

PRISE EN CHARGE
MÉDICALE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS



 La
documentation
Française 

7

Cancers

Introduction

Les données épidémiologiques françaises et internationales confirment l'augmentation de l'incidence de cancer chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) constatée depuis la fin des années 1990 [1, 2]. L'augmentation du risque de cancer dans cette population fait intervenir la réplication du VIH, l'immunodépression (nombre et nadir de CD4), l'exposition à des virus oncogènes (HPV, VHB, VHC, EBV) et la forte consommation de toxiques (tabac, alcool, cannabis). Un traitement précoce de l'infection par le VIH, un contrôle efficace de la réplication virale, une restauration de l'immunité au-dessus de 500 CD4/mm³, une prévention des infections à virus oncogènes (chaque fois que possible) (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs ») et un sevrage/réduction de la consommation de toxiques oncogènes (cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et gestion des comorbidités ») doivent constituer désormais les axes forts de la prévention contre le cancer chez les PVVIH.

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

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

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

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

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

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

Données épidémiologiques

Dans l'enquête Mortalité 2010 conduite en France, les cancers représentaient 36 % des causes de décès, soit très largement, la première cause de décès. Si la part relative des décès a diminué de 10 % à 7 % pour les lymphomes malins non hodgkinien (LMNH) entre 2000 et 2010, la part des carcinomes hépatocellulaires liés aux hépatites B et C est restée stable (4 %) tandis que celle des cancers non classant Sida et non liée aux hépatites B et C a progressé de 11 à 22 % dans la même période. Les cancers bronchopulmonaires représentaient en 2010 la première cause de décès par cancers (9 %), suivi des LMNH (7 %), des carcinomes hépatocellulaires (4 %), des cancers digestifs (3 %), ORL (3 %) et anaux (3 %) [3].

L'incidence des cancers non classant Sida chez les PVVIH reste supérieure d'un facteur 2 à 3 à celle de la population générale, même s'il existe de fortes disparités selon le type de cancer. Ainsi, les cancers de l'anus et la maladie de Hodgkin ont une incidence plus de 20 fois supérieure à celle observée dans la population générale alors que d'autres cancers ont des niveaux de risque proches de ceux observés en population générale (cancers digestifs, vessie, sein, prostate, rein, utérus) [4]. On retrouve, avec des risques intermédiaires plus élevés chez les PVVIH que dans la population générale, les cancers liés au tabac (poumons, cancers ORL) et aux co-infections virales (carcinomes hépatocellulaires liés au VHB et VHC; vulve, vagin et pénis liés aux HPV) ainsi que les cancers cutanés. Les cancers classant Sida font également partie de cette catégorie de cancers viro-induits (Lymphome et EBV, maladie de Kaposi et HHV8, cancer du col utérin et HPV). L'incidence globale des cancers chez les PVVIH était de 14 pour 1 000 PA dans la cohorte FHDH ANRS CO4 en 2006 dont 61 % de cancers non classant sida [2].

Outre les facteurs de risque classiques de cancers, il a été montré dans plusieurs études de cohorte, notamment françaises, une association avec l'immunodépression, même modérée (dès 500 CD4/mm³) dans l'excès de risque des principaux cancers observés chez les PVVIH [5, 6]. Dans certaines études de cohorte, le surrisque de cancer lié à l'immunodépression semble effacé par la restauration immunitaire des CD4 à plus de 500/mm³ sous traitement antirétroviral (ARV), sauf dans le cas particulier du cancer de l'anus et de la maladie de Hodgkin [6, 7].

Néanmoins, l'amélioration du statut immunitaire des PVVIH ces dernières années ne semble pas s'associer de façon évidente à une diminution de l'incidence des cancers car dans le même temps la population VIH vieillit, et l'exposition aux facteurs de risque de cancer reste très importante [4]. À ce titre, la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis doivent constituer une priorité pour les soignants prenant en charge les PVVIH [8].

La réplication du VIH est également associée à certains cancers. Ceci est bien démontré pour les cancers classant sida pour lesquels, indépendamment du niveau de CD4, il existe un excès de risque de cancers en cas de réplication virale, en particulier pour les LMNH [5], et le cancer anal [6]. Enfin, le rôle de l'inflammation chronique, de la dysfonction immunitaire et de l'immunosénescence dans le risque de cancer chez les PVVIH reste encore mal compris et doit faire l'objet de programmes de recherche.

La prévention des cancers chez les PVVIH passe donc par deux axes principaux. D'une part la lutte, comme en population générale, contre les facteurs de risque de cancers : outre la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis, les mesures hygiéno-diététiques au sens large doivent être systématiquement intégrées au suivi des PVVIH et le rôle

de l'éducation thérapeutique renforcé dans cette optique (cf. chapitre «Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et gestion des comorbidités»); D'autre part, le maintien d'une charge virale indétectable et la restauration immunitaire constituent des mesures indispensables justifiant l'initiation la plus précoce possible du traitement ARV chez les PVVIH (cf. chapitre «Traitement antirétroviral de l'adulte»). Il persiste néanmoins des inconnues quant au rôle potentiellement pro-oncogène de certains ARV. Ainsi, la toxicité cellulaire des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et leur rôle mutagène *in vitro* ne s'est pas traduit à ce jour par une incidence accrue de leucémie ou myélodysplasie. De même, le cytochrome P450 est la voie métabolique de nombreux carcinogènes. Ainsi, certains polymorphismes du CYP 450 ont été associés à de nombreux cancers (poumons, ORL, digestifs, etc.) et l'impact du ritonavir (ou du cobicistat) sur le métabolisme de ces carcinogènes et sur le risque de cancer chez les PVVIH reste à déterminer [9]. Une étude de cohorte a trouvé une association entre la prescription d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et maladie de Hodgkin et deux études de cohortes ont identifié une association entre les inhibiteurs de protéase (IP) et le risque de survenue de cancer anal alors que les IP restent protecteurs du cancer du col utérin dans une de ces deux études [10,11]. Les mécanismes physiopathologiques de telles associations, si elles étaient confirmées, restent donc à préciser.

Ces données épidémiologiques soulignent la nécessité d'un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer. Ce dépistage permettra notamment la prescription encadrée d'un traitement immunosuppresseur ou cytotoxique à un patient potentiellement immunodéprimé [12].

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

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

- le dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité;
- la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP);
- la prise en charge de la douleur.

Le dispositif d'annonce

Comme défini dans le plan Cancer, toute PVVIH atteinte de cancer doit bénéficier du dispositif d'annonce réglementaire [13].

Ce dispositif d'annonce est organisé en quatre temps :

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

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

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

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

Le cadre réglementaire des RCP en cancérologie, notamment sa composition et son fonctionnement, est bien défini [14, 15]. Dans le cadre de la prise en charge d'une affection maligne chez une PVVIH, l'objectif d'une RCP est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et identique à celle proposée en population générale (comorbidités/immunodépression prises en compte). La RCP doit permettre par ailleurs de limiter le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement carcinologique (adaptation du traitement antirétroviral, monitoring pharmacologique) ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire (chimio prophylaxie des infections opportunistes) et aux comorbidités (décompensation d'une hépatopathie, insuffisance rénale...).

La RCP nationale Cancer-VIH en cours de mise en place et soutenue par l'Institut national du cancer (INCa) va permettre de répondre à cette spécificité de soins, associant à l'équipe d'oncologues, un panel de médecins référents de l'infection par le VIH, de pharmacologues et de virologues. À ce jour, les modalités de fonctionnement de cette RCP ne peuvent être détaillées.

Les RCP de recours Cancer-Sida développées dans certaines régions pourront s'appuyer sur cette RCP nationale et participeront au recueil épidémiologique des cancers chez les PVVIH.

La prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur doit être adaptée au profil de chaque patient et notamment à son exposition antérieure ou actuelle à des opiacés ou des produits de substitution et tenir compte des interactions entre antalgiques et antirétroviraux (cf. paragraphe « Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques ; Gestion des traitements d'appoint et de confort »).

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

Bilan au diagnostic de cancer chez une PVVIH : une spécificité

Au bilan carcinologique initial qui doit être identique à celui pratiqué en population générale, vient s'ajouter un bilan de l'infection par le VIH, réalisé en concertation entre l'oncologue et le médecin spécialiste du VIH (cf. tableau 1). Pour les cas où le cancer est l'événement inaugural de la séropositivité VIH, le bilan initial de séropositivité tel que décrit dans le chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et gestion des comorbidités » devra être réalisé.

