

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Gaëlle MANACH

née le 27 avril 1981 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 2015

VIH ET CANCER EN PAYS DE LOIRE :

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE 2011-2013

Président du jury : Monsieur le Professeur Rémy SENAND

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François RAFFI

Membres du jury : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE
Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC
Monsieur le Docteur Michel BESNIER

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rémy SENAND,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Que ce travail soit pour moi l'occasion d'exprimer mon profond respect et de vous remercier de m'avoir fait découvrir et aimer la Médecine Générale à l'occasion de mes stages dans votre cabinet à Couëron.

A Monsieur le Professeur François RAFFI,

Merci d'avoir proposé et dirigé ce travail.

Je vous remercie particulièrement pour votre patience, votre indulgence et votre disponibilité durant toute sa réalisation.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter votre expertise.

A Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter votre expertise.

A Monsieur le Docteur Michel BESNIER,

Je suis reconnaissante de votre participation en tant que juge.

Veillez croire en ma sincère gratitude.

A Madame Solène PINEAU et à Monsieur Thomas JOVELIN,

Votre aide, votre disponibilité et votre soutien m'ont été très précieux pendant la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A tous les centres du COREVIH des Pays de la Loire, ayant participé à cette étude épidémiologique.

Veillez croire en ma sincère gratitude.

TABLE DES MATIERES

LEXIQUE DES ABREVIATIONS.....	5
I. INTRODUCTION.....	6
II. METHODES.....	7
II. 1. Type d'étude et critères d'inclusion.....	7
II. 2. Recueil des données.....	7
II. 3. Analyse statistique.....	9
III. RESULTATS.....	10
III. 1. Caractéristiques des patients de la file active Pays de Loire 2012.....	10
III. 2. Caractéristiques des cancers chez les patients VIH+ en Pays de Loire entre 2011 et 2013..	11
III. 3. Caractéristiques des patients diagnostiqués avec un cancer classant sida.....	16
III. 4. Caractéristiques des patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida.....	20
III. 5. Comparaison des 2 populations (cancers classant versus cancers non classant sida).....	27
III. 6. Comparaison avec les résultats de l'étude OncoVIH 2006.....	29
IV. DISCUSSION.....	33
IV.1. Epidémiologie du cancer dans la population VIH.....	33
IV.2. Cancers classant sida.....	36
IV.3. Cancers non classant sida.....	38
IV.4. Conséquences en pratique pour le médecin généraliste.....	41
V. CONCLUSION.....	47
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	49

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AES : Accident d'Exposition au Sang

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales.

ARV : antirétroviral (traitement)

AS-CUS : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (frottis)

ATCD : antécédent

COREVIH : Comité de coordination Régionale de lutte contre l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine

CV : charge virale

EBV : Epstein Barr Virus

HAS : Haute Autorité de Santé

HHV8 : Human Herpes Virus 8

HPV : Human Papilloma Virus

HSIL : High grade Squamous Intraepithelial Lesion (frottis)

INCa : Institut National du Cancer

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV : Intra Veineux

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

LSIL : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion (frottis)

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PDL : Pays de la Loire

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. INTRODUCTION

Le développement des thérapeutiques antirétrovirales a transformé durablement le pronostic des patients infectés par le VIH. On observe en effet un net recul de la mortalité liée au VIH dans les pays industrialisés ces deux dernières décennies, grâce à un meilleur contrôle de l'infection sous traitement (indétectabilité de la charge virale plasmatique, restauration immunitaire) [1].

L'infection par le VIH est donc passée du statut d'affection létale à celui d'affection chronique, et on assiste par conséquent à un vieillissement de la population infectée par le virus, conduisant à l'émergence de comorbidités et à une diversification des causes de décès chez ces patients. L'enquête Mortalité 2010 [2] (faisant suite à deux enquêtes similaires Mortalité 2000 et 2005) a confirmé que les cancers sont désormais la première cause de mortalité chez les patients VIH+ (un tiers des décès), le sida ne représentant plus qu'un quart des causes de décès.

L'étude nationale OncoVIH [3] a permis en 2006 de décrire la distribution et les principales caractéristiques des cancers chez les patients infectés par le VIH en France. Deux tiers des cancers diagnostiqués chez ces 690 patients étaient des cancers non classant sida. L'incidence des cancers dans la population infectée par le VIH a été estimée à 14 pour 1000 à partir de cette étude, c'est-à-dire dix fois supérieure à celle des infarctus du myocarde (estimée à 1.2 pour 1000 [4]).

Notre étude, réalisée dans les Pays de la Loire, a pour objectif de décrire, à l'échelle de notre région, la population des patients infectés par le VIH ayant présenté un cancer entre 2011 et 2013, à partir de données recueillies rétrospectivement.

II. METHODES

II.1. Type d'étude et critères d'inclusion.

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, avec recueil rétrospectif des nouveaux cas de tumeurs malignes diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013, chez des patients infectés par le VIH, dans la région Pays de Loire.

Le critère d'âge retenu pour cette étude était un âge supérieur à 16 ans.

Six centres hospitaliers ont participé à l'étude : le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes et le Centre Hospitalier de Saint Nazaire situés en Loire-Atlantique, le Centre Hospitalier du Mans situé en Sarthe, le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers situé en Maine-et-Loire, le Centre Hospitalier Départemental de la Roche-sur-Yon situé en Vendée et enfin le Centre Hospitalier de Laval situé en Mayenne.

II.2. Recueil des données.

Le recueil des données a été effectué à l'aide de NADIS[®], le logiciel de référence pour la prise en charge et le suivi des patients infectés par le VIH en France. NADIS[®] est à la fois un dossier patient informatisé et un recueil de données épidémiologiques [5].

Tous les patients avaient signé au préalable un consentement à l'informatisation de leurs données dans NADIS[®], au tout début de la prise en charge de leur infection par le VIH (première consultation), en accord avec la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les données extraites rétrospectivement par l'intermédiaire du logiciel NADIS®

comprenaient :

- Quelques données démographiques et renseignements généraux sur les patients : âge, sexe, provenance, mode de transmission du VIH, ancienneté de l'infection par le VIH.
- Les facteurs de risque présentés par ces patients : intoxication éthylo-tabagique, co-infection par les virus de l'hépatite B ou C.
- Les caractéristiques immuno-virologiques de l'infection par le VIH : taux sanguins de lymphocytes CD4 au diagnostic et au nadir (c'est-à-dire le taux de CD4 le plus bas au cours du suivi), rapport CD4/CD8, charge virale plasmatique au diagnostic de cancer et au zénith (c'est-à-dire le nombre de copies le plus haut au cours du suivi), existence ou non d'un traitement antirétroviral (ARV) en cours.
- Le diagnostic du (ou des) cancer(s) présenté(s) au cours de la période d'inclusion: pour rappel, les cancers classant sida comprennent les lymphomes non hodgkiniens, le sarcome de Kaposi ainsi que le cancer du col de l'utérus, les autres types de cancer étant considérés comme non classant sida.
- Quelques éléments concernant l'évolution de ces patients au 1^{er} novembre 2014 (date de gel de la base de données) : décès/survie, dernier taux de CD4 et dernière charge virale dosés.

Afin de pouvoir comparer les caractéristiques des patients avec un diagnostic de cancer à l'ensemble des patients infectés par le VIH suivis dans les Pays de Loire, il nous a semblé logique d'extraire les mêmes données pour les patients de la file active Pays de

Loire (PDL) pour l'année 2012, année « intermédiaire » de notre étude qui portait sur 3 ans (2011-2013). Ainsi, parmi les 3546 patients déclarés suivis dans la région en 2012, 3028 patients renseignés ont été extraits de NADIS[®] (en 2012, la file active était déclarative car tous les centres n'utilisaient pas encore NADIS[®]).

II.3. Analyse statistique.

Un patient ayant pu présenter plusieurs cancers durant cette période, le nombre total de cancers diagnostiqués n'était pas égal au nombre de patients. Pour les patients ayant présenté plusieurs cancers, c'est le premier événement (au sens chronologique) qui a été pris en compte pour la comparaison statistique avec la file active Pays de Loire.

Les calculs de pourcentages etc. ont été effectués à partir des données disponibles pour chacune des variables.

Nous avons choisi de calculer les valeurs médianes uniquement pour les effectifs supérieurs à 10 patients. Pour les effectifs plus faibles, nous avons calculé les moyennes, ceci pour faciliter la lecture des tableaux et l'interprétation des résultats.

Les variables quantitatives et qualitatives ont été comparées avec les tests appropriés (Chi-2, Student, Wilcoxon) à l'aide du logiciel SAS[®] version 9.4, le seuil de significativité étant fixé à 5%.

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques des patients de la file active Pays de Loire 2012

Au 31 décembre 2012, 3546 patients VIH+ étaient suivis en Pays de Loire, mais seulement 3028 dossiers étaient renseignés sur NADIS®.

Les caractéristiques des patients de la file active Pays de Loire au 31 décembre 2012 étaient les suivantes :

- Un âge médian de 46 ans ;
- 32.1% de femmes ;
- Des groupes de transmission dans les proportions suivantes : 39.1% homo/bisexuel, 42.4% hétérosexuel, 6.2% toxicomane IV, 2.3% transfusé/hémophile, 8.8% autre/inconnu ;
- 41.7% de patients fumeurs, 64.4% de patients buveurs (≥2 verres par jour) ;
- 4.8% de sérologies hépatite B positives et 10.3% de sérologies hépatite C positives ;
- Une durée médiane d'exposition au VIH de 11.3 ans ;
- 91.7% des patients sous traitement antirétroviral, dont 96% depuis au moins 6 mois (et parmi ces derniers : 89.1% de patients présentaient une charge virale inférieure ou égale 50 copies/mL) ;
- Des taux médians de CD4 de 590/mm³ au dernier recours, et de 212/mm³ au nadir ;
- Une charge virale médiane de 20 copies/ml au dernier recours et de 87403 copies/ml au zénith.

III. 2. Caractéristiques des cancers chez les patients VIH+, en Pays de Loire entre 2011 et 2013

Après suppression des doublons, nous avons à disposition 138 diagnostics de cancer, parmi lesquels nous avons exclu 42 cas (après consultation des dossiers sur NADIS®):

- Pour 10 d'entre eux, le diagnostic de cancer avait été porté en dehors de la période d'inclusion (1 cas diagnostiqué avant le 01/01/11 et 9 cas diagnostiqués après le 31/12/13)
- Pour 5 autres, il s'agissait d'un diagnostic de rechute, et non pas d'un nouveau diagnostic de tumeur maligne.
- Pour 26 autres, le motif d'exclusion était l'absence de malignité (tumeurs bénignes, antécédents familiaux de cancer).

Au final, nous disposons au total de 96 dossiers validés comportant les éléments au diagnostic sur l'infection à VIH et sur le cancer, ce qui correspondait à 92 patients, 4 patients ayant présenté 2 cancers durant la période d'inclusion.

Plus de la moitié des patients de notre cohorte était suivie au CHU de Nantes [figure 1].

