
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Dépistage et prise
en charge des
cancers chez les
personnes vivant
avec le VIH

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Recommandations de dépistage et de prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Actualisation des recommandations de dépistage et de prise en charge des cancers chez les PVVIH
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : PVVIH candidates à un dépistage ou prises en charge pour un cancer. Professionnels concernés par le thème : infectiologues, oncologues et radiothérapeutes, hématologues, gynécologues, hépato-gastro-entérologues et proctologues, pneumologues, dermatologues, urologues, internistes, généralistes Associations de patients
Demandeur	Ministère de la Santé et de la Prévention
Promoteur(s)	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel, Infectiologue, CHU de Toulouse
Auteurs	Groupe de travail sous la direction du Pr Alain Makinson : Dr David Boutboul, Dr Sylvie Bregigeon, Dr Sylvain Choquet, Dr Julie Delyon, Dr Isabelle Etienney, Dr Rodolphe Garraffo, Pr Sophie Grabar, Dr Matthieu Gregoire, Dr Isabelle Heard, Pr Laurent Quero, Pr Olivier Lambotte, Dr Armelle Lavolé, Pr Laurent Mandelbrot, Mme Hélène Meunier, Dr Romain Palich, Pr Caroline Solas, Dr Marc-Antoine Valantin, Marianne Veyri
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la DGS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées par la direction des affaires juridiques du Ministère de la Santé et de la Prévention. Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
Validation	Version du 25 janvier 2024
Actualisation	Version du 03 octobre 2024

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.cns.sante.fr et www.anrs.fr

Conseil national du sida et des hépatites virales
39-43 quai André Citroën
75902 Paris cedex 15

ANRS Maladies infectieuses émergentes
PariSanté Campus - 2, rue d'Oradour-sur-Glane
75015 Paris

Sommaire

1. Quelle épidémiologie des cancers chez les PVVIH en France ?	8
1.1. Épidémiologie des cancers viro-induits et non viro-induits chez les PVVIH	8
1.2. Évaluation des risques de cancers par rapport à la population générale	8
1.3. Une épidémiologie qui change avec le vieillissement et le traitement précoce du VIH	11
1.4. Facteurs de risque de cancers chez les PVVIH	13
1.5. Cancers en cause dans la mortalité des PVVIH	13
2. Quelle prise en charge générale pour une PVVIH atteinte d'un cancer ?	15
2.1. Principe d'équité : le traitement oncologique se doit d'être optimal en toute circonstance	15
2.2. Le dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité	15
2.3. La réunion de concertation pluridisciplinaire	16
2.4. Les soins de support et de la douleur	16
2.5. Éléments nécessaires pour la RCP lors d'un diagnostic de cancer chez une PVVIH	17
2.6. Le maintien indispensable d'un contrôle virologique	18
2.7. Surveillance du taux de lymphocytes T CD4 et de la charge virale sous traitement antinéoplasique	19
2.8. Prophylaxies et co-infections	19
2.8.1. Prophylaxie primaire contre la pneumocystose et la toxoplasmose	19
2.8.2. Surveillance de la virémie CMV et prophylaxie primaire ou secondaire anti-CMV	20
2.8.3. Place de la prophylaxie contre le VZV et HSV	21
2.8.4. Gestion des co-infections VIH/VHB ou VHC	21
2.8.5. Les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés selon leurs indications usuelles.	22
3. Quelles spécificités des dépistages et prises en charge des affections malignes chez les PVVIH ?	28
3.1. Généralités	28
3.2. Dépistage et prise en charge des cancers viro-induits	28
3.2.1. Les lymphomes	28
3.2.1.1. Généralités	28
3.2.2. Prise en charge des lymphomes	29
3.2.2.1. Lymphomes non hodgkiniens B systémiques	29
3.2.2.2. Lymphomes cérébraux primitifs	30
3.2.2.3. Lymphomes de Burkitt	31
3.2.2.4. Lymphomes plasmablastiques	31

3.2.2.5.	Lymphomes des cavités (primary effusion lymphoma)	31
3.2.2.6.	Lymphomes de Hodgkin	32
3.2.3.	La maladie de Kaposi	32
3.2.3.1.	Généralités	32
3.2.4.	Bilan au diagnostic d'une maladie de Kaposi	33
3.2.4.1.	Examen clinique et bilan d'extension	33
3.2.4.2.	Place des marqueurs biologiques	34
3.2.5.	Prise en charge d'une PVVIH avec une maladie de Kaposi	34
3.2.5.1.	Indications thérapeutiques	34
3.2.5.2.	Chimiothérapies systémiques dans la maladie de Kaposi	36
3.2.5.3.	Thérapeutique anti-angiogénique dans la maladie de Kaposi	37
3.2.5.4.	Immunothérapies dans le traitement de la maladie de Kaposi	38
3.2.5.5.	Place de la radiothérapie dans la prise en charge de la maladie de Kaposi	39
3.2.5.6.	Traitements locaux d'appoint	39
3.2.6.	La maladie de Castleman multicentrique (MCM)	43
3.2.6.1.	Présentation clinique et biologique, outils diagnostiques	43
3.2.6.2.	Stratégies thérapeutiques de la MCM	44
3.2.6.3.	Surveillance	45
3.2.7.	Le cancer du col utérin	46
3.2.7.1.	Histoire naturelle du cancer du col	46
3.2.7.2.	Quels sont les moyens de prévention du cancer du col autres que le dépistage ?	47
3.2.7.3.	Peut-on réaliser un dépistage du cancer du col chez les FVVIH selon les modalités de la population générale ?	48
3.2.7.4.	Application du protocole HAS de dépistage du cancer du col chez les FVVIH et spécificités	49
3.2.7.5.	Place de la prophylaxie secondaire du cancer du col par le vaccin anti-HPV	53
3.2.8.	Le cancer du canal anal	53
3.2.8.1.	Généralités	53
3.2.8.2.	Histoire naturelle de l'infection HPV et des lésions anales malpighiennes intraépithéliales	55
3.2.8.3.	Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anus	56
3.2.8.4.	Prise en charge thérapeutique du cancer de l'anus	58
3.2.8.5.	Place de la vaccination HPV en prophylaxie secondaire de lésions cancéreuses ou pré-cancéreuses	59
3.2.9.	Dépistage du cancer du foie	59
3.3.	Dépistage et prise en charge des cancers non viro-induits	60
3.3.1.	Le cancer de la vessie	61

3.3.1.1.	Généralités	61
3.3.1.2.	Recommandations concernant l'instillation de BCG thérapie	61
3.3.2.	Le cancer broncho-pulmonaire	62
3.3.2.1.	Prise en charge	62
3.3.2.2.	Dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire	63
3.3.3.	Dépistage des autres cancers	65
3.3.3.1.	Cancers cutanés	65
3.3.3.2.	Cancers tête et cou	65
3.3.3.3.	Dépistage du cancer du sein	65
3.3.3.4.	Dépistage du cancer du colon	66
3.3.3.5.	Dépistage du cancer de la prostate	66
3.3.4.	Synthèse des indications de dépistage	66
4.	Quelle place pour les immunothérapies anti-cancéreuses chez les PVVIH ?	77
4.1.	Introduction	77
4.1.1.	Les ICI : rationnel	77
4.1.1.1.	Efficacité en cancérologie – indications	77
4.1.1.2.	Sécurité d'utilisation	78
4.1.2.	Les CAR-T cells	79
5.	Quelles spécificités pharmacologiques en oncologie chez les PVVIH ?	82
5.1.	Généralité	82
5.2.	Mécanismes des interactions médicamenteuses	82
5.2.1.	Les interactions pharmacodynamiques	82
5.2.2.	Les interactions pharmacocinétiques	82
5.3.	Les profils d'interaction des antirétroviraux	83
5.4.	Les profils d'interactions des thérapies anticancéreuses récentes	84
5.4.1.	Les inhibiteurs de protéines kinases	84
5.4.2.	Les anticorps monoclonaux	84
5.5.	Les autres points spécifiques	84
5.5.1.	Radiothérapie	84
5.5.2.	BCG thérapie	84
5.5.3.	La corticothérapie à fortes doses	85
5.5.4.	Les traitements de support	85
5.5.4.1.	Les traitements anti-infectieux	85
5.5.4.2.	Les traitements de la douleur et les antiémétiques	85
5.6.	La gestion en pratique et les outils disponibles	86

5.6.1. Pharmacologue et RCP	86
5.6.2. Les sites internet d'analyse des interactions médicamenteuses	86
5.6.3. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)	87
5.6.4. Situations particulières : troubles de la déglutition, mucites	88
Références bibliographiques	95
Table des figures	109
Table des tableaux	110
Abréviations et Acronymes	111

1. Quelle épidémiologie des cancers chez les PVVIH en France ?

1.1. Épidémiologie des cancers viro-induits et non viro-induits chez les PVVIH

Les cancers sont une comorbidité fréquente chez les PVVIH, d'autant plus fréquente que la population des PVVIH s'est accrue et a vieilli grâce à l'allongement de l'espérance de vie induite par les traitements antirétroviraux ^[1, 2].

Dès le début de l'épidémie, 3 cancers, connus pour être associés à des virus, la maladie de Kaposi (associée à HHV8), les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH, associés au Epstein-Barr-Virus (EBV), dans la plupart des cas) et le cancer du col de l'utérus (associé aux Papillomavirus humains HPV) ont fait partie de la liste des pathologies classant au stade SIDA, en raison de leur lien avec l'immunodépression induite par le VIH. Il a par la suite été montré que d'autres cancers étaient également plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale ^[3,9]. Parmi les plus fréquents, nombre d'entre eux sont possiblement ou majoritairement associés à des virus pro-oncogènes comme la maladie de Hodgkin (associée à EBV), le cancer du canal anal (associé aux HPV) et le cancer du foie (associé aux virus des hépatites B (VHB) ou C (VHC)), alors que d'autres ne le sont pas comme le cancer du poumon. La tendance actuelle est de distinguer cancers classant SIDA, qui sont tous viro-induits, et cancers non classant SIDA en distinguant les viro-induits des non viro-induits. Certains vont même jusqu'à considérer que la distinction cancer classant SIDA et non classant SIDA est devenue obsolète et ne devrait plus être utilisée ^[10].

1.2. Évaluation des risques de cancers par rapport à la population générale

Le risque relatif de cancer (RIS ou ratio d'incidence standardisé) par rapport à la population générale dépend du type de cancer et de la situation épidémiologique de chaque pays vis-à-vis des différents facteurs de risque, de la prévalence des différents virus oncogènes et du tabagisme. Les risques de cancer sont en général plus élevés pour les cancers viro-induits (tableau 1). Parmi les cancers non classant non liés aux virus, les cancers du sein et le cancer de la prostate, deux cancers hormono-dépendants, et les cancers du côlon-rectum, ont été régulièrement retrouvés avec des risques moindres chez les PVVIH qu'en population générale (Tableau 1). Les raisons de cette plus faible incidence ne sont pas élucidées, mais mériteraient d'être confirmées dans des études futures en y intégrant les données réactualisées en raison du vieillissement de la population. Une méta-analyse des RIS des cancers non classant SIDA est aussi présentée dans le tableau 1 ^[11].

Le risque de maladie de Kaposi (MK) et de lymphome non hodgkinien (LNH, y compris lymphome primitif cérébral) est fortement associé à l'immunodépression et à la réplication virale du VIH, et le fait d'être sous ARV quels qu'ils soient a un effet protecteur indépendant de l'effet du traitement sur le taux de CD4 et la charge virale ^[12, 13].

Tableau 1 : Ratio d'incidence standardisé des différents cancers selon les études avec leur intervalle de confiance à 95%.

Étude	Engels(14)	Dal Maso(15)	Gulich(3)	Van Leeuwe(16)	Robbins(17)	Hleyhel(7, 8)	Hernandez(9)	Shiels(18)	Yuan (11)
N sujets (PA)¹	317 428	21 951	444 172	53 877	275 975		3 090 033	88 018	
Pays	USA	Italie	Méta-analyse	Australie	USA	France	USA	Nord-Amérique	Meta-analyse/international
Période	1996-2002	1997-2004	1980 à 2002	2000-2004	2006-2010	2005-2009	1996-2012	1996-2008	1978-2010
Ratio d'incidence standardisé (RIS) (IC 95%) des différents cancers selon les études RIS = nbre total observé dans la population des PVVIH/ nbre total attendu									
Kaposi	3640 (3330-3980)	572 (508-641)	3640 (3326-3976)	2701 (2180-3309)	793 (727-863)	304,5 (273,9-337,6)	498 (478-519)		
LMNH	22,6 (20,8-24,6)	93.4 (83,9-104)	76.7 (39,4-149)	12,65 (10,49-15,11)	10.0 (9,4, 10,7)	5,4 (4,0-7,0)	10,31 (9,89-10,75)		
Col utérus	5,3 (3,6-7,6)	41.5 (28-59,3)	5.82 (2,9-11.3)	-	3.7 (2,8, 4,8)	-	3,24 (2,94-3,56)		

¹ PA : patients-années

Hodgkin	13,6 (10,6-17,1)	20,7 (14,6-28,5)	11,0 (8,4-14,4)	7,37 (3,68–13,18)	10 (8,5, 11,7)	26,5 (23,2-30,1)	7,70 (7,20-8,23)		10,9 (9,05-13,2)
Cancer anus	19,6 (14,2-26,4)	44,0 (21,8-78,9)	28,7 (21,6-38,3)	32,11 (19,33–50,14)	31,8 (28,2, 35,6)	79,3 (69,5-90,1)	19 (18-20)	32 (28-36)	28,3 (20,3-39)
Hépatocarcinome	3,3 (2-5,1)	6,4 (3,7-10,5)	5,2 (3,3-8,2)	2,96 (1,19–6,10)	3,4 (2,9, 4,0)	10,9 (9,6-12,3)	3,21 (3,02-3,41)		5,54 (4,39-7)
Myélome	2,2 (1,1-3,9)	3,9 (1-10)	2,7 (2,1-3,4)	-	-	-	0,89 (0,78–1,02)	1,35 (1,1,79)	3,41 (2,44-4,77)
Cancer broncho-pulmonaire	2,6 (2,1-3,1)	4,1 (2,9-5)	2,7 (1,9-3,8)	1,10 (0,62–1,82)	1,9 (1,7-2,1)	2,8 (2,5-3,1)	1,97 (1,89–2,05)	2,21 (2,04-2,38)	2,48 (1,94-3,16)
Prostate	0,5 (0,4-0,7)	-	0,70 (0,55–0,89)	0,27 (0,11-0,52)	0,5 (0,4-0,6)	-	0,48 (0,46–0,51)		0,81 (0,63-1,05)
Sein	0,8 (0,5-1,2)	0,6 (0,2 – 1,4)	1,03 (0,89–1,20)		0,5 (0,4-0,7)	-	0,63 (0,58–0,68)		0,91 (0,68-1,2)
Colorectal	1,0 (0,7-1,4)	1,4 (0,7 – 2,7)	0,92 (0,78–1,08)	0,38 (0,16-0,75)	0,8 (0,7-1,0)	-	0,61 (0,56–0,67)		1,09 (0,79-1,51)

1.3. Une épidémiologie qui change avec le vieillissement et le traitement précoce du VIH

Depuis l'arrivée des combinaisons ARV, de nombreux travaux ont attesté de la baisse des taux d'incidence des cancers [7, 8, 19-21]. La conséquence de cette baisse, particulièrement marquée pour la maladie de Kaposi et les LNH, est que les surrisques observés comparativement à la population générale se sont atténués au cours du temps.