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

Données de Suivi de l'infection VIH	Informations à recueillir / Examens à réaliser
Antécédents d'événements classant sida dont – Infections – Cancers	Le type de pathologies et dates de survenue Pour les cancers : – si chimiothérapie antérieure : molécules et doses totales administrées ; – si radiothérapie antérieure : dose totale reçue.
Nadir de CD4	À défaut, stade CDC 1, 2 ou 3
Antécédents de thrombopénie	Dernier taux de plaquettes

Données de Suivi de l'infection VIH	Informations à recueillir / Examens à réaliser
Traitement antirétroviral en cours Historique thérapeutique Antécédents d'intolérance aux ARV Génotypes de résistance antérieurs	Charge virale VIH Nombre de CD4 (en valeur absolue et en %) Test de tropisme si prévision d'utilisation d'un antagoniste de CCR5 HLA B*5701 si non disponible
Co-infections : Hépatite B (Ag HBS+ ou Ac HBC isolé) Hépatite C	ADN VHB ARN VHC si sérologie VHC+ Dans les deux cas : évaluation du score de fibrose et du score de Child chez les patients cirrhotiques
Statut sérologique : Toxoplasmose Cytomégalovirus (CMV)	Sérologie toxoplasmose si précédent contrôle négatif PCR CMV si sérologie CMV+
Recherche de comorbidités : Bilan cardiovasculaire Fonction rénale Diabète Neuropathie périphérique	ECG, échocardiographie ou FEVG +/- recherche d'atteinte coronarienne Clairance de la créatinine Rapport protéinurie/créatininurie Phosphorémie, glycosurie (à jeun) si ténofovir Glycémie à jeun Exposition antérieure à la stavudine, didanosine, didéoxycytidine, zidovudine.

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

La charge virale VIH plasmatique doit être indétectable

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

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

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

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

L'observance au traitement antirétroviral doit être accompagnée

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

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

Si une suspension thérapeutique du traitement antirétroviral s'impose, les combinaisons thérapeutiques actuelles autorisent un arrêt simultané de toutes les molécules (*cf. supra* et chapitre «Traitement antirétroviral de l'adulte»).

Les interactions médicamenteuses entre traitement antiémétique et traitement antirétroviral devront par ailleurs être analysées lors de la RCP.

Les effets secondaires des anticancéreux prescrits doivent être analysés lors de la RCP et expliqués au patient comme par exemple, le spasme coronarien au 5FU, l'hypotension à l'étoposide, le choc au méthotrexate à fortes doses, la fièvre à la bléomycine, une coloration des urines en rouge sous anthracyclines.

Une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose doit être initiée indépendamment du taux de CD4. Le cancer et l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique exposent les PVVIH à un risque accru d'infection opportuniste qui doit être prévenu, et ce indépendamment des seuils de CD4 classiquement retenus. Cette attitude est également recommandée lors d'une corticothérapie au long cours (à partir d'une dose équivalente à 20 mg/j de prednisone pendant 1 mois)

Chez les PVVIH, l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique doit être anticipé et conduire à l'instauration systématique d'une chimioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose, indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique.

- Cette prophylaxie sera réalisée préférentiellement par triméthoprime-sulfaméthoxazole 80 mg/400 mg à raison d'1 cp par jour. En cas d'antécédent de toxoplasmose, la prophylaxie devra être réalisée par du triméthoprime-sulfaméthoxazole à 160/800 à raison d'1 cp/j.
- Cette prophylaxie doit être maintenue durant toute la durée du traitement antinéoplasique et interrompue après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 >200/mm³ et >15 % depuis au moins 6 mois.
- Chez les patients allergiques aux sulfamides, l'atovaquone (suspension buvable) à raison de 1500 mg/j (soit deux fois 5 ml) en une prise avec un repas riche en graisse sera préféré à l'association dapsone 50 mg/j + pyriméthamine (50 mg/semaine) et acide folinique (25 mg/semaine). Un déficit en G6PD devra être recherché avant la prescription de dapsone.
- En cas de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, et pour éviter une majoration de la toxicité hématologique [16], il est conseillé de recourir à une prophylaxie sans triméthoprime-sulfaméthoxazole (aérosol de pentamidine vis à vis de la pneumosystose ou atovaquone si une prophylaxie mixte pneumosystose-toxoplasmose est souhaitée).

- Chez les patients avec une sérologie négative pour la toxoplasmose, les mesures hygiénodiététiques préventives seront rappelées afin d'éviter une primo-infection. La surveillance sérologique n'est pas recommandée en cours de chimiothérapie. Dans cette situation sérologique, la prévention de la pneumocystose peut être réalisée par aérosol de pentamidine (300 mg toutes les quatre semaines) sous réserve d'un respect strict des modalités de réalisation qui conditionnent son efficacité, à savoir : i) l'utilisation d'un nébuliseur ultrasonique ou d'un respigard, afin d'assurer une diffusion de la pentamidine jusqu'au niveau des alvéoles pulmonaires ; ii) le respect d'un intervalle maximal de quatre semaines entre deux séances ; iii) la réalisation d'une bouffée de bronchodilatateur bêta-2 mimétique avant la réalisation de l'aérosol afin de faciliter la diffusion du produit ; iv) la durée minimale de 30 minutes avec changement de position pour ventiler l'ensemble des plages pulmonaires (position dorsale puis décubitus latéral droit puis gauche) ainsi que le respect des contre-indications : patient asthmatique, épisode infectieux pulmonaire intercurrent, tuberculose pulmonaire bacillifère. Le recours à cette méthode a pour avantage de limiter les effets toxiques des autres prophylaxies.

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

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

Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante, une prophylaxie vis-à-vis des infections à VZV ou HSV sera réalisée par valaciclovir (500 mg deux fois/j). Cette prophylaxie sera suspendue chez les patients ayant débuté un traitement pré-emptif anti-CMV par valganciclovir.

Les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBS+) ou porteur d'un anticorps HBC isolé doivent maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis de l'hépatite B.

Les patients ayant une hépatite B chronique (Ag HBS+) doivent maintenir un traitement actif sur le VHB pour éviter toute hépatite de réactivation au cours de la chimiothérapie et notamment en cas de traitement par rituximab [17, 18].

Ce risque de réactivation concerne également les patients porteurs d'un anticorps HBC isolé avec ADN VHB négatif (odds ratio 5,73, 95 % CI 2,01-16,33) [17]. Une prophylaxie est proposée systématiquement par certains [17] alors que d'autres préconisent un suivi mensuel de l'ADN VHB pendant la période de traitement et durant les 12 mois qui suivent la dernière cure [19]. Ces deux attitudes restent à ce jour débattues.

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

Chez les patients avec un Ac HBC isolé traités par rituximab, un traitement antirétroviral actif sur l'hépatite B sera maintenu ou instauré. Chez les patients ne pouvant pas recevoir un traitement par ténofovir, une surveillance mensuelle des transaminases +/- de l'ADN VHB est recommandée pendant la période de traitement par rituximab. Cette surveillance sera maintenue durant les 12 mois qui suivront la dernière cure, comme proposé en population générale [19].

Les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés selon leurs indications usuelles.

En population générale, la prévention primaire d'une leuconéutropénie par G-CSF est définie selon le risque de développer une neutropénie fébrile. Elle n'est pas indiquée si le risque est <10 % [20]. Chez les PVVIH, les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés sans restriction, et ce d'autant plus qu'il peut exister une dysmyélopoïèse au cours de l'infection par le VIH [21].

L'indication de l'érythropoïétine doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice risque en particulier de thrombose (interruption si hémoglobine > 12 g/dl).

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

Durant le traitement carcinologique

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

Après le traitement carcinologique

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

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

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

Le traitement préventif des infections opportunistes doit être adapté ou interrompu en fonction de la situation clinique et de l'évolution du profil immunitaire.

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

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

Antirétroviraux et chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à différentes classes de molécules. L'impact des interactions potentielles avec les ARV concerne aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques (cf. annexe « Interactions médicamenteuses » à la fin de l'ouvrage). Il est important de souligner que l'intensité de l'interaction peut varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux en fonction des molécules. Seuls les anticorps monoclonaux ne présentent aucun risque d'interaction pharmacocinétique avec les antirétroviraux car ils ne sont pas métabolisés.

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

En effet, l'inhibition des cytochromes P450 3A4 par les IP, notamment le ritonavir et le cobicistat avec quelques nuances (spécificité pour le CYP3A4 mais également inhibiteur du CYP 2D6 et de la Pgp) peut conduire à un surdosage de l'antimitotique et, par conséquent, à une augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux. Celle-ci sera d'autant plus importante qu'un seul iso-enzyme des CYP3A est impliqué dans l'élimination de l'agent cytotoxique (exemple du docetaxel ou des alcaloïdes de la pervenche).

À l'inverse, l'effet inducteur des INNTI (y compris l'étravirine) et de certains IP tels que ritonavir, tipranavir, darunavir et amprenavir (fosamprenavir) sur des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et conduire à un traitement antitumoral sous optimal.

Concernant les INTI, il existe un risque de surtoxicité du fait d'une potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux. Ainsi, l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée avec les cytotoxiques à élimination rénale exclusive; la potentialisation des toxicités classiques des INTI (neurologique, hématologique et digestive) est aussi à redouter en association avec les vinca-alcaloïdes, camptothécines, taxanes...).

Enfin, si certains anticancéreux (méthotrexate, 5 fluoro-uracile, dérivés des sels de platine, anticorps monoclonaux) présentent très peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les ARV, la vigilance reste néanmoins de rigueur au plan pharmacodynamique car la potentialisation d'effets secondaires par addition de toxicités est obligatoirement à prendre en compte (toxicité rénale de l'association du ténofovir avec le méthotrexate ou les sels de platine notamment).

