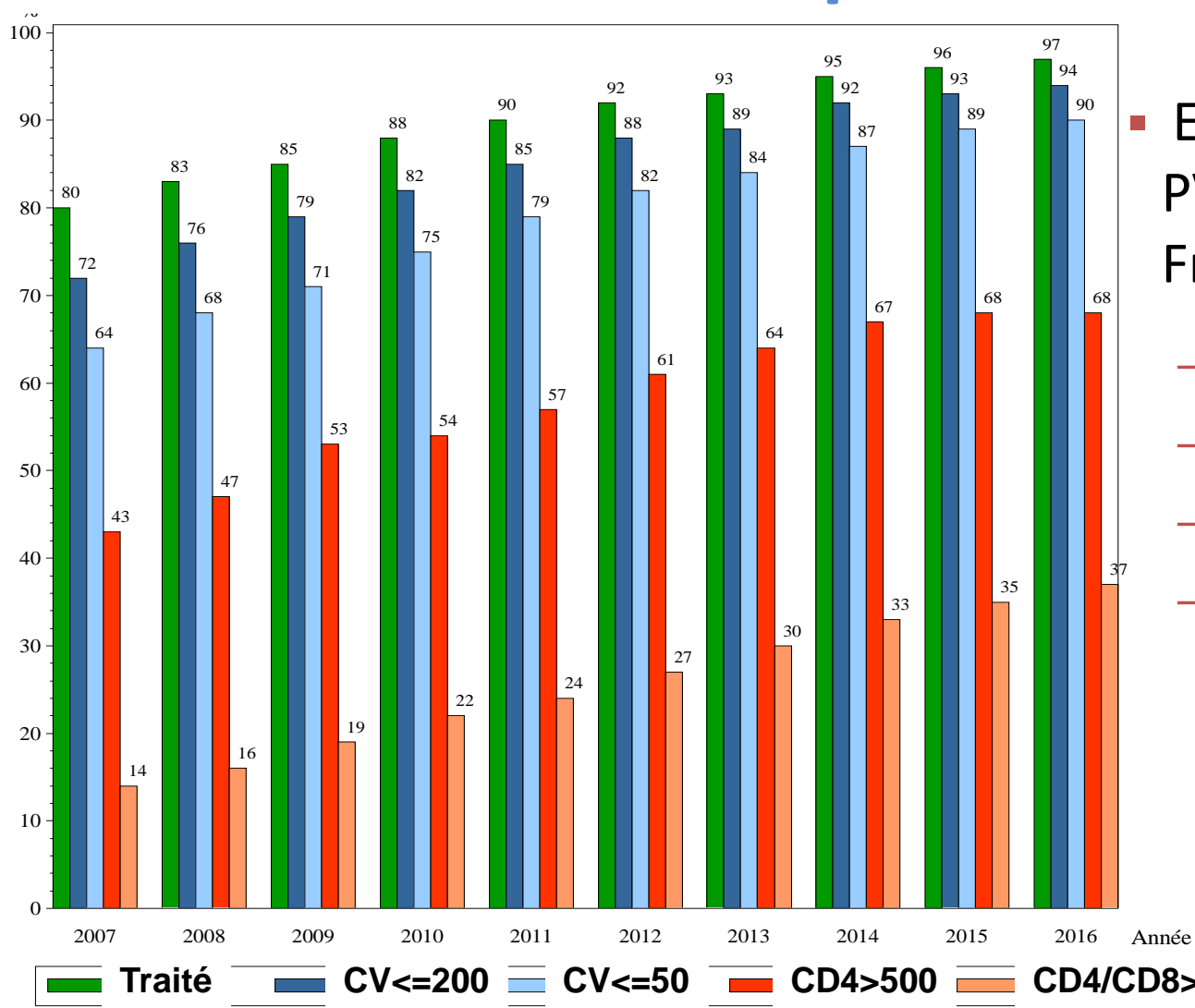


Source FHDH-ANRS CO4



**PVVIH \geq 50 ans: 8% en 1995, 20% en 2005,
46% en 2015 (15% \geq 60 ans)**

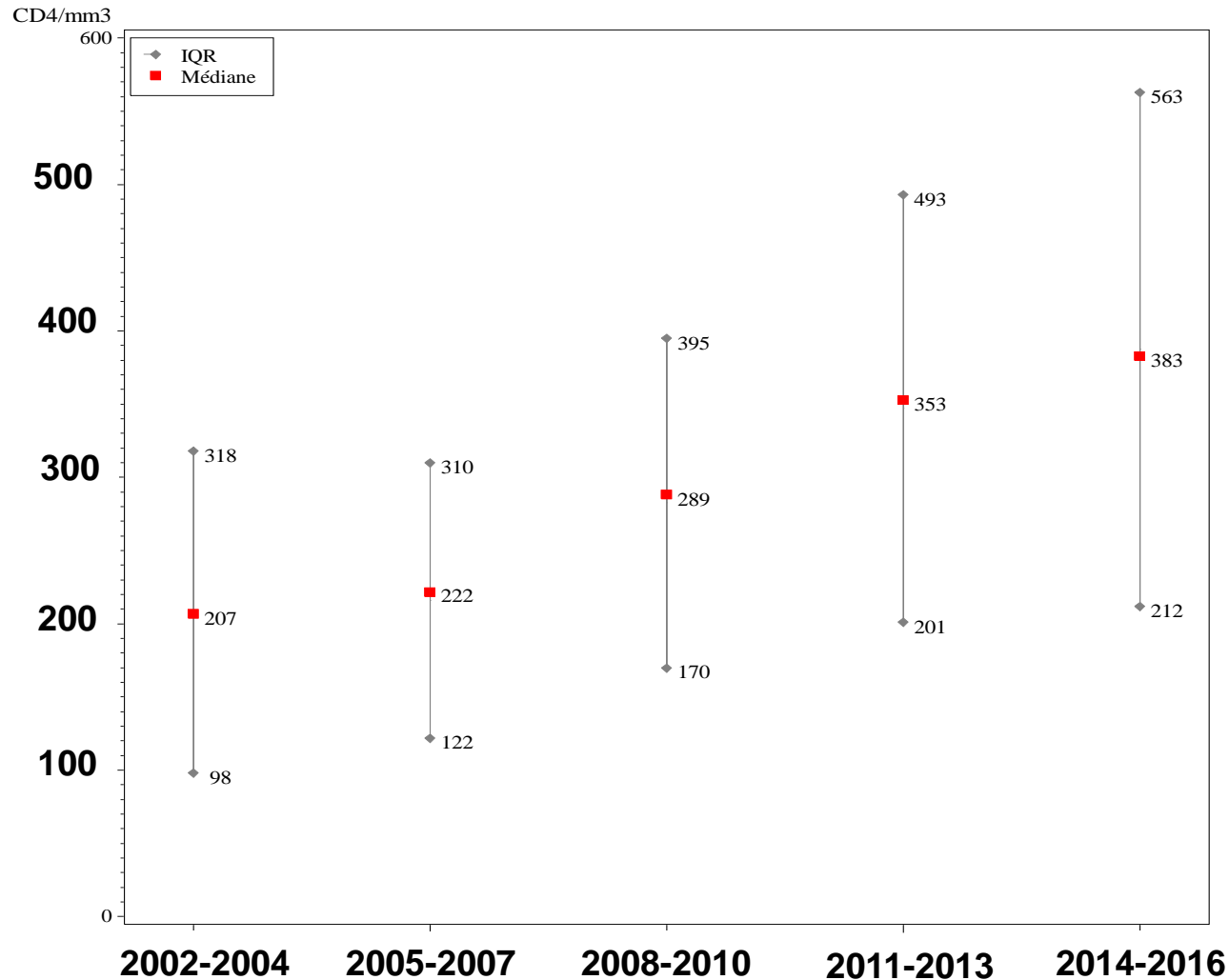
Contexte de prise en charge



■ En 2016, parmi les PVVIH dans le soin en France:

- 97% reçoivent des ART,
- 90% ont une CV < 50 cp/mL
- 68% ont des CD4 > 500/mm³
- et 37% ont un ratio CD4/CD8 > 1

Evolution des CD4 à la mise sous traitement



Source FHDH-ANRS CO4



Cancers et VIH

■ Cancers Classant SIDA (ADC)

- Lymphome malin non Hodgkinien (LMNH)
- Sarcome de Kaposi (SK)
- Cancer cervical (depuis 1993)
 - Associés à l'immunodépression
 - Viro-induits (EBV, HHV8, HPV)

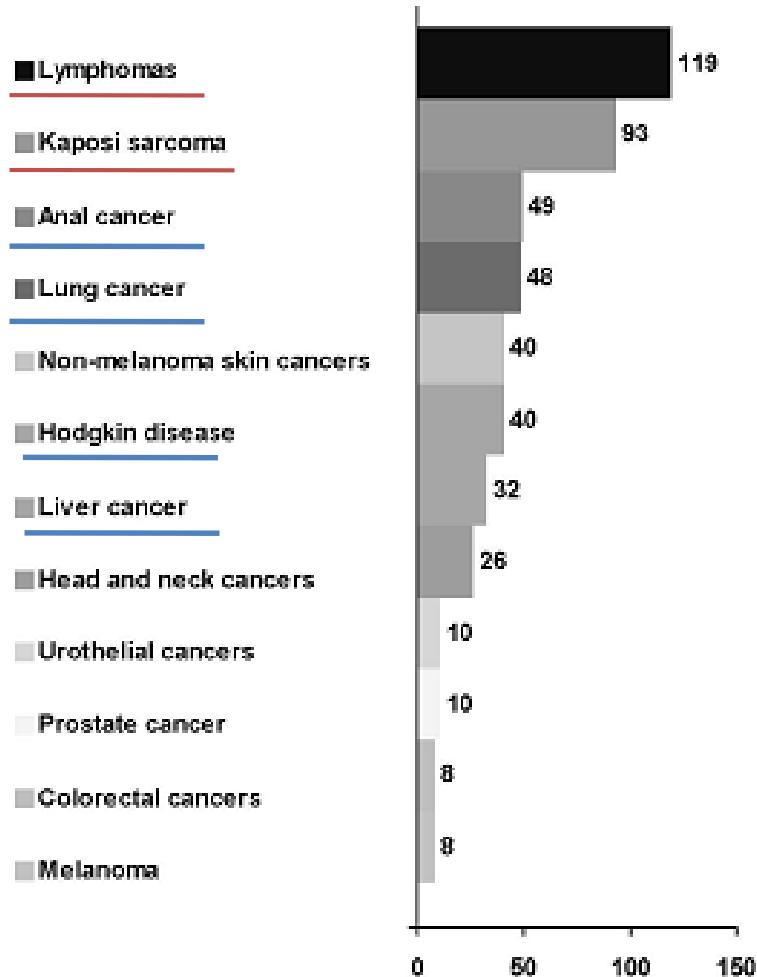
■ Cancers non-classant SIDA

- Plus fréquents: poumon, lymphome de Hodgkin (EBV), anus (HPV), foie (HCV, HBV)