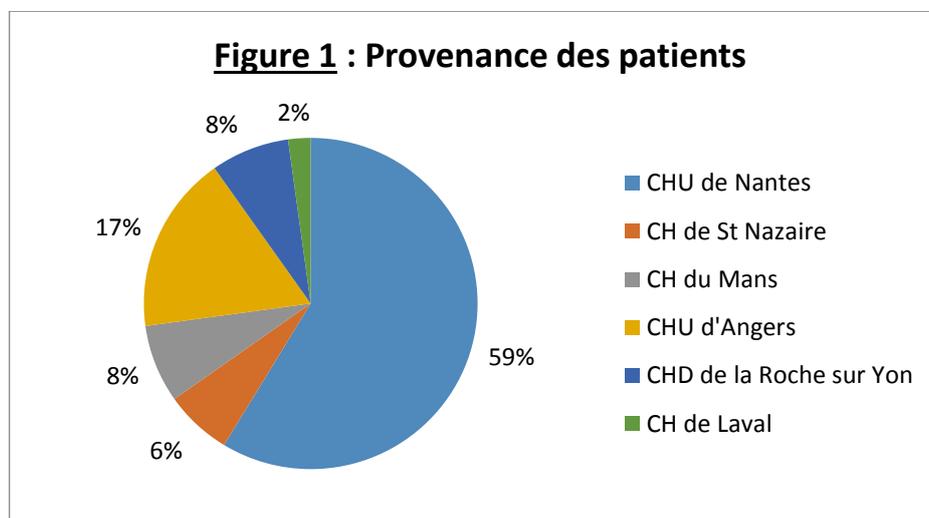


Tableau 1 : Caractéristiques des patients ayant présenté un cancer vs File active PDL 2012

	Patients VIH+ ayant présenté un cancer entre 2011 et 2013 N=92	File active PDL 2012 N=3028	p
Femmes	17	971	0.0058
Âge médian (années) *	50	46	0.0002
Groupe de transmission :			0.0037
- AES	0	1	
- Homosexuel/bisexuel	43	1179	
- Hétérosexuel	25	1277	
- Toxicomane IV	7	188	
- Hémophile/transfusé	1	69	
- Materno-foetal	0	34	
- Autre/inconnu	15	266	
(non renseigné)	(0)	(14)	
Patients fumeurs (non renseigné)	32 (21)	1021 (582)	0.575
Patients buveurs ≥ 2v./j (non renseigné)	41 (26)	1458 (765)	0.699
Sérologie VHB positive (non renseigné)	3 (2)	132 (276)	0.5208
Sérologie VHC positive (non renseigné)	12 (2)	280 (315)	0.5963
Durée médiane d'exposition au VIH (années)	9.4	11.3	0.0693
Patients sous ARV dont depuis ≥ 6 mois **	74 61	2777 2667	0.0001 0.0188
Taux médian de CD4/mm³ :			
- au diagnostic * (non renseigné)	436 (12)	590 (66)	< 0.0001
- au nadir (non renseigné)	109 (1)	212 (23)	< 0.0001
Charge virale médiane (copies/ml) :			
- au diagnostic * (non renseigné)	25 (9)	20 (77)	0.0058
- au zénith (non renseigné)	147951 (0)	87403 (25)	0.0835
Patients sous ARV depuis ≥ 6 mois et présentant une CV < 50 copies/ml (non renseigné)	44 (3)	2376 (0)	0.0016

* Pour le groupe « cancer », il s'agit des valeurs mesurées au diagnostic de cancer / Pour la file active PDL, il s'agit des valeurs mesurées au dernier recours en 2012.

** Pour le groupe « cancer », il s'agit de la durée entre la première ligne de traitement ARV et la dernière CV mesurée avant le premier diagnostic de cancer / Pour la file active PDL, il s'agit de la durée entre la première ligne de traitement et la dernière CV mesurée en 2012.

La proportion d'hommes dans notre échantillon était supérieure à celle observée dans la file active Pays de Loire en 2012: 81.5% versus (vs) 67.9%.

Les patients diagnostiqués avec un cancer étaient plus âgés que ceux de la file active PDL.

La durée médiane d'exposition au VIH différait peu dans les 2 groupes.

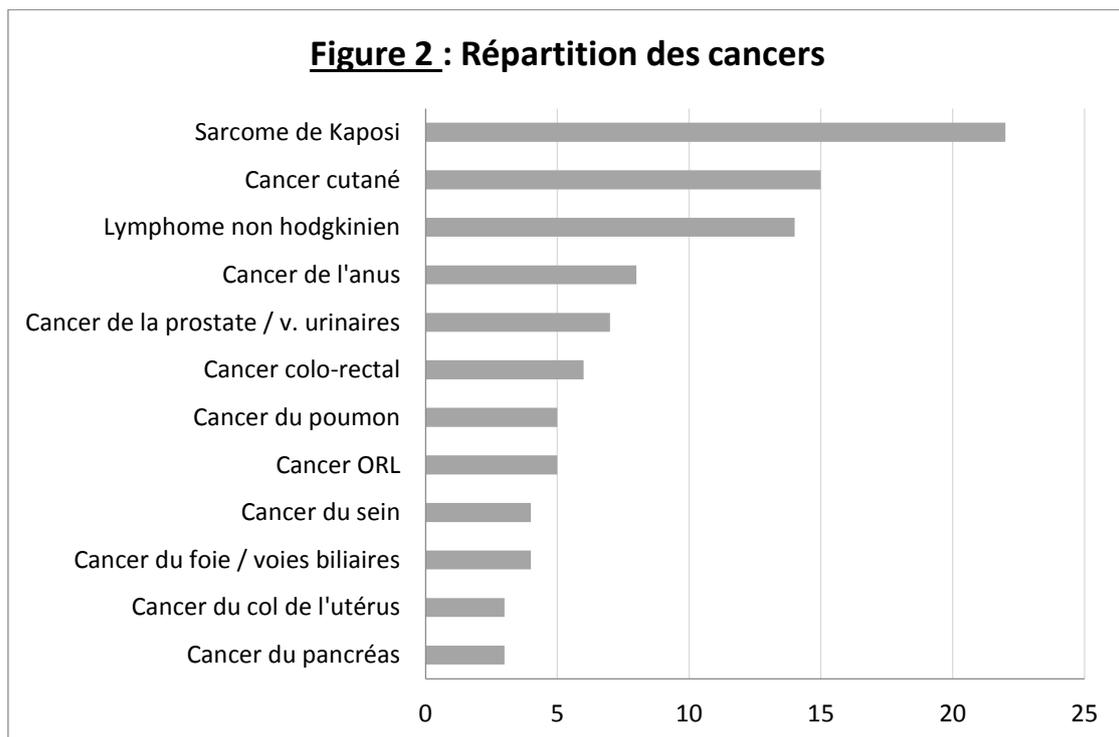
Concernant les groupes de transmission du VIH, on observait une majorité de patients homosexuels dans notre cohorte (46.7%) contre 27.2% d'hétérosexuels et 7.6% de toxicomanes IV. Cette répartition différait significativement dans la file active Pays de Loire 2012 (38.9% d'homosexuels, 42.2% d'hétérosexuels, 6.2% de toxicomanes IV).

On ne retrouvait pas de différence significative en revanche pour la proportion de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (sérologie positive dans 3.3% des cas vs 4.8%) ou C (sérologie positive dans 13.3% des cas vs 10.3%), ni pour les patients fumeurs (45% vs 41.7%) ou consommant de l'alcool (62.1% vs 64.4%).

La proportion de patients sous traitement antirétroviral était inférieure dans le groupe cancer au moment du diagnostic (80.4% vs 91.7%). Parmi les patients de la file active PDL sous thérapie ARV depuis plus de 6 mois, 89.1% avaient une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml lors du dernier dosage en 2012, cette proportion était moindre dans le groupe cancer au moment du diagnostic (75.9%).

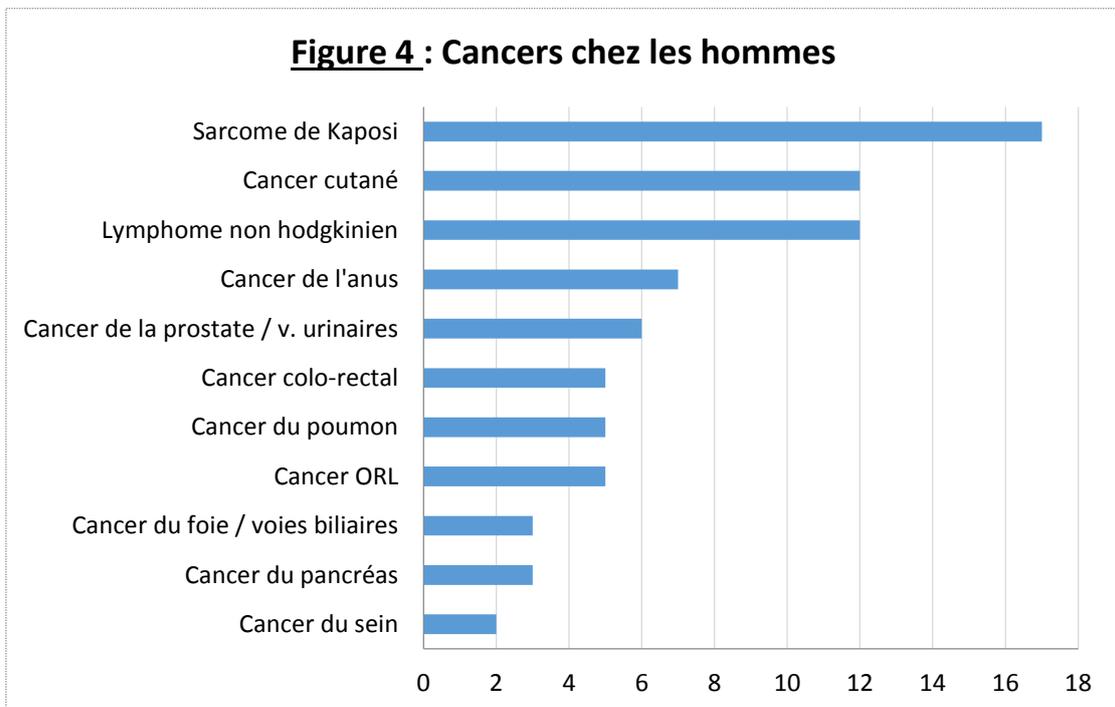
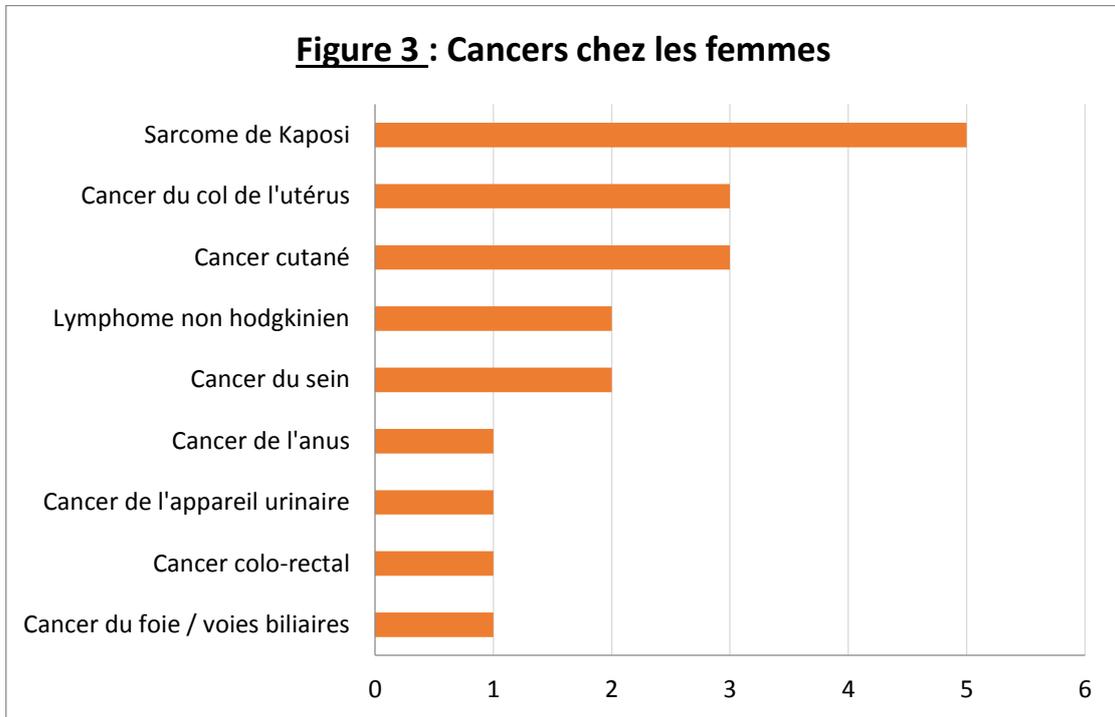
Par ailleurs, les taux médians de lymphocytes CD4 au diagnostic de cancer/au dernier recours en 2012 et au nadir étaient plus bas dans notre échantillon.