Antirétroviraux et radiothérapie

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une potentialisation des radiations ionisantes par les IP qui exposerait les patients à une majoration des radiodermites ou des mucites postradique [22-25]. Le traitement antirétroviral doit être maintenu lors d'une radiothérapie et ne doit pas être modifié.

Gestion des traitements d'appoint et de confort

Les traitements anti-infectieux

Certains agents anti-infectieux substrats des CYP, et/ou inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides...) ou inducteurs (rifampicine...) du métabolisme exposent à un risque élevé d'interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à des anticancéreux métabolisés par les CYP3A4 [16]. Ces interactions potentielles devront être analysées en RCP.

Les traitements de la douleur

La prescription des traitements à visée antalgique doit prendre en compte les interactions potentielles avec certaines classes d'antirétroviraux. Seuls le paracétamol (pour les douleurs nociceptives), la prégabaline et la gabapentine (pour les douleurs neuropathiques) ne posent pas de problèmes d'interactions.

Ainsi, l'association de tramadol avec les IP ou l'EFV doit se faire avec précaution. Il en est de même pour l'amitryptiline (douleurs neuropathiques) qui interagit avec les IP et pour l'imipramine qui interagit aussi avec les INNTI. Les opioïdes (douleurs nociceptives) interagissent avec les IP et INNTI sauf la rilpivirine. En l'absence d'alternative possible, l'utilisation de ces molécules nécessite un suivi pharmacologique.

Par ailleurs, le traitement antalgique sera également adapté (choix de la molécule, posologie) à la consommation éventuelle d'opiacés ou de produits de substitution qui devra être quantifiée.

Enfin, certaines de ces thérapeutiques nécessitent également des adaptations de posologie en fonction de la clairance à la créatinine, comme la gabapentine et la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit rester prudente chez les patients avec une clairance à la créatinine diminuée.

Les antiémétiques

– *Chez les patients traités par IP ou INNTI :*

Le métoclopramide et la dompéridone peuvent être prescrits.

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

Parmi les antagonistes de 5HT₃, l'ondansétron est métabolisé par les CYP 1A2, 3A4, et CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP3A4 (IP) sont donc théoriquement susceptibles d'augmenter les concentrations d'ondansétron, mais de façon limitée puisque l'ondansétron peut être métabolisé par d'autres voies. Aucun ajustement posologique n'est *a priori* nécessaire.

Le granisétron est lui métabolisé principalement par le CYP3A4 et pourrait de ce fait être plus à risque d'interaction que l'ondansétron qui doit donc être privilégié.

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

– *Chez les patients sous maraviroc ou raltegravir :*

Tous les antiémétiques peuvent théoriquement être prescrits.

Corticothérapie, ritonavir, cobicistat

Certains corticoïdes (prednisolone, budesonide, fluticasone, triamcinolone) administrés par voie inhalée, en infiltration ou per os exposent les patients traités par ritonavir à des syndromes de Cushing ou à une insuffisance surrénalienne à l'arrêt [26, 27]. Une réduction de dose sous surveillance ou un changement vers un glucocorticoïde non métabolisé par les CYP3A4 (beclométhasone) peuvent être proposés dans ces situations.

Parmi les corticoïdes inhalés, seule la béclométhasone ne présente pas de risque d'interaction.

Compte tenu de ses caractéristiques pharmacocinétiques, des interactions similaires sont attendues avec le cobicistat.

Levothyroxine, IP et INNTI

Par leur effet inducteur potentiel sur certaines enzymes hépatiques comme les UGT, les IP et notamment ritonavir, lopinavir et tipranavir comme les INNTI accélèrent le catabolisme de la lévothyroxine au niveau hépatique [28, 29]. Cette interaction expose à une hypothyroïdie majeure malgré l'augmentation des doses de l'opothérapie substitutive. Cette interaction doit être anticipée et conduire à une modification du traitement antirétroviral notamment avant une thyroïdectomie.

Bien que peu impliqué à ce jour dans des interactions significatives, le raltégravir et le dolutégravir sont des alternatives à utiliser avec prudence car il existe un risque théorique de surdosage pour chacune des molécules, dans la mesure où anti-intégrase et levothyroxine utilisent la même voie métabolique. À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée concernant des interactions entre le maraviroc ou l'enfuvirtide et la levothyroxine.

Dépistage et prise en charge des affections malignes chez le patient infecté par le VIH

Les patients infectés par le VIH doivent bénéficier également des programmes de dépistage, de prévention, basés sur les recommandations de la population générale. Des référentiels spécifiques pour le dépistage et la prise en charge du cancer chez les PVVIH s'avèrent nécessaires, en particulier pour les cancers à risque particulièrement élevé par rapport à la population générale (cancer anal, maladie de Hodgkin, cancer du poumon, carcinome hépatocellulaire) [1].

Des études spécifiques soutenues par l'ANRS sont actuellement en cours (ANRS-EP48-HIV-CHEST, ANRS-C017-VIHGY, ANRS-ICUBE – sous-étude HPV– ANRS-C017-VIHGY) dont les conclusions pourraient modifier les conduites de dépistage actuellement appliquées à la population générale pour les PVVIH.

Seules les procédures de dépistage et/ou de prise en charge concernant les lymphomes, le cancer du col utérin, le cancer anal, le cancer du poumon et les cancers cutanés sont détaillés dans ce sous-chapitre. Le dépistage et la prise en charge du carcinome hépatocellulaire sont traités dans le chapitre «Co-infections par les virus des hépatites». Les modalités du dépistage du carcinome hépatocellulaire sont cependant rappelées dans les points forts et recommandations.

Les lymphomes

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

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une amélioration significative de la survie des patients traités pour un lymphome [30]. Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de débiter un traitement efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser si nécessaire. Cependant, une proportion relativement importante, de l'ordre de 30 %, des lymphomes survient chez des patients à charge virale VIH plasmatique indétectable [31].

Aucune procédure de dépistage n'est à ce jour recommandée chez les PVVIH contrairement aux patients transplantés rénaux [32].

Lymphomes non hodgkiniens systémiques

L'incidence en France a diminué en 2011 à 1,2 /1 000 Pa (IC95 % : 0,9-1,6) contre 6,2/1 000 Pa (IC95 % : 5,4-7) en 1996 [33]. Les caractéristiques immunovirologiques des patients sont très variables avec une médiane de CD4 à environ 250 /mm³.

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

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels l'ACVBP, l'EPOCH, ou M-BACOD proposés dans les LNH les plus agressifs (avec score IPI > 1). La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours), démontrée chez les patients non infectés par le VIH, est probable mais reste à valider chez les PVVIH.

L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs du VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085, non comparatif, a montré des résultats encourageants chez les patients ayant des lymphocytes CD4 > 200 /mm³ et un score IPI < 2. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 lymphocytes CD4 /mm³. Le risque de réactivation d'une hépatite B après rituximab impose un traitement antiviral efficace sur le VHB chez les patients à risque (*cf. supra*).

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

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 /mm³ et un score IPI = 0 ou 1 : six (IPI=0) à huit (IPI=1) cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 /mm³ et un score IPI > 1 :
 - soit huit R-CHOP ou 4 ACVBP (l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est possible et en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non infecté par le VIH) suivis d'une consolidation,
 - soit chimiothérapie suivie d'intensification et d'autogreffe de moelle osseuse après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 50 /mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général ;
- une prophylaxie méningée réalisée (4 PL) en cas de score IPI ≥ 1 quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

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

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

Lymphomes de Hodgkin

L'incidence des lymphomes hodgkiniens est évaluée à 0,8 / 1 000 Pa avec une parfaite stabilité de ce risque sur les 20 dernières années [33]. Les caractéristiques immunovirologiques des patients suggèrent un pic d'incidence pour les patients avec des CD4 autour de 200 /mm³ et une charge virale VIH contrôlée.

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

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie de type ABVD avec ou sans radiothérapie suivant le stade [34]. Des polychimiothérapies plus agressives (BEACOPP) sont possibles pour les formes les plus graves ou en cas de réponse insuffisante. Leur toxicité est un obstacle important à leur utilisation chez les patients infectés par le VIH.

En dépit de l'agressivité de la maladie chez le patient infecté par le VIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons antirétrovirales et antitumorales [35]. La survie globale à 2 ans est en règle supérieure à 95 %. Toutefois, les rechutes, même tardives, ne sont pas exceptionnelles et peuvent être traitées par intensification et autogreffe de moelle osseuse.

Lymphome cérébral primitif

L'incidence des lymphomes primitifs cérébraux a considérablement diminué dans la fin des années 1990 pour se stabiliser autour de 0,1 / 1 000 Pa depuis 10 ans [33]. Il faut distinguer deux formes pour lesquelles physiopathologie et traitement sont intimement liés :

- pour les patients présentant un déficit immunitaire profond et un lymphome associé à l'EBV, la reconstitution immunitaire joue un rôle primordial et peut même être suffisante pour obtenir une rémission. Il convient alors de proposer un traitement court pour contrôler le lymphome en même temps que l'introduction ou l'optimisation du traitement antirétroviral. Deux à quatre cycles associant corticoïdes à forte dose et Methotrexate ou Aracytine, peuvent suffire avant de laisser la reconstitution immunitaire obtenir la rémission ;
- pour les rares patients pour qui le lymphome survient alors que l'infection VIH est contrôlée et le taux de lymphocytes CD4 > 100 /mm³, six cycles de chimiothérapie associant Methotrexate et Aracytine peuvent être nécessaires.