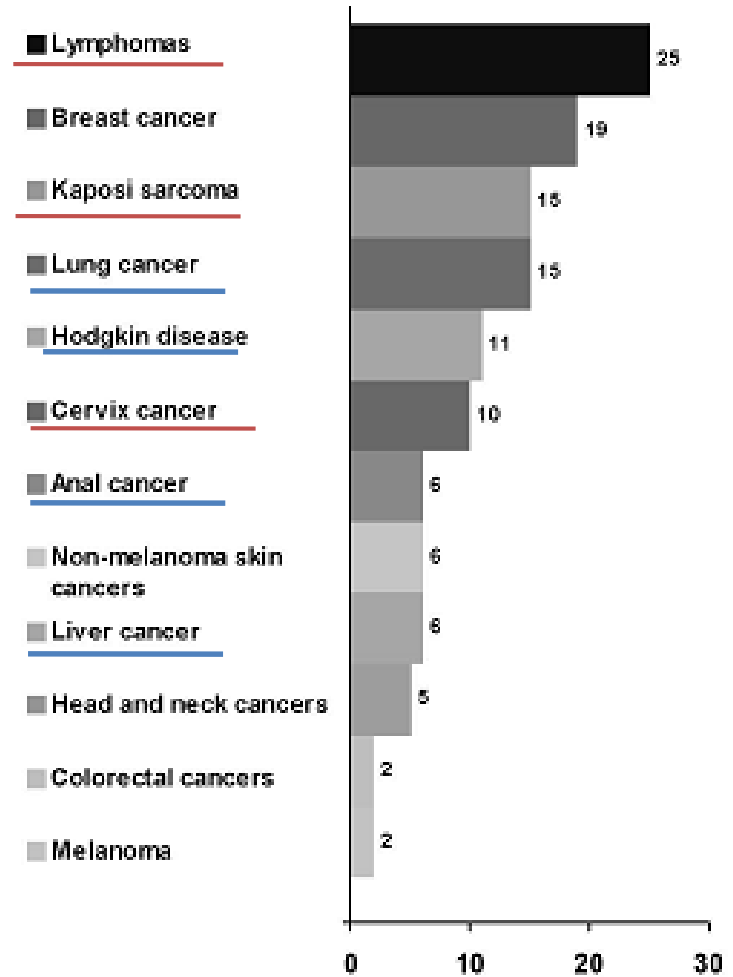
En France en 2006

Etude ONCOVIH

Hommes 536 cancers



Femmes 136 cancers



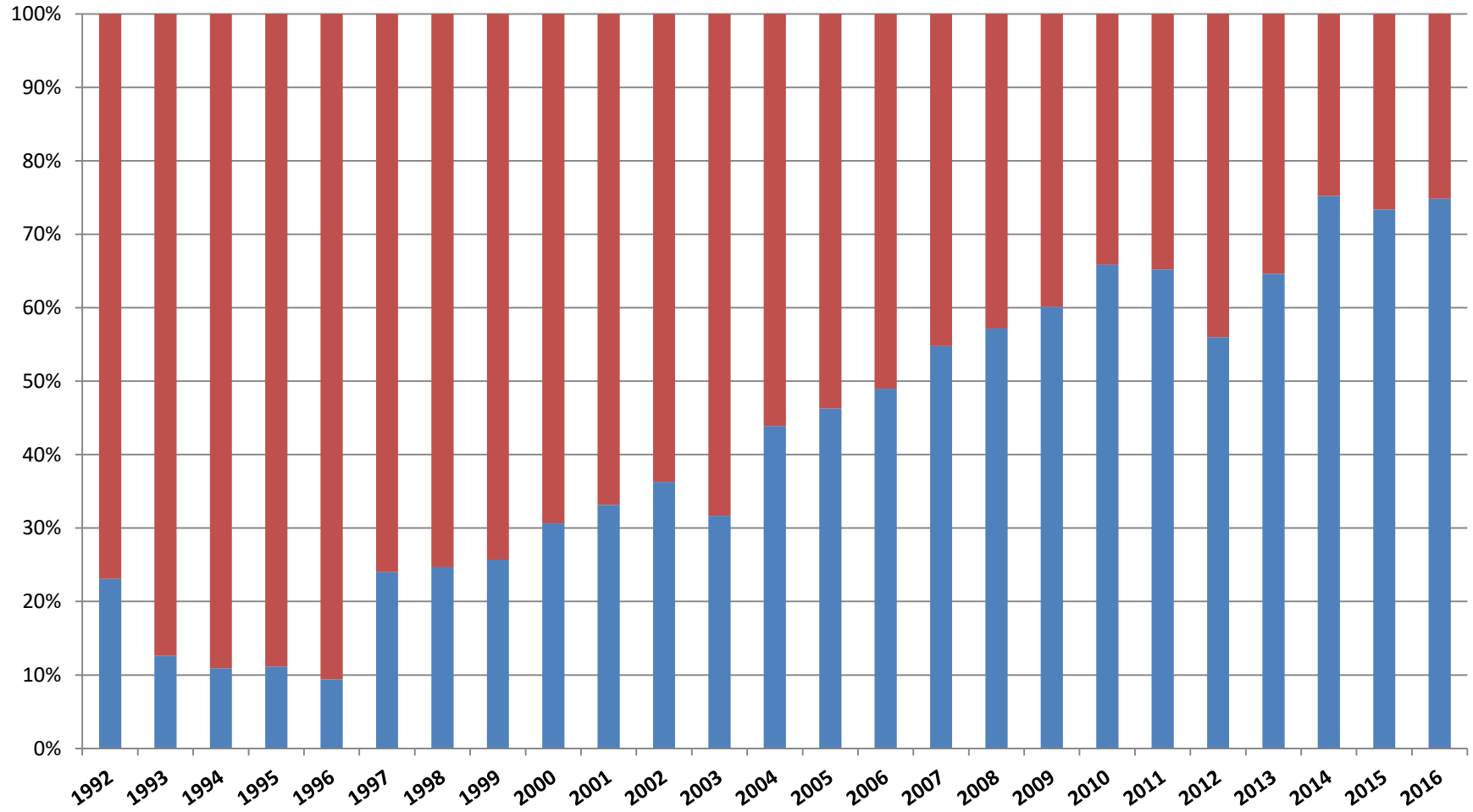
Cancer Non Sida 68%

— les plus fréquents (poumon, Hodgkin, anus, foie)

The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study.

Lanoy E, et al. *Int J Cancer*. 2011

Cancers



Source FHDH-ANRS CO4

■ Cancers classant SIDA (SK et LMNH+col non corr) ■ Cancers non classant



Le risque de cancer a-t-il changé au cours du temps?

Risk of AIDS-Defining Cancers Among HIV-1–Infected Patients in France Between 1992 and 2009: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort

Mira Hleyhel,^{1,2} Aurélien Belot,^{3,4,5} Anne Marie Bouvier,⁶ Pierre Tattevin,⁷ Jérôme Pacanowski,⁸ Philippe Genet,⁹ Nathalie De Castro,¹⁰ Jean-Luc Berger,¹¹ Caroline Dupont,¹² Armelle Lavolé,¹³ Christian Pradier,¹⁴ Dominique Salmon,^{15,16} Anne Simon,¹⁷ Valérie Martinez,¹⁸ Dominique Costagliola,^{1,2,19} and Sophie Grabar^{1,16,20}; on behalf of the French Hospital Database on HIV-ANRS CO4 Cohort^a

Clin Infect Dis. 2013, 57(11):1638-47

Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort

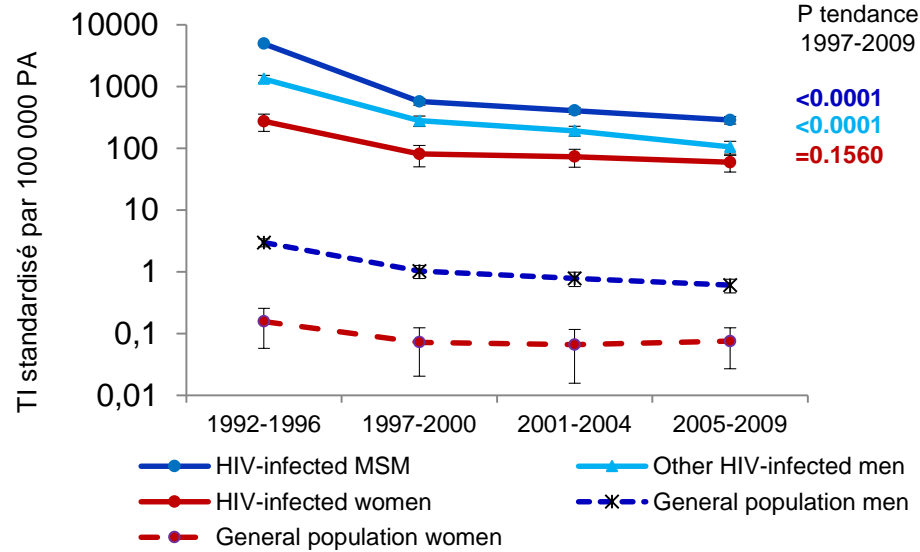
Mira Hleyhel^{a,b} Writing committee of the Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4)*