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués entre 2011 et 2013 étaient les sarcomes de Kaposi (22, soit 22.9% des cancers), les cancers cutanés (15, soit 15.6% des cancers), les lymphomes non hodgkiniens (14, soit 14.6% des cancers), et les cancers anaux (8, soit 8.4% des cancers) [figure 2].



Au total : 40.6% de tous les cancers diagnostiqués durant notre période d'étude étaient des événements classant sida, mais cette proportion était différente chez les hommes (37.7% de cancers classant sida) et chez les femmes (52.6%).

La répartition des cancers différait également entre les hommes et les femmes [figures 3, 4].



III.3. Caractéristiques des patients diagnostiqués avec un cancer classant sida

Tableau 2 : Caractéristiques des patients au diagnostic de cancer classant et évolution au 01/11/14

	CANCER CLASSANT SIDA N= 39	Sarcome de Kaposi N= 22	Lymphome non hodgkinien N= 14	Cancer du col de l'utérus N=3
Sexe féminin (%)	25.6	22.7	14.3	100
Âge médian ou moyen (années)	49 45	48.5 43.8	51 49.1	- 35
Groupe de transmission (%):				
- Hétérosexuel	28.2	22.7	35.7	33.3
- Homo/bisexuel	41	50	35.7	0
- Transfusé	2.6	4.5	0	0
- Toxicomane IV	5.1	4.5	7.1	0
- Inconnu/autre	23.1	18.2	21.4	66.7
Sérologie VHB :				
Positive (%)	0	0	0	0
Sérologie VHC :				
Positive (%)	7.7	4.5	14.3	0
Consommation de tabac (%):				
Non fumeur	52	50	50	100
Ancien fumeur	20	35.7	0	0
Fumeur < 10 cig./j	4	0	10	0
Fumeur 11-20 cig./j	8	7.1	10	0
Fumeur 21-30 cig./j	4	0	10	0
Fumeur > 30 cig./j (non renseigné)	12 (14)	7.1 (8)	20 (4)	0 (2)
Consommation d'alcool (%):				
Non buveur	41.7	50	30	-
Ancien buveur	4.2	0	10	-
Buveur < ou = 2 v./j	50	42.8	60	-
Buveur 3-4 v./j	4.2	7.1	0	-
Buveur 5-8 v./j	0	0	0	-
Buveur > 8 v./j (non renseigné)	0 (15)	0 (8)	0 (4)	- (3)
Ancienneté du VIH (années)				
Médiane :	2.5	-	-	-
< ou = 1 an (%)	41	45.4	28.6	66.7
1-5 ans (%)	28.2	36.4	14.3	33.3
5-10 ans (%)	12.8	9.1	21.4	0
10-15 ans (%)	7.7	4.5	14.3	0
15-20 ans (%)	2.6	4.5	0	0
>20 ans (%)	7.7	0	21.4	0

	CANCER CLASSANT SIDA N=39	Sarcome de Kaposi N=22	Lymphome non Hodgkinien N=14	Cancer du col de l'utérus N=3
Patients sous ARV (%)	59.4	40.9	78.6	100
Dont depuis > 6 mois (%)	54	33.3	63.6	33.3
Médiane du taux de CD4/mm³ :	244.6	349.8	191	-
< 200/mm³ (%)	38.7	25	50	66.7
200-349/mm³ (%)	19.3	18.75	16.7	33.3
350-500/mm³ (%)	12.9	25	0	0
>500/mm³ (%)	29	31.25	33.3	0
(non renseigné)	(9)	(6)	(3)	(0)
Médiane du taux de CD4 nadir/mm³ :	110.5	200.3	45	-
<200/mm³ (%)	66.7	50	85.7	100
200-349/mm³ (%)	20.5	31.8	7.1	0
350-500/mm³ (%)	5.1	9.1	0	0
>500/mm³ (%)	7.7	9.1	7.1	0
Médiane de la charge virale (copies/ml) :	4028	4028	87	-
CV < 50 (%)	24.2	11.8	46.1	0
CV < 500 (%)	42.4	23.5	61.5	66.7
(non renseigné)	(6)	(5)	(1)	(0)
Zénith CV médiane (copies/ml):	144544	166664.5	94540.5	-
Rapport CD4/CD8 (%) :				
> 1	0	0	0	0
0.5 – 1 :	15.4	20	11.1	0
< 0.5 :	84.6	80	88.9	100
(non renseigné)	(13)	(7)	(5)	(1)
Patients décédés au 01/11/14 :	4 (10.2%)	1 (4.5%)	3 (21.4%)	0

Parmi les 39 patients diagnostiqués avec un cancer classant sida, on retrouvait 22 sarcomes de Kaposi (dont 4 présentant une atteinte viscérale), 14 lymphomes non hodgkiniens (LNH) et 3 cancers du col de l'utérus.

Les modes de transmission du VIH les plus fréquents pour les patients diagnostiqués avec un cancer classant étaient les rapports homosexuels (41%), et hétérosexuels (28.2%). Le mode de transmission du virus n'était pas connu dans 23.1% des cas.

50% des patients diagnostiqués avec un LNH étaient fumeurs, contre seulement 14.2% des patients diagnostiqués avec un sarcome de Kaposi et aucune des patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus.

54.2% des patients porteurs d'un cancer classant sida déclaraient consommer de l'alcool, mais en réalité très peu excédaient 2 verres d'alcool par jour.

Concernant les virus des hépatites, aucun patient diagnostiqué avec un cancer classant n'était co-infecté par le virus de l'hépatite B au moment du diagnostic, et 7.7% étaient en revanche co-infectés par le virus de l'hépatite C.

Le diagnostic de cancer classant était la première manifestation sida pour 8 patients (2 patients atteints de LNH et 6 patients atteints de sarcome de Kaposi), soit 20.5%, 41% des patients ayant par ailleurs une durée connue de l'infection VIH inférieure ou égale à 1 an (cette tendance se vérifiait pour chacun des 3 types de cancer classant).

Une large majorité des patients était sous traitement antirétroviral au moment du diagnostic de cancer pour les cancers du col de l'utérus (100%) et pour les LNH (78.6%). A l'inverse, seulement 40.9% des sarcomes de Kaposi étaient traités au moment du diagnostic,

ce résultat s'expliquant probablement par le fait que dans 8 cas sur les 22, c'est le diagnostic de sarcome de Kaposi qui conduisait à la découverte du VIH.

Sans doute pour les mêmes raisons, seulement 23.5% des patients diagnostiqués avec un sarcome de Kaposi présentaient une charge virale inférieure à 500 copies/ml au moment du diagnostic de cancer, contre 61.5% des patients atteints de LNH et 66.7% des femmes ayant un cancer du col de l'utérus.

Le taux médian de lymphocytes CD4 au diagnostic de cancer était de $244.6/\text{mm}^3$, le nadir médian de CD4 de $110.5/\text{mm}^3$, et le rapport moyen CD4/CD8 médian de 0.36, témoignant de l'état d'immunodépression de ces patients au moment du diagnostic de cancer classant.

Au 1^{er} novembre 2014, on observait un taux moyen de survie de 89.8%. Ainsi parmi les 4 décès, il s'agissait de 3 LNH et d'1 sarcome de Kaposi. La médiane du dernier taux de CD4 observé à cette date était de $418/\text{mm}^3$ (11 patients sur les 35 suivis avaient un taux de CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$, soit 31.4%) et celle de la charge virale était de 34 copies/ml (6 patients sur les 35 suivis avaient une charge virale supérieure à 50 copies/ml, soit 17.1%), reflétant un meilleur contrôle de l'infection par le VIH chez les survivants.