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

Les lymphomes de Burkitt

Ils représentent environ 15 % des lymphomes non hodgkiniens et surviennent le plus souvent chez des patients peu immunodéprimés (médiane de CD4 supérieure à 250 /mm³). Le diagnostic différentiel avec un lymphome B diffus à grandes cellules peut être difficile et nécessiter le recours à des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique. Cette distinction a une réelle importance thérapeutique. Ces lymphomes justifient une prise en charge immédiate en oncohématologie. L'urgence et l'intensité du traitement sont des éléments cruciaux du succès. Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non infectés par le VIH (COPADM ou CODOX-M/IVAC). Une prophylaxie méningée intrathécale et systémique est recommandée. La prévention du syndrome de lyse puis le respect de la dose-intensité initiale sont indispensables pour espérer obtenir une rémission complète.

Les lymphomes plasmablastiques

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

Les lymphomes des cavités (primary effusion lymphoma)

Ces lymphomes restent rares et correspondent à des proliférations lymphoïdes B très proches des lymphomes immunoblastiques ou plasmablastiques, avec la particularité d'une double infection par EBV et HHV-8 des cellules tumorales [36]. Ils se manifestent par un épanchement pleural, péricardique ou une ascite contenant des cellules de très grande taille au phénotype particulier, le plus souvent non-B, non-T, activées. Le traitement associe polychimiothérapie et contrôle de la réplication du VIH mais les résultats sont assez décevants.

La maladie de Kaposi

L'évolution à la baisse de l'incidence annuelle de la maladie de Kaposi (MK) en France se poursuit avec, pour l'année 2011, une incidence de 1,1 (IC95 % : 0,7-1,4) pour 1 000 Pa [33]. Entre 2003 et 2011, la MK représentait 38 % des cas de Sida inaugural [37]. Mais des cas de MK de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont régulièrement rapportés chez des patients sous ARV avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé [2, 38].

Un examen attentif de la peau et des muqueuses reste donc toujours nécessaire et représente le mode de dépistage de cette affection.

Inversement, l'introduction d'un traitement antirétroviral peut s'accompagner de la survenue d'une MK. Des travaux récents ont ainsi montré l'impact du nombre de CD4 à 6 mois après l'introduction d'un traitement antirétroviral, ainsi que celui du gain de CD4 dans les 3 premiers mois particulièrement chez les patients avec un nombre de CD4 bas à l'initiation [39, 40].

Prise en charge thérapeutique

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond de la MK avec à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des patients. L'effet antitumoral, antiangiogénique et anti-HHV8 de certains inhibiteurs de protéase observé *in vitro* n'ayant pas été confirmé en clinique, on ne peut en l'état actuel recommander le recours à un régime thérapeutique à base d'inhibiteur de protéase [41, 42]. Cette réponse au ART peut être longue à s'établir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire (*cf.* chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »), peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les 3 premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral afin de proposer un traitement spécifique si le nombre et/ou la taille des lésions augmentent ou si elles sont fonctionnellement ou esthétiquement gênantes, et tout particulièrement en cas d'atteintes viscérales.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un oncodermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine ou bléomycine) ou acide rétinoïque gel topique ou radiothérapie. Une chimiothérapie systémique de 2 à 3 mois par doxorubicine ou daunorubicine liposomale peut être discutée pour limiter la progression des lésions dans le contexte de l'IRIS (*cf. infra*).

Dans le cas de MK évoluée, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier, après discussion en RCP, une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu de sa plus grande efficacité et de sa meilleure tolérance en particulier sur le plan cardiaque. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel ou docetaxel, qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % dans cette situation. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

En ce qui concerne les thérapies ciblées, notamment celles ayant une action sur l'angiogénèse, le Bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF-A, a été évalué à la dose de 15 mg/kg dans le cadre d'un essai de phase II portant sur 17 patients dont 13 avaient une MK étendue [43]. Sur les 16 patients analysables, le taux de réponse (réponse complète + partielle) était de 31 % (IC95 % CI : 11 % à 58,7 %). Un essai de phase II de l'ANRS (ANRS 154-LENAKAP) évaluant l'efficacité du lenalidomide chez des patients dont la MK progresse sous antirétroviraux et antracyclines est en cours.

Le cancer du col utérin

L'incidence du cancer du col reste élevée chez les femmes infectées par le VIH. En France, l'incidence du cancer du col est passée de 33,7 pour 100 000 femmes-années (IC95 % : 14,6- 52,7) en 1996 à 21,5 pour 100 000 femmes-années (IC95 % : 6,6- 36,5) en 2011 alors que parallèlement l'âge médian des femmes suivies dans la base hospitalière française a augmenté [33]. Aux USA, le taux d'incidence standardisé du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH est de 2,9 (IC95 % : 1,9-4,2), significativement supérieur par rapport aux femmes non infectées par le VIH. L'incidence est cependant similaire chez

les femmes infectées par le VIH régulièrement dépistées par frottis et traitées en cas de lésions précancéreuses et chez les femmes non infectées par le VIH, ce qui est en faveur d'un impact positif du dépistage sur la survenue du cancer du col : 21,4 pour 100 000 femmes-année (IC95 % : 4,4- 62,4) *versus* 0 (IC95 % : 0-88,4), respectivement ($p=0,56$) [44]. En revanche, l'effet du traitement antiviral sur l'incidence de ce cancer reste discuté [45]. En effet, la stabilité du taux de cancers du col aux USA entre les années 1992 et 2003 suggère un faible effet du traitement antiviral, alors qu'à l'opposé, les données françaises montrent un risque de cancer deux fois plus faible chez les femmes sous traitement depuis plus de 6 mois [6]. Ce cancer, qui survient chez des femmes jeunes (39 ans dans l'étude FHDH) est souvent diagnostiqué à un stade avancé. La réponse au traitement serait plus favorable chez les femmes peu immunodéprimées.

Dépistage du cancer du col

Le frottis cervical étant un bon outil de dépistage chez les femmes infectées par le VIH, il n'y a pas lieu d'y associer une colposcopie systématique sauf en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 <200/mm³).

En France, la recherche des HPV à potentiel oncogène n'est recommandée qu'en cas d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US) au frottis et ceci même chez les femmes immunodéprimées. Ce test pourrait être moins spécifique dans ce contexte d'infection plus fréquente à HPV.

Recommandations pour le dépistage du cancer du col

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

- un dépistage par frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité puis de façon annuelle en l'absence de lésion cervicale et si le nombre de CD4 est > 200/mm³;
- un frottis bisannuel avec colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 <200/mm³);
- un frottis «ASC-US» doit conduire à la recherche d'HPV et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie;
- tout frottis anormal (LSIL ou HSIL) nécessite un contrôle par colposcopie.

Des données récentes plaident en faveur de nouvelles modalités de dépistage du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH. Une étude montre en effet que le risque de lésions précancéreuses à 5 ans est similaire chez les femmes à frottis normal et non infectées par les HPV oncogènes, qu'elles soient ou non infectées par le VIH [46]. La périodicité des frottis chez les femmes infectées par le VIH sans antécédent de lésion du col pourrait par ailleurs être espacée après 3 frottis normaux, car leur risque de développer une lésion précancéreuse ou un cancer serait minime [47]. Ces données restent cependant à confirmer.

Conduite diagnostique en cas de frottis anormal

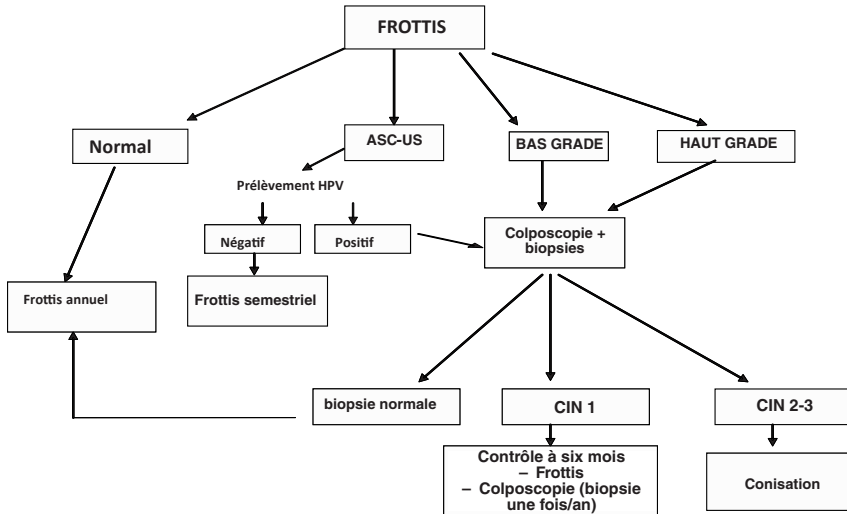
Une colposcopie doit être systématiquement réalisée en cas de lésion de bas grade (LSIL), ou de lésion de haut grade (HSIL) sur le frottis (*cf.* figure). Lorsque le frottis montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US), une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical est recommandée. Si la recherche est négative, la colposcopie peut être évitée et on proposera un nouveau frottis 6 mois après. Si elle est positive, on réalisera une colposcopie car le risque de développement d'une lésion est alors deux fois plus élevé.