Les travaux qui ont étudié les surrisques chez les PVVIH traitées dont les CD4 étaient restaurés >500/ μ L avec ou sans contrôle de la charge virale indiquaient des risques relatifs qui restaient plus élevés pour certains cancers comme la maladie de Kaposi, la maladie de Hodgkin [7, 8, 22], le cancer de l'anus [22], et un risque voisin de 1 pour le cancer du poumon [8]. Les résultats étaient discordants entre LNH et cancer du foie, une étude [22], ayant montré la persistance d'un surrisque pour les LNH (hazard ratio (HR) =3.9) et l'absence de surrisque pour les cancers du foie (HR=1) alors qu'une étude française ne retrouvait pas de surrisque pour les LNH mais un risque encore élevé pour les cancers du foie (HR=2.4).

La Figure 1 présente les taux d'incidence des principaux cancers chez les hommes et les femmes vivant avec le VIH sur deux périodes calendaires en France. Chez les hommes, entre 2008-2018, si la maladie de Kaposi et les LNH restent les deux cancers avec l'incidence la plus élevée, leur incidence a considérablement baissé par rapport à la décennie précédente. En revanche, le cancer de la prostate et du colon-rectum ont des taux d'incidence qui augmentent de façon marquée. Chez les femmes, entre 2008-2018, le cancer du sein est le cancer avec l'incidence la plus élevée dépassant les LNH et la maladie de Kaposi dont les incidences ont considérablement baissé. On note une forte augmentation des taux d'incidence des cancers du sein, du foie, du colon-rectum, du canal anal et du poumon.

L'épidémiologie des cancers chez les PVVIH a ainsi évolué et les principales causes de cancer ont été modifiées en raison à la fois de la restauration immunitaire induite par les traitements, mais aussi du vieillissement de la population des PVVIH qui augmente le poids des cancers davantage rencontrés chez les sujets âgés (cancer de la prostate, du colon, du sein) au détriment des cancers non liés à des virus dont la part relative baisse [6], et ce malgré un RIS par rapport à la population générale abaissé de ces trois cancers. Dorénavant, parmi les cancers affectant les PVVIH, la part des cancers non classant SIDA non viro-induits est plus importante que celles des cancers classant SIDA ou viro-induits [6, 23]. Un travail de modélisation conduit aux USA a estimé qu'en 2030, les cancers les plus fréquents seront ceux de la prostate, du poumon et du foie alors qu'en 2010, il s'agissait des LNH, de la maladie de Kaposi et du cancer du poumon [24]. Une tendance similaire est à attendre en France où l'on estime qu'en 2030, la part de PVVIH âgées de plus de 60 et 70 ans va doubler [2].

L'initiation précoce des traitements antirétroviraux recommandée depuis 2013 quel que soit le taux de CD4 est un facteur supplémentaire qui peut influencer sur l'évolution des types de cancer survenant chez les PVVIH. Les données de l'essai INSIGHT-START [25], ont montré qu'un traitement ARV instauré dès le diagnostic de l'infection VIH, vs. traitement ARV différé après diminution des CD4 <350/ μ L, était associé à une réduction de 74% du risque de cancer lié à un virus (principalement des maladies de Kaposi et LNH). Ces résultats obtenus sur un faible nombre de cas sont confortés par ceux obtenus dans des études de cohortes, en faveur d'un effet du traitement précoce sur les cancers viro-induits (-59% de réduction dans la cohorte américaine NA-ACCORD) mais pas sur les cancers non SIDA non viro-induits [22, 26].

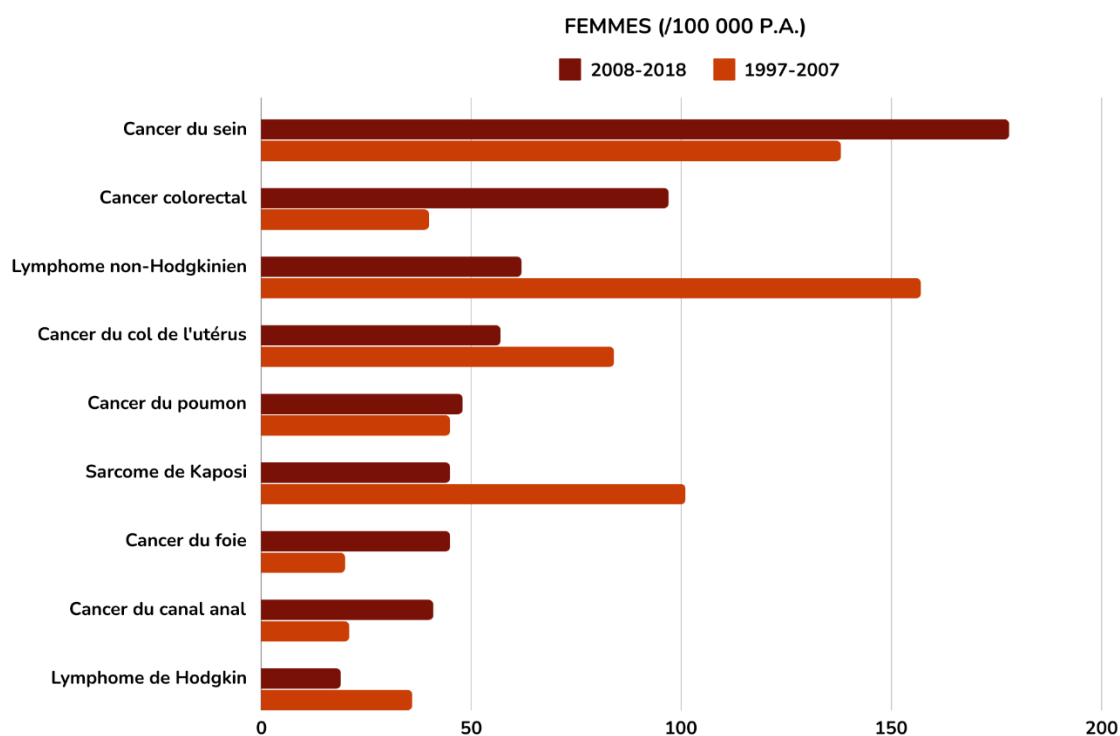
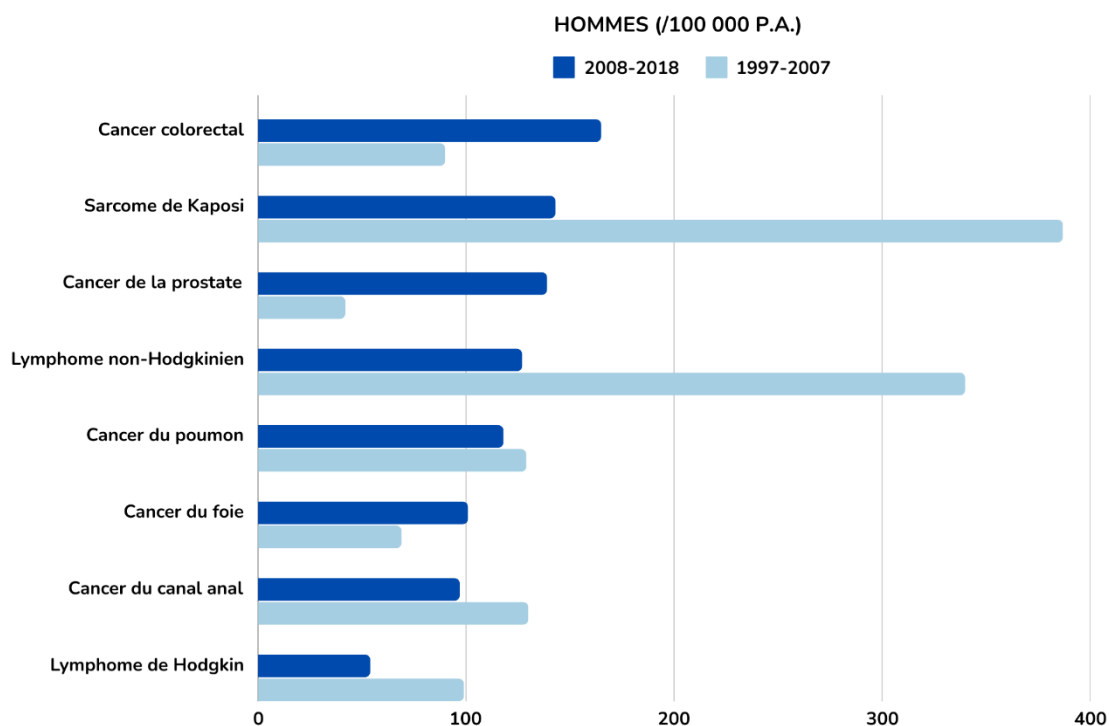


Figure 1: Evolution des taux d'incidence bruts des principaux cancers entre 1997-2007 et 2008-2018 chez les hommes (en haut) et les femmes vivant avec le VIH (en bas) (pour 100 000 personnes-années). Données de la cohorte ANRS

1.4. Facteurs de risque de cancers chez les PVVIH

Récemment, une étude systématique de l'observatoire mondial des cancers a montré que les principaux facteurs de risque contribuant au fardeau mondial des cancers en 2019 étaient comportementaux avec en premier lieu le tabac, suivi de l'alcool et de la surcharge pondérale [27]. Chez les PVVIH, des travaux récents ont étudié la proportion de cancers attribuables (PCA) à différents facteurs d'exposition. La PCA, parfois également appelée fraction attribuable, indique la proportion de cancer due à un facteur si l'on suppose causale la relation entre le facteur et le cancer. Il s'agit donc de la proportion de cancer que l'on pourrait éliminer si l'on en supprimait la cause. Elle dépend du risque (risque relatif) associé au facteur et de la prévalence de l'exposition au facteur étudié. L'étude conduite aux USA [28], a estimé que 40% des cancers chez les PVVIH étaient attribuables à des agents infectieux, soit près de 10 fois plus que dans la population générale. Plus récemment, une volumineuse étude américaine a souligné le poids des facteurs traditionnels sur le risque de cancers non classant SIDA [29]. Cette étude a estimé que près d'un quart des cancers (14% si l'on exclut les cancers du poumon) étaient attribuables au tabac alors que seulement moins de 3% des cancers étaient attribuables à des facteurs liés au VIH (l'immunodépression, ou une charge virale plasmatique non contrôlée >400 copies/mL ou à un antécédent de pathologie classant SIDA). L'importance de la part de cancers attribuable au tabac s'explique en partie par la forte prévalence du tabagisme chez les PVVIH. L'étude ANRS VESPA2 [30] avaient estimé qu'en 2011, 38% des PVVIH avait un tabagisme actif et 22% étaient anciens fumeurs avec d'importantes disparités en fonction des groupes ; la prévalence du tabagisme était plus élevée chez les usagers de drogue (74%), les HSH (42%) et moindre chez les hétérosexuels originaires d'Afrique subsaharienne. Comparativement, dans la population générale, la prévalence du tabagisme était de 30% en France en 2011 et 25% en 2021 (http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/26/pdf/2022_26_1.pdf).

1.5. Cancers en cause dans la mortalité des PVVIH

L'étude Mortalité 2010, maintenant ancienne, avait montré une augmentation de la mortalité liée à des cancers non-SIDA et non liée aux hépatites entre 2000 et 2010, passant de 17 à 22% entre 2005 et 2010 [31, 32]. Plus récemment, une étude américaine utilisant les données des registres de la HIV/AIDS Cancer Match Study a étudié la part de décès attribuable aux cancers entre 2001 et 2015 [33]. Les cancers qui contribuaient le plus au décès étaient les LNH (3.5% des décès), le cancer du poumon (2,4%), la maladie de Kaposi (1,3%), le cancer du foie (1,1%), et le cancer anal (0,6%). Dans cette étude, bien que le risque de décès dû aux cancers ait diminué entre 2001-2005, et 2011-2015, la part attribuable aux cancers a globalement augmenté passant de 13% à 17% essentiellement en raison de l'augmentation de la part des décès liée aux cancers non classant. Ce risque était particulièrement élevé chez les personnes de plus de 60 ans. En France, chez les personnes de plus de 60 ans, suivies entre 2008 et 2013, les cancers non-SIDA étaient associés à un excès de risque de décès de 2,9 [34].

Une étude de la collaboration de cohortes ARTCC [1], qui comportait environ 35% de données de cohortes hospitalières françaises (ANRS CO3 Aquivih et ANRS CO4 FHDH) a montré que 5 ans après un diagnostic de cancer, la cause du décès était le plus souvent associée à un cancer qu'à l'infection VIH/SIDA elle-même. La survie dépendait du type de cancer, s'était améliorée entre 1996-2005 et 2006-2015, et était globalement similaire à celle observée en population générale pour le cancer du foie, du poumon et du col mais moins bonne pour la maladie de Hodgkin. Une limite de ce travail

néanmoins était l'absence de données concernant le stade au diagnostic du cancer. Dans l'une des rares études qui a comparé le stade au diagnostic de cancers et la mortalité entre PVVIH et une population non infectée par le VIH, les diagnostics de cancers étaient réalisés à des stades plus avancés chez les PVVIH qu'en population générale pour la plupart des cancers avec pour seules exceptions notables les cancers du canal anal et du colon. Pour 13 des 14 cancers étudiés, la mortalité après cancer était plus élevée chez les PVVIH, même après avoir ajusté sur le niveau de protection sociale ^[35]. Nous ne possédons pas de données comparées sur la mortalité par cancer dans des systèmes de soins similaires au nôtre.

2. Quelle prise en charge générale pour une PVVIH atteinte d'un cancer ?

2.1. Principe d'équité : le traitement oncologique se doit d'être optimal en toute circonstance

Toute PVVIH avec un cancer doit bénéficier des mêmes traitements oncologiques qu'une personne sans infection VIH atteinte du même cancer, au même stade, en prenant en considération les mêmes facteurs de réponse ou d'évènements indésirables. L'infection VIH est à considérer comme une comorbidité supplémentaire, pour laquelle de nombreuses combinaisons antirétrovirales (ARV) bien tolérées existent pour assurer le contrôle de la réplication virale en toute circonstance, tout en réduisant les risques d'interactions médicamenteuses. Ainsi, priorité sera donnée systématiquement au traitement oncologique, et les combinaisons ARV seront adaptées au préalable ou dès que possible en cas d'urgence oncologique.

2.2. Le dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité

Comme défini dans le plan Cancer, toute PVVIH atteinte de cancer doit bénéficier du dispositif d'annonce réglementaire. Ce dispositif a pour objectif de permettre au patient de bénéficier des meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien, en lui assurant un temps médical d'annonce et de proposition de traitement, un temps soignant de repérage de ses besoins et d'accompagnement, ainsi qu'un accès à des soins de support (<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>)

Ce dispositif d'annonce est organisé en cinq temps, tous guidés par l'empathie et par l'humanité, pour :

- l'annonce de la suspicion de cancer, moment au cours duquel le diagnostic potentiel de cancer est évoqué.
- l'annonce du diagnostic de cancer, qui inclut, si possible, les options thérapeutiques envisageables à ce stade et les éléments du pronostic.
- la stratégie thérapeutique proposée par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La décision thérapeutique, comprise et acceptée par le patient, lui sera ensuite remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS). Le PPS contient un volet sur les informations générales (informations administratives, contacts utiles, etc.) et un volet spécifique au programme thérapeutique comportant les différents traitements anticancéreux (chirurgie, traitements médicaux, radiothérapie, radiologie et endoscopie interventionnelle, etc.), et l'évaluation des besoins et la proposition en soins de support programmés. Ce PPS présente ainsi l'accompagnement du patient et sa chronologie dans le temps, en lui donnant une vision globale de son parcours de soins. Selon les demandes des patients et la complexité de la pathologie, les temps d'annonce du diagnostic et de proposition thérapeutique peuvent être dissociés ou confondus.
- l'accompagnement soignant paramédical. Il offre au patient ou à ses proches la possibilité d'accéder, selon leurs choix, à des soignants (un infirmier par exemple). Le soignant appréhende le niveau d'information et de compréhension, ainsi que les préoccupations du patient. Il reformule ce qui a été dit pendant la consultation médicale, informe sur le

déroulement des soins, et évalue les besoins du patient en soins de support. Il peut ainsi orienter le patient vers des structures et professionnels compétents (assistant social, psychologue, associations).