III.4. Caractéristiques des patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida

Tableau 3 : Caractéristiques des patients au diagnostic de cancer non classant et évolution au 01/11/14

	CANCER NON CLASSANT SIDA N=57	Cancer cutané N=15	Cancer anal N=8	Cancer de la prostate/ v. urinaires N=7	Cancer colo-rectal N=6
Sexe féminin (%)	15.8	20	12.5	14.3	16.7
Âge médian et/ou moyen (années) :	51 53.9	58 56	- 50.5	- 56.7	- 59.2
Groupe de transmission (%) :					
Hétérosexuel	26.3	33.3	25	28.6	16.7
Homosexuel/bisexuel	47.4	40	75	42.8	50
Transfusé	0	0	0	0	0
Toxicomane IV	8.8	6.7	0	14.3	16.7
Inconnu ou autre	17.5	20	0	14.3	16.7
Sérologie VHB					
Positive (%) (non renseigné)	5.5 (2)	0 (0)	14.3 (1)	14.3 (0)	16.7 (0)
Sérologie VHC :					
Positive (%) (non renseigné)	16.4 (2)	6.7 (0)	14.3 (1)	14.3 (0)	33.3 (0)
Consommation de tabac (%) :					
Non fumeur	26.5	21.4	16.7	28.6	75
Ancien fumeur	22.4	28.6	0	28.6	25
Fumeur < 10 cig./j	10.2	14.3	16.7	14.3	0
Fumeur 11-20 cig./j	22.4	14.3	33.3	14.3	0
Fumeur 21-30 cig./j	10.2	14.3	16.7	0	0
Fumeur > 30 cig./j (non renseigné)	8.2 (8)	7.1 (1)	16.7 (2)	14.3 (0)	0 (2)
Consommation d'alcool (%) :					
Non buveur	38.3	38.5	40	42.8	100
Ancien buveur	0	0	0	0	0
Buveur < ou = 2 v./j	44.7	30.8	20	42.8	0
Buveur 3-4 v./j	14.9	23.1	40	14.3	0
Buveur 5-8 v./j	0	0	0	0	0
Buveur > 8 v./j (non renseigné)	2.1 (10)	7.7 (2)	0 (3)	0 (0)	0 (2)
Ancienneté du VIH (années)					
Médiane :	16.2	-	-	-	-
< ou = 1 an (%)	7	0	0	0	0
1-5 ans (%)	12.3	13.3	12.5	42.8	0
5-10 ans (%)	14	13.3	12.5	14.3	16.7
10-15 ans (%)	14	20	12.5	14.3	33.3
15-20 ans (%)	17.5	20	0	14.3	16.7
>20 ans (%)	35	33.3	62.5	14.3	33.3

	CANCER NON CLASSANT SIDA N=57	Cancer du poumon N=5	Cancer ORL N=5	Cancer du sein N=4	Cancer du foie et des voies biliaires N=4	Cancer du pancréas N=3
Sexe féminin (%)	15.8	0	0	50	25	0
Âge médian et/ou moyen (années)	51 53.9	- 50.6	- 53.8	- 48.7	- 51	- 52
Groupe de transmission (%) :						
Hétérosexuel	26.3	0	40	25	50	0
Homosexuel/bisexuel	47.4	40	40	50	25	66.7
Transfusé	0	0	0	0	0	0
Toxicomane IV	8.8	0	0	0	25	33.3
Inconnu ou autre	17.5	60	20	25	0	0
Sérologie VHB :						
Positive (%) (non renseigné)	5.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)
Sérologie VHC :						
Positive (%) (non renseigné)	16.4 (2)	20 (0)	20 (0)	0 (1)	25 (0)	33.3 (0)
Consommation de tabac (%) :						
Non fumeur	26.5	0	0	100	25	0
Ancien fumeur	22.4	33.3	40	0	25	0
Fumeur < 10 cig./j	10.2	0	0	0	25	0
Fumeur 11-20 cig./j	22.4	66.7	20	0	0	100
Fumeur 21-30 cig./j	10.2	0	20	0	25	0
Fumeur > 30 cig./j	8.2	0	20	0	0	0
(non renseigné)	(8)	(2)	(0)	(1)	(0)	(0)
Consommation d'alcool (%) :						
Non buveur	38.3	33.3	20	0	25	33.3
Ancien buveur	0	0	0	0	0	0
Buveur < ou = 2 v./j	44.7	66.7	60	100	75	66.7
Buveur 3-4 v./j	14.9	0	20	0	0	0
Buveur 5-8 v./j	0	0	0	0	0	0
Buveur > 8 v./j	2.1	0	0	0	0	0
(non renseigné)	(10)	(2)	(0)	(1)	(0)	(0)
Ancienneté du VIH (années)						
Médiane :	16.2	-	-	-	-	-
< ou = 1 an (%)	7	0	40	25	0	33.3
1-5 ans (%)	12.3	20	0	0	0	0
5-10 ans (%)	14	0	0	25	50	0
10-15 ans (%)	14	0	20	0	0	0
15-20 ans (%)	17.5	40	20	0	25	33.3
>20 ans (%)	35	40	20	50	25	33.3

	CANCER NON CLASSANT SIDA N=57	Cancer cutané N=15	Cancer anal N=8	Cancer de la prostate / v.urinaires N=7	Cancer colo-rectal N=6
Patients sous ARV (%)	94.5	93.3	100	100	100
Dont depuis > 6 mois (%)	74.5	92.8	50	100	100
Taux de CD4/mm³					
- médian :	489.5	649	-	-	-
- moyen :	531.1	591.7	426.7	336.2	569.1
< 200/mm³ (%)	15.1	6.7	25	28.6	0
200-349/mm³ (%)	13.2	13.3	25	14.3	16.7
350-500/mm³ (%)	24.5	20	12.5	42.8	50
>500/mm³ (%)	47.2	60	37.5	14.3	33.3
(non renseigné)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
Taux de CD4 nadir/mm³					
- médian :	96	188	-	-	-
- moyen :	150	183.6	88.6	128.7	177.8
< 200/mm³ (%)	73.2	53.3	87.5	85.7	66.7
200-349/mm³ (%)	14.3	33.3	0	0	16.7
350-500/mm³ (%)	10.7	13.3	12.5	14.3	16.7
>500/mm³ (%)	1.8	0	0	0	0
(non renseigné)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
Charge virale (copies/ml)					
- médiane :	20	20	-	-	-
- moyenne :	18998.3	23.9	62750.6	25.7	15.7
CV < 50 (%)	79.6	86.7	75	85.7	100
CV < 500 (%)	87	100	75	100	100
(non renseigné)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)
Zénith CV (copies/ml)					
- médiane :	20000	350000	-	-	-
- moyenne :	654473	838687.7	392838.2	224245.1	901655.7
Rapport CD4/CD8 (%) :					
> 1	24.5	33.3	25	14.3	16.7
0.5 – 1 :	41.5	40	25	57.1	50
< 0.5 :	34	26.7	50	28.6	33.3
(non renseigné)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
Patients décédés au 01/11/14	6 (10.5%)	0	2(25%)	0	1 (16.7%)

	CANCER NON CLASSANT SIDA N=57	Cancer du poumon N=5	Cancer ORL N=5	Cancer du sein N=4	Cancer du foie et des voies biliaires N=4	Cancer du pancréas N=3
Patients sous ARV (%)	94.5	100	60	75	100	100
Dont depuis > 6 mois (%)	74.5	80	100	100	100	66.7
Taux de CD4/mm³						
- médian :	489.5	-	-	-	-	-
- moyen :	531.1	472	318.7	608	534.7	838.5
< 200/mm ³ (%)	15.1	20	50	0	0	0
200-349/mm ³ (%)	13.2	20	0	0	0	0
350-500/mm ³ (%)	24.5	20	25	50	0	0
>500/mm ³ (%)	47.2	40	25	50	100	100
(non renseigné)	(4)	(0)	(1)	(2)	(0)	(1)
Taux de CD4 nadir/mm³						
- médian :	96	-	-	-	-	-
- moyen :	150	164.8	73.4	194.3	297.7	45.9
< 200/mm ³ (%)	73.2	80	100	66.7	50	100
200-349/mm ³ (%)	14.3	0	0	33.3	25	0
350-500/mm ³ (%)	10.7	20	0	0	0	0
>500/mm ³ (%)	1.8	0	0	0	25	0
(non renseigné)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
Charge virale (copies/ml)						
- médiane :	20	-	-	-	-	-
- moyenne :	18998.3	1882.4	121707.2	10	11.5	10
CV < 50 (%)	79.6	60	60	100	100	100
CV < 500 (%)	87	80	60	100	100	100
(non renseigné)	(3)	(0)	(0)	(2)	(0)	(1)
Zénith CV (copies/ml)						
- médiane :	20000	-	-	-	-	-
- moyenne :	654473	820112.8	259821.8	68046.7	1370682.5	829948.3
Rapport CD4/CD8 (%) :						
> 1	24.5	0	0	50	50	50
0.5 – 1 :	41.5	80	0	50	25	50
< 0.5 :	34	20	100	0	25	0
(non renseigné)	(4)	(0)	(1)	(2)	(0)	(1)
Patients décédés au 01/11/14	6 (10.5%)	1 (20%)	0	0	1 (25%)	1 (33.3%)

Parmi les 57 patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida, on retrouvait 15 cancers cutanés, 8 cancers anaux, 7 cancers touchant l'appareil urinaire (prostate, vessie, rein), 6 cancers colo-rectaux, 5 cancers broncho-pulmonaires, 5 cancers touchant la sphère ORL, 4 cancers du sein, 4 cancers atteignant le foie et les voies biliaires (dont 1 hépatocarcinome) et 3 cancers du pancréas.

Les modes de transmission du VIH les plus fréquents pour les patients diagnostiqués avec un cancer non classant étaient les rapports homosexuels (47.4%), et hétérosexuels (26.3%), mais il existait des différences selon le type de cancer présenté : on retrouvait en effet 75% d'homosexuels parmi les patients diagnostiqués avec un cancer anal, en revanche pour les cancers du foie et des voies biliaires, les modes de transmission les plus fréquents étaient les rapports hétérosexuels et la toxicomanie par voie intraveineuse. Le mode de transmission du virus n'était pas connu dans 17.5% des cas.

51% des patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida étaient fumeurs, notamment 67% des patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire (mais ce résultat n'était pas interprétable en raison des données manquantes et de la faiblesse de l'effectif), et 60% des patients atteints d'un cancer ORL.

61.7% des patients déclaraient consommer de l'alcool (80% pour les cancers de la sphère ORL, 66.7% pour les cancers du pancréas et 75% pour les cancers du foie et des voies biliaires), mais seulement 17% dépassaient 2 verres par jour.

Concernant les virus des hépatites, 5.5% des patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B au moment du diagnostic (à

noter paradoxalement: 0% pour les cancers du foie et des voies biliaires), et 16.4% par le virus de l'hépatite C (notamment 33% des cancers du pancréas et 25% des patients porteurs d'un cancer du foie ou des voies biliaires).

Environ 93% des patients diagnostiqués avec un cancer non classant avaient une durée connue de l'infection VIH supérieure à 1 an, et pour 52.5% la date de diagnostic de l'infection à VIH remontait même à plus de 15 ans. Cette tendance se vérifiait pour chaque type de cancer non classant sida.

La quasi-totalité des patients (94.5%) était sous traitement antirétroviral au moment du diagnostic de cancer non classant, pour certains types de cancer la totalité des patients étaient traités (cancer anal, cancer de l'appareil urinaire, cancer colo-rectal, cancer broncho-pulmonaire, cancer du foie et des voies biliaires ainsi que le cancer du pancréas).

87% des patients diagnostiqués avec un cancer non classant présentaient une charge virale inférieure à 500 copies/ml au moment du diagnostic.

Le taux médian de lymphocytes CD4 au diagnostic de cancer était de $531.1/\text{mm}^3$ (les taux moyens de CD4 au diagnostic des différents cancers étaient semblables), tandis que le taux médian de CD4 au nadir était de $150/\text{mm}^3$. A signaler qu'on retrouve un nadir moyen de CD4 nettement plus faible chez les patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas ($45.9/\text{mm}^3$) et un cancer de la sphère ORL ($73.4/\text{mm}^3$).

Enfin le rapport médian CD4/CD8 au diagnostic de cancer non classant était de 0.59.