La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le tractus génital à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

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

- lésions histologiques malpighiennes de bas grade (CIN 1) : surveillance à type de frottis et coloscopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la coloscopie qui impose une biopsie immédiate) ;
- lésions histologiques malpighiennes de haut grade (CIN 2 et 3) : les lésions CIN 2 et 3 doivent être traitées. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri) sont possibles mais la vaporisation-laser est contre-indiquée.

Dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives



Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (> 50 %). Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois (frottis cervical plus coloscopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 mois. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récurrence après conisation. Après hystérectomie, la surveillance comporte des frottis vaginaux réguliers du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

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

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

Vaccination anti-HPV

La place de la vaccination anti-HPV dans la prévention du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH n'est pas clairement définie car les données d'efficacité restent à ce jour insuffisantes (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »). Chez les adolescentes infectées par le VIH, cette vaccination peut être proposée

dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans).

Le cancer de l'anus

Le cancer de l'anus est un carcinome épidermoïde dans la grande majorité des cas. Plus de 80 % des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque, les seuls génotypes 16 et 18 sont retrouvés dans respectivement 87 % et 6 % des cancers anaux HPV positifs. Tous les patients infectés par le VIH, y compris les femmes, ont un risque augmenté de cancer épidermoïde du canal anal, évalué à 29 fois celui de la population générale [48]. Le sous-groupe le plus à risque est le groupe de patients homosexuels masculins (HSH) avec une incidence de 75 à 137/100 000 personnes-années, soit 30 à 100 fois celle de la population générale. Chez les femmes chez qui un diagnostic de sida a été porté, le risque de cancer anal invasif dans les 60 mois qui suivent la survenue de l'événement classant est près de trois fois plus élevé que celui de cancer du col de l'utérus (14,5 % et 5,6 %, respectivement) [49].

En France, parmi les cancers non classant sida, le cancer anal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes (9 % des cancers non classant) et le septième chez les femmes (4 % des cancers non classant) [2]. La mise à disposition des trithérapies en 1996 n'a eu aucun impact sur la prévalence du cancer anal qui augmente avec l'allongement de l'espérance de vie des patients comme le montre l'étude sur la cohorte hospitalière française [50]. Ainsi cette augmentation du risque de cancer de l'anus après l'introduction des HAART (OR = 2,5; 95 % IC : 1,28- 4,98) reste stable dans le temps avec un surrisque de 109,8 (95 % IC : 84,6-140,3), 49,2 (95 % IC : 33,2-70,3) et 13,1 (95 % IC : 6,8-22,8) respectivement chez les HSH, les hétérosexuels masculins et les femmes, pour la dernière période étudiée (2005-2008), indépendamment du taux de CD4.

Les lésions anales intra-épithéliales précancéreuses

En cas d'infection anale par des HPV à haut risque, des lésions anales intra-épithéliales (AIN) de bas grade et de haut grade peuvent se développer.

L'incidence de ces lésions AIN (tous grades confondus), évaluée par frottis anal et confirmée par des biopsies dirigées sous anoscopie de haute résolution (AHR), est évaluée entre 41 et 97 % chez les HSH infectés par le VIH, 34 % chez les hommes hétérosexuels infectés par le VIH, contre 14 à 28 % chez les HSH non infectés par le VIH.

L'histoire naturelle de ces lésions n'est pas parfaitement connue mais les taux de progression d'une lésion de bas grade (AIN1) vers une lésion de haut grade (AIN2/3) seraient dépendants de l'âge, du nadir des CD4, du stade Sida, de la durée de la thérapie antirétrovirale et de la présence d'un génotype à haut risque (HPV-16 et/ou 18) [51]. Dans une cohorte prospective multicentrique allemande de 446 homosexuels masculins infectés par le VIH suivis pendant 5 ans, 156 patients ont eu un AIN de haut grade au cours du suivi. Onze cancers de l'anus ont été diagnostiqués, 6 à l'entrée dans l'étude et 5 chez des patients ayant refusé le traitement de leur lésion d'AIN de haut grade et apparus dans un délai moyen de 8,6 mois [52]. Un taux théorique de progression des AIN de haut grade vers le cancer chez les homosexuels masculins séropositifs a été calculé dans une méta-analyse récente : il est de 1/633 par an et de 1/377 depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales [53].

Pour les lésions de haut grade, la prévalence après un suivi de 3 à 4 ans est voisine de 50 % chez les PVIH- HSH [51, 54] et les taux annuels d'incidence estimés dans le cadre d'une méta-analyse sont de 8,5 à 15,4 % [53]. Chez les femmes infectées par le VIH, la prévalence de lésion anale est d'environ 40 % dont 6 à 18 % de lésions de haut grade [55].

Dépistage du cancer de l'anus

Les recommandations de dépistage ne font actuellement l'objet d'aucun consensus international. En 2012, une campagne d'information sur la nécessité d'un dépistage du cancer anal chez les PVIH a été réalisée par l'INCa en direction des médecins (gastro-entérologues et proctologues) et des PVIH (HSH, tout patient avec antécédent de condylomes anogénitaux et les femmes avec dysplasie ou cancer du col de l'utérus) (www.e-cancer.fr).

Des stratégies de dépistage des lésions anales intra-épithéliales précancéreuses associant une étude cytologique d'un frottis anal annuel suivie d'AHR en cas d'anomalie (HSIL, LSIL et ASCUS) ont été proposées [54]. Cependant, le manque de sensibilité de la cytologie anale pour détecter des AIN (69 à 93 % chez les HSH infectés par le VIH) et surtout de spécificité (32 à 64 %) impose un fort recours à l'AHR et cette technique reste à ce jour insuffisamment développée en France. Dans les villes où une telle stratégie de dépistage a été adoptée, l'incidence des AIN de haut grade a augmenté sans, pour l'instant, modifier le nombre de cancer épidermoïde du canal anal [56].

Dans l'analyse préliminaire de l'étude ICube réalisée au sein de la cohorte VIHGY-ANRS-CO17, 8,7 % des femmes avaient une lésion de haut grade et une (0,6 %) un cancer. Sur les 312 femmes ayant eu lors de la même visite, un prélèvement anal et vaginal, le taux de portage d'HPV haut risque était de 48 % au niveau du canal anal et de 26 % au niveau du col. Dans cette étude, le dépistage concernait toutes les femmes incluses dans la cohorte indépendamment d'antécédents de condylomes ou de pathologie cervicale et associait frottis anal et AHR.

Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anus

Compte tenu de ces données épidémiologiques récentes concernant notamment la prévalence et l'incidence des lésions de haut grade aussi bien chez les hommes que les femmes, le groupe d'experts recommande :

- de renforcer le dépistage du cancer anal chez les HSH, chez toute personne ayant des antécédents de condylomes et les femmes ayant présenté une dysplasie ou un cancer du col utérin (AII). Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique associant un examen de la marge anale, un toucher rectal et une anoscopie à l'œil nu qui permettra de faire le diagnostic de cancer de l'anus ou de lésion(s) précancéreuse(s) macroscopique(s). En cas d'anomalie sur le bilan initial, la périodicité du dépistage doit être effectuée sur un rythme au minimum annuel. En l'absence d'anomalie, il appartiendra au gastro-entérologue/proctologue de définir la périodicité du suivi de chaque patient. Le médecin référent VIH devra veiller à la réalisation de ce dépistage ;
- l'extension de cette recommandation à l'ensemble des PVVIH justifierait au préalable une adaptation des moyens selon les files actives suivies ;
- concernant le dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade par cytologie anale et AHR, les données sont à l'heure actuelle insuffisantes pour recommander un algorithme décisionnel. L'accès à l'AHR reste encore difficile en France, car il nécessite un équipement en colposcope et un apprentissage rigoureux. Cependant, compte tenu des données d'incidence et de prévalence des lésions de haut grade chez les PVVIH, le groupe d'experts recommande le développement de ces techniques avec un rapprochement vers les services de gynécologie-obstétrique équipés en colposcope et la mise en place de formation à l'AHR avec parallèlement une évaluation de ces nouvelles stratégies. L'implication des COREVIH dans l'organisation de ces programmes est également recommandée ;
- une collaboration étroite entre médecin référent pour le suivi de l'infection par le VIH et le gastro-entérologue/proctologue est recommandée. Dans la mesure du possible, chaque centre de prise en charge devra définir un proctologue référent ;
- afin d'optimiser la compliance à ce programme de dépistage, prérequis indispensable, un accompagnement spécifique des PVVIH est également recommandé (ex. : mise à disposition de support d'information) ;
- compte tenu d'une prévalence très élevée de l'infection HPV du canal anal, la recherche des HPV à haut risque ne doit pas être réalisée en dehors du champ de la recherche.