AIDS 2014, 28: 2109-2118

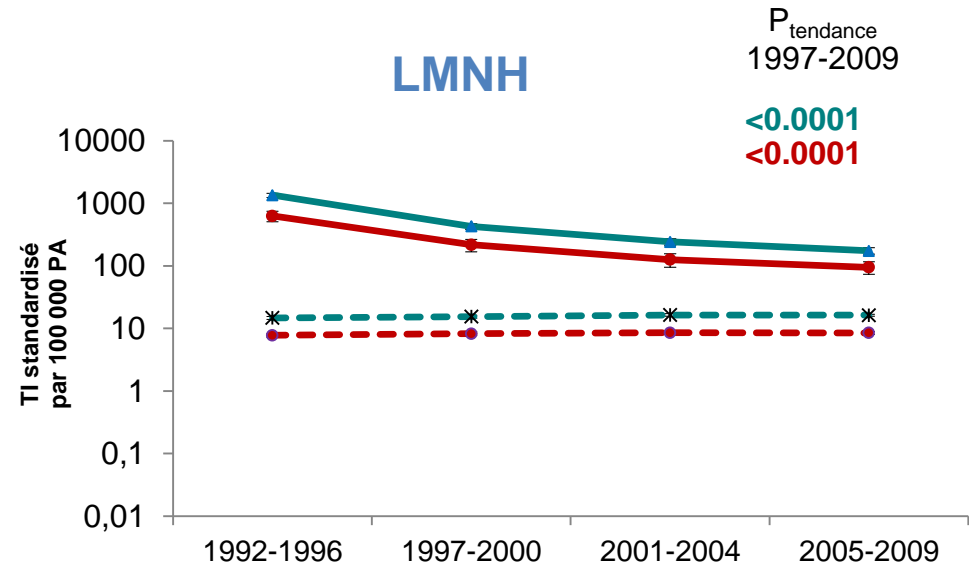


Collab.
Réseau
FRANCIM

Sarcome de Kaposi



LMNH

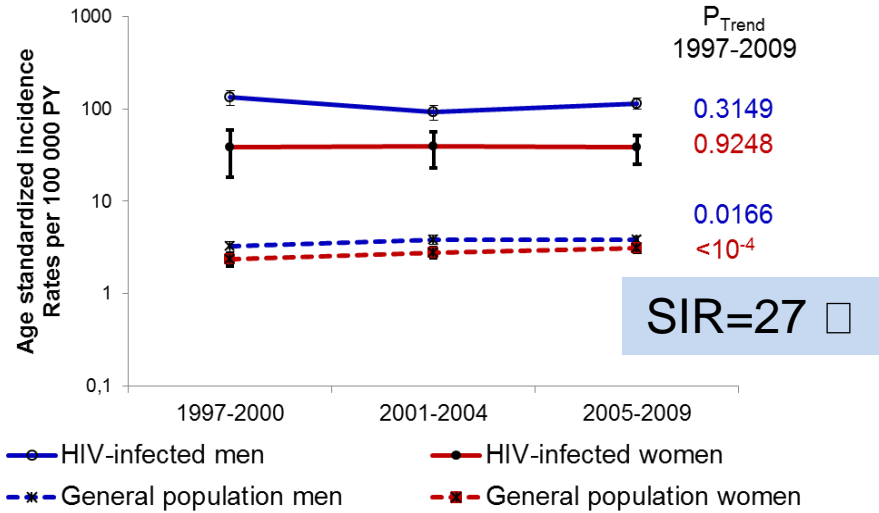


Col de l'utérus*

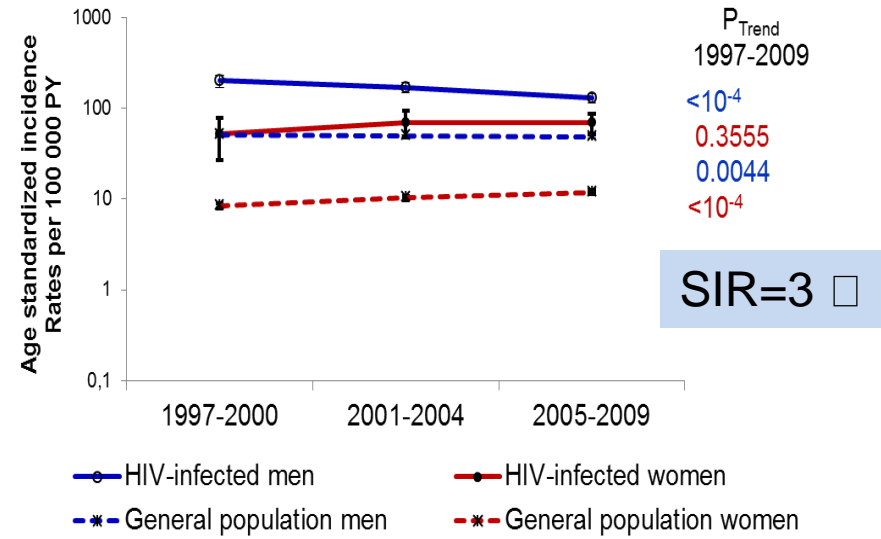


- Baisse d'incidence pendant la période cART
- Risque très élevé /pop générale 2005-2009:
 - x 300 pour KS
 - x 9 pour LMNH
 - x 3 cancer du col utérin