Au 1^{er} novembre 2014, on observait un taux moyen de survie de 87.7% (50 patients sur 57). Un seul patient avait été perdu de vue. Ainsi, pour les 6 décès, il s'agissait de 2 cancers anaux, d'1 cancer colo-rectal, d'1 cancer du poumon, d'1 cholangiocarcinome et d'1 cancer

du pancréas. Le taux de décès le plus important était retrouvé chez les patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas ($1/3 = 33.3\%$), du foie et des voies biliaires ($1/4 = 25\%$) ou avec un cancer anal ($2/8=25\%$). La médiane du dernier taux de CD4 observé chez les survivants était de $513.5/\text{mm}^3$ (25 des 49 derniers taux de CD4 disponibles pour les 50 patients suivis étaient supérieurs à $500/\text{mm}^3$, soit 51%) et celle de la charge virale était de 0 copies/ml (6 des 49 dernières charges virales disponibles pour les 50 patients suivis étaient supérieures à 50 copies/ml, soit 12.2%).

III.5. Comparaison des 2 populations (cancer classant sida versus cancer non classant sida)

Tableau 4 : Caractéristiques des cancers classant sida versus cancers non classant sida

	Cancers classant sida N=39	Cancers non classant sida N=57	p
Sexe féminin (%)	25.6	15.8	0.524
Âge médian au diagnostic (années)	49	51	0.0628
Groupes de transmission (%) :			0.84
- Homosexuel/bisexuel	41	47.4	
- Hétérosexuel	28.2	26.3	
- Toxicomane IV	5.1	8.8	
- Transfusé	2.6	0	
- Autre/inconnu	23.1	17.5	
Patients fumeurs (%) (non renseigné)	28 (14)	51 (8)	0.054
Patients buveurs ≥ 2 v./j (%) (non renseigné)	51.2 (15)	61.7 (10)	0.5689
Sérologie VHB :			
Positive (%) (non renseigné)	0 (0)	5.5 (2)	0.2655
Sérologie VHC :			
Positive (%) (non renseigné)	7.7 (0)	16.4 (2)	0.3461
Durée médiane d'exposition au VIH (années)	2.5	16.2	<0.0001
Patients infectés par le VIH depuis ≤ 3 mois (%)	30.8	7	0.004
Patients sous ARV (%)	94.5	59.4	<0.0001
dont depuis ≥ 6 mois	74.5	54	0.2027
Taux médian de CD4/mm³ :			
- au diagnostic (non renseigné)	244.6 (9)	489.5 (4)	0.0025
- au nadir (non renseigné)	110.5 (0)	96 (1)	0.8609
Charge virale médiane (copies/ml) :			
- au diagnostic (non renseigné)	4028 (6)	20 (3)	<0.0001
- au zénith	144544	200000	0.9492
Patients sous ARV depuis ≥ 6 mois et présentant une CV < 50 copies/mL (%) (non renseigné)	44.4 (2)	90 (1)	0.0004

Même si les patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida semblaient avoir un profil plus âgé au diagnostic à la lecture des tableaux, la différence n'était pas statistiquement significative.

Ces deux populations n'étaient pas non plus significativement différentes concernant le sex -ratio, les groupes de transmission du VIH, la consommation de tabac ou d'alcool, ni pour la séropositivité aux virus des hépatites.

En revanche, les cancers classant sida étaient plus souvent révélateurs de l'infection à VIH que les cancers non classant : en effet pour 30.8% des patients diagnostiqués avec un cancer classant, le diagnostic de l'infection à VIH était très récent (durée inférieure ou égale à 3 mois), contre seulement 7% des patients diagnostiqués avec un cancer non classant.

Les cancers non classant étaient donc souvent diagnostiqués plus tardivement : la durée médiane d'exposition au VIH des patients diagnostiqués avec un cancer non classant était nettement supérieure à celle des les patients diagnostiqués avec un cancer classant (16.2 années vs 2.5 années).

Par voie de conséquence, la proportion de patients sous traitement antirétroviral au diagnostic de cancer était plus importante chez les patients diagnostiqués avec un cancer non classant.

Les patients diagnostiqués avec un cancer classant sida semblaient être plus immuno-déprimés avec un taux de CD4 médian plus bas au diagnostic, et la charge virale médiane au diagnostic était plus élevée. Dans le même ordre d'idée, seulement 44.4 % des patients avec un cancer classant et sous traitement ARV depuis plus de 6 mois avaient une charge virale

indétectable au diagnostic (< 50 copies/ml), versus 90% des patients avec un cancer non classant.

En revanche les taux médians de CD4 au nadir n'étaient pas différents dans les deux populations (taux bas autour de 100/mm³), de même que les charges virales au zénith.

III.6. Comparaison avec les résultats de l'étude OncoVIH 2006

Pour cette comparaison, nous n'avons pas effectué de tests statistiques, dans la mesure où les critères de recueil et les méthodes utilisées étaient différents. Les tableaux comparatifs et les graphes sont présentés à titre informatif, en prenant en compte le fait qu'une période de six ans sépare les deux enquêtes, l'une nationale, l'autre régionale.

L'étude OncoVIH était une étude transversale de recueil prospectif des cancers diagnostiqués chez des patients infectés par le VIH réalisée en 2006, avec 369 centres cliniques participant. 694 cancers avaient été signalés chez 690 patients dont 669 avec les caractéristiques disponibles au diagnostic tumoral.

Les cancers les plus fréquents dans cette étude étaient le lymphome non hodgkinien (21,5%), le sarcome de Kaposi (16%), le cancer pulmonaire (9,4%), le cancer cutané (8,3%), le cancer anal (8,2%), le lymphome de Hodgkin (7,6%) et l'hépatocarcinome (5,6%). Cette répartition n'était pas la même que dans notre échantillon où les cancers les plus fréquents étaient le sarcome de Kaposi (22,9%), le cancer cutané (15,6%), le lymphome non hodgkinien (14,6%), et le cancer anal (8,4%).

On pouvait remarquer l'absence de patient diagnostiqué avec un cancer du pancréas dans l'étude OncoVIH, et l'absence de maladie de Hodgkin dans notre étude Pays de Loire 2011-2013.

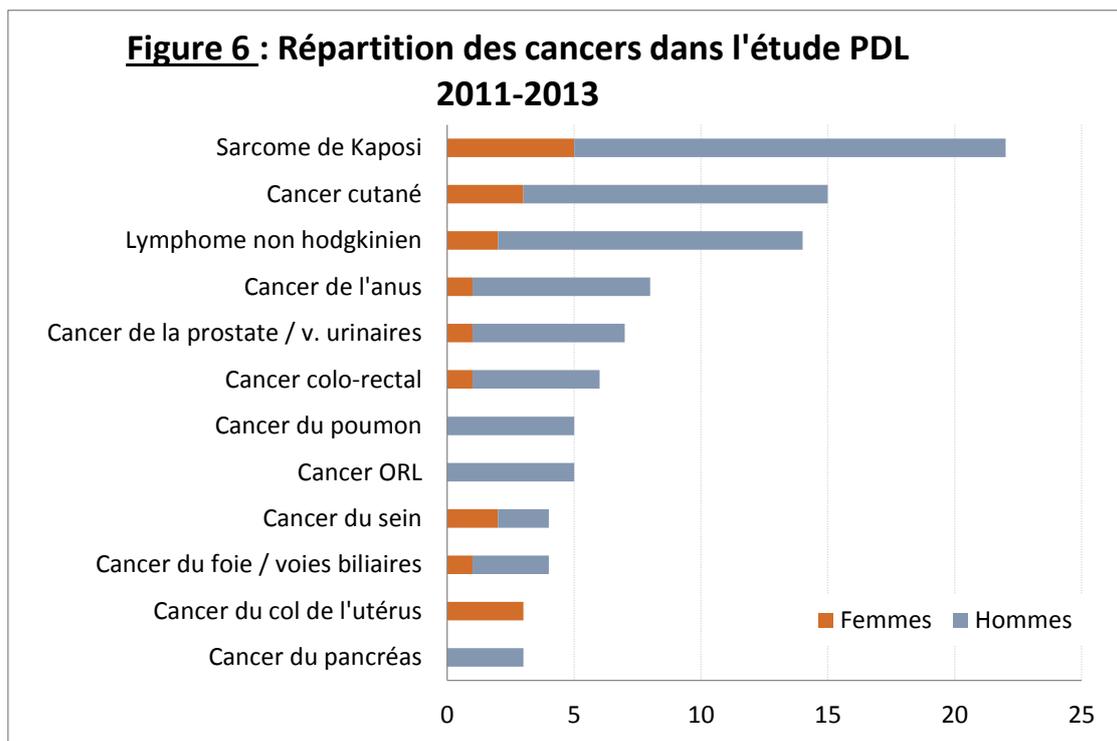
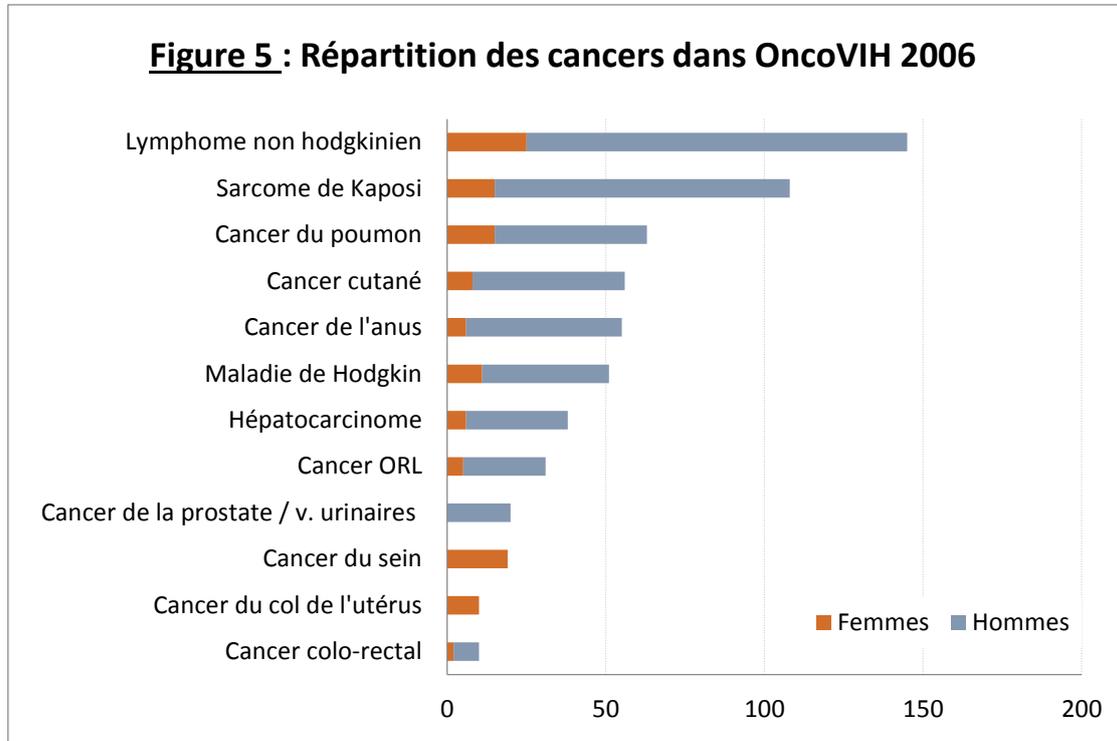


Tableau 5 : Comparaison étude PDL 2011-2013 / étude OncoVIH 2006

	Etude PDL 2011-2013 N=92	Etude OncoVIH 2006 N=669
Sexe féminin (%)	18.5	20.3
Âge médian au diagnostic (années) :	50	47
Groupe de transmission (%)		
- homosexuel :	46.7	39.3
- hétérosexuel :	27.2	38.1
- toxicomane IV :	7.6	13.7
- transfusé/hémophile :	1.1	1.6
- autre ou inconnu :	17.4	7.2
Cancer classant sida (%) :	40.6	39
Cancer non classant sida (%) :	59.4	61
Durée connue de l'infection VIH < 6 mois (%) :		
- cancers classant :	33.3	28
- cancers non classant :	7	5
Nadir médian du taux de CD4/mm³ au diagnostic :		
- cancers classant :	110.5	134
- cancers non classant :	96	147
Taux médian de CD4/mm³ au diagnostic :		
- cancers classant :	244.6	193
- cancers non classant :	489.5	329
Patients sous traitement ARV avec CV < 500 copies/ml (%) :		
- cancers classant :	36.1	23
- cancers non classant :	87.3	61
Taux de survie globale (%) :	90.1	72

Malgré des effectifs très différents, on retrouvait de fortes similitudes entre les 2 cohortes : sex-ratio, groupes de transmission, proportion de cancers classant et non classant sida, pourcentage de patients ayant une durée connue de l'infection VIH inférieure à 6 mois.