Prise en charge thérapeutique du cancer de l'anus

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

L'objectif du traitement du cancer anal est la guérison du patient tout en préservant la fonction anale. Si dans les formes très localisées de la marge anale (T1 N0 M0), une chirurgie d'exérèse de la tumeur peut être proposée, dans la majorité des cas, le traitement repose sur la radiothérapie seule ou l'association radiochimiothérapie défini en fonction du stade de la tumeur (50 à 60 Gray avec l'association 5 FU-Mitomycine et une durée de traitement de 6 à 8 semaines). En cas d'échec, une amputation abdominopérinéale est nécessaire. Le pronostic du cancer de l'anus est globalement bon avec des survies à 5 ans de 70 à 80 % et l'infection VIH ne semble plus être un facteur pronostic péjoratif [57]. Cependant un sur-risque de toxicité secondaire à la radiochimiothérapie et un moins bon contrôle local ont été rapportés chez ces patients, mais sans diminution de la survie globale.

Le cancer du poumon

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est en termes d'incidence dans la population générale au second rang des cancers chez l'homme et au troisième rang chez la femme. En termes de mortalité, il est au premier rang tous sexes confondus. Le tabac est responsable de plus de 80 % des cas [58].

Chez les PVVIH, le CBP est le plus fréquent des cancers non classant Sida avec un risque environ 2,5 fois plus élevé par rapport à la population générale [2, 59]. Si la consommation tabagique est plus fréquente et plus élevée chez les PVVIH, la consommation de cannabis est également fréquemment retrouvée, alors que cela semble être un facteur de risque indépendant de cancer du poumon chez l'adulte jeune [8]. Plusieurs études ont confirmé le rôle de l'immunodépression avec un risque corrélé à la baisse des lymphocytes CD4 [6, 60] mais le VIH est également un facteur de risque indépendant (RR= 1,2; IC95 % 1,1-1,4) [61].

Parmi les cancers rapportés chez les PVVIH, le CBP est à ce jour le cancer au plus mauvais pronostic [3] avec une médiane de survie de 43 mois pour les stades très localisés (stade I-II) et de 3 mois pour les stades localement avancés ou métastatiques [62], le décès étant le plus souvent dû au CBP [63, 64]. Ce mauvais pronostic est lié au diagnostic très tardif, fait dans 70 à 80 % des cas à un stade localement avancé ou métastatique [61, 62]. Si cet accès tardif au diagnostic est comparable à ce que l'on observe en population générale, il est important de souligner que les PVVIH bénéficient d'un suivi médical régulier. Aussi cette forte prévalence de stades avancés peut être due soit à un retard au diagnostic, soit à une maladie particulièrement agressive sur ce terrain. Par rapport à la population générale, les PVVIH présentant un CBP sont plus jeunes (50 ans en moyenne contre 65 ans), fumeurs dans plus de 95 % des cas (contre 80 %) mais la distribution des formes anatomopathologiques est identique, les cancers bronchiques non à petites cellules étant les plus fréquents (adénocarcinome puis carcinome épidermoïde, puis carcinome à grandes cellules) suivi par les carcinomes à petites cellules [61].

Dépistage du cancer bronchopulmonaire (CBP)

L'étude NLST (National Lung Screening Trial) réalisée sur plus de 53 000 sujets (non infectés par le VIH) a montré pour la première fois l'intérêt d'un dépistage par tomodensitométrie (TDM) thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, avec une réduction de la mortalité spécifique par CBP de 20 % (IC 95 %, 6,8-26,7) [65]. Si les techniques invasives réalisées dans cette étude pour prouver le caractère malin ou bénin d'un nodule n'ont pas provoqué de morbidité importante, il faut souligner que le pourcentage de sujets avec un nodule de signification indéterminée était élevé (24,2 %) et qu'en définitive, 96,4 % de ces nodules étaient bénins.

L'application de cette procédure à large échelle en population générale ne peut être proposée qu'à une population similaire à celle évaluée, à savoir des sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs ou fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans avec une consommation tabagique à plus de 30 paquets-années et selon une même méthodologie de dépistage (3 TDM low dose à 1 an d'intervalle dans des centres de radiologie spécialisés). De plus, comme tout programme de dépistage, il peut conduire à un surdiagnostic de maladies indolentes (CBP dépistés qui n'auraient jamais occasionnés de symptômes ou la mort des sujets) et au risque, certes faible mais réel, de CBP induits par les radiations [66, 67].

En France, aucune recommandation officielle de dépistage du CBP par TDM n'a découlé à ce jour des résultats de l'étude NLST. L'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et la Société de Pneumologie de Langue Française ont proposé une réflexion pour limiter le risque d'un dépistage sauvage et faire bénéficier aux sujets fumeurs d'un dépistage individuel « opportuniste » [68].

Cette attitude ne peut cependant être transposée aux PVVIH : (i) la tranche d'âge 55-74 ans peut ne pas être la population cible pour un dépistage optimal [69]; (ii) la prévalence de faux positifs au TDM (nodules significatifs de nature non cancéreuse) pourrait être plus élevée dans cette population et la morbidité liée aux procédures invasives potentiellement plus importante, en relation notamment avec une prévalence plus élevée d'emphysème, de BPCO et de fibrose [70].

La faisabilité du dépistage du CBP par TDM chez les PVVIH est par ailleurs en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST (<http://www.clinicaltrials.gov/NCT01207986>).

– En l'absence de recommandations en population générale et en attendant les résultats des études en cours, le groupe d'experts recommande de renforcer le diagnostic précoce du cancer du poumon chez les PVVIH 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 CBP. Toute symptomatologie extra-pulmonaire liée notamment à une métastase ou un syndrome paranéoplasique doit également faire évoquer le diagnostic de CBP. »

« Le pronostic de la maladie est corrélé à la rapidité de la prise en charge thérapeutique et pour les cancers non à petites cellules à l'opérabilité ou non de la tumeur. Une imagerie suspecte doit faire demander sans retard une consultation spécialisée. »

– Le groupe rappelle qu'« un engagement moral fort pour un sevrage tabagique en cas de tabagisme actif » figure dans la réflexion proposée par l'IFCT pour le dépistage d'un CBP en population générale.

La lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH doit être renforcée et un rapprochement vers les centres d'addiction ou antitabac est fortement encouragé.

– Le groupe rappelle que la radiographie thoracique simple n'est pas un examen de dépistage du CBP mais la réalisation d'un TDM et le recours au spécialiste doivent être réalisés devant toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement (recommandation HAS/INCa).

Prise en charge thérapeutique du CBP

En l'absence de recommandations spécifiques sur la prise en charge thérapeutique des PVVIH atteints de CBP, le groupe d'experts propose d'appliquer les recommandations de l'INCa www.e-cancer.fr. La participation aux essais thérapeutiques doit être vivement encouragée. Un seul essai thérapeutique dédié aux PVVIH, actuellement en cours de recrutement (essai français IFCT 1001-CHIVA) évalue l'efficacité et la toxicité de l'association carboplatine pemetrexed chez des PVVIH atteints de CBP localement avancés ou métastatiques.

Dépistage des cancers cutanés

Une étude récente est venue confirmer les données publiées dans le cadre de l'enquête nationale ONCOVIH concernant l'augmentation du risque de cancers cutanés non-mélanome chez les PVVIH avec un OR de 2,6 (IC 95 % = 2,1 à 3,2) pour les carcinomes spinocellulaires et de 2,1 (IC 95 % = 1,8 à 2,3) pour les carcinomes basocellulaires. Dans cette étude, le risque de carcinome spinocellulaire était également corrélé au dernier taux de CD4, association non retrouvée pour le carcinome basocellulaire [71]. Ces données soulignent l'intérêt d'un examen dermatologique annuel, comme le recommande l'HAS chez les transplantés rénaux [39] et d'un rappel vis-à-vis des méfaits d'une exposition solaire non protégée. Les sujets à risque de mélanome cutané devront par ailleurs bénéficier d'un dépistage ciblé et être adressés systématiquement à un dermatologue pour un suivi régulier (tous les 6 mois) [72].

Dépistage des autres cancers

En l'état actuel des connaissances, aucune recommandation ne peut être émise pour les autres types de cancer. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence des cancers ORL et de la cavité buccale liés à l'HPV rapportée en population générale souligne la nécessité d'un examen clinique attentif régulier chez les PVVIH [73].

Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale notamment pour le cancer du sein (50 à 74 ans mais 40 ans en cas d'ATCD familial), examen clinique, mammographie), de la prostate (50 ans, toucher rectal) et du colon (50 ans, hémocult).

Le groupe rappelle que le dépistage organisé du cancer du colon et du cancer du sein n'est en place que dans certains départements et qu'il appartient aux cliniciens référents VIH de s'assurer que ce dépistage est bien réalisé.