- une consultation de synthèse par le médecin traitant, et plus spécifiquement chez les PVVIH, une consultation avec le référent pour l'infection VIH. Afin de garantir la continuité et la qualité des soins, le médecin traitant dispose d'un accès à l'ensemble des informations relatives au diagnostic et à la proposition thérapeutique du patient. Il reste un interlocuteur privilégié du patient et doit être associé au parcours de soins. Le dispositif d'annonce s'appuie ainsi sur un travail de liaison et de coordination entre les différents professionnels concernés.

2.3. La réunion de concertation pluridisciplinaire

Comme évoqué au cours du dispositif d'annonce, 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 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf). L'objectif d'une RCP pour les PVVIH est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et identique à celle proposée en population générale, tout en limitant le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement carcinologique ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire et aux comorbidités.

La RCP nationale ONCOVIH, mise en place dans le cadre du réseau CANCERVIH, est soutenue par l'Institut national du cancer (INCa) et la DGOS. Initiée en mai 2014, cette RCP fonctionne tous les 15 jours en « weblink ». Elle s'appuie sur l'expertise reconnue d'une équipe pluridisciplinaire regroupant des oncologues médicaux et radiothérapeutes, des spécialistes d'organe, des hématologues, des infectiologues, des virologues, des immunologistes et des pharmacologues. La fiche de soumission est à télécharger sur le site du réseau CANCERVIH (www.cancervih.org). Cette RCP de recours peut être l'unique RCP pour le patient, ou être un complément de recours par rapport à une RCP locale ou nationale pour des questions spécifiques.

Pour la maladie de Castleman spécifiquement, une discussion initiale et mensuelle en RCP Castleman (www.castleman.fr) est conseillée.

Le réseau CANCERVIH a également pour objectif de participer à l'information des patients et de leur entourage. Dans ce but, un livret d'information patient « Mieux comprendre et prendre en charge son cancer quand on vit avec le VIH » a été rédigé par le comité scientifique CANCERVIH (www.cancervih.org). Le réseau forme aussi les professionnels de santé et développe la recherche clinique par le recueil de données épidémiologiques ou la proposition d'inclusion des patients dans des essais cliniques. Le réseau CANCERVIH permettra également, à terme, une évaluation des pratiques, toujours dans un but d'équité et d'optimisation de la prise en charge sur l'ensemble du territoire national.

2.4. Les soins de support et de la douleur

Les soins de support doivent être organisés dès le diagnostic de l'affection maligne. Le traitement de la douleur doit être adapté au profil de chaque patient, notamment en cas d'exposition antérieure ou actuelle à des opiacés ou des produits de substitution et tenir compte de la présence d'interactions

avec les antirétroviraux (Cf. paragraphe « Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques ; Gestion des traitements d'appoint et de confort »).

2.5. Éléments nécessaires pour la RCP lors d'un diagnostic de cancer chez une PVVIH

Le bilan carcinologique initial doit être identique à celui pratiqué en population générale, réalisé en concertation avec l'oncologue, auquel s'ajoute un bilan de l'infection à VIH. L'ensemble de ces éléments doit être à disposition lors des RCP oncologiques, pour guider au mieux les stratégies thérapeutiques (cf. Tableau 2). Quand le cancer est l'événement inaugural de l'infection à VIH, le bilan initial de séropositivité devra être réalisé (Cf. chapitre « Traitement antirétroviral de l'adulte »).

Tableau 2 : Synthèse du dossier nécessaire lors de l'évaluation diagnostique d'un cancer chez une PVVIH connue lors d'une présentation en RCP oncologique. ARV : antirétroviraux

Données de suivi de l'infection à VIH	Informations à recueillir et examens à réaliser
Antécédents d'évènements SIDA et non classant SIDA	Type de pathologies et dates de survenue Traitements antérieurs : molécules, posologies, doses cumulées et intolérances Prophylaxies primaires et secondaires en cours pour les infections et intolérances
Données immuno-virologiques	Histoire thérapeutique et traitement ARV en cours Antécédents d'intolérance aux ARV Antécédents d'inobservance aux ARV Antécédent d'échec virologique et traitement ARV associé Génotypages de résistance antérieurs (génotypage cumulé) Tropisme viral (sur ARN ou ADN proviral) si nécessité d'utiliser un antagoniste de CCR5 Nadir de CD4 si disponible Dernière charge virale VIH Dernière numération CD4 (valeur absolue et %) et rapport CD4/CD8 HLA B*5701 si utilisation éventuelle de l'abacavir pour la 1 ^{re} fois
Co-infections par les virus des hépatites	Sérologie VHB: Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc et ADN VHB si Ag HBs positif, ou si Ac anti-HBc+ isolés (hépatite B occulte) et sérologie hépatite delta si pas d'antériorité ou cytolyse hépatique et présence d'un Ag HBs positif Sérologie VHC, et ARN VHC si sérologie VHC positive

Bilan standard	NFS, plaquettes, bilan hépatique, TP, ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan phospho-calcique, albumine Sur échantillon urinaire : rapport protéinurie/créatininurie, albuminurie, glycosurie
Dosage des ARV avant l'initiation des traitements oncologiques, en l'absence de dosage récent	Lorsqu'un effet potentiellement significatif de l'anticancéreux est attendu sur l'exposition de l'ARV (perte d'efficacité ou toxicité des chimiothérapies avec risque de malabsorption) (cf chapitre suivi thérapeutique pharmacologique)
Statut sérologique si négatif ou inconnu : infections opportunistes	Sérologie toxoplasmose Sérologie CMV
Bilan des comorbidités et évaluation gériatrique oncologique	Selon modalités et indications en population générale
Bilan oncologique du cancer	Bilan oncologique comme en population générale
Classification OMS de l'état général	0 : Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection) 1 : Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et assurer un travail léger ou sédentaire) 2 : Symptomatique, alité moins de 50% de la journée 3 : Symptomatique, alité plus de 50% de la journée 4 : Confiné au lit
Évaluation mnésique	Si plaintes mnésiques ou FDR de TNC (selon recommandation) : test cognitif de dépistage (MoCA)
Observance et contextes sociales	Soutien psychologique, accompagnement thérapeutique personnalisé

2.6. Le maintien indispensable d'un contrôle virologique

La charge virale plasmatique doit être indétectable, quelle que soit la tumeur. Un cumul de cas publiés évoque un effet délétère sur la survie en cas d'immunodépression et/ou de réplication virale persistante dans les cancers solides [36, 37] et viro-induits [38, 39]. Un traitement ARV doit être initié, repris ou optimisé le plus rapidement possible, chez les PVVIH non traitées ou en échappement virologique, et ce traitement ne doit pas être interrompu. Le choix du traitement ARV se fera en fonction de la stratégie oncologique (et non l'inverse), et prendra compte des potentielles interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies ou les traitements d'appoints et de support, les résistances aux antirétroviraux documentées ou supposées, les intolérances aux ARV et le statut vis-à-vis de l'hépatite B, mais aussi les obstacles à la prise d'ARV (mucites) (cf chapitre pharmacologie).

2.7. Surveillance du taux de lymphocytes T CD4 et de la charge virale sous traitement antinéoplasique

Plusieurs études ont suggéré une baisse significative et persistante du taux de lymphocytes T CD4 après chimiothérapie et/ou radiothérapie chez les PVVIH [40-42], avec une récupération d'autant plus longue et suboptimale que le taux initial était bas (<350 cellules/ μ L) [43], et que le traitement oncologique comportait une radiothérapie, sans survenue d'infections opportunistes [40]. Cependant, il est probable que l'impact sur les taux de lymphocytes T CD4 d'un traitement oncologique soit similaire chez les personnes non infectées par le VIH que chez les PVVIH avec une maladie virale contrôlée et un taux de CD4 élevé. Ainsi, le groupe d'experts ne recommande plus une surveillance rapprochée des CD4 et de la charge virale sous chimiothérapie de cancers chez une PVVIH avec un taux de CD4 >200/ μ L et charge virale indétectable. Le groupe d'experts recommande une surveillance rapprochée du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale uniquement en cas de survenue de mucite, de suspicion de malabsorption, d'inobservance ou d'interaction médicamenteuse, ou de modification des traitements ARV à l'initiation de la chimiothérapie. Dans les autres cas, une surveillance tous les 3 mois est proposée.

2.8. Prophylaxies et co-infections

2.8.1. Prophylaxie primaire contre la pneumocystose et la toxoplasmose

La prescription d'une prophylaxie contre la pneumocystose chez les PVVIH doit être systématique en présence d'une lymphopénie CD4 <200/ μ L ou <15% au bilan initial du cancer, y compris chez les PVVIH avec une charge virale contrôlée et sans indication oncologique de prophylaxie. C'est l'indication immunologique des PVVIH, indépendante de l'atteinte cancéreuse. Ce seuil de lymphocytes T CD4 dans le contexte oncologique repose sur une incidence des IO plus élevée en cas de cancer solide chez les PVVIH à partir d'un taux de CD4 <200/ μ L à l'initiation du traitement oncologique par rapport à un groupe contrôle de personnes avec des cancers similaires sans présence d'une infection VIH (cf infra) [44]. Dans ces cas, sauf indication oncologique, le groupe d'experts propose la poursuite d'une prophylaxie contre la pneumocystose jusqu'à 3 mois après ascension des T CD4 >200 cellules/ μ L et une charge virale indétectable.

La prophylaxie doit être systématique si la situation oncologique le justifie. En population générale, une situation oncologique induisant, par le cancer ou son traitement, un risque de pneumocystose >3,5 % est une indication de prophylaxie contre la pneumocystose [45]. Ce risque est présent notamment lors de corticothérapie \geq 20 mg/j pendant plus de 4 semaines, de traitement par analogue purinique, d'allo ou d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques, de leucémie lymphoïde chronique et d'utilisation d'alemtuzumab, de l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab, ou chez des enfants avec une immunodéficience primaire [46]. Les CAR-T cells, induisant une lymphodéplétion profonde et prolongée et pour certaines une aplasie B et une hypogammaglobulinémie profondes (CAR-T cells anti-CD19), sont aussi une indication de prophylaxie systématique. L'utilisation du tocilizumab et/ou de corticothérapie, en traitement des complications potentielles post-CAR-T cells, majore davantage le risque infectieux [47]. D'autres indications de prophylaxie systématique sont optionnelles et sont à valider par les équipes oncologiques. Dans les cas retenus, la prophylaxie s'administre pendant toute la durée du traitement oncologique, jusqu'à 3 mois après l'arrêt des traitements oncologiques. Une prolongation de l'antibioprophylaxie au-delà de 3 mois est indiquée dans le contexte d'allogreffe (minimum 12 mois, et jusqu'à 6 mois après l'arrêt des

immunosuppresseurs), du rituximab (12 à 18 mois après la dernière perfusion), ou de l'utilisation de CAR-T cells (6 mois après l'arrêt) [47].

En dehors de ces indications, le recours systématique à une prophylaxie primaire contre la pneumocystose chez les PVVIH sous traitement oncologique avec un taux de lymphocytes T CD4 >200/μL et >15% et une charge virale contrôlée avant traitement n'est plus retenu. Il n'y a pas lieu non plus de conditionner l'instauration d'une prophylaxie à la décroissance <200/μL des lymphocytes T CD4 après traitement cytotoxique, et donc à une surveillance rapprochée systématique de ces paramètres.

Ces nouvelles recommandations reposent principalement sur une étude de la cohorte des vétérans américains [44]. L'incidence des infections opportunistes post-chimiothérapie chez des PVVIH (n=2 106) et des vétérans non infectés (n=2 981) était certes significativement plus élevée tous cancers confondus (ratio des taux de 4,8 (IC95% 2,8–8,2)) [44], mais elle devenait non différente en cas de taux de lymphocytes T CD4 >200/μL et de CV <500 copies/mL à l'initiation des traitements oncologiques pour les cancers non hématologiques. Les analyses étaient ajustées sur l'âge, le genre, la tumeur, l'origine ethnique, l'année de diagnostic du cancer, le statut tabagique, l'intoxication alcoolique et la prise ou non d'une prophylaxie contre la pneumocystose. Sur les 11 pneumocystoses possibles ou certaines (toutes chez les PVVIH), on dénombra deux PCP possibles parmi 1467 PVVIH avec un cancer non hématologique et un taux de lymphocytes CD4>200/μL et une CV<500 copies/mL à l'initiation du traitement. Ces cas semblaient davantage correspondre dans les faits à des lymphangites carcinomateuses pulmonaires. Il n'y eut aucun cas de toxoplasmose. Une étude de la base de données française Dat'Aids a trouvé des résultats similaires [48]. En l'absence de prophylaxie, la survenue d'une pneumopathie interstitielle doit cependant faire systématiquement évoquer une pneumocystose, évènement rare mais possible dans les tumeurs solides sans indication de prophylaxie chez les PVVIH, mais aussi décrit en population générale [49-51].

La prophylaxie vis à vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose sera réalisée préférentiellement par triméthoprime-sulfaméthoxazole 80 mg/400 mg (comprimé « adulte ») 1 fois/jour, ou 160/800 (comprimé « fort ») 3 fois/semaine. Chez les patients allergiques aux sulfamides, l'atovaquone (suspension buvable) à raison de 1500 mg/jour en une prise avec un repas riche en graisse sera le choix préférentiel. Le besoin éventuel d'une prophylaxie secondaire contre la toxoplasmose fera ajouter à l'atovaquone de la pyriméthamine 25 mg/jour, associé à de l'acide folinique. Pour limiter les effets toxiques, la prévention de la pneumocystose seule peut également être réalisée par aérosol de pentamidine (300 mg toutes les 4 semaines) sous réserve d'un respect strict des modalités de réalisation. En cas de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, pour éviter une majoration de la toxicité hématologique, il est conseillé de recourir à une prophylaxie sans triméthoprime-sulfaméthoxazole. En cas d'administration de triméthoprime-sulfaméthoxazole, il est indispensable de l'arrêter au moins 24h avant chaque injection de méthotrexate et le reprendre lorsque le taux de méthotrexate est suffisamment bas et le patient sous acide folinique. Si de l'acide folinique est donné, il doit absolument être arrêté 24h avant la perfusion de méthotrexate et repris 24h après.

2.8.2. Surveillance de la virémie CMV et prophylaxie primaire ou secondaire anti-CMV

Au moment de l'écriture de ces recommandations, le letermovir [52] est validé en prophylaxie du CMV post-allogreffe de moelle à haut risque de réactivation (donneur CMV- ou + chez un receveur CMV+), à débiter au plus tard 28 jours post-greffe, et prolongé au-delà de 100 jours en cas de risque de réactivation persistante importante (mismatch HLA, déplétion cellulaire T massive). L'introduction du

letermovir devra s'assurer de l'absence de virémie CMV, en raison du risque de sélection rapide de mutations de résistance au produit en cas de réplication. L'analyse des vétérans américains vivant avec le VIH et atteints de cancer non hématologique avait mis en évidence un seul cas d'infection à CMV justifiant un traitement [44]. Ainsi, le risque d'infection ou de maladie à CMV pour les cancers non hématologiques semble exceptionnel, et le groupe d'experts ne retient pas de surveillance systématique de la virémie CMV en cas de traitement oncologique pour un cancer non hématologique. Le groupe d'experts propose que cette surveillance de la virémie CMV soit réalisée en cas :

- D'immunodépression profonde (lymphocytes T CD4 <100/μL) et IgG anti-CMV positive à l'initiation du traitement oncologique, avec surveillance tous les 15 jours (indication immunologique).
- D'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : la surveillance de la virémie sera hebdomadaire après greffe hématologique jusqu'au 100^e jour post-greffe. Une surveillance prolongée pourrait être réalisée en cas de réaction du greffon contre l'hôte, d'antécédent d'infection à CMV, et de risque de réactivation à haut risque (donneur CMV- ou + chez un receveur CMV+) [53].