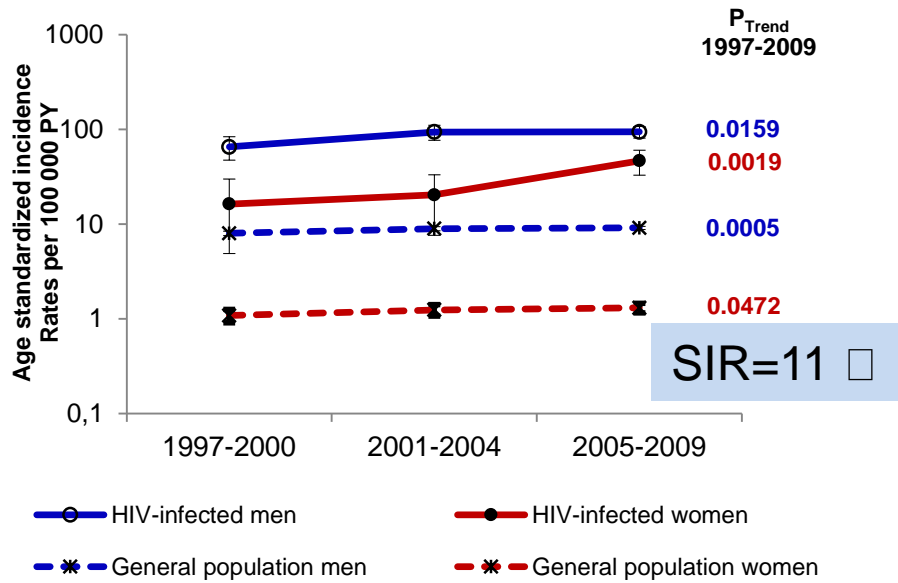
Lymphome de Hodgkin



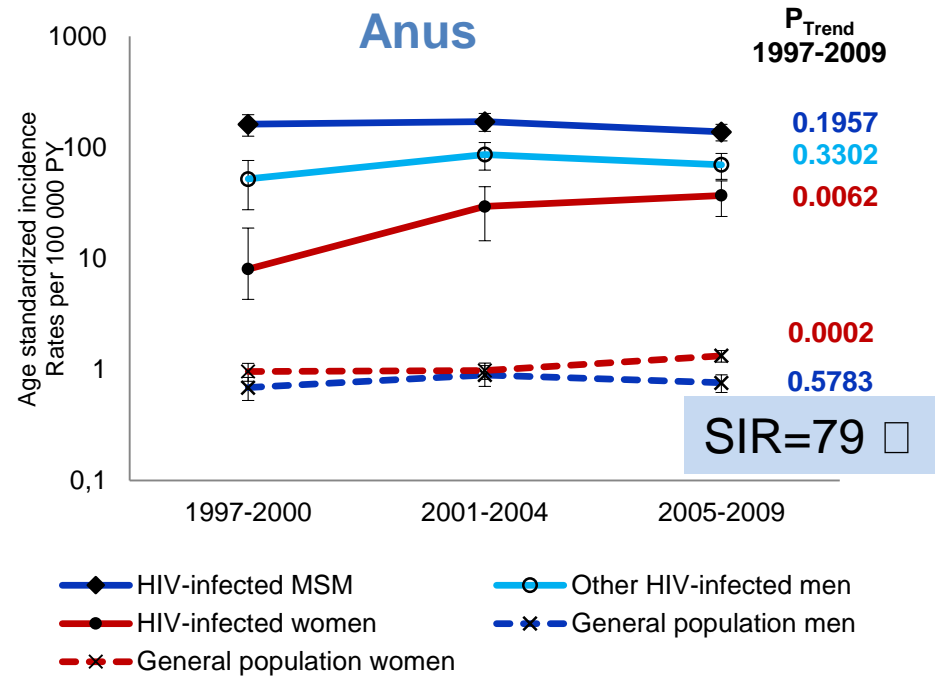
Poumon



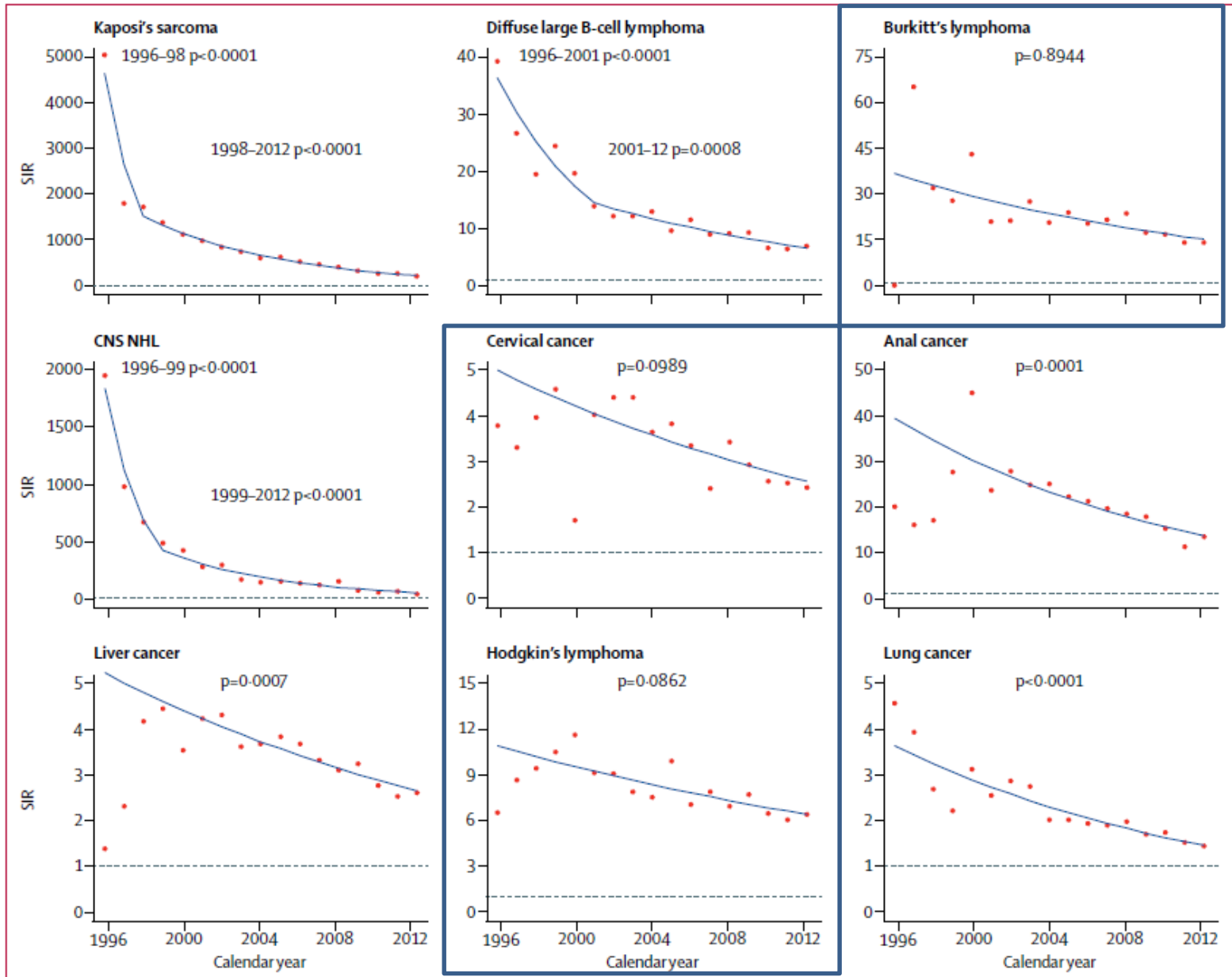
Foie



Anus



USA



Rôle de l'immunodépression

Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study

*Marguerite Guiguet, François Boué, Jacques Cadranel, Jean-Marie Lang, Eric Rosenthal, Dominique Costagliola, on behalf of the Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort**

Lancet Oncol. 2009;10(12):1152-1159.



Immunodépression et cancers

Derniers CD4
(cells /mm³)

≥500

350-499

200-349

100-199

50-99

0-49

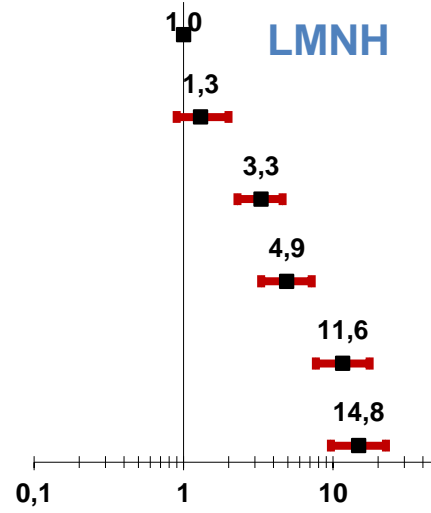
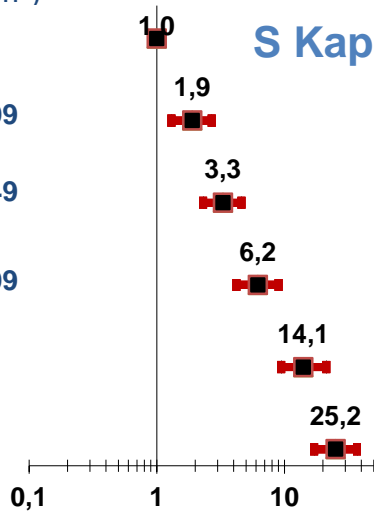
Classant

S Kaposi

LMNH

IRR
(IC95%)

Cancers classant SIDA: Association également avec la dernière CV



Non Classant

≥500

350-499

200-349

100-199

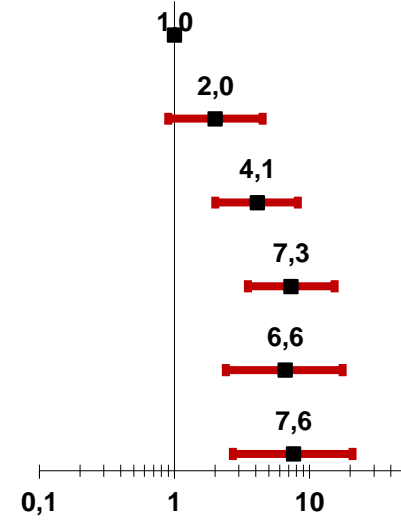
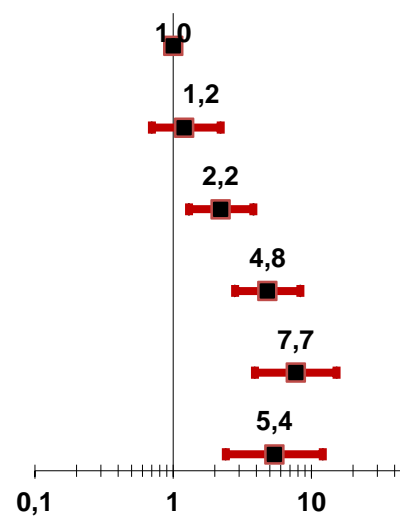
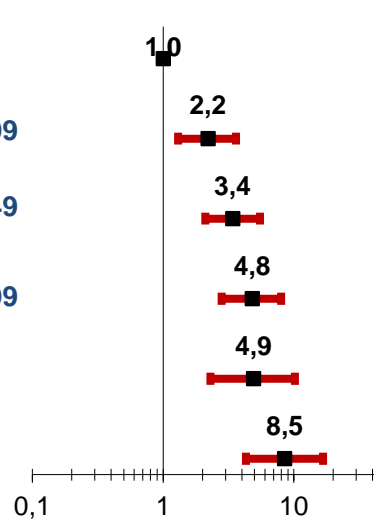
50-99

0-49

Poumon*

Lymphome de Hodgkin

Foie⁺



Ajustés sur âge, sexe-groupe et origine SSA

* Indépendant du tabac *indépendant de infection HBV/HCV infection ds analyses de sensibilité

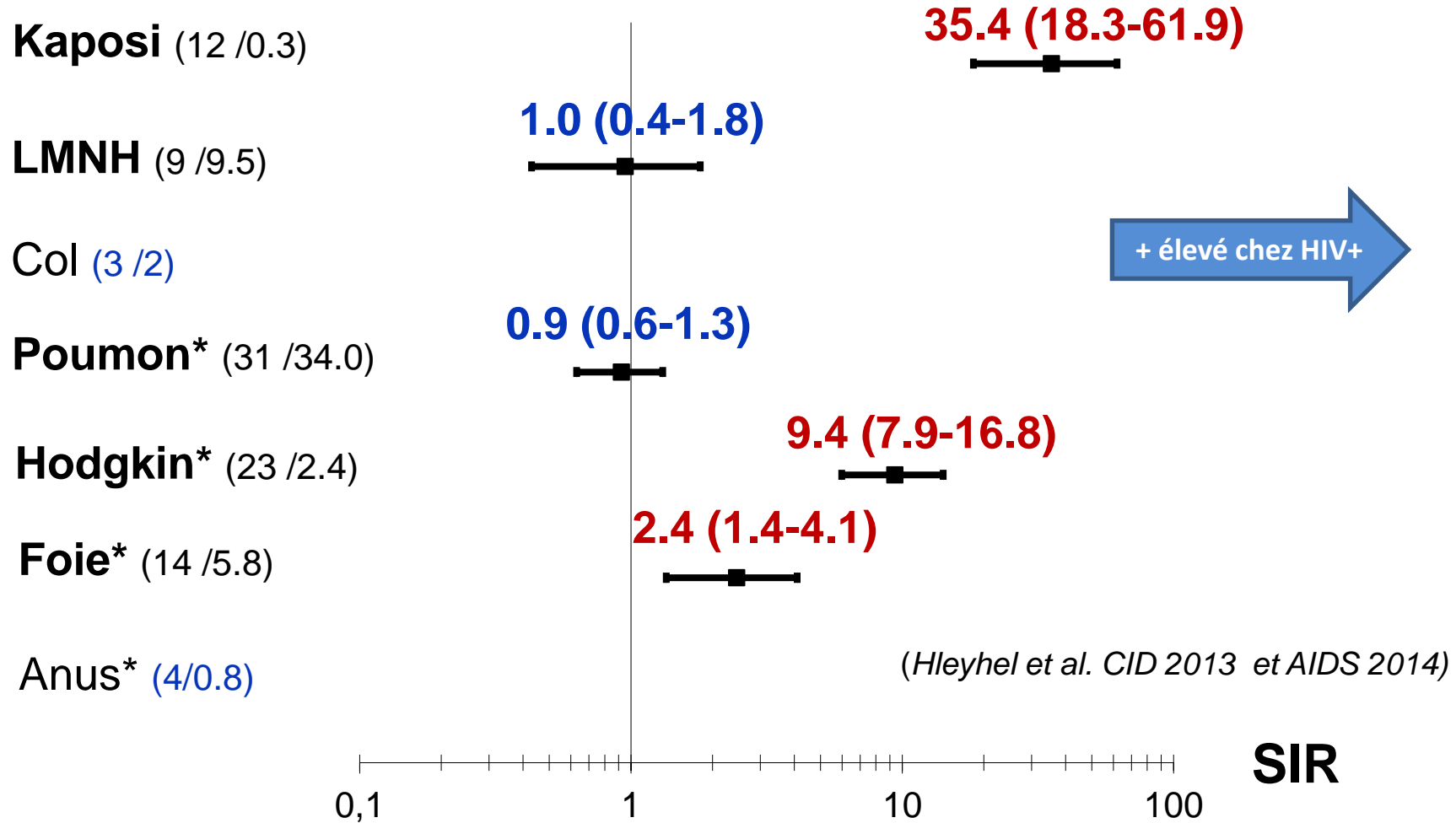
Adapté de Guiguet et al. Lancet Oncol 2009