Calendrier de prise en charge carcinologique chez une PVIH

Au diagnostic du cancer

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

Suivi spécifique durant le traitement carcinologique

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

Suivi spécifique post-traitement carcinologique

- Réévaluation du TRT ARV.
- Arrêt des prophylaxies si CD4 > 200/mm³ ou 15 % depuis au moins 6 mois.
- Patient avec Ag HBS⁺ : poursuite d'un traitement actif sur le VHB et du suivi habituel de cette co-infection.
- Patient avec Ac HBC isolé traité par rituximab et ténofovir contre-indiqué : suivi mensuel des transaminases +/- de l'ADN VHB pendant 12 mois.

Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVIH

	Profil patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose	Tous les 3 à 6 mois
	VHB non contrôlé et > 50 ans VHB non contrôlé et sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (+/- cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSH rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation	Bilan initial systématique; périodicité du suivi individualisée
Frottis cervical	Si CD4 > 200/mm ³ Si absence d'ATCD 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	À la demande
	Si ATCD de conisation	Une fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si frottis cervical ASC-US	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque (www.e-cancer.fr)	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 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

* Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses.

Points forts

- Les données épidémiologiques confirment l'augmentation du risque de cancer non classant Sida chez les PVVIH, dont la maladie de Hodgkin, les cancers du poumon, du canal anal, du foie, et les cancers cutanés. Le rôle clairement identifié des virus oncogènes (HPV, VHB et VHC), du tabac (et du cannabis) et de l'inflammation chronique sous-tendue par l'activation immunitaire persistante, permet d'établir le canevas des actions à mettre en place dans le champ de la prévention.
- Compte tenu des spécificités inhérentes au statut de séropositivité au VIH (immunodépression, comorbidités, interactions médicamenteuses, prophylaxie des infections opportunistes...), le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH ne peut être finalisé qu'après concertation entre l'équipe impliquée dans la prise en charge de l'infection par le VIH (médecin, virologue, pharmacologue) et l'oncologue lors d'une RCP.
- La RCP nationale cancer VIH en cours de mise en place et soutenue par l'INCa facilitera l'articulation entre les réseaux régionaux de cancérologie et les COREVIH à l'échelon de chacune des régions et permettra d'établir un répertoire épidémiologique des cancers chez les PVVIH.
- Des interactions médicamenteuses peuvent exister entre les anticancéreux (chimiothérapie, corticothérapie), les traitements de confort (antalgique, antiémétique...) et les antirétroviraux et sont d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.
- Certaines molécules antirétrovirales de la classe des INNTI et des IP peuvent réduire l'efficacité du traitement anticancéreux ou exposer à une augmentation de sa toxicité par potentialisation des effets secondaires.
- Les patients avec un taux de $CD4 < 200/mm^3$ à l'initiation du traitement anti-rétroviral sont à plus haut risque de maladie de Kaposi pendant les 6 premiers mois qui suivent l'introduction du traitement. De plus, des cas de maladie de Kaposi de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont régulièrement rapportés chez des patients sous cART avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé.
- La forte prévalence et la gravité du cancer bronchopulmonaire renforcent la nécessité de promouvoir globalement le sevrage du tabac et du cannabis et de savoir établir le diagnostic le plus tôt possible.
- Les données disponibles en 2013 ne permettent pas de recommander un dépistage du cancer bronchopulmonaire chez les PVVIH, même fumeurs, par réalisation périodique d'imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie).
- La prévalence des infections à papillomavirus oncogènes est particulièrement élevée et ces infections sont souvent multiples au niveau génital, anal mais aussi ORL.
- Les modalités du dépistage du cancer de l'anus ne font actuellement l'objet d'aucun consensus au niveau international. Si les données de prévalence des lésions de haut grade et de portage d'HPV oncogènes au niveau du canal anal restent plus élevées chez les HSH, les données récentes observées chez des femmes sans antécédent de condylomes ou de pathologies cervicales devraient conduire à une révision des pratiques de dépistage.
- La forte prévalence des cancers cutanés chez les PVVIH nécessite une surveillance dermatologique attentive.
- La guérison d'une hépatite C ne dispense pas d'un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose. Ce dépistage concerne également le patient co-infecté VHB quel que soit le score de fibrose.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer (AII);
- d'appliquer aux PVVIH atteintes d'un cancer, les objectifs et les modalités de prise en charge du cancer qui sont proposées aux personnes non infectées par le VIH (AIII);
- de définir le programme personnalisé de soins carcinologique en réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant médecin référent VIH, virologue, pharmacologue, et oncologues et d'intégrer les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités (AIII);
- d'identifier l'organisation d'une RCP spécifique cancer/Sida comme mission d'intérêt général qui doit conduire à une valorisation MIG des structures organisant la RCP;
- d'initier sans délai un traitement antirétroviral lorsque le cancer est révélateur de l'infection par le VIH et de le maintenir durant le traitement carcinologique, y compris en cas de radiothérapie (AII). Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure, indépendamment du mode combinatoire, compte tenu de la demi-vie intracellulaire des molécules actuelles (BIII);
- de réaliser une analyse détaillée (documentation pharmacologique) des thérapeutiques administrées avant l'administration du traitement carcinologique. Le choix du traitement antiémétique et le cas échéant celui de la douleur devront être anticipés en RCP (AIII);
- de réaliser un monitoring pharmacologique lorsque l'optimisation du traitement antirétroviral est incomplète, ou en cas de risque d'interactions (AIII);
- d'initier systématiquement une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose, indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique. Elle sera poursuivie après la fin du traitement carcinologique jusqu'à récupération d'un taux de CD4 > 200/mm³ (15 %) depuis au moins 6 mois (BIII). Cette prophylaxie doit être faite préférentiellement par du triméthoprime-sulfaméthoxazole;
- d'utiliser les facteurs de croissance hématopoïétique chez les PVVIH dans leurs indications usuelles;
- de rapprocher la périodicité du suivi de l'infection par le VIH durant le traitement carcinologique avec en particulier un contrôle mensuel de la charge virale plasmatique;
- de maintenir un traitement anti-VHB chez les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé). Les patients co-infectés VIH/VHB avec un Ac HBc isolé traités par rituximab et ne pouvant pas maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis du VHB doivent avoir une surveillance mensuelle des transaminases voire de l'ADN VHB (AIII);
- d'appliquer chez les PVVIH les recommandations pour le dépistage des cancers établies en population générale (sein, colon, prostate, mélanome) (AIII);
- de renforcer le diagnostic précoce du cancer du poumon chez les PVVIH en appliquant strictement 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 CBP. Toute symptomatologie extra-pulmonaire liée notamment à une métastase ou un syndrome paranéoplasique doit également faire évoquer le diagnostic de CBP.»

«Le pronostic de la maladie est corrélé à la rapidité de la prise en charge thérapeutique et pour les cancers non à petites cellules à l'opérabilité ou non de la tumeur. Une imagerie suspecte doit faire demander sans retard une consultation spécialisée» (AIII).

De fait, il n'est pas recommandé d'imagerie pulmonaire chez le PVVIH asymptomatique.

- de renforcer la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH et d'encourager un rapprochement vers les centres d'addiction ou antitabac ;
- de renforcer le dépistage du cancer anal chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez toute personne ayant des antécédents de condylomes et les femmes ayant présenté une dysplasie ou un cancer du col utérin (AII). Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique et la périodicité du suivi sera définie par le proctologue. L'extension systématique de cette recommandation à l'ensemble des PVVIH justifie au préalable une adaptation des moyens selon les files actives suivies ;
- de ne pas rechercher d'infection anale à HPV en dehors du champ de la recherche ;
- de rendre possible le dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade, par frottis anal et anoscopie à haute résolution en facilitant l'accès à ces techniques. Les données sont à l'heure actuelle insuffisante pour recommander un algorithme décisionnel ;
- de réaliser un dépistage du cancer du col par frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité puis une fois par an s'il est normal et si le taux de CD4 est $> 200/\text{mm}^3$ (AII) ;
- de renforcer ce dépistage par un frottis cervical biannuel avec colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 $< 200/\text{mm}^3$) (AII) ;
- de rechercher une infection génitale à HPV en cas de frottis cervical ASC-US, et en cas de positivité, de réaliser une colposcopie (AII) ;
- de réaliser une colposcopie devant tout frottis anormal (LSIL ou HSIL) (AII) ;
- de proposer une vaccination anti-HPV aux adolescentes infectées par le VIH dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans) (BII) ;
- de dépister une fois par an les cancers cutanéomuqueux par un examen complet de la peau et des muqueuses (AII) ;
- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires
 - . tous les 3 à 6 mois chez les patients cirrhotiques, quel qu'en soit l'origine, associée à un dosage de l'alpha fœtoprotéine (AIII),
 - . tous les 6 mois, associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AIII) :
 - chez les patients porteurs d'une hépatite B active sans cirrhose avec une multiplication virale significative et âgés de plus de 50 ans,
 - chez les patients porteurs d'une hépatite B active avec multiplication virale significative originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne, quel que soit l'âge,
 - chez les patients avec un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire.