En cas de virémie CMV >10 000 copies/mL sur un prélèvement, ou >1000 UI/mL sur 2 prélèvements à quelques jours d'intervalle, le fond d'œil est systématique, et un traitement préemptif par valganciclovir à la posologie de 900 mg 2 fois/jour per os pendant 3 semaines, ou une dose poids de ganciclovir iv de 5 mg/kg/12h sera introduite.

Dans tous les cas, en cas de fièvre inexpliquée, la recherche d'une virémie CMV est à réaliser.

La prophylaxie secondaire sera discutée en fonction de l'amélioration de l'immunité, et de l'existence d'une maladie à CMV ou d'une simple virémie CMV (traitement préemptif). La toxicité hématologique du valganciclovir ou du ganciclovir pourra nécessiter le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques.

2.8.3. Place de la prophylaxie contre le VZV et HSV

Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante, une prophylaxie vis-à-vis des infections à VZV ou HSV peut être réalisée par valaciclovir (500 mg 2 fois/jour), selon les mêmes indications qu'en population générale. Cette prophylaxie sera suspendue chez les patients ayant débuté un traitement préemptif anti-CMV par valganciclovir ou ganciclovir.

2.8.4. Gestion des co-infections VIH/VHB ou VHC

Il est essentiel de dépister une infection VHC et VHB. En cas de négativité de l'Ag HBs, des Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, une vaccination contre le VHB pourra être proposée. En cas de positivité de l'Ag HBs, une combinaison ARV incluant l'utilisation du TDF ou TAF s'impose systématiquement. L'entécavir, efficace sur le VHB, est une alternative en cas de contre-indication à l'utilisation du TDF ou du TAF, en respectant la double dose en cas de résistance antérieure (prouvée ou suspectée) du VHB au 3TC/FTC. En cas de positivité de l'Ag HBs, une co-infection VHD devra être systématiquement recherchée, et ce dépistage répété si cytolysé hépatique. Un dépistage positif du VHD nécessite le recours à un hépatologue, et la discussion de l'introduction d'un traitement par bulevirtide en cas de PCR VHD positive.

Toute présence isolée d'Ac anti-HBc, même sans cytolysé hépatique associée, doit induire la recherche d'une hépatite B occulte par la mesure de l'ADN VHB. En cas de positivité d'une virémie

VHB, la stratégie est la même qu'en cas de présence d'Ag HBs. En cas d'Ac anti-HBc isolé, sans virémie VHB, et sans notion de taux d'Ac anti-HBs précédent, il est possible de réaliser un rappel vaccinal, d'une dose au moins, ou davantage en l'absence de schéma vaccinal complet ^[54], notamment si le patient ne reçoit pas un traitement actif sur le VHB (cas exceptionnel dans le contexte, cf infra). Un contrôle des Ac anti-HBs 4 semaines plus tard est alors préconisé, mais le bénéfice clinique de la repositivation des Ac anti-HBs n'est pas démontré.

Le risque de réactivation de l'hépatite B, par immunodépression induite ou stimulation des gènes des formes cccDNA intra-hépatocytaires du VHB, est possible sous certains traitements cytotoxiques, et tout particulièrement les traitements lymphopéniants B (rituximab ou équivalents). Le risque de réactivation VHB existe même en cas de présence d'Ac anti-HBs et d'Ac anti-HBc ^[55], après perte de l'Ac anti-HBs avec ces traitements lymphopéniants B. En population générale, le risque de réactivation de l'hépatite B est variable et dépend du statut sérologique de la personne (Ag Hbs, Ac anti-HBc isolé ou non), et des traitements oncologiques administrés ainsi que leur durée. Il est plus important sous traitements anti-CD20 (rituximab par exemple) ou en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, et le risque est très faible <1% sous chimiothérapie d'organe solide en l'absence d'Ag Hbs. Dans tous les cas (risque important ou faible), le groupe d'experts préconise pour les PVVIH qui nécessitent toutes un traitement antirétroviral, le choix du TDF/TAF dans la combinaison de façon systématique en présence d'Ag Hbs, ou d'Ac anti-HBc, avec ou sans Ac anti-HBs. En cas d'utilisation du rituximab, la prophylaxie doit être maintenue jusqu'à 18 mois après l'arrêt du rituximab et le monitoring d'une réactivation VHB tous les 3 mois pendant 12 mois après l'arrêt de la prophylaxie. Dans les autres cas, la prophylaxie est maintenue 6 mois au moins après l'arrêt du traitement oncologique. En cas de contre-indication du TDF et du TAF, c'est le traitement par entécavir qui sera introduit ^[56]. Pour les risques très faibles (<1%) de réactivation, un choix alternatif, mais qui n'est pas à privilégier, serait le monitoring tous les 1 à 3 mois de l'Ag HBs, de l'ADN VHB et des ALAT ^[57]. La virémie VHB précède en effet la seroconversion, et le risque d'hépatite est estimé à 50% par la suite ^[57]. Cette option est validée en population mono-infectée VHB.

Par la suite, si un traitement ARV actif sur le VHB doit impérativement être interrompu (après l'interruption du traitement oncologique), il est recommandé de surveiller les ALAT +/- ADN VHB de façon mensuelle dans les 3 mois après l'interruption.

Les données concernant la co-infection VIH/VHC en situation oncologique sont plus rares. Il existe quelques séries de cas objectivant une augmentation de l'ARN VHC, et un risque légèrement accru d'apparition ou d'aggravation d'une cytolyse hépatique sous chimiothérapie ^[58, 59]. Les cas d'hépatites sévères semblent aussi augmentés mais peu fréquents. Certains LNH sont associés au virus VHC, notamment les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes lymphoplasmocytaires et les lymphomes B diffus à grandes cellules. Une étude rétrospective monocentrique a objectivé une amélioration de la survie à 5 ans et une amélioration de la réponse au traitement des lymphomes B diffus en cas de traitement réussi du VHC ^[60]. Ainsi, le groupe d'experts propose un traitement de l'hépatite C à valider au cas par cas, en fonction de l'espérance de vie du patient, en anticipant les interactions médicamenteuses.

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

En population générale, la prévention primaire d'une leucopénie par G-CSF est définie selon le risque de développer une neutropénie fébrile. Elle n'est pas indiquée si le risque de neutropénie fébrile est <10 %, et est systématiquement indiquée si le risque est >20% ; elle est à discuter au cas par cas

si le risque est entre 10 et 20% en présence de facteurs de risque (âge >65 ans, maladie avancée, antécédent de neutropénie fébrile, mauvais état général, anémie, insuffisance rénale ou hépatique). Chez les PVVIH, les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés sans restriction, et ce d'autant plus qu'il peut exister une dysmyélopoïèse au cours de l'infection par le VIH. Le groupe d'experts propose les mêmes indications qu'en population générale, notamment en cas de risque intermédiaire. L'indication de l'érythropoïétine doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice-risque, en particulier de thrombose, comme en population générale, avec un taux cible de l'hémoglobine à 12 g/dL.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE GENERALE D'UNE PVVIH ATTEINTE D'UN CANCER

Principe d'équité

1. Toute PVVIH avec un cancer doit bénéficier des mêmes traitements oncologiques qu'une personne sans infection VIH atteinte du même cancer, au même stade, en prenant en considération les mêmes facteurs de réponse ou d'évènements indésirables (B).
2. L'infection VIH est à considérer comme une comorbidité supplémentaire, pour laquelle de nombreuses combinaisons antirétrovirales (ARV) bien tolérées existent pour assurer le contrôle de la réplication virale en toute circonstance, tout en réduisant les risques d'interactions médicamenteuses. Ainsi, priorité sera donnée systématiquement au traitement oncologique, et les combinaisons ARV seront adaptées au préalable ou dès que possible en cas d'urgence oncologique (AE).

Dispositif d'annonce et pluridisciplinarité

3. Toute PVVIH atteinte de cancer doit bénéficier du dispositif d'annonce réglementaire et d'un programme personnalisé de soins remis par le service prenant en charge le cancer, en respectant les temps suivant : (1) l'annonce de la suspicion de cancer, (2) l'annonce du diagnostic de cancer, (3) la stratégie thérapeutique proposée par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), (4) l'accompagnement soignant paramédical et (5) une consultation de synthèse par le médecin traitant, et plus spécifiquement chez les PVVIH, une consultation avec le référent pour l'infection VIH. Le dispositif d'annonce s'appuie ainsi sur un travail de liaison et de coordination entre les différents professionnels concernés (AE).

Réunion de concertation pluridisciplinaire

4. La RCP nationale ONCOVIH fonctionne tous les 15 jours en « weblink ». La fiche de soumission est à télécharger sur le site du réseau CANCEVIH (www.cancervih.org). Cette RCP de recours peut être l'unique RCP pour le patient, ou être un complément de recours par rapport à une RCP locale ou nationale pour des questions spécifiques (AE).
5. Pour la Maladie de Castleman (MCM), un recours à la RCP spécifique est vivement recommandé (via le site www.castleman.fr) (AE).

Contrôle virologique du VIH

6. Il est recommandé de poursuivre ou d'introduire une combinaison d'ARV dans un objectif de contrôle virologique quelles que soient les situations oncologiques chez les PVVIH (A).

Surveillance du taux de lymphocytes T CD4 et de la charge virale sous traitement anti-néoplasique

7. Il est proposé de surveiller la charge virale VIH et le taux de lymphocytes T CD4 tous les 3 mois après initiation d'un traitement oncologique (AE).
8. Une surveillance plus rapprochée de la charge virale VIH (par exemple tous les mois) pourra se justifier en cas d'interactions médicamenteuses, d'apparition de mucites, d'une suspicion de malabsorption ou de mauvaise observance, ou de modification des traitements antirétroviraux à l'initiation de la chimiothérapie (AE).

Prophylaxie primaire contre la pneumocystose et la toxoplasmose

9. Une prophylaxie primaire est recommandée contre la pneumocystose et la toxoplasmose par rapport au statut immunovirologique, indépendamment du cancer, en cas de lymphocytes T CD4 <200/ μ L ou <15% au bilan initial du cancer (A).

Pour les « indications oncologiques », il est recommandé une prophylaxie à l'identique des recommandations oncologiques/hématologiques en population générale, indépendamment du statut immunitaire de la PVVIH. Ces indications oncologiques comportent notamment la corticothérapie ≥ 20 mg/j pendant plus de 4 semaines, un traitement par analogue purinique, les situations d'allo ou d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques, de leucémie lymphoïde chronique et d'utilisation d'alemtuzumab, de l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab, ou chez des enfants avec une immunodéficience primaire. Les CAR-T cells, induisant une lymphodéplétion profonde et prolongée et pour certaines une aplasie B et une hypogammaglobulinémie profondes (CAR-T cells anti-CD19), sont aussi une indication de prophylaxie systématique. D'autres indications de prophylaxie systématique sont optionnelles et sont à valider par les équipes oncologiques, en RCP par exemple (AE).

10. Il est recommandé que la prescription d'une prophylaxie contre la pneumocystose soit poursuivie après arrêt de la chimiothérapie jusqu'à 3 mois après ascension des T CD4 >200 cellules/ μ L et une charge virale indétectable (AE).
11. Il existe cependant des situations oncologiques qui requièrent une prolongation de la prophylaxie (comme en population générale). Une prolongation de la prophylaxie au-delà de 3 mois est donc indiquée dans le contexte d'allogreffe (minimum 12 mois, et jusqu'à 6 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs), du rituximab (12 à 18 mois après la dernière perfusion), ou de l'utilisation de CAR-T cells (6 mois après l'arrêt) (AE).
12. Dans les autres situations oncologiques et immunovirologiques, une prophylaxie systématique de la pneumocystose n'est pas recommandée, et notamment pour les cancers solides chez les

PVVIH avec une infection VIH contrôlée (lymphocytes T CD4 >200/μL et charge virale VIH contrôlée) (B).

13. Il n'y a pas lieu non plus de conditionner l'instauration d'une prophylaxie à la décroissance <200/μL des lymphocytes T CD4 après traitement cytotoxiques, et donc à une surveillance rapprochée systématique de ces paramètres. (B)
14. La prophylaxie vis à vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose sera réalisée préférentiellement par triméthoprime-sulfaméthoxazole 80 mg/400 mg (comprimé « adulte ») 1 fois/jour, ou 160/800 (comprimé « fort ») 3 fois/semaine (A).
15. L'atovaquone (suspension buvable) à raison de 1500 mg/jour en une prise avec un repas riche en graisse sera le choix préférentiel en cas d'alternative nécessaire (A).
16. Le besoin éventuel d'une prophylaxie secondaire contre la toxoplasmose fera ajouter à l'atovaquone de la pyriméthamine 25 mg/jour. Une supplémentation en acide folinique est recommandée dans ce cas (AE).

Pour limiter les effets toxiques, la prévention de la pneumocystose seule peut également être réalisée par aérosol de pentamidine (300 mg toutes les 4 semaines) sous réserve d'un respect strict des modalités de réalisation (A).

17. En cas de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, pour éviter une majoration de la toxicité hématologique, il est conseillé de recourir à une prophylaxie sans triméthoprime-sulfaméthoxazole. En cas d'administration de triméthoprime-sulfaméthoxazole, il est indispensable de l'arrêter au moins 24h avant chaque injection de méthotrexate et le reprendre lorsque le taux de méthotrexate est suffisamment bas et le patient sous acide folinique. Si de l'acide folinique est donné, il doit absolument être arrêté 24h avant la perfusion de méthotrexate et repris 24h après (AE).

Surveillance et prophylaxie du CMV

18. Il n'est pas recommandé de faire une surveillance systématique de la virémie CMV en dehors des indications oncologiques en population générale, ou immunologique chez les PVVIH (AE):
 - Immunodépression profonde (lymphocytes T CD4 <100/μL) avant traitement oncologique
 - Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques : surveillance de la virémie CMV hebdomadaire jusqu'au 100^e jour post-greffe. Une surveillance prolongée pourrait être réalisée en cas de réaction du greffon contre l'hôte, d'antécédant d'infection à CMV, et de risque de réactivation à haut risque (donneur CMV- ou + et receveur CMV+)
19. En cas de virémie CMV >10 000 copies/mL sur un prélèvement, ou >1000 UI/mL sur 2 prélèvements à quelques jours d'intervalle, le fond d'œil est systématique, et un traitement préemptif par valganciclovir à la posologie de 900 mg 2 fois/jour per os pendant 3 semaines sera introduit, ou une dose poids de ganciclovir IV de 5 mg/kg/12h (AE).

La prophylaxie secondaire (valganciclovir 900 mg/j) sera discutée en fonction du contexte (AE).

La toxicité hématologique du (val)ganciclovir pourra nécessiter le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique (AE).

20. Le letermovir est validé au moment de l'écriture de ces recommandations en prophylaxie du CMV post-allogreffe de moelle à haut risque de réactivation (D-/R+ ou D+/R+), à débiter au plus tard 28 jours post-greffe, et prolongé au-delà de 100 jours seulement en cas de risque de réactivation persistante importante (mismatch HLA, déplétion cellulaire T massive), comme en population générale (A).