Rôle de l'immuno-dépression et cancers HPV

	Col de l'utérus IRR (95%CI)	Anus IRR (95%CI)
CD4 (per log ₂ increase)	0.7 (0.6-0.8)	–
Temps avec CD4<200/mm ³ (par an)	-	1.3 (1.2-1.5)
Temps avec HIV-RNA > 100 000 copies/mL (par an)	-	1.2 (1.1-1.4)

Risque de cancer chez les sujets avec CD4 > 500/mm³ ?

Risque à CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ depuis > 2 ans vs population générale



Kaiser Permanente: Résultats discordants pour LMNH (RR=3.9; 2.5-6.0) et Foie (RR=1; 0.4-2.4)
(Silverberg et al. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2011)

Prévalence coinfection VHC 19% FHDH vs 8% KP

Age au diagnostic Vieillessement accéléré des PVVIH?

**Le cancer survient-il à un âge plus précoce
chez les PVVIH ?**

Age au diagnostic de cancers

Comparaison VIH+ /population générale

Cancer	FHDH-ANRS CO4 Hleyhel et al. 2013-2014	Shiels et al. 2010	Sigel et al. 2012 (VACS)
Sarcome de Kaposi	-2 ans ($p < 10^{-4}$)		
Lymphome Non-Hodgkiniens	-11 ans ($p < 10^{-4}$)		
Col	-3 ans ($p < 10^{-4}$)		
Poumon	-3 ans ($p < 10^{-4}$)	-4 ans ($p < 10^{-3}$)	-2 ans ($p < 10^{-3}$)
Hodgkin	-1 an ($p = 0.04$)	+2 ans ($p < 10^{-3}$)	
Foie	-10 ans ($p < 10^{-4}$)	-1 an ($p = 0.53$)	
Co-infection HBV et/ou HCV	-11 ans ($p < 10^{-4}$)		
Ni HBV ni HCV	+2 ans ($p = 0.41$)		
Anus	-2 ans ($p = 0.12$)	-3 ans ($p < 10^{-3}$)	

Risque de cancers chez les plus de 50 ans ?

**Le risque de cancers augmente-t-il
avec l'âge ?**

Le risque de cancers augmente-t-il avec l'âge ?

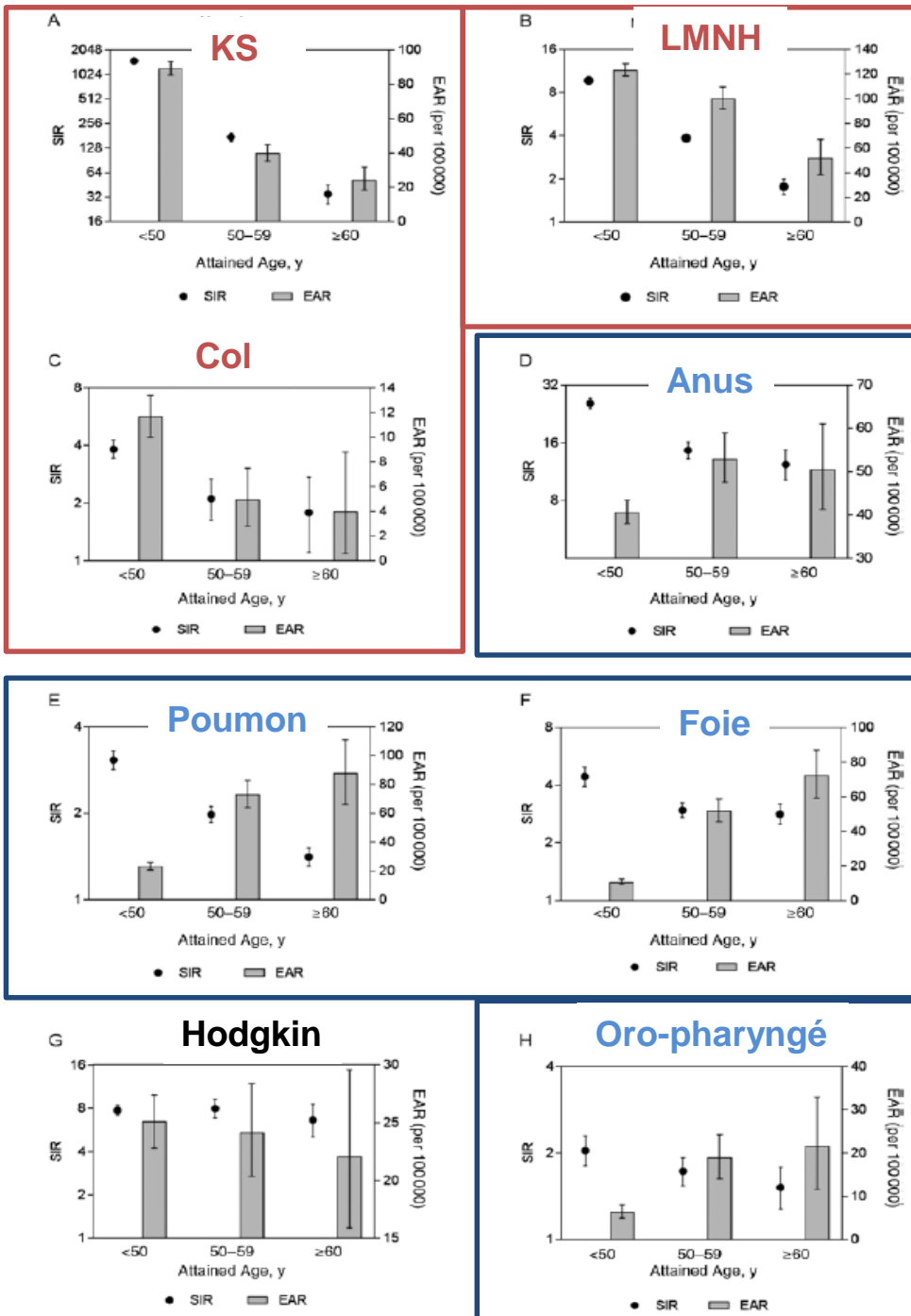
US HIV/AIDS Cancer match study

En Comparaison avec la pop générale

- Les **risques relatifs** (SIR) diminuent avec l'âge pour presque tous les cancers
- **Pas d'amplification** du risque de cancer avec l'âge

MAIS

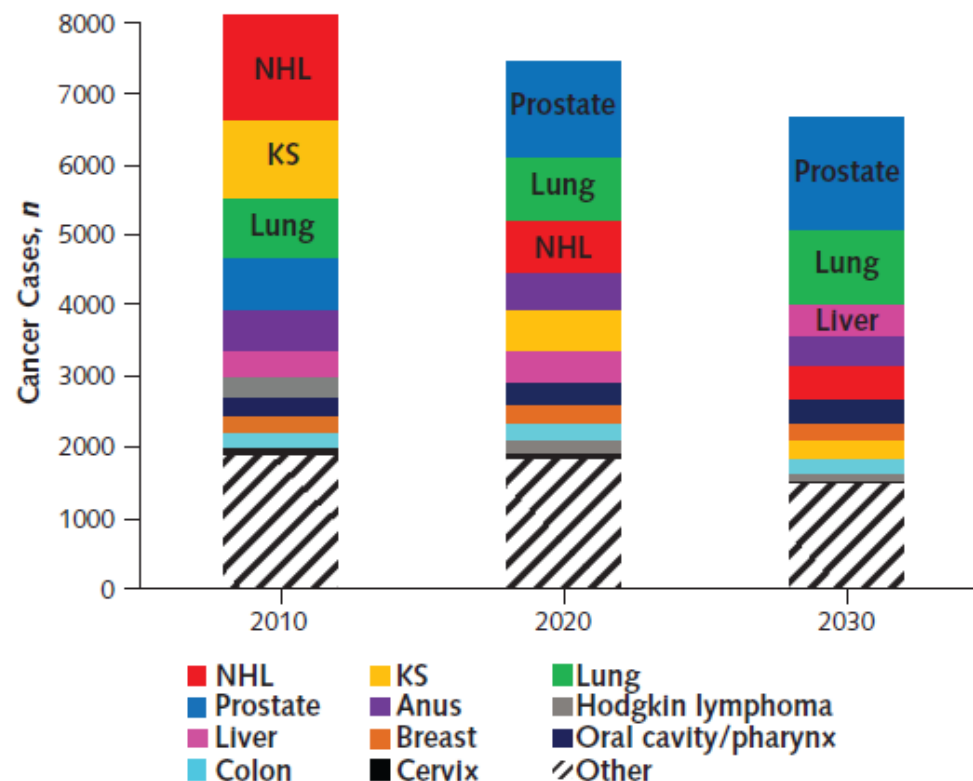
- Les **risques absolus** augmentent pour qq cancers non-classant:
 - poumon, foie, anus et oro-pharyngés



Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030

Meredith S. Shiels, PhD, MHS; Jessica Y. Islam, MPH; Philip S. Rosenberg, PhD; H. Irene Hall, PhD, MPH; Evin Jacobson, PhD, MS; and Eric A. Engels, MD, MPH

Figure 4. Estimated cancer burden (incident cancer diagnoses) among adults living with HIV in the United States, by cancer type, in 2010, 2020, and 2030.