En revanche, les patients de notre échantillon semblaient être un peu plus âgés. Le taux de CD4 médian au diagnostic était un peu plus élevé, mais le taux médian de CD4 au nadir plus bas dans la population PDL 2011-2013. L'infection à VIH semblait être un peu mieux contrôlée sous traitement ARV dans notre échantillon avec une proportion

légèrement plus importante de patients présentant une charge virale inférieure à 500 copies/ml.

Le taux de survie globale semblait meilleur dans notre étude (recul moyen de 25.3 mois), même si les calculs n'ont pas été effectués sur les mêmes durées (survie à 12 mois dans OncoVIH).

IV. DISCUSSION

IV.1. Epidémiologie du cancer dans la population VIH

Plusieurs études épidémiologiques françaises et internationales ont confirmé l'augmentation de l'incidence de cancer chez les patients infectés par le VIH depuis une quinzaine d'années. L'étude OncoVIH [3] en particulier, réalisée en France en 2006, a permis d'estimer l'incidence globale des cancers à 14 pour 1000 patients-année dans cette population (soit 1400 pour 100000 patients-année). A titre de comparaison, en 2012 les taux d'incidence standardisés « tous cancers » en France métropolitaine étaient estimés à 362,6 pour 100 000 hommes-année et 252 pour 100 000 femmes-année [6].

L'âge médian de 47 ans des patients VIH au diagnostic de cancer dans l'étude OncoVIH [3] a montré que le cancer survenait à un âge relativement jeune dans cette population. Dans la population générale en 2012, l'âge médian au diagnostic de cancer était en effet de 68 ans pour les hommes, et 67 ans pour les femmes, toutes localisations confondues [6].

L'enquête nationale Mortalité 2010 [2] a révélé que les cancers étaient à l'origine de plus d'un tiers des décès observés en France en 2010 chez les patients infectés par le VIH, ils représentaient donc la première cause de décès cette population (le sida ne représentant plus qu'un quart des causes de décès). Les cancers broncho-pulmonaires étaient responsables de 9% des cancers (donc la première cause de décès par cancer en 2010), suivis des lymphomes non hodgkiniens (7%), des carcinomes hépato-cellulaires (4%), des cancers digestifs (3%), ORL (3%) et anaux (3%). Dans la population générale, les cancers les plus meurtriers étaient le cancer du poumon, le cancer colo-rectal et le cancer de la prostate chez

l'homme, le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer colo-rectal chez la femme (données 2012) [6]. On constatait également un âge médian au décès beaucoup plus jeune dans la population VIH (50 ans versus 73 ans chez les hommes/77 ans chez les femmes dans la population générale). En revanche, le pourcentage de décès par cancer observé dans la population VIH (34%) était similaire à celui observé dans la population générale.

Pour quelles raisons les patients atteints par le VIH déclarent-ils plus de cancers ? Ce sur-risque est en partie expliqué par une consommation de toxiques très importante dans cette population. En 2002, la prévalence du tabagisme était en effet estimée à 51% dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, alors qu'elle n'était que de 34% dans la population générale française [7]. On retrouve également une consommation de cannabis fréquente [8] dans la population VIH, et aussi une prise excessive d'alcool pouvant être à l'origine de certains cancers : broncho-pulmonaires, ORL et hépatocarcinomes.

L'augmentation du risque de cancer chez les patients infectés par le VIH est aussi la conséquence de la forte exposition de cette population aux virus oncogènes. Ces patients présentent en effet des risques accrus de survenue de cancers viro-induits tels que l'hépatocarcinome (en relation avec les co-infections par les virus des hépatites B ou C) [9, 10], les cancers liés aux infections à HPV (cancer de l'anus, de la vulve, du pénis en plus du cancer du col utérin, et peut-être certains cancers ORL) [11] ou à d'autres virus (sarcome de Kaposi et HHV8, lymphome et EBV) [12].

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence, pour expliquer le sur-risque de cancer dans cette population, le rôle majeur de l'immunodépression liée au VIH, observé tant pour les cancers classant sida que pour les cancers non classant sida les plus fréquents. Une méta-analyse [13] a notamment montré en 2007 une augmentation des risques de

survenue des mêmes cancers et dans des proportions similaires par rapport au risque observé dans la population générale, chez deux groupes de patients immunodéprimés (patients infectés par le VIH et patients sous traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organe). Cette notion était également l'un des principaux résultats apportés par une étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [14] qui montrait que le risque de cancers augmentait de 33% environ par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 200/mm³ pour les cancers classant sida, et de 18% par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 500/mm³ pour les cancers non classant sida. On pouvait donc s'attendre à ce que ce sur-risque de cancer lié à l'immunodépression soit « amoindri » sous traitement antirétroviral grâce à la restauration immunitaire des CD4 à plus de 500/mm³, ce que semblaient suggérer certaines études de cohorte [15, 16]. Cependant, le meilleur contrôle de l'infection par le VIH sous traitement ARV ces dernières années ne semblait pas s'associer de façon évidente à une diminution de l'incidence des cancers, du fait du vieillissement de la population VIH qui restait très exposée aux facteurs de risque de cancer [17, 18].

On sait aujourd'hui que la réplication du VIH intervient aussi dans l'augmentation du risque de cancer, comme l'ont démontré certaines études [15, 19], notamment pour les cancers classant sida ou il existe un excès de risque de cancer en cas de réplication virale, indépendamment du niveau de CD4 : une étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [14] a estimé que ce risque augmentait de 24% par année d'exposition à une charge virale supérieure à 500 copies/ml.

Il est possible que d'autres facteurs interviennent dans le risque de cancer chez les patients VIH, notamment l'inflammation chronique, la dysfonction immunitaire et

l'activation immunitaire résiduelle, ainsi que le vieillissement cellulaire, mais leur « poids » exact reste encore à préciser [20].

Enfin se pose la question du rôle potentiellement pro-oncogène de certaines combinaisons antirétrovirales, suggéré par les résultats de plusieurs études, mais dont les mécanismes physiopathologiques restent encore à préciser : association présumée entre la prescription d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et la maladie de Hodgkin, et entre la prescription d'inhibiteurs de protéase (IP) et le cancer anal [21, 22].

IV.2. Cancers classant sida

Même s'ils étaient proportionnellement en infériorité par rapport aux cancers non classant dans notre échantillon PDL 2011-2013 comme dans la cohorte OncoVIH 2006, les cancers classant, spécifiques du sida, représentaient encore une part non négligeable de la totalité des cancers (environ 40%).

Dans la littérature, les études épidémiologiques indiquent que les incidences des lymphomes non hodgkiniens et de la maladie de Kaposi ont beaucoup diminué depuis l'avènement des traitements antirétroviraux, mais que leur risque de survenue reste toujours largement augmenté (d'un facteur au moins 20) par rapport à celui de la population générale [12, 23, 24]. En revanche, cette tendance n'est pas observée pour les cancers du col utérin dont le risque relatif de survenue est resté stable (environ 5) [24] avec une incidence

demeurant élevée dans la population VIH: 21,5 pour 100000 femmes-années en 2011 [25, 26].

Dans notre échantillon, comme dans la cohorte OncoVIH 2006, le sarcome de Kaposi et les lymphomes non hodgkiniens restaient les cancers les plus représentés. Le cancer du col utérin était plus rare mais survenait chez des femmes jeunes (l'âge moyen au diagnostic était de 35 ans dans notre échantillon). Les cancers classant sida étaient fréquemment révélateurs de l'infection à VIH (environ 20% des cancers classant dans notre échantillon) ou étaient diagnostiqués quelques mois après la découverte du VIH (41%). Mais certains diagnostics de cancers classant pouvaient aussi être établis très à distance du début de l'infection à VIH : c'était notamment le cas pour plus de 40% des patients diagnostiqués avec un lymphome non hodgkinien qui vivaient avec le VIH depuis plus de 20 ans.

Les patients ayant déclaré un cancer classant étaient relativement immunodéprimés dans notre échantillon (médiane du taux de CD4 à 245/mm³ au diagnostic et de 110/mm³ au nadir) avec une charge virale au diagnostic élevée pour les sarcomes de Kaposi (médiane à 4028 copies/ml) mais pas pour les LNH ni pour les cancers du col utérin. Seulement 36% des patients sous traitement antirétroviral au diagnostic avaient une charge virale indétectable inférieure à 500 copies/ml.

Ces résultats concordaient avec ceux de l'étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 précédemment cités [14] qui montraient que le risque de cancer classant sida était associé à l'immunosuppression et au niveau de répllication du VIH.

Dans l'enquête Mortalité 2010 [2], les cancers classant sida étaient responsables de plus de 26% des décès par cancer. On notait cependant que la part relative des décès pour les LNH (qui constituaient la deuxième cause de mortalité par cancer dans la population VIH)

avait diminué de 10% à 7% entre 2000 et 2010, le pronostic de ces patients ayant été amélioré ces dernières années, grâce aux progrès thérapeutiques et à une prise en charge « plus agressive » des LNH chez les patients VIH+. Ainsi, dans notre échantillon au 1^{er} novembre 2014 seulement 4 patients porteurs d'un cancer classant étaient décédés, 13 patients sur les 14 diagnostiqués avec un LNH étaient toujours en vie.

IV.3. Cancers non classant sida

Les cancers non classant sida représentaient 59% des cancers diagnostiqués dans notre cohorte PDL 2011-2013. Les études épidémiologiques récentes montrent une incidence de ces néoplasies deux à trois fois supérieure chez les patients infectés par le VIH par rapport à celle de la population générale [23, 27]. Mais de grandes disparités existent selon le type de cancer [28, 29].