Prophylaxie contre le VZV et HSV

21. Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante, une prophylaxie vis-à-vis des infections à VZV ou HSV peut être réalisée par valaciclovir (500 mg 2 fois/jour), selon les mêmes indications qu'en population générale (A). Cette prophylaxie sera suspendue chez les patients ayant débuté un traitement préemptif anti-CMV par valganciclovir ou ganciclovir (AE).

Co-infections VIH-VHB ou VHC

22. Il est essentiel de dépister une infection VHB et VHC pour toute PVVIH avec un cancer (A).
23. En cas de négativité de l'Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, une vaccination contre le VHB pourra être proposée (A).
24. En cas de positivité de l'Ag HBs, la recherche d'une co-infection par le VHD doit être systématiquement recherchée par sérologie, et en cas de positivité, par la réalisation d'une PCR VHD (A). En cas de co-infection VHD, un avis spécialisé est recommandé (AE).
25. En cas d'anti-HBc isolés, il est recommandé de rechercher une virémie VHB (hépatite B occulte) (A).
26. La prévention d'une réactivation du VHB se fait par la prise de TDF ou de TAF dans la combinaison ARV (A), ou d'entecavir en cas de contre-indication (à double dose en cas d'antécédent d'échec virologique VHB sous 3TC ou FTC) et en complément d'une combinaison ARV efficace (B).
27. Le risque d'une réactivation de l'hépatite B est variable et dépend du statut sérologique de la personne (Ag HbS, Ac anti-HBc isolés ou non), et des traitements oncologiques administrés, ainsi que leur durée. Il est plus important sous anti-CD20 ou en cas de greffe de moelle. Le risque est considéré très faible <1% sous chimiothérapie classique d'organe solide (B).
28. Il est recommandé d'instaurer un traitement antirétroviral actif sur le VHB comportant du TDF ou TAF quelque soit le niveau de risque de réactivation de l'hépatite B (B). En cas de contre indication du TDF ou du TAF, l'entecavir est recommandé (B).
29. Pour les risques très faibles (<1%) de réactivation, un choix alternatif, mais qui n'est pas à privilégier, est le monitoring tous les 1 à 3 mois de l'Ag HBs, de l'ADN VHB et des ALAT. Cette

option est possible en cas de contre-indication du TDF ou du TAF, et de l'absence d'introduction d'entécavir (AE).

- 30.** En cas d'Ac anti-HBc isolés, sans virémie VHB, et sans notion de taux d'Ac précédent, il est possible de réaliser un rappel vaccinal, d'une dose au moins (C). Un contrôle des Ac anti-HBs 4 semaines plus tard est préconisé : la positivation des Ac anti-HBs confirme l'immunité antérieure, mais le bénéfice clinique de la repositivation des Ac anti-HBs n'est pas démontré. Cette attitude ne doit pas retarder l'initiation du traitement oncologique (AE).
- 31.** En cas d'utilisation du rituximab (ou un autre anti-CD20), la prophylaxie doit être maintenue jusqu'à 18 mois après l'arrêt du rituximab et le monitoring de l'Ag HBs, de l'ADN VHB et des transaminases tous les 3 mois pendant 12 mois après l'arrêt de la prophylaxie. Dans les autres cas, un maintien du traitement prophylactique est recommandé pendant 6 mois après l'arrêt du traitement oncologique (AE).
- 32.** Par la suite, si un traitement ARV actif sur le VHB doit impérativement être interrompu (après l'interruption du traitement oncologique), il est recommandé de surveiller les ALAT +/- ADN VHB de façon mensuelle dans les 3 mois après l'interruption (AE).
- 33.** Pour l'infection VHC, il est proposé d'instaurer un traitement de l'hépatite C, à valider au cas par cas, en fonction de l'espérance de vie du patient, en anticipant les interactions médicamenteuses (AE).

Facteurs de croissance hématopoïétiques

- 34.** Chez les PVVIH, les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés sans restriction, et ce d'autant plus qu'il peut exister une dysmyélopoïèse au cours de l'infection par le VIH (AE).
- 35.** Les indications sont les mêmes qu'en population générale, notamment en cas de risque intermédiaire. L'indication de l'érythropoïétine doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice-risque, en particulier de thrombose, comme en population générale, avec un taux cible de l'hémoglobine à 12 g/dL (AE).

3. Quelles spécificités des dépistages et prises en charge des affections malignes chez les PVVIH ?

3.1. Généralités

Les PVVIH doivent bénéficier des programmes de dépistage et de prise en charge pour une affection maligne tels que recommandés en population générale. Certains cancers avec une incidence plus élevée chez les PVVIH doivent bénéficier d'un dépistage spécifique, tel que le dépistage du cancer de l'anus ou du cancer du col. Un dépistage « organisé » consiste à inviter systématiquement une population, reconnue comme étant à risque de cancer, à faire un test permettant de détecter la maladie à un stade précoce. Il est différent d'un dépistage dit « opportuniste » ou « individuel », qui est une démarche réalisée dans le cadre du soin courant, au cas par cas, lors d'une visite médicale. Dans tous les cas, les enjeux doivent être bien compris des personnes et des professionnels de santé, et les effets bénéfiques attendus mais aussi les risques encourus bien explicités.

Le groupe d'experts a souhaité inclure dans ce chapitre les maladies de Castleman, même si elles ne sont pas stricto-sensu des tumeurs (prolifération polyclonale de lymphocytes B). L'approche thérapeutique par chimiothérapie des maladies de Castleman, l'association fréquente d'une maladie de Kaposi et le diagnostic différentiel de lymphome non Hodgkinien justifient son inclusion dans ce chapitre.

3.2. Dépistage et prise en charge des cancers viro-induits

3.2.1. Les lymphomes

3.2.1.1. Généralités

Les lymphomes restent une complication majeure de l'infection par le VIH et la deuxième cause de mortalité par cancer dans cette population, tout au moins dans les pays occidentaux. Il s'agit de lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans plus de 80% des cas avec 60 % de lymphomes B diffus à grandes cellules, 10 % de lymphomes de Burkitt et 30 % d'autres lymphomes systémiques comme les lymphomes plasmablastiques ou les lymphomes des séreuses [20]. La part croissante des lymphomes de Hodgkin (26%) et des lymphomes de Burkitt (20%), et la diminution des lymphomes diffus à grandes cellules semblent se confirmer depuis l'arrivée des antirétroviraux [61]. Les lymphomes primitifs cérébraux représentent à l'heure actuelle moins de 5 % des LNH chez les PVVIH avec une maladie virale bien contrôlée, mais plus de 10% des LNH chez les PVVIH non traités par antirétroviraux. La part des LNH B diffus à grandes cellules liés à l'EBV représente environ 50% à 70% des cas, en fonction des études [62]. La prise en charge des lymphomes doit être réalisée dans des centres spécialisés d'onco-hématologie. Le principe général est de proposer le traitement optimal pour le type de lymphome donné et de considérer l'infection VIH comme une comorbidité. Ceci peut conduire à des aménagements thérapeutiques qui doivent cependant 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 [63]. 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, entre 30 % et 76% selon les publications, des lymphomes surviennent chez des patients à charge virale VIH plasmatique indétectable [61, 64].

Pour davantage de clarté, les acronymes des thérapeutiques hématologiques sont listés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Acronymes des thérapeutiques anti-cancéreuses en hématologie

CHOP	Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
R-CHOP	Rituximab + CHOP
ACVBP	Adriamycine (doxorubicine), Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone
EPOCH	Etoposide, Doxorubicin, Oncovin (Vincristine), Cyclophosphamide, Prednisone
M-BACOD	Méthotrexate, Leucovirine, Bléomycine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Dexaméthasone
COPADM	Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Adriamycine (doxorubicine), Dexaméthasone, Méthotrexate
CODOX-M/IVAC	Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Doxorubicine, Méthotrexate- Ifosfamide, étoposide, Cytarabine

3.2.2. Prise en charge des lymphomes

3.2.2.1. Lymphomes non hodgkiniens B systémiques

Pour les LNH agressifs, le traitement peut être adapté à des scores pronostic, dénommés scores IPI (index pronostique international). Le score IPI ajusté 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. Il a été développé chez les moins de 60 ans. Le score IPI-SNC y ajoute trois critères : âge > 60 ans, plus d'1 site extra ganglionnaire, et la présence d'une localisation rénale ou surrénale (1 point par critère), avec un risque de rechute neuro-méningée élevée si au moins 4 facteurs sont présents, ce score, toutefois, n'a pas été évalué chez les PVVIH.

La chimiothérapie de référence des lymphomes B diffus à grandes cellules reste le protocole CHOP ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels l'ACVBP, l'EPOCH, ou M-BACOD proposés dans les LNH les plus agressifs (avec score IPI > 1). La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours) n'a pas été confirmée. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients non VIH. Cette association a été testée chez des PVVIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085, non comparatif, a montré des résultats

encourageants chez les patients ayant des lymphocytes CD4 >200 / μ L 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 010 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 T CD4/ μ L^[65]. Le bénéfice de l'association R-CHOP sur CHOP chez les PVVIH a été objectivé dans une méta-analyse (66), mais cet article soulignait la disparition du bénéfice chez les patients ayant moins de 50 lymphocytes T CD4/ μ L. 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 :

- Compléter l'histologie par une étude cytogénétique au besoin par hybridation in situ (FISH), et si la caractérisation précise du lymphome le nécessite, des études moléculaires complémentaires. Une relecture spécialisée via le réseau lymphopath est requise. Les analyses cytogénétiques visent à écarter un lymphome de Burkitt et à rechercher des réarrangements chromosomiques de mauvais pronostic (réarrangements de c-Myc + Bcl2 ou Bcl6, appelés « double hit » ou « triple hit »).
- Patients ayant un taux de lymphocytes CD4 >50/ μ L: six cycles de R-CHOP. Des chimiothérapies plus intensives comme R-ACVBP ou R-DA-EPOCH peuvent être proposées pour les IPI élevés et lorsque l'état général le permet.
- Patients ayant un taux de lymphocytes CD4 <50/ μ L: décision au cas par cas de l'administration du rituximab en fonction des antécédents et de l'état général, mais aussi en fonction de l'estimation du risque infectieux.
- Des traitements plus intensifs peuvent être proposés dans les formes les plus agressives de lymphomes B diffus à grandes cellules, notamment en cas de « double » ou « triple hit »^[67], mais leur intérêt n'a pas été validé chez les PVVIH.
- L'intérêt d'une prophylaxie méningée est très discutée, tant chez les PVVIH que chez les personnes immunocompétentes. Elle est éventuellement réservée aux score IPI-SNC élevés (4 à 6) et à certaines localisations à haut risque comme le testicule, le sein, les ovaires, l'utérus, les épидurites. La prophylaxie se fera soit par ponctions lombaires avec injection de méthotrexate, corticoïde +/- cytarabine, soit par méthotrexate IV à forte dose. Les partisans du méthotrexate IV justifient leur préférence par le taux bien plus élevé de méthotrexate pénétrant dans le système nerveux central.
- 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. En seconde ligne, l'autogreffe doit être envisagée^[68] et les CAR-T cells à partir de la troisième ligne, voire en deuxième ligne en cas de LNH réfractaire, mais aucune confirmation de l'avantage des CAR-T cells sur l'autogreffe n'est disponible pour les PVVIH.

3.2.2.2. Lymphomes cérébraux primitifs

L'incidence des lymphomes cérébraux primitifs a considérablement diminué pour se stabiliser autour de 0,1/1000 PA depuis 10 ans, représentant environ 1% des lymphomes chez les PVVIH^[61]. Les lymphomes cérébraux primitifs chez les PVVIH sont quasiment tous des lymphomes B diffus à grandes cellules EBV positifs. Il faut, comme pour les lymphomes systémiques, maîtriser l'infection VIH et traiter selon les protocoles validés chez les patients immunocompétents, avec au minimum du méthotrexate à forte dose.

- Pour les patients présentant un déficit immunitaire profond, la reconstitution immunitaire joue un rôle primordial et peut même être suffisante pour obtenir une rémission. Il est possible de proposer un traitement court pour contrôler le lymphome en même temps que l'introduction ou l'optimisation du traitement ARV. Quatre cycles peuvent suffire avant de laisser la reconstitution immunitaire obtenir la rémission
- Pour les rares patients chez qui le lymphome survient alors que l'infection VIH est contrôlée et le taux de lymphocytes CD4 >100 / μ L, six cycles de chimiothérapie peuvent être nécessaires.

La radiothérapie cérébrale, assez mal tolérée dans ce contexte, est désormais réservée aux lymphomes en échappement et en dessous de 60 ans (comme chez le patient immunocompétent), en raison des risques de toxicité neurologique irréversible (70% au-delà de 60 ans, 100% après 70 ans) [69].

L'imagerie de suivi peut montrer une prise de gadolinium au pourtour des lésions cérébrales, en cas de doute un avis auprès d'une équipe spécialisée est recommandé afin d'éviter un traitement de rattrapage inutile. On pourra s'aider des ponctions lombaires avec phénotypage lymphocytaire, clonalité B, dosage de l'IL10 et de l'IL6 (au diagnostic et cinétique d'évolution) et charge virale EBV.

3.2.2.3. *Lymphomes de Burkitt*

Ils représentent jusqu'à 20 % voire 30% des LNH chez les PVVIH et surviennent le plus souvent chez des patients peu immunodéprimés (médiane de CD4 supérieure à 250 / μ L). Le diagnostic différentiel avec un lymphome B diffus à grandes cellules peut être difficile et nécessiter le recours à des techniques de biologie moléculaire et de cytogénétique. Cette distinction a une réelle importance thérapeutique. Ces lymphomes justifient une prise en charge immédiate et urgente en onc-hématologie. 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) (tableau 3). L'ajout du rituximab est recommandé si le taux de CD4 est >50/ μ L, et à discuter au cas par cas si l'état général est mauvais ou le taux de CD4 <50/ μ L. En cas d'altération de l'état général il est possible de proposer des protocoles moins agressifs, comme l'association R-CHOP-Méthotrexate ou R-DA-EPOCH. Une prophylaxie méningée intrathécale 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.

3.2.2.4. *Lymphomes plasmablastiques*

Ils représentent 5 à 10 % des LNH. Il s'agit de lymphomes à différenciation plasmocytaire avec expression du CD138 faible ou non-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. Il faut les différencier des lymphomes en différenciation plasmocytaire associés au virus KSHV/HHV-8 qui peuvent compliquer une maladie de Castleman. Les chimiothérapies sont de type CHOP ou DA-EPOCH. Le pronostic n'est généralement pas favorable, et les rechutes fréquentes. En cas d'échec, les chimiothérapies utilisées dans le traitement des myélomes multiples sont proposées. Il n'existe pas actuellement de consensus dans la prise en charge de ce type de lymphome.

3.2.2.5. *Lymphomes des cavités (primary effusion lymphoma)*

Ces lymphomes restent rares et correspondent à des proliférations lymphoïdes B, avec la particularité d'une double infection par EBV et HHV-8 des cellules tumorales dans la majorité des cas. Ils se

manifestent par un épanchement pleural, péricardique et/ou une ascite contenant des cellules de très grande taille au phénotype particulier, le plus souvent non-B, non-T, activées. Des formes extracavitaires existent également. Le traitement associe polychimiothérapie et contrôle de la réplication du VIH mais les résultats sont assez décevants. Ces traitements doivent être discutés au cas par cas, mais peuvent comporter un protocole de chimiothérapie fractionnée DA-EPOCH ou CDE, ou l'essai de molécules en cas de rechute telles que daratumumab, pomalidomide, bortezomib, brentuximab-vedotin.