- HIV/AIDS cancer Match study
- Hope : HIV Optimization and Prevention Economics model

Modification (« shift ») des types cancers

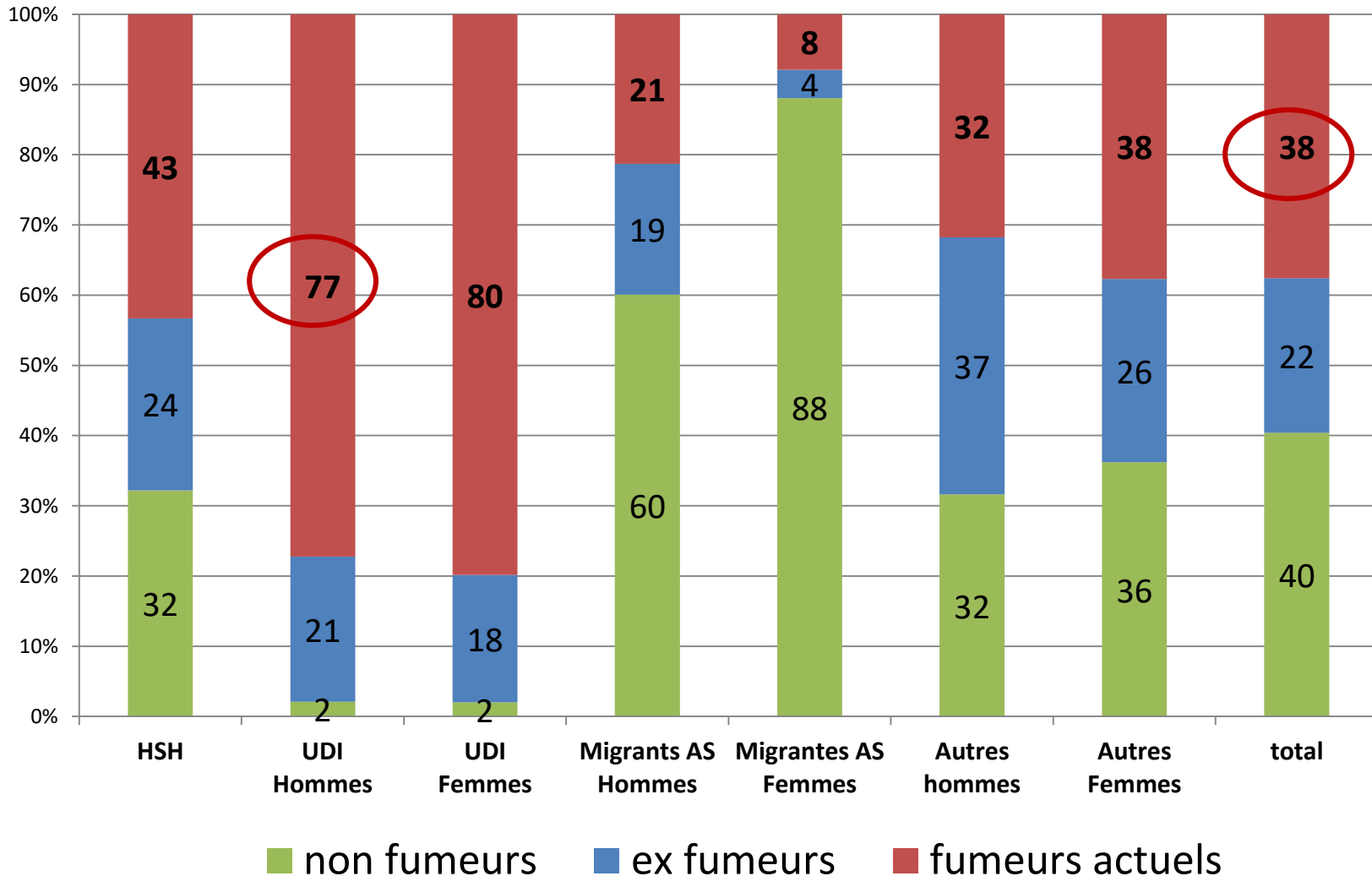
- Les cancers les plus fréquents en 2030 : prostate et poumon

Shiels et al. Ann Intern Med. 2018

Rôle des FDR et surtout du Tabac ?

Prévalence du tabagisme chez les PVVIH

ANRS VESPA 2, BEH Juillet 2013 et Plos One 2014



Impact du tabac et de l'infection VIH

Danish HIV Cohort study (Helleberg et al. AIDS 2014)

- Comparaison PVVIH vs population générale appariée
- Analyse du risque de cancer ajustée sur le sexe, l'âge, **tabac** et année d'inclusion

⇒ Infection VIH est associée au risque de **cancers viro-induits** et de **cancers liés au tabac** mais pas aux autres cancers.

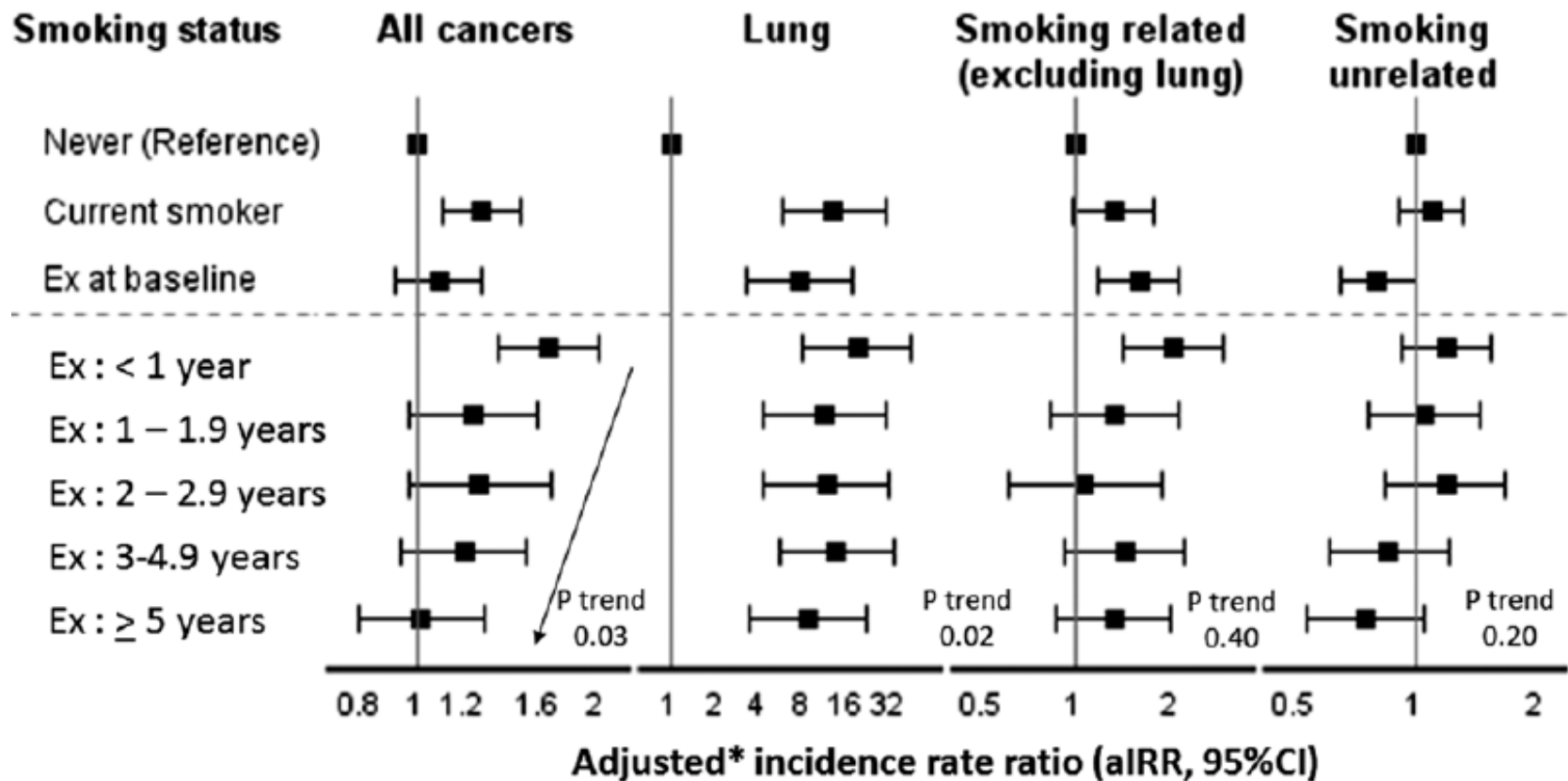
Proportion de cas de cancers attribuables à l'infection VIH ou au tabac

Types de cancers	Infection VIH	Tabac
Liés au tabac	55.2	91.3
Viro-induits	91.2	7.0
Autres	0	9.9
Tous cancers	49.2	27.0

Cancer de poumon associé à l'infection VIH indépendamment de l'exposition au tabac

Autres causes: infections/inflammations pulmonaires chroniques, infections pulmonaires répétées

Risque de cancer après arrêt du tabac



(NB échelles différentes)

Cancer du poumon: Risque reste élevé (x 8) après plus de 5 ans d'arrêt

Infection HPV

- 2 meta-analyses

- **Cancer du col** : Kelly et al. Lancet HIV 2017

- Comparaison femmes traitées cART vs non traitées avec ajustement sur CD4 et durée de traitement

	OR ou HR (IC95%)
Prévalence d'infection HPV HR	0.82 (0.68-0.98)
Incidence de lésions dysplasiques CIN	0.70 (0.55-0.90)
Progression des CIN	0.74 (0.61-0.90)
Régression des CIN	1.62 (1.32-1.99)
Cancer du col	0.43 (0.26-0.71)

- **Cancer du canal anal** : Lin et al. Lancet ID 2017

- HPV16 serotype le plus oncogène
- Fraction de cancer anal attribuable à HPV16 plus faible chez HIV+ vs HIV-
- Infections multiples HPV

Impact des cancers sur la mortalité

■ En France

- Cancers : 1ere cause de décès des PVVIH
- 36% de toutes les causes de décès
 - Poumon 9%, LMNH 7%, Foie 4%
 - part des cancers non classant x2 entre 2000 et 2010

(Mortalité 2010. Morlat et al. AIDS 2014)

■ USA

- NA-ACCORD Engels et al. CID 2017
 - Méthode: PAF= **proportion de cas attribuables**
 - 10% des décès chez les PVVIH traités par cART entre 1995-2009 attribuables aux cancers (2.6% classant et 7.1% non classant)
 - **Augmentation avec le temps** 7.7% avant 2001 à 12.1% après 2005
 - Principalement: cancer du poumon, LMNH et cancer du foie
puis SK et cancer anal

Survie après cancer ?