RÉFÉRENCES

1. GRULICH AE, VAN LEEUWEN MT, O 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.
2. LANOY E, SPANO JP, 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.
3. ROUSSILLON C, HENARD S, HARDEL L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 : Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *BEH* 2012 ; 46-47 : 541-6.
4. 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.
5. BRUYAND M, THIÉBAUT 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.
6. 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.
7. 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.
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. POWLES T, ROBINSON D, STEBBING J et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 884-90.
10. 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.
11. 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.
12. CHIAO EY, DEZUBE BJ, KROWN SE et al. Time for oncologists to opt in for routine Opt-out HIV testing. *JAMA* 2010 ; 304 : 334-9.
13. Institut national du cancer (INCa) : Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé. Mesure 40 du plan cancer. www.e-cancer.fr et www.ligue-cancer.net
14. HAS– Evaluation et amélioration des pratiques. Développement professionnel continu. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) – Fiche technique méthode. Document de travail - 31 janvier 2013, www.has.fr
15. Plan Cancer 2003-2007 et 2009-2013 : www.plan-cancer.gouv.fr
16. FUSIER I, HUSSON MC. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives en cancérologie *In* Dossier du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM), Éd. CNHIM, Paris, 2008, Tome XXIX, 5-6 : Anticancéreux : utilisation pratique 6^e édition. p 118- 28.
17. EVENS AM, JOVANOVIC BD, SU YC et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases : meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1170-80.
18. VILLADOLID J, LAPLANT K, MARKHAM MJ, NELSON DR, GEORGE TJ JR. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *The Oncologist* 2010 ; 15 : 1113-21.
19. KOJIMA H, TSUJIMURA T, SUGAWARA N et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in HBSAG-negative patients after chemotherapy with rituximab HBV-DNA monitoring and entecavir prophylaxis. *J Hepatol* 2012 ; 56 : S206.
20. HAS– Facteur de croissance hématopoïétique : fiche Neupogen ®-filgrastim ; www.has-sante.fr
21. MADELAINE I. Myélotoxicité *In* Dossier du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM), Éd. CNHIM, Paris, 2008, Tome XXIX, 5-6 : Anticancéreux : utilisation pratique 6^e édition. p. 139.
22. SEE AP, ZENG J, TRAN PT, LIM M. Acute toxicity of second generation HIV protease-inhibitors in combination with radiotherapy : a retrospective case series. *Radiation Oncology* 2011 ; 6 : 25.
23. GUPTA AK, CERNIGLIA GJ, MICK R, MCKENNA WG, MUSCHEL RJ. HIV protease inhibitors block Akt signaling and radiosensitize tumor cells both in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 8256- 65.
24. CUNEO KC, TU T, GENG L, FU A, HALLAHAN DE, WILLEY CD. HIV protease inhibitors enhance the efficacy of irradiation. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 4886-93.
25. PLASTARAS JP, VAPINWALA N, AHMED MS et al. Validation and toxicity of PI3K/Akt pathway inhibition by HIV protease inhibitors in humans. *Cancer Biol* 2008 ; 7 : 638-35.

26. COLLET-GAUDILLAT C, ROUSSIN-BRETAGNE S, DESFORGES-BULLETT V, PETIT-AUBERT G, DOLL J, BERESSI J. Iatrogenic Cushing's syndrome, diabète mellitus and secondary adrenal failure in a human immunodeficiency virus patient treated with ritonavir boosted atazanavir and fluticasone. *Ann Endocrinol* 2009 ; 70 : 252-5.
27. RAMANATHAN R, PAU AK, BUSSE KH, ZEMSKOVA M, NIEMAN L, KWAN R et al. Iatrogenic cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1- infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47 : e97-9.
28. TOUZOT M, BELLER CL, TOUZOT F, LOUET AL, PIKETTY C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS* 2006 ; 20 : 1210- 12.
29. LANZAFAME M, TREVENZOLI M, FAGGIAN F et al. Interaction between levothyroxine and indinavir in a patient with HIV infection. *Infection* 2002 ; 30 : 54-5.
30. DUNLEAVY K, WILSON WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood* 2012 ; 119 : 3245- 55.
31. GERARD L, MEIGNIN V, GALICIER L et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS* 2009 ; 23 : 2301- 08.
32. HAS- Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation, Novembre 2007 ; www.has-sante.fr
33. BASE DE DONNÉES HOSPITALIÈRE FRANÇAISE ANRS C04 – Retour d'informations clinico-épidémiologiques (RICE) – février 2013 ; www.ccde.fr/main.php
34. MONTOTO S, SHAW K, OKOSUN J. HIV status does not influence outcome in patients with classical hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastin, and dacarbazine in the highly active antirétroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4111- 16.
35. MOUNIER N, SPINA M, SPANO JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Current HIV Research* 2010 ; 8 : 141-6.
36. CARBONE A, CESARMAN E, SPINA M et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009 ; 113 : 1213- 24.
37. LOT F, PILLONEL J, PINGET R et al. Les pathologies inaugurales de Sida France, 2003-2010. *BEH* 2011 ; 43/44.
38. KROWN SE, LEE JY, DITTMER DP. More on HIV – associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 535-36.
39. LODI S, GUIGUET M, COSTAGLIOLA D, FISHER M, DE LUCA A, PORTER K ; CASCADE COLLABORATION. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-I nfected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 784- 92.
40. LACOMBE JM, BOUE F, GRABAR S et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2013 ; 27 : 635- 43.
41. GANTT S, CARLSSON J, IKOMA M et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 2696-703.
42. BOWER M, WEIR J, FRANCIS N et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009 ; 23 : 1701– 06.
43. ULDRICK TS, WYVILL KM, KUMAR P et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1476-83.
44. MASSAD LS, SEABERG EC, WATTS DH et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. *Cancer* 2009 ; 115 : 524-30.
45. BRATCHER, LF, SAHASRABUDDHE VV. The impact of antiretroviral therapy on HPV and cervical intraepithelial neoplasia : current evidence and directions for future research. *Infect Agent Cancer* 2010 ; 5 : 8.
46. KELLER, MJ, BURK RD, XIE X et al., Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012 ; 308 : 362- 9.
47. MASSAD LS, D'SOUZA G, TIAN F et al. Negative predictive value of pap testing : implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus. *Obstetrics and gynecology* 2012 ; 120 : 791-7.
48. 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. CHATURVEDI, AK, MADELEINE MM, BIGGAR RJ, ENGELS EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 1120-30.
50. PIKETTY C, SELINGER-LENEMAN H, BOUVIER AM et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antirétroviral treatment : results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4360-6.
51. DE POKOMANDY A, ROULEAU D, GHATTAS G et al. HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1174-81.

52. KREUTER A, POTTHOFF A, BROCKMEYER NH et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men : results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 2010; 162 : 1269-77.
53. MACHALEC DA, POYNTE M, JIN F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 487-500.
54. PARK IU, PALEFSKY JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep* 2010 ; 12 : 126- 33.
55. COUTLEE F, DE POKOMANDY A, FRANCO EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health* 2012 ; 9 : 547- 55.
56. KATZ KA, CLARKE CA, BERNSTEIN KT, KLAUSNER JD. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality ? *Ann Intern Med* 2009 ; 4 : 283- 4.
57. ABRAMOWITZ L, MATHIEU N, ROUDOT-THORAVAL F et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV infected and non-infected patients : a multicentric cohort study in 151 patients. *Alim Pharm Ther.* 2009; 30 : 414- 21.
58. Institut national du cancer (INCa) : La situation du cancer en France en 2011 *In* Collection rapports & synthèses, p. 22 ; www.e-cancer.fr.
59. 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.
60. REEKIE J, KOSA C, ENGSIG F et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010 ; 116 : 5306- 15.
61. SIGEL K, WISNIVESKY J, GORDON K et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012 ; 26 : 1017- 25.
62. RENGAN R, MITRA N, LIAO K, ARMSTRONG K, VACHANI A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy : a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13 : 1203- 09.
63. LAVOLE A, CHOUAÏD C, BAUDRIN L et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ; 65 : 345- 50.
64. MAKINSON A, TENON J-C, EYMARD-DUVERNAY S et al. Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer : survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study. *J Thorac Oncol* 2011; 6 : 1022-29.
65. NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM, ABERLE DR, ADAMS AM et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011. 365 : 395-409.
66. ABERLE DR, ABTIN F, BROWN K. Computed tomography screening for lung cancer : has it finally arrived ? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1002- 8.
67. WELCH HG, BLACK WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 605- 13.
68. COURAUD S et al. From randomized trials to the clinic : is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice ? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 586- 97.
69. SHIELS MS, PFEIFFER RM, ENGELS EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010 ; 153 : 452- 60.
70. CROTHERS K, HUANG L, GOULET JL et al, HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 388- 95.
71. SILVERBERG MJ, LEYDEN W, WARTON EM, QUESENBERG CP JR, ENGELS EA, ASGARI MM. HIV Infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Nat Cancer Inst* 2013 ; 105 : 350- 60.
72. HAS– Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle *In* Actualités & pratiques – N°49 Mai 2013 www.has.sante.fr
73. GRULICH AE, JIN F, CONWAY EL, STEIN AN, HOCKING J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010; 7 : 244-52.