3.2.2.6. *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 [70]. Les caractéristiques immunovirologiques des patients suggèrent un pic d'incidence pour les patients avec des CD4 autour de 200/μL et une charge virale VIH contrôlée. 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 sévère. 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 repose sur la chimiothérapie de type ABVD avec ou sans radiothérapie suivant le stade [71]. Des polychimiothérapies plus agressives (BEACOPP) sont possibles pour les formes les plus graves ou en cas de réponse insuffisante, mais leurs toxicités sont des obstacles importants à leur utilisation chez les PVVIH. De plus, le BEACOPP utilisé dans les formes avancées chez l'immunocompétent n'a pas montré de supériorité à l'ABVD chez les PVVIH (absence d'étude comparative dans cette population). Malgré une présentation plus sévère, le pronostic sous ABVD est similaire aux formes de bon pronostic du sujet VIH négatif [71].

La place de l'anticorps monoclonal anti-CD30 (Brentuximab) couplé au Vedotin est en cours d'évaluation (remplacement de la Bléomycine par le Brentuximab-Vedotin dans le schéma ABVD, étude AMC-085, accessible sur le site de clinical trials NCT02298257). L'utilisation de la TEP-TDM avant la 3^e cure est primordiale pour adapter si besoin le traitement. En cas de rechute, l'utilisation des anti-PD-1 est recommandée si le brentuximab-vedotin a déjà été utilisé en première ligne. L'autogreffe est également possible en cas de rechute, voire l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En dépit de l'agressivité de la maladie chez la PVVIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons ARV et antitumorales [71]. La survie globale à 2 ans est en règle supérieure à 95 %.

3.2.3. La maladie de Kaposi

3.2.3.1. *Généralités*

La maladie de Kaposi (MK) est l'une des manifestations cliniques liées au virus HHV-8, agent infectieux également responsable de la maladie de Castleman et du lymphome primitif des séreuses. L'apparition d'une MK est très liée à l'immunodépression cellulaire CD4, bien que la réplication virale VIH soit à elle seule un facteur de risque indépendant, ce qui souligne déjà la nécessité de restaurer l'immunité et de contrôler la réplication virale pour traiter la MK. Malgré l'amélioration considérable de la situation immuno-virologique globale des PVVIH depuis le milieu des années 1990, la MK reste, avec le lymphome non-hodgkinien, un des cancers le plus fréquent chez les PVVIH (figure 1).

La présentation des MK s'est toutefois modifiée pour partie, avec notamment des cas observés plus fréquemment chez des patients avec des CD4 élevés et des charges virales VIH indetectables [72, 73].

Dans la cohorte française ANRS CO4 FHDH, le RIS de MK était 35 fois plus important chez les PVVIH avec une charge virale VIH indétectable et des CD4 $\geq 500/\mu\text{L}$ depuis au moins 2 ans qu'en population générale [7]. Ces MK peuvent être de novo, c'est-à-dire chez des patients n'ayant jamais présenté antérieurement de lésions de MK, ou peuvent être récurrentes, avec de nouvelles lésions apparaissant chez des patients ayant déjà présenté des épisodes de MK, parfois plusieurs années auparavant. Il semble que ces MK survenant dans ce contexte soient moins agressives que les MK survenant chez des patients avec une charge virale non contrôlée et immunodéprimés, mais des atteintes viscérales sont parfois documentées [72, 73]. Il est donc important de rester vigilant quant à la survenue possible d'une MK chez les PVVIH, avant l'initiation, mais également sous traitement ARV, quelque soient les niveaux de CD4 et de charge virale VIH. Un examen régulier et attentif de la peau et des muqueuses est préconisé.

3.2.4. Bilan au diagnostic d'une maladie de Kaposi

3.2.4.1. Examen clinique et bilan d'extension

La localisation la plus typique de la MK est la peau. L'examen doit permettre de dénombrer précisément les lésions et de les décrire (nombre, taille, caractère infiltré, ulcéré, etc.). Prendre des photographies et les archiver dans le dossier médical peut permettre d'avoir un point de comparaison pour l'évolution sous traitement. Un examen des muqueuses est indispensable. Les lésions palatines sont fréquentes, mais des lésions peuvent être présentes sur toutes les muqueuses (générales, oculaires). Certaines localisations cutanéomuqueuses sont caractéristiques (pavillon des oreilles, pointe du nez), d'autres plus discrètes (conjonctive palpébrale inférieure, angle interne de l'œil, espaces interorteils, entre les piliers du palais ou au niveau de la gencive). Les lésions cutanéomuqueuses, violacées, sont pathognomoniques.

Un examen histologique n'est pas systématiquement requis. Il reste cependant nécessaire en cas de lésions atypiques ou chez certains patients à peau noire, chez qui l'aspect lésionnel rend parfois le diagnostic plus difficile [74]. La présence de cellules fusiformes, associées à HHV-8, marquées en immunohistochimie, et la vascularisation riche du tissu, sont les caractéristiques anatomopathologiques qui permettent de poser le diagnostic.

Les atteintes pulmonaires et digestives sont les atteintes profondes les plus fréquentes, mais d'autres localisations viscérales sont possibles (foie, cœur, pancréas), ainsi que des atteintes osseuses, musculaires, médullaires et ganglionnaires. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être systématiquement réalisé afin de rechercher des arguments en faveur d'une localisation profonde, quand une MK cutanée et/ou muqueuse est diagnostiquée. Des formes viscérales pures existent, bien que rares, et doivent être évoquées en cas de lésions radiologiques compatibles, en particulier en contexte de forte immunodépression. Une endoscopie digestive haute et basse n'est indiquée qu'en cas de symptomatologie digestive, de saignement digestif extériorisé, ou d'une anémie évoquant un saignement occulte. Des localisations digestives asymptomatiques sont en effet présentes au diagnostic de MK chez environ 40% des patients, et ne semblent pas avoir de valeur pronostique péjorative. De la même manière, une fibroscopie bronchique ne doit être réalisée qu'en cas de symptômes respiratoires non expliqués par une autre pathologie, ou en cas de lésions radiologiques compatibles. Lors de ces endoscopies, l'aspect macroscopique est en général caractéristique, et des biopsies permettent de confirmer l'atteinte.

La place de la TEP-TDM est aujourd'hui non consensuelle [75]. Les lésions de MK, cutanées et viscérales, sont fortement hypermétaboliques, et cet examen pourrait permettre une cartographie précise des lésions avant traitement, et aider à l'évaluation de l'évolution de la maladie sous traitement.

Des études bien conduites sont nécessaires pour pouvoir le recommander largement et le positionner plus clairement par rapport à un suivi clinique et radiologique habituels, ce d'autant qu'il n'est pas disponible partout, qu'il a un potentiel d'irradiation supérieur au scanner, et que son coût est important.

3.2.4.2. Place des marqueurs biologiques

Le marqueur biologique qui présente à ce jour un intérêt en cas de MK est la charge virale HHV-8 (exprimée en copies par millions de PBMC). Cette charge virale ne permet pas d'affirmer ni d'infirmer le diagnostic de MK : elle peut être indétectable dans le sang circulant malgré une authentique MK. Dans une étude, elle a permis de discriminer la présence d'une autre maladie associée à HHV-8 : sa quantification dans le sang total $>4 \log_{10}$ copies/million de PBMC était évocatrice de maladie de Castleman ou de lymphome des séreuses, et rendait le diagnostic de MK seul très peu probable [76]. A l'inverse une charge virale HHV-8 indétectable ou faiblement détectable dans le sang total ou le plasma est très en défaveur de ces deux dernières maladies [77]. Dans une autre étude, la PCR HHV-8 quantitative réalisée sur sang total était un outil diagnostique important du fait de son titre élevé dans la MCM (médiane $4.8 \log_{10}/150\ 000$ cellules), comparativement à la MK (médiane $2.63 \log_{10}/150\ 000$ cellules) [78]. Une PCR HHV-8 négative, ou faiblement positive sur sang total ($< 2 \log_{10}$ copies/mL) est fortement en défaveur d'une MCM chez un malade symptomatique.

Il est intéressant de mesurer la charge virale HHV-8 au diagnostic de la MK dans les formes diffuses et inflammatoires pour évaluer une possible association avec une maladie de Castleman ou un lymphome des séreuses.

3.2.5. Prise en charge d'une PVVIH avec une maladie de Kaposi

3.2.5.1. Indications thérapeutiques

Avant l'ère des combinaisons ARV, la classification T.I.S (Tumeur ; Système Immunitaire ; Symptômes systémiques) basée sur le degré d'extension tumorale, le statut immunitaire et la présence de signes systémiques, définissait l'attitude thérapeutique (tableau 4) [79]. Suite à l'introduction des ARV hautement actifs, cette classification a été adaptée, classant le stade T1S1 comme seul à risque élevé d'évolutivité et de décès, conduisant systématiquement à une chimiothérapie [80]. A l'ère des combinaisons ARV, l'approche thérapeutique proposée par Bower *et al.* préconisait aussi le recours à une chimiothérapie d'emblée en association à un traitement ARV en cas d'œdème périlésionnel ou de lésions ulcérées ou de localisations oropharyngées ou gastrointestinales étendues, ou autres atteintes viscérales, hors atteintes ganglionnaires (stade T1) [81]. Dans cette étude prospective, la survie globale à 5 ans était de 95 % chez les patients naïfs d'ARV classés T0 et traités par ARV seuls avec une survie sans progression de 77 %, et de 85 % chez les patients classés T1 traités par ARV et anthracycline liposomale. D'autres classifications sont possibles, notamment le score de Krigel [82]. L'essentiel est de surtout valider les indications des traitements systémiques pour les formes disséminées et/ou agressives (équivalent T1), ou progressives malgré un traitement ARV instauré, notamment dans un contexte d'IRIS.

Tableau 4 : Classification pronostique guidant les indications thérapeutiques de la MK

Classification TIS	Meilleur pronostic (0)	Mauvais pronostic (1)
T : Tumeur	Restreinte à : <ul style="list-style-type: none"> Peau et/ou Ganglions et/ou Lésion plane du palais 	Associée à : <ul style="list-style-type: none"> Œdème et/ou ulcération cutanée Lésions buccales non planes Autres localisations viscérales
I : Système Immunitaire	CD4 \geq 200/ μ L	CD4 <200/ μ L
S : Symptômes systémiques	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'antécédent d'IO Pas d'ATCD de candidose oro-pharyngée Pas de fièvre ou d'amaigrissement Indice de Karnofsky > 70 	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents d'IO Fièvre, amaigrissement Indice de Karnofsky < 70 Atteinte neurologique, lymphome, etc.

La prise en charge de la MK comprend des traitements locaux et des traitements par voie générale, chimiothérapies et immunomodulateurs. Elle relève d'une approche individuelle qui prendra en compte des critères d'extension de la maladie, le caractère localisé ou disséminé des lésions, des critères prédictifs de l'évolution de la maladie, et en particulier la situation immuno-virologique des patients, les comorbidités et contre-indications éventuelles aux traitements, ainsi que l'état général du patient.

Chez les PVVIH dans un contexte d'infection VIH non contrôlée, le traitement ARV constitue le traitement de fond. Dans les formes cutanées limitées ou ganglionnaires, le traitement ARV ne sera pas nécessairement associé à une chimiothérapie systémique. Le traitement systémique sera proposé chez les patients présentant une MK plus agressive, ou un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Des critères d'IRIS ont été proposés notamment dans le contexte d'une MK chez une PVVIH dans une revue éditoriale [83], associant soit une apparition ou une aggravation de lésions de MK ou de lésions douloureuses (critère majeur), et une diminution de la charge virale VIH d'au moins 1 log₁₀ copies/mL (critère majeur), ou d'une augmentation de lymphocytes T CD4, ou une résolution spontanée avec le maintien du traitement ARV (critères mineurs). Un IRIS Kaposi peut être retenu en cas de deux critères majeurs, ou un critère majeur et mineur.

Ainsi, concernant les indications et la durée des traitements proposées :

- L'introduction, l'optimisation ou le maintien d'un traitement ARV efficace chez toute PVVIH avec une MK est systématique
- Les atteintes de type T1 selon la classification de T.I.S (atteinte cutanéomuqueuse avec œdème et/ou ulcération cutanée, lésions buccales non planes, et/ou localisations viscérales) doivent bénéficier d'un traitement par chimiothérapie systémique dès que possible, quel que soit le statut virologique.
- Les lésions cutanées diffuses, associées ou non à une atteinte du palais non tumorale survenant chez les PVVIH non contrôlées virologiquement peuvent bénéficier d'une

optimisation du traitement ARV et d'une réévaluation régulière (par exemple à 1, 3 et 6 mois) pour discuter de l'introduction d'un traitement systémique. Ce traitement systémique peut-être introduit d'emblée en cas de contrôle virologique préalable, sans attente d'amélioration des fonctions immunitaires et donc de la MK.

- Les syndromes inflammatoires de restauration immune (IRIS) sont une indication de traitement par chimiothérapie systémique, sans interruption des traitements antirétroviraux.
- L'utilisation de la corticothérapie, en raison du risque de « flair up » des lésions de MK, est à éviter, y compris l'utilisation de corticoïdes locaux qui peuvent induire des lésions de Kaposi cutanées ou muqueuses locales. Elle est conseillée cependant lors de l'administration du paclitaxel, pour limiter les effets indésirables (cf infra).
- Les atteintes modérées, avec formes cutanées pauci lésionnelles symptomatiques, peuvent bénéficier de traitements locaux en première intention, en attendant l'efficacité éventuelle du traitement ARV
- Les atteintes cutanées limitées, asymptomatiques, et esthétiquement non gênantes, associées ou non à une localisation du palais non tumorale peuvent être surveillées, en attendant l'efficacité du traitement ARV, ou bénéficier de traitements locaux
- Le nombre de cures doit être modulé au cas par cas. Dans les indications avec atteintes cutanées diffuses simples, avec ou sans atteinte palatine non tumorale, 3 à 6 cures pourraient suffire après introduction ou optimisation des traitements ARV. Pour les formes plus avancées, d'avantages de cures peuvent s'avérer nécessaires jusqu'à réponse en plateau, ou facteurs limitants d'ordre toxiques. Les rémissions complètes dans ces derniers cas sont rares, et les réponses partielles l'objectif thérapeutique à atteindre.
- Le choix du traitement systémique ou local contre la MK, ainsi que les risques d'interactions médicamenteuses, doivent être discutés en RCP, notamment la RCP OncoVIH, dans laquelle sera aussi discutée l'éventuelle abstention thérapeutique.

3.2.5.2. Chimiothérapies systémiques dans la maladie de Kaposi

La chimiothérapie systémique est actuellement basée sur les anthracyclines liposomales (doxorubicine liposomale pégylée -DLP, Caelyx® (20 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines ; ou daunorubicine liposomale -daunoxome® 40 mg/m² toutes les deux semaines) ; et les taxanes (paclitaxel 100 mg/m²), en première et deuxième lignes préférentielles respectivement (tableau 5).

La supériorité de la DLP sur les associations historiques adriamycine-vinblastine et bléomycine ou bléomycine-vinblastine a été démontrée dans des études antérieures aux combinaisons ARV [84, 85]. L'étude de Nothfeld a randomisé 258 PVVIH en ouvert vers le DLP ou un traitement par ABV (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine), avec une réponse partielle ou complète de 46% versus 25% respectivement, et un délai médian de réponse plus rapide sous DLP (39 vs 50 jours). Dans cette étude, les tolérances rapportées de la DLP versus ABV étaient meilleures : 6% de neuropathie grade 3-4 vs 14%, 1% d'alopécie grade 3-4 vs 19%, et 36% de neutropénie grade 3-4 versus 42%, mais un risque de flush ou de fièvre de 4,5% uniquement sous DLP. L'activité antitumorale et la sécurité des taxanes ont été évaluées dans des cohortes avec une réponse globale sur les lésions cutanées de 40 à 65 % [86-89].