IJC
International Journal of Cancer

Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort

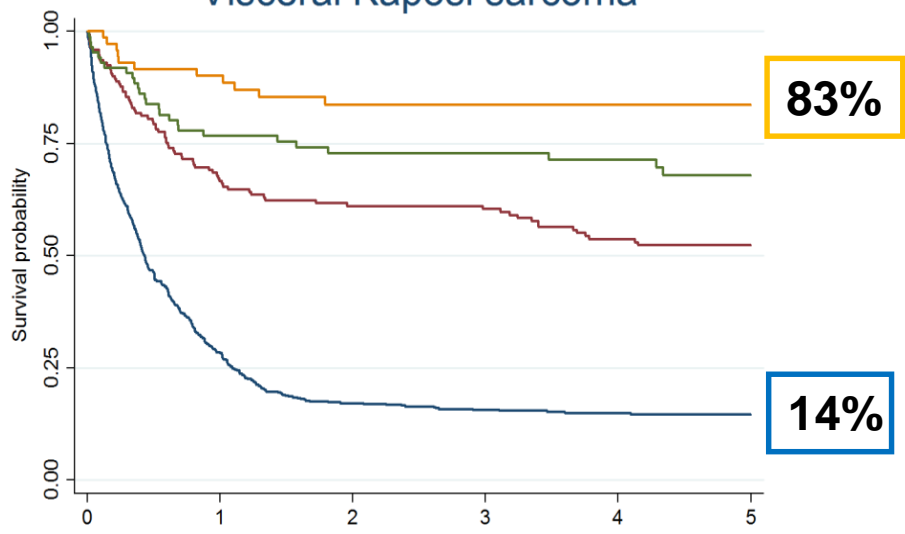


Mira Hleyhel^{1,2}, Aurélien Belot^{3,4,5,6}, Anne-Marie Bouvier⁷, Pierre Tattevin⁸, Jérôme Pacanowski⁹, Philippe Genet¹⁰, Nathalie De Castro¹¹, Jean-Luc Berger¹², Caroline Dupont¹³, Armelle Lavolé¹⁴, Christian Pradier¹⁵, Dominique Salmon^{16,17}, Anne Simon¹⁸, Valérie Martinez¹⁹, Jean-Philippe Spano^{1,2,20}, Dominique Costagliola^{1,2*}, Sophie Grabar^{1,17,21*}
and on behalf of FHDH-ANRS CO4*

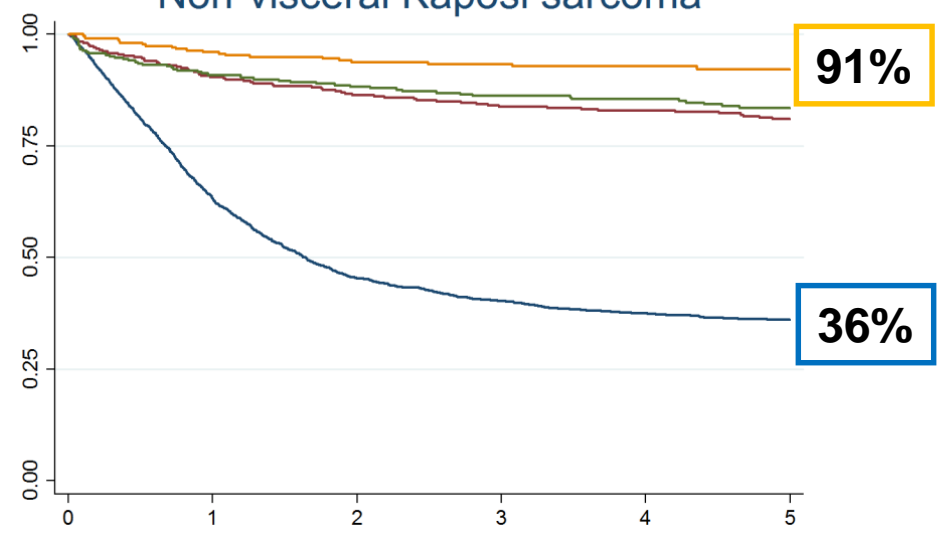
Hleyhel et al. IJC 2015

Survie à 5 ans après SK et LMNH

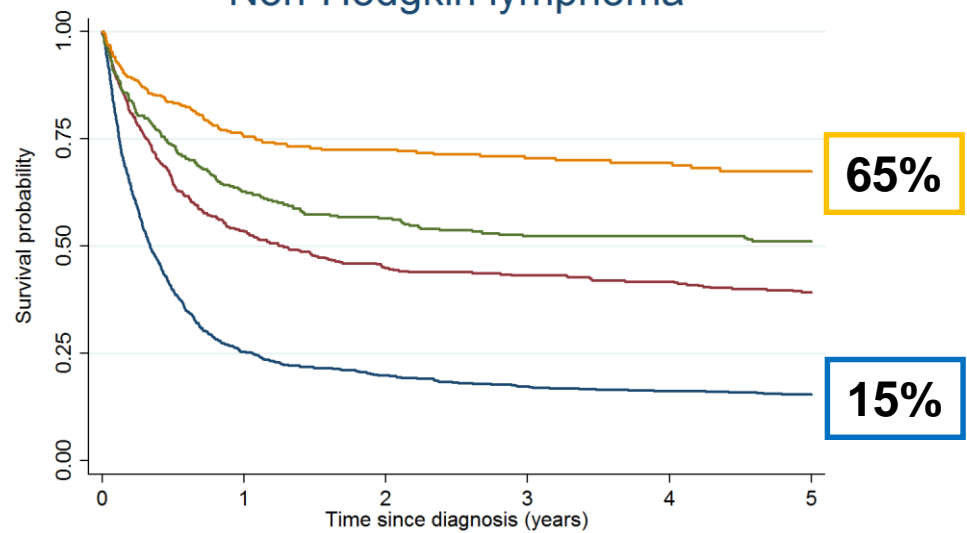
Visceral Kaposi sarcoma



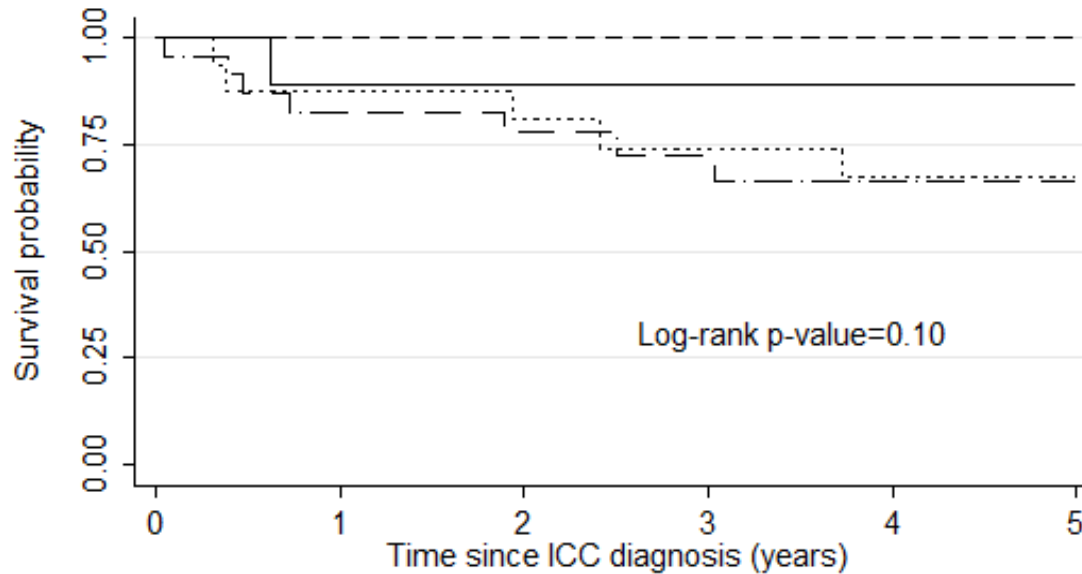
Non-visceral Kaposi sarcoma



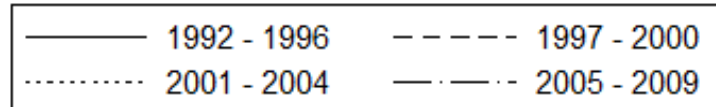
Non-Hodgkin lymphoma



Cancer du col



Number at risk	0	1	2	3	4	5
1992 - 1996	9	8	8	8	8	8
1997 - 2000	12	12	12	12	11	11
2001 - 2004	16	13	12	11	10	10
2005 - 2009	23	19	16	12	5	4