Dans l'étude Oncovih 2006 [3], les cancers non classant les plus fréquents étaient les cancers du poumon, la maladie de Hodgkin, les cancers anaux et les hépatocarcinomes. La répartition des cancers est très différente dans la population générale où les cancers les plus fréquemment retrouvés sont, chez l'homme : le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colo-rectal, et chez la femme : le cancer du sein, le cancer colo-rectal et le cancer du poumon [6].

Dans notre échantillon, en raison notamment des effectifs relativement faibles, il n'existait pas de vraie prédominance. On retrouvait certes 15 cancers cutanés, mais étaient mélangées dans ce groupe des tumeurs cutanées d'histologie et de pronostic très différents.

On a pu remarquer en revanche l'absence totale de cas de maladie de Hodgkin dans notre échantillon, alors que la littérature rapporte un risque relatif de survenue chez les patients infectés par le VIH très élevé par rapport à celui de la population générale, estimé à 30, et qui serait en augmentation malgré l'utilisation large des combinaisons antirétrovirales [30].

Pour une large majorité de patients de notre cohorte, le diagnostic de cancer non classant était porté à un âge un peu plus avancé (médiane : 51 ans) que dans le sous-groupe des cancers classant sida, et généralement à distance de la découverte de l'infection à VIH : la durée médiane d'exposition au VIH au diagnostic était en effet de 16 ans dans ce sous-groupe. Par conséquent, la quasi-totalité (94.5%) de ces patients était déjà sous traitement antirétroviral au diagnostic de cancer non classant. On notait que les patients de ce sous-groupe étaient moins immunodéprimés au diagnostic avec une médiane du taux de CD4 proche de 500/mm³. La charge virale était indétectable à moins de 500 copies/ml pour plus de 87% des patients traités au diagnostic. Ces résultats concordaient en grande partie avec les conclusions de l'étude OncoVIH [3], comme nous l'avons vu plus haut.

Parmi les cancers non classant sida, la proportion du groupe de transmission homosexuel était plus importante chez les patients diagnostiqués avec un cancer anal (75%). Il s'agit en effet du groupe de transmission le plus à risque pour les hommes, avec une incidence de 75 à 137/100 000 personnes-année, soit 30 à 100 fois celle de la population générale [31]. D'après les données de la littérature, plus de 80 % des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque [11], le cancer anal faisant partie des cancers viro-induits.

Parmi les autres cancers liés à des virus, on ne retrouvait dans notre échantillon qu'un seul patient porteur d'hépatocarcinome, ce patient présentait une co-infection par le virus de l'hépatite C.

Concernant les cancers liés à la consommation excessive de toxiques (tabac et alcool), on retrouvait 5 cancers du poumon, 5 cancers ORL, 4 cancers hépato-biliaires et 3 cancers du pancréas dans notre cohorte PDL 2011-2013. Mais la corrélation avec la consommation d'alcool ou de tabac n'était pas toujours évidente à établir du fait de la faiblesse des effectifs et du nombre de données manquantes lors du recueil. On retenait tout de même pour les cancers ORL (données complètes) que 60% des patients fumaient plus de 10 cigarettes par jour et que 80% consommaient de l'alcool.

On remarquait que le cancer broncho-pulmonaire était assez peu représenté dans notre échantillon (5.2% des cancers) alors qu'il était le plus fréquent des cancers non classant dans l'étude OncoVIH (9.4%) [3]. La littérature indique en effet que le risque de présenter ce cancer dans la population VIH est environ 2.5 fois plus élevé que dans la population générale [32]. Ce risque accru ne semble pas uniquement lié à la prévalence supérieure du tabagisme dans la population VIH, mais aussi à d'autres facteurs de risque associés à l'infection à VIH comme le suggèrent les résultats de plusieurs études, ayant montré une augmentation du risque indépendamment du tabagisme [33, 34].

Six patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida étaient décédés au 1^{er} novembre 2014 dans notre échantillon: 3 cancers digestifs, 2 cancers anaux et 1 cancer du poumon. Ces résultats ne concordaient qu'en partie avec les données de l'enquête Mortalité 2010 [2], qui indiquaient que les cancers non classant sida les plus meurtriers étaient le cancer du poumon, suivis de l'hépatocarcinome et des cancers digestifs.

Comme nous l'avons évoqué plus haut, le taux de survie global (tous cancers confondus) semblait meilleur dans notre échantillon en comparaison avec les résultats de l'étude OncoVIH, même si les calculs n'avaient pas été effectués sur les mêmes durées (recul moyen de 25.3 mois dans notre étude versus 12 mois dans l'étude OncoVIH). Ce meilleur taux de survie pourrait être expliqué par la répartition différente des cancers dans notre échantillon (proportion plus importante de cancers cutanés et moindre de LNH et de cancers du poumon), mais aussi probablement par l'amélioration du profil immuno-virologique du VIH et de la prise en charge des cancers entre 2006 et la période 2011-2013.

IV.4. Conséquences en pratique pour le médecin généraliste

L'incidence élevée des cancers dans la population VIH justifie à la fois un dépistage plus précoce du virus dans la population générale (avec l'objectif de réduire le nombre de diagnostics tardifs réalisés au stade sida, notamment à l'occasion du diagnostic d'un cancer classant), un meilleur contrôle de la réplication du VIH et de l'immunodépression qui lui est associée chez les patients diagnostiqués, mais aussi un renforcement de la prévention des facteurs de risque, et un dépistage carcinologique attentif dans cette population (en particulier des cancers non classant qui, nous l'avons vu, peuvent être « multifformes »).

A ce titre, le médecin généraliste a un rôle déterminant à jouer. Dans la population générale premièrement, en prévention primaire, sa mission est d'informer sa patientèle sur les comportements à risque, de les dépister le cas échéant, et de promouvoir notamment l'usage du préservatif (en particulier auprès des adolescents).

En prévention secondaire, il est essentiel d'inciter régulièrement les patients à réaliser un dépistage sanguin. En effet le nombre de personnes ignorant leur séropositivité (concept d'« épidémie cachée ») reste élevé en France : en 2010, parmi les 149900 personnes vivant avec le VIH, on a estimé que 28800 ignoraient leur statut (et que 59 % d'entre elles avaient un nombre de CD4 inférieur à 500/mm³) [35]. C'est ainsi que le Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014 [36] et la Haute Autorité de Santé recommandaient de généraliser la proposition de dépistage à l'ensemble de la population sans test récent, indépendamment d'une notion de risque d'exposition, avec pour objectifs d'améliorer la détection précoce de l'infection par le VIH et de réduire le retard à la prise en charge [37]. Malheureusement, la mobilisation des professionnels de santé s'est avérée insuffisante pour différentes raisons (faible intégration du dépistage dans la pratique quotidienne des médecins généralistes, difficultés de faire une proposition de dépistage en l'absence de contexte clinique, faible nombre de patients infectés par le VIH suivis en ville, fréquence des tests revenant négatifs, etc.), conduisant en 2013 le groupe d'experts à réévaluer la faisabilité et la pertinence des recommandations de la HAS en médecine générale [38]. Les médecins généralistes sont donc désormais encouragés à saisir les opportunités d'un dépistage large chez des personnes sans test récent lorsque l'occasion se présente, tout en continuant de pratiquer un dépistage ciblé et régulier dans certaines circonstances ou dans certaines populations, selon les modalités ci-après [figure 7].

Figure 7 : Éléments devant amener à prescrire un test de dépistage du VIH

D'après les recommandations du groupe d'experts en 2013 [25]

Selon les populations

Certaines populations devraient se voir offrir, à une fréquence régulière, un test de dépistage du VIH :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- les personnes hétérosexuelles ayant eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois ;
- les populations des départements français d'Amérique et des autres Caraïbes ;
- les usagers de drogues injectables ;
- les personnes originaires d'une zone de haute prévalence, notamment d'Afrique subsaharienne ;
- les personnes en situation de prostitution ;
- les personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VIH ;
- les populations en situation de précarité qui consultent par exemple dans les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) ;
- l'entourage familial des personnes vivant avec le VIH (conjoint et enfant(s) de femmes enceintes).

Selon les circonstances

Un test de dépistage de l'infection par le VIH devrait être systématiquement proposé, quelle que soit la population, dans un certain nombre de circonstances particulières :

- suspicion ou diagnostic d'IST ou d'hépatite B ou C ;
- suspicion ou diagnostic de tuberculose ;
- projet de grossesse et grossesse (la proposition systématique de dépistage doit être proposée lors de la première consultation prénatale et être réitérée au 6e mois de grossesse aux femmes négatives exposées à un risque viral ainsi qu'à tous les pères à l'examen du 4e mois) ;
- interruption volontaire de grossesse (IVG) ;
- première prescription d'une contraception ;
- viol ;
- à l'entrée en détention ou en cours d'incarcération.

Sur la base de données cliniques ou biologiques particulières

Cancers, tuberculose, zona, pneumopathie, infections herpétiques récidivantes, dermite séborrhéique, asthénie chronique, syndrome pseudogrippal prolongé ou atypique, lymphopénie, thrombopénie, amaigrissement et/ou fièvre prolongée inexplicquée, etc.

Dans la population VIH plus spécifiquement, le médecin généraliste a aussi son rôle à jouer. Comme en population générale, il doit identifier et lutter contre les facteurs de risque de cancer : prise en charge des addictions (alcoolisme, tabagisme, consommation de cannabis), renforcement des mesures hygiéno-diététiques et éducation thérapeutique, mais aussi prévention de certains cancers viro-induits par le biais des vaccinations (vaccination contre l'hépatite B, et vaccination anti-HPV dont la place est encore insuffisamment définie dans les recommandations).

Le dépistage, notamment des cancers non classant, implique un examen clinique attentif et régulier, et parfois la réalisation d'examens complémentaires.

Le groupe d'experts a proposé dans son rapport en 2013 un calendrier de dépistage carcinologique.