Une méta-analyse portant sur six essais randomisés et trois études observationnelles avec 792 PVVIH atteintes de formes sévères de MK a objectivé une efficacité équivalente sur la réponse clinique et sur l'incidence d'IRIS d'une chimiothérapie à base de paclitaxel, de doxorubicine ou de daunorubicine liposomale, à chaque fois associée au traitement ARV [90]. Une seule étude randomisée a cependant

comparé l'efficacité de la DLP versus les taxanes, de faible puissance (73 PVVIH incluses) [91], et a objectivé une réponse complète ou partielle non différente de 56% respectivement sous paclitaxel (100 mg/m² toutes les 2 semaines) et ARV versus 46% (p =0,486) sous DLP (20 mg/m² toutes les 3 semaines) et ARV, mais une moins bonne tolérance du paclitaxel (84 % contre 66 % de toxicité de grade 3 à 4), et notamment de neutropénie (58% vs 41%), et de neuropathies de tout grade (26% vs 9%). L'utilisation du paclitaxel après échec thérapeutique antérieur de la DLP, de la daunorubicine liposomale ou d'ABV chez 107 PVVIH a été évaluée [86], avec une réponse complète et partielle de 4% et 52% respectivement. Dans cette étude, il y a eu 28 et 37 patients avec des neutropénies de grade 3 (sévère) ou de grade 4 (menaçant le pronostic vital), avec deux décès en rapport avec un sepsis. L'alopécie complète était présente chez 10% des patients et une hypersensibilité modérée chez 10% des PVVIH.

Ainsi, si le groupe d'experts reconnaît que l'efficacité des taxanes et des anthracyclines liposomales semble proche, la meilleure tolérance des anthracyclines liposomales, et notamment de la DLP en fait une drogue de choix en première ligne. Une évaluation cardiaque pré-thérapeutique est indispensable en cas d'utilisation d'anthracyclines liposomales, par électrocardiogramme, et une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'électrocardiogramme doit être réalisé de façon répétée au cours des traitements. Le groupe d'experts recommande les taxanes en alternative en cas de contre-indication aux anthracyclines liposomales (cardiomyopathie antérieure par exemple) ou en deuxième ligne après rechute et dose cumulée proche de 450 mg/m² ou 550 mg/m² pour la doxorubicine liposomale pégylée ou la daunorubicine liposomale respectivement, ou en cas d'échec des anthracyclines liposomales. Cette administration de taxane nécessite l'administration d'une corticothérapie et pour certains experts un traitement antihistaminique pour diminuer les risques associés aux réactions d'hypersensibilité aux taxanes, présentes sinon dans environ 30%, et habituellement à la première ou deuxième administration [92]. Nous proposons le protocole établi pour le cancer du sein par l'INCa, soit dexaméthasone 8 mg 12h et 6 h avant l'administration, malgré le risque de « flair-up » des lésions de Kaposi. Le nab-paclitaxel, forme liée à l'albumine du paclitaxel, pourrait avoir un profil de tolérance meilleur sur les réactions allergiques (absence de solvant allergisant), le risque de neutropénie et la fatigue. Cependant, son utilisation dans la MK est anecdotique.

Comme les vinca-alcaloïdes, la bléomycine et la gemcitabine peuvent également être envisagées dans la MK, mais elles ne sont pas ou plus recommandées en première intention. L'étoposide est la seule chimiothérapie systémique orale disponible. Dans une étude ouverte, récente, menée chez des PVVIH immunodéprimées non traitées, avec des MK avancées T1 selon la classification T.I.S., l'efficacité de l'étoposide définie par la réponse globale et la survie sans progression, est apparue inférieure au paclitaxel, toutes les chimiothérapies étant associées à un traitement ARV [93]. Dans cette étude, l'étoposide a été administré sous forme d'une capsule de 50 mg par voie orale deux fois par jour les jours 1 à 7 de chaque cycle de 21 jours, avec une augmentation selon la tolérance des cycles suivants jusqu'à un maximum de 100 mg pris deux fois par jour. L'étoposide n'est donc pas une drogue systémique de choix, malgré sa simplicité de prise orale.

3.2.5.3. *Thérapeutique anti-angiogénique dans la maladie de Kaposi*

L'angiogenèse induite par la tumeur est cruciale dans la MK, pour assurer un apport suffisant en nutriments et en oxygène. Plusieurs protéines ont été identifiées comme facteurs angiogéniques y compris le VEGF-A, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (bFGF), et sont actuellement ciblées par des agents thérapeutiques. Les niveaux de preuve d'efficacité de ces produits dans la MK sont faibles.

La thalidomide et ses analogues mieux tolérés (pomalidomide et lénalidomide) présentent des capacités anti-angiogéniques par inhibition de la production de VEGF et de la voie PI3K-Akt induite par le VEGF. Dans un essai ouvert de phase I/II à un seul bras, le pomalidomide a été testé chez 18 PVVIH présentant une MK et des lésions qui progressaient malgré l'instauration d'un traitement ARV et 10 patients ne vivant pas avec le VIH atteints de MK classique, dont 75 % avaient déjà reçu une chimiothérapie [94]. La plupart des patients présentaient des lésions cutanées avancées, sans localisation viscérale ou pulmonaire. Une réponse complète ou partielle était atteinte chez 67 % après 12,5 mois pour les PVVIH et 80 % après 10,5 mois pour les autres. Le lénalidomide, donné à la dose de 25 mg/j de J1 à J21 tous les 28 jours chez 12 PVVIH antérieurement traitées par chimiothérapie, a induit moins de 40% de réponse partielle [95]. Une étude plus récente de phase I/II a objectivé un meilleur taux de réponse du lénalidomide avec 60% de réponse complète partielle chez 25 PVVIH, dont 76% avaient reçu une chimiothérapie antérieure (10 de stade T1) [96].

La difficulté de l'utilisation de la thalidomide et de ses dérivés réside dans la tératogénicité, l'induction d'anémies, de thrombopénies et de neutropénies, et surtout d'évènements thromboemboliques, veineux et artériels. Des mesures doivent être prises pour réduire tout facteur de risque modifiable (tabagisme, HTA, dyslipidémie), en associant aussi un traitement anticoagulant (acide acétylsalicylique, warfarine, héparine ou clopidogrel), en fonction des facteurs de risque de thrombose (se référer au résumé des caractéristiques de chaque produit).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF-A. Une étude de phase II a évalué l'effet de cette molécule chez 17 PVVIH avec persistance ou progression de la MK après introduction du traitement ARV et a rapporté une réponse complète ou partielle de 31 % à 8 mois [97]. Compte tenu de l'importance au cours du développement de la MK des récepteurs PDGF et c-KIT, l'imatinib a été évalué dans une étude pilote de phase II ; 30 patients atteints de MK liée au VIH (avec ou sans exposition aux traitements antirétroviraux) ont été traités par imatinib pendant une durée médiane de 22,5 semaines [98]. Dix patients (33,3 %) ont obtenu une réponse partielle, tandis que 5 patients ont arrêté le traitement en raison d'évènements indésirables. Le sorafénib, un autre inhibiteur de kinase ayant une activité contre les récepteurs VEGF, c-kit et PDGF, a également été testé dans une étude de phase Ib incluant 10 personnes atteintes de MK liée au VIH et de MK classique [99]. Le taux de réponse clinique n'a été que de 29 %, le sorafénib ayant été particulièrement mal toléré chez 7 patients sur 9 en raison d'interactions entre sorafénib et ritonavir.

Ainsi, au vu des données de la littérature, et du faible nombre de PVVIH incluses, bevacizumab, imatinib et sorafénib ne pourront être administrés qu'au cas par cas, après discussion et avis au sein d'une RCP. A notre sens, le pomalidomide et le lenalidomide présentent une place dans les traitements des MK survenant chez les PVVIH malgré une charge virale contrôlée, après rechute et effets indésirables ou contre-indication des traitements de première et deuxième lignes (anthacyclines liposomiales et taxanes) (tableau 6). D'autres essais sont en cours pour évaluer l'efficacité du pomalidomide dans des études plus larges, pour la MK en Afrique subsaharienne, chez des PVVIH ou non, seul, ou en association avec la doxorubicine liposomale.

3.2.5.4. Immunothérapies dans le traitement de la maladie de Kaposi

Il a été objectivé que l'absence d'immunité cellulaire spécifique anti-HHV-8 participe à la survenue d'une MK (100), le blocage des points de contrôle immunitaires (liaison de PD-1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2) pourrait restaurer/renforcer l'immunité anti-HHV-8 et aider à contrôler le processus tumoral. D'autre part, l'expression de PD-1 et PD-L1 dans le tissu tumoral a été rapportée dans des biopsies de MK [101].

La série de cas la plus importante d'utilisation des anti-PDL1 ou anti-PD1 dans les MK en population générale est l'étude de Delyon et col. [102], qui a objectivé 70% de réponse partielle ou complète avec du pembrolizumab dans la MK classique (8 patients) ou endémique (9 patients). Treize des 17 patients (76%) ont cependant eu des événements indésirables. Le pembrolizumab a été interrompu chez deux patients, l'un avec une insuffisance cardiaque, l'autre présentant une pancréatite aiguë. À ce jour, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour les anticorps anti-PD-1 dans la MK. La proposition d'une immunothérapie chez une PVVIH doit faire l'objet d'une discussion en RCP, et être réalisée si possible dans le cadre d'une cohorte. En effet, les potentiels effets indésirables immunologiques potentiellement léthales, la nécessité du recours à une corticothérapie en cas d'évènements indésirables, induisant un risque d'aggravation de la MK, sont des freins à leur administration, en raison d'un bénéfice/risque potentiellement inférieur à d'autres situations oncologiques.

L'interféron- α exerce un effet antiviral contre le HHV-8. Des données sur l'utilisation de l'interféron- α dans cette indication ont montré des réponses intéressantes, mais sur un nombre de sujets relativement limité [103, 104]. Plus récemment, l'utilisation du peg-interféron- α 2a a été évaluée. Dix patients ont reçu du peg-interféron- α 2a (180 μ g/semaine), associé à une combinaison ARV pendant 1 et 12 mois. Une réponse clinique a été observée chez 9 patients, avec une durée médiane sans progression de 645 jours, dont 7 patients avec une réponse clinique complète et un patient avec une réponse partielle pour des MK toutes de stade T1 [105]. Des effets indésirables habituels des traitements par interféron étaient observés pour tous les patients, sans interruption thérapeutique ni toxicité de grade 4. Ainsi, le groupe d'experts, malgré les effets indésirables et en l'absence de contre-indication préalable, identifie le peg-interféron- α 2a comme un traitement de recours possible en cas de MK réfractaire, malgré des traitements antérieurs.

3.2.5.5. *Place de la radiothérapie dans la prise en charge de la maladie de Kaposi*

Les lésions de MK étant radiosensibles, une irradiation par photons X de basse énergie (« contactthérapie ») ou par électrons avec bolus peut être envisagée pour traiter les lésions cutanées, et éventuellement une irradiation par photons X de haute énergie en cas d'atteinte muqueuse, ganglionnaires ou viscérales. Une dose d'irradiation de l'ordre de 20 à 36 Gy à raison de 5 fractions de 2 Gy par semaine permet d'obtenir un taux de réponse complète de l'ordre de 80-90% [106]. En cas de lésion très étendue, on privilégiera une gamme de dose de l'ordre de 30 à 36 Gy. En cas d'atteinte limitée d'une zone particulièrement sensible, comme les paupières, les conjonctives, les lèvres et les organes génitaux externes, on privilégiera une gamme de dose de l'ordre de 20-24 Gy. Compte-tenu de la possible survenue d'effets secondaires post thérapeutiques tardifs et du risque d'apparition d'autres lésions, une surveillance prolongée est recommandée. Les schémas d'irradiation utilisant des fortes doses par fractions (≥ 4 Gy) ne sont pas recommandés chez les patients ayant des lésions étendues associées à un lymphœdème compte-tenu du risque de séquelles cutanées sévères (ulcération, nécrose) [107]. Une indication de choix est la présence de lésions de MK étendues, sans atteinte viscérale, avec lésion évolutive progressive, y compris chez les PVVIH avec contrôle virologique de l'infection VIH.

3.2.5.6. *Traitements locaux d'appoint*

Pour les atteintes cutanées limitées, symptomatiques ou « cosmetiquement » gênantes, pour lesquelles une simple surveillance n'est pas envisageable, il existe un arsenal varié de thérapeutiques possibles, sous forme de topiques, de chimiothérapie intra lésionnelle, de radiothérapie, d'excision locale, ou de cryothérapie [108]. A notre connaissance, il n'existe aucune étude comparant l'efficacité et la tolérance de ces traitements locaux entre eux, et les données d'efficacité reposent sur des données de cohortes, parfois dans les MK endémiques ou classiques :

- L'alitretinoïn, 0,1% en gel, 3 à 4 fois par jour sur les lésions cutanées, avec peu d'effets indésirables (rash cutané), et de bas grade. L'imiquimod à 5%, en crème, en pansement occlusif d'une application de 8h par jour, 3 fois par semaine, est une alternative,
- L'excision de lésion, si très localisée, avec un risque important cependant de récurrence,
- Vinblastine intra-lésionnelle à la dose de 0,2 mg/mL avec un volume de 0,1 mL par 0,5 cm² de lésion, à éviter au niveau plantaire et palmaire, avec des douleurs aux points d'injections. L'électro-chimiothérapie combine l'utilisation de la chimiothérapie (la bléomycine), et une électroporation.

Tableau 5 : Options thérapeutiques en 1^{re} et 2^e ligne pour la MK

<p>Chimiothérapie systémique de première ligne associée systématiquement à un traitement ARV efficace</p>	<p>Choix préférentiels</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®) (1^{re} ligne) : 20 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines (grade A) ▪ Ou Daunorobucine liposomale (daunoxome) 40 mg/m² toutes les deux semaines (grade B) <p>Choix alternatif si rechute, échec ou contre-indication anthracycline liposomale</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paclitaxel : 100 mg/m² tous les 15 jours (avec prévention de réaction d’hypersensibilité par corticothérapie, par exemple dexaméthasone 8 mg, 12h et 6h avant la perfusion de paclitaxel) (grade B) 			
<p>Évaluation de la réponse clinique et radiologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 à 6 cures après le début de la chimiothérapie ▪ La durée de la chimiothérapie dépendra de l’extension des lésions cutanées, de l’atteinte muqueuse, ganglionnaire et/ou viscérale 			
<p>Réponse</p>	<p>Complète</p>	<p>Partielle</p>	<p>Stabilité</p>	<p>Aggravation</p>
	<p>Arrêt de la chimiothérapie et surveillance</p>	<p>Poursuite de la chimiothérapie systémique de 1^{ère} ligne pour 3 à 6 cures supplémentaires et surveillance</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modification de la chimiothérapie systémique et passage à la deuxième ligne ▪ Respect de la posologie des chimiothérapies ▪ Respect des intervalles entre deux chimiothérapies ▪ Évaluation de l’observance à la thérapeutique ARV ▪ Évaluation de la charge virale VIH ▪ Révision des interactions entre traitement ARV et chimiothérapie ▪ Rediscuter le dossier en RCP
<p>Si intolérance clinique et/ou biologique</p>	<p>Chimiothérapie alternative, passage à la deuxième ligne.</p>			

Tableau 6 : Options thérapeutiques en cas de MK réfractaire ou de rechute

<p>En cas de rechute et chimiothérapie bien tolérée</p>	<p>En cas de rechute et chimiothérapie mal tolérée ou dose maximale cumulée atteinte ou proche (450 mg/m² ou 550 mg/m² pour la DLP ou la daunorubicine liposomale respectivement)</p>	<p>En cas de MK réfractaire à la chimiothérapie systémique définie par une absence de réponse clinique et radiologique aux deux premières lignes de chimiothérapie systémique, ou de chimio-dépendance</p>
<p>Reprise de la chimiothérapie systémique antérieure</p>	<p>Modification de la chimiothérapie systémique vers taxanes si anthracycline liposomale ou inversement</p>	<p>Il n'existe pas de consensus.</p> <p>Propositions de traitement alternatif systémique (après un traitement d'attaque éventuel de 1^{re} ou 2^e ligne si réponse) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomide 5 mg/jour ou lenalidomide 25 mg/jour sur 21 jours sur 28 jours de cycle ou Peg-Interféron alpha-2a 180 µg/semaine (grade C) <p>Traitements alternatifs avec manque de données ou efficacité moindre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etoposide 100 mg/jour sur 7 jours sur 21 jours de cycle (grade C) ▪ Imatinib 400mg/jour (grade C) ▪ Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines pour 6 mois (après discussion et avis de la RCP ONCOVIH, dans le cadre de cohorte si possible) (grade C) <p>Proposition d'un traitement local (grade C)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiothérapie (irradiation par photons X de basse énergie) ▪ Traitement par chimiothérapie intra lésionnelle ▪ Chirurgie ▪ Alitretinoïn, imiquimod

3.2.6. La maladie de Castleman multicentrique (MCM)

3.2.6.1. Présentation clinique et biologique, outils diagnostiques

Les caractéristiques épidémiologiques de la MCM sont communes aux patients atteints de MK, à laquelle elle peut s'associer, en raison de l'implication physiopathologique du virus HHV-8 dans ces deux maladies. Comme pour toutes les autres formes de Maladie de Castleman (MC), le diagnostic formel de MCM liée à HHV-8 repose sur la réalisation d'une biopsie-exérèse ganglionnaire. La MCM évolue par poussées inflammatoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme, notamment du fait du risque de syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH). Il s'agit donc d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

La présentation clinique d'une MCM en poussée est celle d'une polyadénopathie sus et sous diaphragmatique relativement symétrique, fréquemment associée à une splénomégalie dans un contexte d'altération de l'état général fébrile. Les poussées peuvent régresser spontanément. Des lésions de MK peuvent coexister dans la moitié des cas et doivent faire suspecter le diagnostic dans ce contexte clinique.