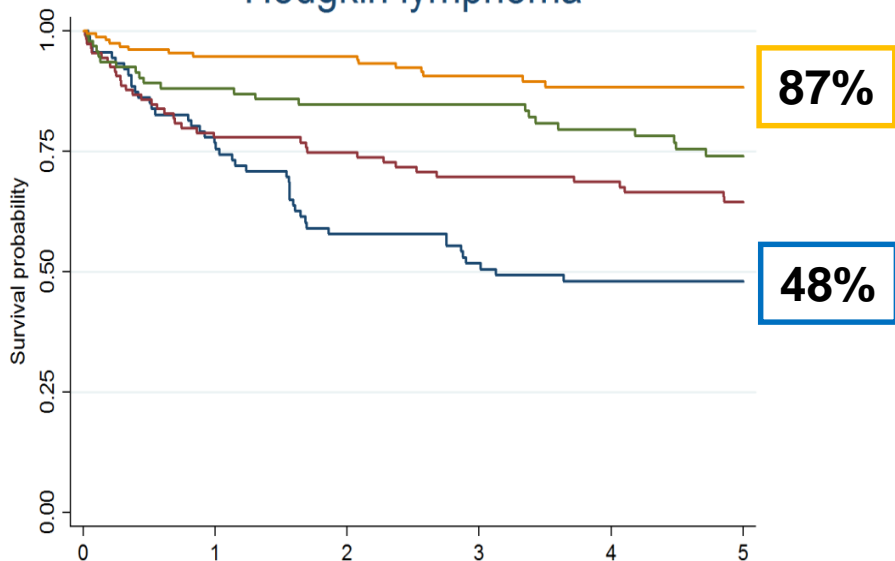
N=12 décès

Survie à 5 ans=78%

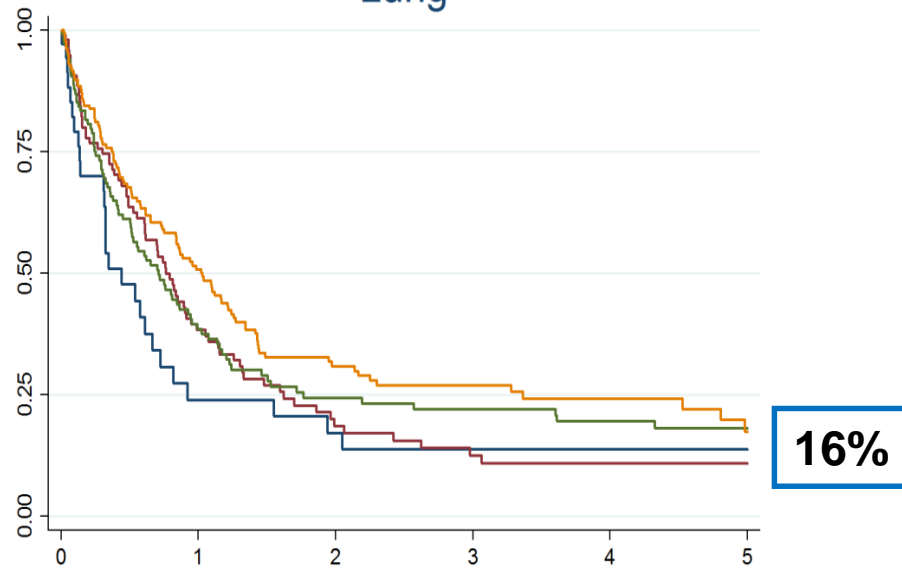
Grabar et al. *HIV Med* (Accepté)

Survie à 5 ans après cancers non classant

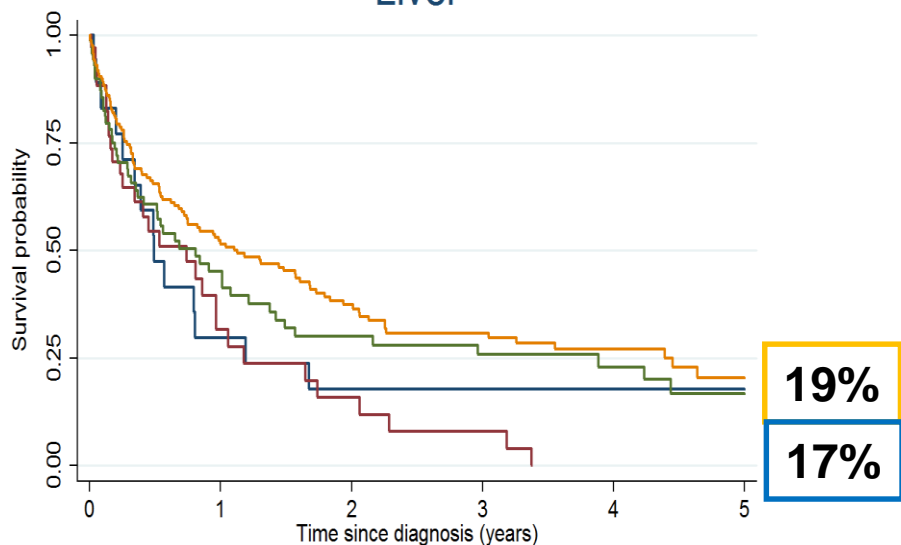
Hodgkin lymphoma



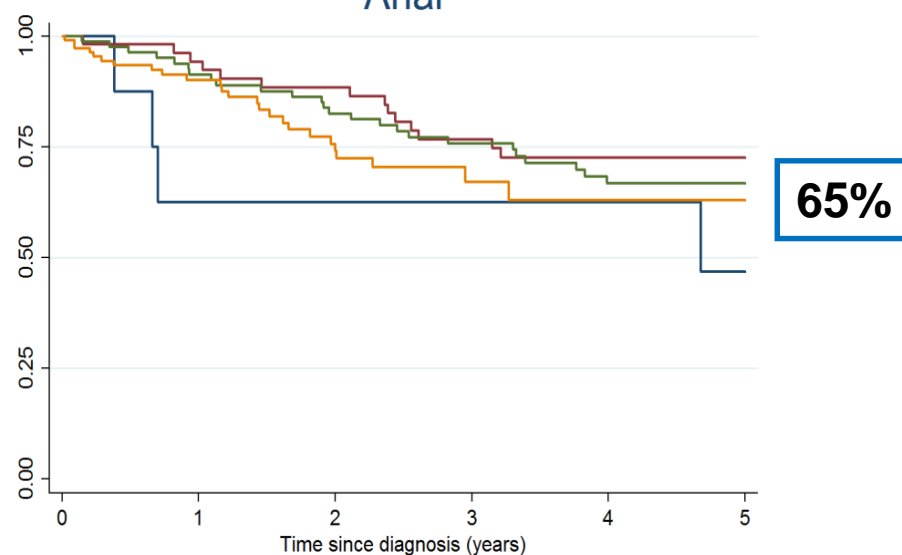
Lung



Liver



Anal



— 1992-1996 — 1997-2000 — 2001-2004 — 2005-2009

Survie: Comparaison avec la population générale

pour les cas diagnostiqués en 2001-2004

	Survie à 5 ans (95%IC)			
	Population générale		VIH+	
	Survie brute	Survie standardisée*		p
Lymphome Non-Hodgkinien	53 (52-54)	74 % (72-76)	49 % (43-54)	<10⁻⁴
Col**	61 (59-63)	74 % (72-76)	67 % (41-82)	0.45
Hodgkin	79 (75-83)	83 % (79-87)	72 % (62-81)	0.04
Poumon	13 (13-14)	17 % (15-18)	17 % (10-25)	1
Foie	10 (9-12)	19 % (15-24)	15 % (7-26)	0.47
Anus	56 (52-61)	64 % (53-76)	67 % (55-76)	0.71

*standardisée sur âge et sexe de la population HIV
Grosclaude et al. 2013, Jooste et al. 2013, Monnereau et al. 2013

Hleyhel et al. IJC 2015

** cas 2005-2009. Grabar et al. HIV Med (accepté)

Pour RÉSUMER

■ Cancers classant

- Baisse d'incidence pendant la période cART
liée à l'amélioration du contrôle sur les virus oncogènes
- Risque reste très élevé /population générale 2005-2009:
 - **x 300** pour KS, **x 9** pour LMNH, **x3** cancer du col utérin

■ Cancers non classant

- Très grandes disparités selon les cancers
 - Foie augmentation d'incidence: exposition prolongée au VHC
 - Hodgkin pas de changement
- Persistance du **sur-risque** /pop générale

■ Patients à immunité restauré

- risque similaire à celui pop générale pour **cancer du poumon** et **LMNH**

■ Age au diagnostic

- Vieillesse accéléré: Effet important pour le **cancer du foie** si coinfecté VHC/VHB et **LMNH**.
- **Pas d'amplification du risque avec l'âge** mais **modification des types de cancers** les plus fréquents à l'avenir (davantage non viro-induits ?)

■ Survie

- Similaire à la pop générale pour **Poumon**, **Foie** et **Anus** mais pas encore pour les lymphomes (LMNH et Hodgkin)

Pour conclure

- Cancers: part importante de morbi-mortalité chez les PVVIH
 - **36% des causes de décès** (Mortalité 2010)
- Grande disparité selon le type de cancer
 - => À considérer séparément
- PVVIH: Forte prévalence des FDR de cancers (4/10 fumeurs) et des virus oncogènes.
 - **Prévention à renforcer**
 - ✓ Restaurer l'immunité
 - ✓ Lutter contre FDR
 - **Dépistage dans les populations à risque ?**
 - ✓ Cancer du poumon. Place des TDM à faible dose?
 - ✓ HPV (col et anus)
- Intérêt à continuer de monitorer l'impact de **l'initiation précoce des ARV et du vieillissement des PVVIH** sur le risque de cancer et sur leur pronostic

Remerciements

■ FHDH-ANRS CO4



- Patients
- TEC et centres
- U1136
- institutions



— Groupe de travail:

- Mira Hleyhel, D Costagliola (Inserm U1136)
- Réseau Francim: Anne-Marie Bouvier, Aurélien Belot
- P Tattevin, J Pacanowski, P Genet, N de Castro, JL Berger, C Dupont, A Lavolé, C Pradier, D Salmon, A Simon, V Martinez, JP Spano

**MERCI DE VOTRE
ATTENTION**