Tableau 6 : Calendrier de dépistage carcinologique chez une personne vivant avec le VIH

D'après les recommandations du groupe d'experts en 2013 [25]

	Profil patient	Périodicité
Echographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-foetoprotéine	- Cirrhose	Tous les 3 à 6 mois
	- VHB non contrôlé et âge > 50 ans - VHB non contrôlé et sujet originaire d'Asie ou d'Afrique subsaharienne - ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique +/- cytologie anale et anoscopie haute résolution	- Homosexuels masculins - Rapports anaux - ATCD de condylomes - ATCD de conisation	Bilan initial systématique Périodicité du suivi individualisée
Frottis cervical	- Si CD4 > 200/mm ³ - Si absence de frottis anormal	Une fois par an
	- Si CD4 < 200/mm ³ - Si ATCD de frottis anormal - Si ATCD de conisation	Deux fois par an
Colposcopie	- Si frottis cervical LSIL - Si frottis cervical HSIL - Si HPV + au niveau du col	A la demande
	- Si ATCD de conisation	Une fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si frottis cervical AS-CUS	A la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Une fois par an (mammographie tous les 2 ans)
Hemocult	Hommes et femmes âgés de 50 ans à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 ans à 75 ans	Une fois par an

Concernant le cancer broncho-pulmonaire, il n'existe pas jusqu'à présent de recommandations spécifiques pour la population VIH, aussi le groupe d'experts recommande de renforcer le diagnostic précoce du cancer du poumon chez les patients infectés par le VIH en appliquant les recommandations de l'INCa et de l'HAS émises pour la population générale : « Toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement chez un patient fumeur ou ancien fumeur doit faire évoquer le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire. » « Une imagerie suspecte doit faire demander sans retard une consultation spécialisée. » [25]

Récemment, au congrès CROI de Seattle (23-26 Février 2015), ont été présentés les résultats de l'étude ANRS HIV CHEST [39]. Dans cette étude longitudinale, 442 patients VIH+, d'âge moyen 50 ans, gros fumeurs (30 paquets-année), avec un nadir de CD4 inférieur à 350/mm³ (médiane 168/mm³) et un taux de CD4 actuel supérieur à 100/mm³ (médiane 574/mm³), une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml pour 90%, ont été évalués par tomодensitométrie multi barrettes (coupes millimétriques), sans injection. Chez 94 patients (soit 21%) des anomalies (nodule le plus souvent) étaient présentes. Au total, après un suivi de 2 ans, les explorations complémentaires ont permis le diagnostic de 10 cancers du poumon (2,3% des patients) dont 5/10 « curables » (stade IA/IB).

Ces résultats, qui démontrent l'intérêt d'un dépistage ciblé par tomодensitométrie multi barrettes chez les patients infectés par le VIH fumeurs, mais aussi chez ceux présentant un nadir de CD4 bas, conduiront sans doute à une réévaluation des recommandations à plus ou moins court terme.

V. CONCLUSION

L'incidence du cancer chez les patients VIH est supérieure à celle de la population générale d'âge et de sexe équivalents. Cette incidence devrait aller en augmentant au cours des prochaines années, du fait du vieillissement de la population VIH, par ailleurs bien contrôlée sur le plan immuno-virologique par le traitement antirétroviral, et des facteurs de risque, tant viraux que exogènes, plus importants chez ces patients.

Entre 2011 et 2013, les cancers les plus fréquemment diagnostiqués en Pays de Loire dans la population VIH n'étaient pas des événements classant sida. Cependant, le sarcome de Kaposi et le lymphome non Hodgkinien restaient les cancers les plus représentés en terme d'effectifs. Les patients de notre cohorte étaient un peu plus âgés que les patients VIH suivis en Pays de Loire en 2012, présentaient des taux de CD4 plus bas au nadir et au diagnostic. La proportion de patients sous traitement ARV était moins importante que dans la file active 2012, et la réplication virale semblait moins bien contrôlée.

La durée d'exposition au VIH était plus longue chez les patients diagnostiqués avec un cancer non classant sida, ces patients étaient presque tous sous traitement antirétroviral au moment du diagnostic, avec une charge virale souvent indétectable, et semblaient un peu moins immunodéprimés que les patients diagnostiqués avec un cancer classant sida. Une proportion encore non négligeable des cancers classant sida restait révélatrice de l'infection.

Les résultats de notre étude régionale 2011-2013 concordaient donc en partie avec l'étude nationale OncoVIH [3] réalisée en 2006.

Nos résultats confirment que les objectifs de prévention demeurent prioritaires: dépistage plus précoce du VIH dans la population générale afin de réduire l'incidence des découvertes au stade sida, meilleur contrôle de l'immunodépression et de la réplication virale chez les patients infectés par le VIH, lutte contre les facteurs de risque de cancer et dépistage carcinologique attentif.

Le médecin généraliste a un rôle déterminant à jouer dans ces missions de prévention et de suivi au long cours, en coordination avec les autres acteurs de soin.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Aouba A, Péquignot F, Laurent F, Boileau J, Pavillon G, Jouglu E. Mortalité par VIH en France: tendances évolutives depuis les années 1980. BEH 2008;44-45 :447-452
2. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D et al. Causes of death among HIV-infected patients in 2010 (national survey) : trends since 2000. AIDS. 2014;28:1181-1191.
3. Lanoy E, Spano J, Bonnet F et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. Int J cancer. 2011;129:467-75.
4. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, Boccara F, Bingham A, Costagliola D for the Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS 2010, 24:1228-1230.
5. Pugliese P, Cuzin L, Cabié A, Poizot-Martin I, Allavena C, Duvivier C et al. A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. HIV Med. 2009;10(8):504-11.
6. INCa. Les cancers en France, Les données. 2015. 242 p.

7. Bénard A, Tessier J, Rambeloarisoa J et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour : prospects for prevention ? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:378-83.
8. Aldington S, Harwood M, Cox B et al. Cannabis use and risk of lung cancer : a case-control study. *Eur Respir J*. 2008;31:280-86.
9. Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis viruses and HIV co-infection: pathogenesis and treatment. *J Hepatol* 2004; 41:156-66.
10. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and HCC in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992–2001. *Arch Intern Med* 2004;164:2349–54.
11. Chaturvedi, AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1120-3.
12. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS : from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014;28:453-465.

13. 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;370:59-67.
14. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S et al. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers : ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. Conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, 3-6 February, 2008 (abstract 15).
15. Guiguet M, Boué F, Cadranel J 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 : 1152-9.
16. Silverberg M, Xu L, Chao C et al. Immunodeficiency, HIV RNA levels, and risk of non-AIDS-defining cancers. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 28.
17. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging and immune function : implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol* 2012 ; 24(5) : 506-16.
18. Aberg JA. The changing face of HIV care: common things really are common. *Ann Intern Med* 2006; 145:463–5.

19. Bruyand M, Thiébaud R, Lawson-Ayayi S 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 : 1109-16.

20. Borges AH, Silveberg MJ, Wentworth D et al. Predicting risk of cancer during HIV infection : the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013 ; 27:1433-1441.

21. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* 2012 ; 26 : 2223- 31.

22. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L. Cancer risk and use of protéase inhibitor or NNRTI-based cART : the D : A : D Study. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract 742b.

23. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:425-432.

24. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*, 2006, 20:1645-1654.

25. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris; 2013. 477 p.

26. Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4). Retour d'Informations Clinico-Epidémiologiques (RICE). 2013. Disponible sur:

<http://www.ccde.fr/fold/fl-1364308704-649.pdf>

27. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virusinfected patients. *J Clin Oncol*, 2003, 21:3447-3453

28. Hleyhel M. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 2014;28:2109-18.

29. Deeken J, Tjen-A-Looi A, Rudek M et al. The Rising Challenge of Non-AIDS-Defining Cancers in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1228-35.

30. Spina M, Sandri S, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 1999, 11 : 522-526

31. Shiels MS, Pfeiffer RM, Geul MH et al. Cancer burden in the HIV infected population in the United States. *J Nat Cancer Inst* 2011 ; 103 : 753-62. 49.

32. 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 : 611- 22.

33. 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;24:1383-8.

34. Kirk GD, Merlo C, Mehta SH et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. Clin Infect Dis. 2007; 45:103-10.

35. Supervie V. Délai entre infection et diagnostic et épidémie cachée du VIH en France.

Séminaire ANRS, Paris, 25-26 avril 2013. Disponible sur :

<http://www.anrs.fr/layout/set/print/content/download/4817/26893/file/V%20SUPERVIE.pdf>

f

36. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014. 2010. Disponible sur:

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf

37. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Argumentaire. 2009. Disponible sur: [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf)

38. Conseil scientifique du Collège National des Généralistes Enseignants. Dépistage du VIH en médecine générale : multiplier les propositions de test et privilégier l'entretien orienté.

Communiqué de presse. 16 janvier 2012. Disponible sur:

http://www.cnge.fr/media/docs/cnge_site/cnge/120116_Communicu%C3%A9_CNGE_D%C3%A9pistage_VIH.pdf

39. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Bonnet F, Thirard L, Tattevin P, Abgrall S, Reynes J, Le Moing V, on behalf of the ANRS EP48 HIV CHEST Study team. High frequency of early lung cancer diagnosis with Chest CT in HIV infected smokers. Program and Abstracts CROI 2015 ; abst. 727.

Titre de la thèse : **VIH ET CANCER EN PAYS DE LOIRE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE 2011-2013**

RESUME

Introduction : Les cancers sont responsables d'un tiers des décès chez les patients VIH+. L'objectif de cette étude régionale était de recueillir les données de l'ensemble des cancers diagnostiqués au sein du COREVIH des Pays de la Loire, afin d'étudier la distribution et les caractéristiques des cancers dans cette population.

Méthodes : Le recueil des données a été réalisé rétrospectivement à partir du dossier NADIS® disponible dans tous les centres du COREVIH, pour tous les patients VIH+ adultes avec un diagnostic de nouvelle tumeur maligne entre le 1/1/2011 et le 31/12/2013. Les données démographiques, de facteurs de risque, immuno-virologiques ont fait l'objet d'un contrôle qualité et le suivi réalisé jusqu'au 1/11/2014. Les variables quantitatives et qualitatives ont été comparées avec les tests statistiques appropriés.

Résultats : Sur la file active de 3546 patients en 2012, 92 (2,6%) ont eu 96 cancers, dont 39 cancers classant sida (12 Kaposi, 14 LNH, 3 cancer du col) et 57 cancers non classant sida (15 cutanés, 8 anus, 6 colo-rectal, 7 digestifs autres, 5 poumon, 5 ORL, 4 sein, 7 prostate/voies urinaires). Les caractéristiques des patients avec cancer vs file active étaient : âge 51 vs 46 ans, $p < 0,001$; hommes 81% vs 68%, $p < 0,01$; CD4 médians au nadir et au diagnostic de cancer (109 vs 212, $p < 0,0001$ et 436 vs dernier taux 590, $p < 0,0001$) ; sous traitement ARV 80% vs 92% $p = 0,02$; pour ceux avec ARV > 6 mois, moins souvent une CV < 50 copies/mL (76% vs 89%, $p = 0,002$) ; fumeurs (45% vs 42%) ou alcooliques (62% vs 64%). Les cancers classant sida étaient plus souvent révélateurs du VIH (31% vs 7%, $p = 0,004$), avaient un taux de CD4 plus bas (médiane 245 vs 490/mm³, $p < 0,01$), avec un âge (médiane 49 vs 51 ans), un zénith de CV (144544 vs 200000 copies/mL) et un nadir de CD4 (111 vs 96/mm³) non différents des cancers non classant sida. Au 1/11/2014, 10 patients (11%) étaient décédés (4 cancers classant et 6 cancers non classant sida).

Discussion – Conclusion : L'incidence des cancers chez les patients VIH+ justifie à la fois une amélioration du dépistage du VIH dans la population générale, et une meilleure prévention des facteurs de risque de cancer (tabac, alcool, HPV) ainsi qu'une amélioration du dépistage des cancers non classant sida dans la population VIH, en particulier par les médecins généralistes.

MOTS-CLES

VIH, cancer, Pays de Loire, dépistage, prévention.