Les anomalies biologiques fréquentes sont des cytopénies, un syndrome inflammatoire biologique, une hypoalbuminémie, et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Des éléments biologiques de SALH peuvent être présents dès le diagnostic et indiquent la nécessité d'un traitement urgent. Le test de Coombs érythrocytaire est fréquemment positif de type IgG, associé parfois à une anémie hémolytique auto-immune. La tomodensitométrie thoraco-abdo-pelvienne confirme la présence d'une polyadénopathie associée à une hépatosplénomégalie. Une atteinte du cavum est fréquente. En imagerie TEP-TDM, ces lésions sont fortement hypermétaboliques, de topographie symétrique [109]. La PCR HHV-8 quantitative réalisée sur sang total est un outil diagnostique important du fait de son titre élevé dans la MCM (médiane 4.8 log, comparativement à la MK avec une médiane de 2.63 log₁₀) et de son caractère peu invasif [78]. Une PCR HHV-8 négative, ou faiblement positive sur sang total (<2 log₁₀ copies) est fortement en défaveur d'une MCM chez un malade symptomatique. Une autre étude sur plasma mais sur un faible nombre de patients permettait d'écarter une MCM en cas de CV HHV8 <1000 copies/mL (valeur prédictive négative de 97.5%) [110]. Par contre, une étude avec 684 PVVIH (335 avec une MK, 83 avec une MCM), objectivait une CV HHV8 positive dans 39% des cas de MK, versus 99% en cas de MCM [77]. Dans cette étude, la CV HHV8 était en médiane de 6330 copies/mL (range 50–6 600 000 copies/mL) dans la MK, et 48 350 copies/mL (range 700–320 000 000 copies/mL) dans la MCM, sans que cette différence ne soit significative. Ainsi, une CV HHV8 nulle permet de quasi-exclure une MCM, et une CV HHV8 faible (par exemple <700-1000 copies/mL) rend le diagnostic de MCM peu probable .

La PCR HHV8 peut diminuer rapidement en cas de guérison de la poussée et de l'administration de traitements comme l'étoposide. Le monitoring de la PCR HHV-8 pourrait également jouer un rôle dans l'évaluation du risque de rechute de MCM [111].

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement ganglionnaire et montrant des lésions de MC de type plasmocytaire (hyperplasie des centres germinatifs, épaississement de la couronne du manteau, hypervascularisation et intense plasmocytose interfolliculaire) associée à la présence de grandes cellules infectées par HHV-8 dans le manteau. L'infection de ces grandes cellules est recherchée par immunohistochimie avec un anticorps dirigé contre l'antigène de latence LANA. L'hybridation par sonde EBER à la recherche du génome EBV est négative. Des lésions de MK peuvent coexister.

Le syndrome KICS (KSHV-Inflammatory-Cytokine-Syndrome) a été décrit en 2010 ^[112]. Ce syndrome partage des éléments cliniques (altération de l'état général fébrile, fièvre) et biologiques (syndrome inflammatoire, élévation importante de la PCR HHV-8, parfois SALH) de la MC, malgré l'absence de syndrome tumoral significatif radiologique et/ou métabolique.

Ainsi, la présence d'une fièvre et/ou d'un syndrome inflammatoire importants au cours d'une MK doit systématiquement faire évoquer la possibilité d'une MCM associée, avec une prise en charge urgente en présence d'arguments suffisants. En effet, le diagnostic de certitude qui repose sur la biopsie ganglionnaire ne peut être systématiquement réalisé dans un délai compatible.

3.2.6.2. Stratégies thérapeutiques de la MCM

La MCM liée au virus HHV-8 en poussée est une urgence thérapeutique, notamment du fait du risque de SALH pouvant être fatal à court terme. Le traitement d'urgence repose actuellement sur l'administration d'étoposide par voie intraveineuse à la dose de 150 mg/m², ce qui permet habituellement de contrôler la poussée dans les 48h qui suivent l'administration du médicament ^[113]. Cette perfusion peut être répétée 10 à 14 jours plus tard en cas de résurgence des symptômes. Les corticoïdes sont fortement déconseillés dans ce contexte, surtout en raison du risque d'apparition/d'aggravation d'une MK.

Le contrôle immuno-virologique est une pierre angulaire du traitement de la MCM, et peut parfois suffire à éviter les récurrences. Aucune donnée n'indique la supériorité d'une classe d'ARV sur une autre. Le rôle du (val)ganciclovir associé à la zidovudine pour contrôler la réplication HHV-8 a été étudié dans le traitement de la MCM, avec des résultats décevants sans modification de la survie globale ^[114].

Le pronostic de la MCM a été profondément modifié par l'utilisation du rituximab (quatre perfusions hebdomadaires à la dose unitaire de 375 mg/m²) du fait de l'obtention de rémissions prolongées ^[115] et de la diminution significative d'évolution vers un lymphome associé à HHV-8 ^[116]. Trois facteurs limitent actuellement l'utilisation du rituximab comme seule thérapeutique de la MCM :

- Le risque d'exacerbation de poussée de MCM et nécessitant l'administration concomitante d'étoposide (70-100 mg/m² par voie orale) le lendemain de chaque perfusion de rituximab ^[115, 117]
- Le risque d'aggravation du déficit immunitaire sous-jacent ^[118] avec surmortalité infectieuse chez les PVVIH non contrôlés au plan virologique et/ou ayant un déficit immunitaire important (CD4 <50/μL). Dans ce contexte, on préférera une optimisation de la réplication virale VIH et l'administration d'étoposide le temps de la restauration immunitaire. On utilisera l'étoposide p.o (100 mg/m²) hebdomadaire pendant 4 à 6 semaines avec décroissance progressive (diminution de 50 mg toutes les 3 semaines, en maintenant un rythme hebdomadaire jusqu'à arrêt, en surveillant les signes de rechute de Castleman). Le traitement par rituximab pourra être introduit une fois l'infection VIH contrôlée si une nouvelle poussée survenait à l'arrêt de l'étoposide.
- Le risque d'exacerbation d'une MK sous rituximab ^[115, 117]. En cas de MK active, et en l'absence de déficit immunitaire important, l'association rituximab-doxorubicine liposomale (20 mg/m²) tous les 21 jours pour 4 cycles est préférée ^[119]. En présence d'une MK sévère et active, on préférera l'association doxorubicine liposomale bimensuelle + étoposide (100 mg/m²) hebdomadaire initialement, avant de proposer l'association rituximab-doxorubicine liposomale une fois la MK en amélioration. La poursuite du traitement par Doxorubicine liposomale sera guidée par l'évolution des lésions de Kaposi.

Enfin, une étude préliminaire a objectivé sur 8 PVVIH 5 réponses sous tocilizumab et ARV sur les poussées de Castleman ^[120]. Le tocilizumab est un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-6.

Cependant, l'efficacité était de courte durée, avec une survie sans progression estimée à 3,2 mois. Sa place reste donc à étudier dans l'arsenal thérapeutique. D'autres molécules comme l'interféron alpha, le bortezomib ou le thalidomide ont été testées avec des faibles taux de réponse. Le siltuximab (anticorps anti-IL6), traitement proposé pour les MCM non associées au VIH et au HHV-8, n'est pas recommandé dans le MCM chez les PVVIH (absence de liaison du siltuximab à l'analogue viral de l'IL-6 sécrété par HHV-8). Un schéma sur la stratégie thérapeutique est proposé ci-dessous, mais il est à adapter aux situations individuelles des poussées des MCM chez les PVVIH.

3.2.6.3. Surveillance

La surveillance des patients atteints de MCM visera à :

- S'assurer du bon contrôle immuno-virologique du VIH.
- Vérifier l'absence de reprise de la MCM sur des données cliniques (fièvre, syndrome tumoral) ou biologiques (ascension de la CRP, des gammaglobulines). Une imagerie de contrôle systématique n'est pas recommandée en l'absence d'anomalies cliniques ou biologiques sus citées. La ré-ascension isolée de la PCR HHV-8 ne constitue actuellement pas un élément suffisant pour initier un nouveau traitement de la MCM.
- Vérifier l'absence d'émergence d'une autre complication liée au virus HHV-8, notamment d'une MK ou d'un lymphome

L'ensemble de ces aspects a été détaillé dans le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Maladies de Castleman réalisé sous la direction du Pr Eric Oksenhendler (CNR Maladies de Castleman, Hôpital Saint Louis, Paris). Un recours à une RCP mensuelle par la même équipe pour la discussion de ces cas est vivement recommandé (via le site www.castleman.fr), en raison d'un grand nombre d'experts de la MCM, de l'organisation fréquente de relecture anatomo-pathologique des lames et la tenue d'un registre national.

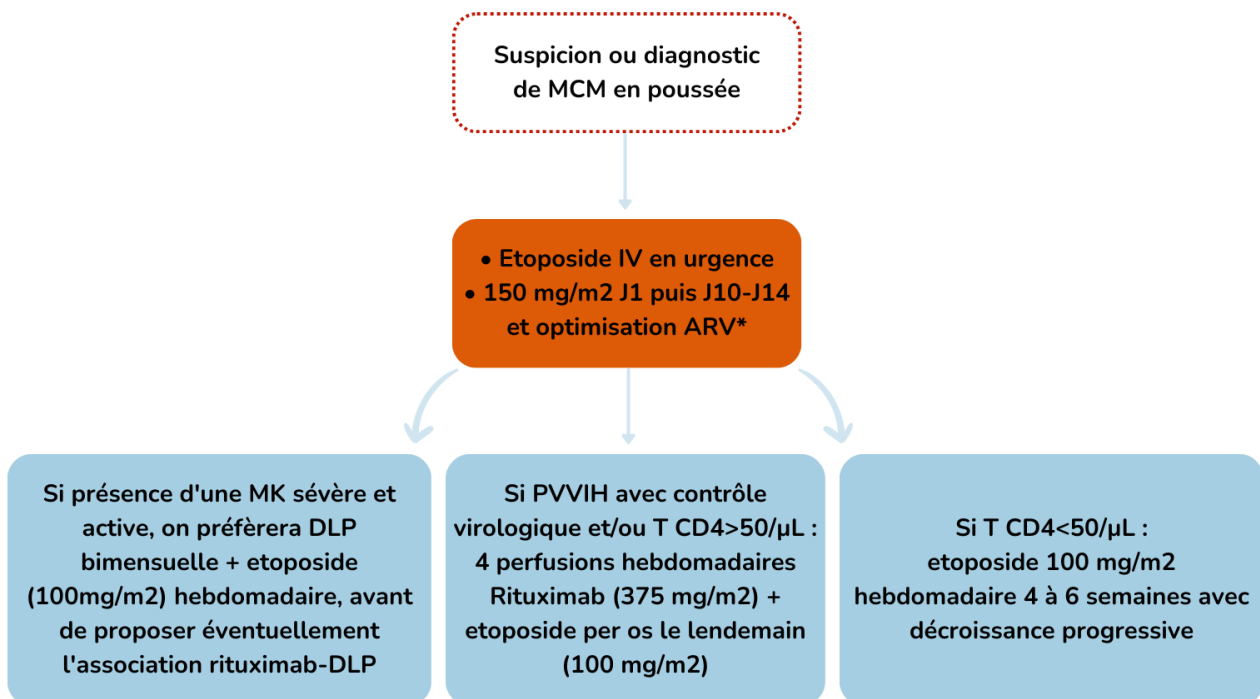


Figure 2 : Algorithme de prise en charge de la MCM, en urgence.

Cet algorithme est à titre indicatif, à adapter au cas par cas, notamment avec une discussion initiale et mensuelle en RCP Castleman (www.castleman.fr). DLP : doxorubicine liposomale MCM : Maladie de Castleman Multicentrique ;

MK : Maladie de Kaposi ; PVVIH : personne vivant avec le VIH. diminution de 50 mg/3 semaines, rythme hebdomadaire jusqu'à arrêt, en surveillant les signes de rechute de MCM.*optimisation ARV : un traitement ARV efficace doit être initié, poursuivi ou adapté pour obtenir une charge virale indetectable.

3.2.7. Le cancer du col utérin

3.2.7.1. Histoire naturelle du cancer du col

L'incidence des cancers invasifs du col en France était de 36/100 000 personnes-années (PA) entre 2005 et 2009 dans la cohorte FHDH [121] et de 28.5/100 000 PA [IC 95% : 17.5–46.5] entre 2010-2015 dans la base de données Dat'Aids [122]. Ces études ont montré une diminution avec le temps de l'incidence du cancer du col, en rapport probable avec l'amélioration de l'immunité des FVVIH, même si le surrisque demeure en comparaison avec la population générale. Les FVVIH sont en effet entre trois et cinq fois plus susceptibles d'avoir un cancer du col [8, 9, 17].

L'infection par les papillomavirus humains (HPV) peut être associée à des condylomes bénins et à des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade pour les HPV de bas risque. Mais les lésions intraépithéliales de haut grade, les carcinomes anogénitaux et des voies aérodigestives supérieures et la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus sont dus aux HPV oncogènes, dits de haut risque (HPV-HR). Les FVVIH présentent un risque accru de persistance de l'infection par HPV, et notamment d'HPV-HR, qui augmente avec l'immunodépression, un nadir CD4 bas et une réplication virale non contrôlée [123-125]. C'est bien la persistance de l'infection qui est à l'origine des lésions précancéreuses et des cancers. Les génotypes d'HPV-HR les plus fréquemment associés au cancer du col de l'utérus sont les HPV16 et 18 en population générale. Chez les FVVIH, une distribution plus large de génotypes oncogènes HR est associé au cancer du col de l'utérus [126] et aux lésions pré-cancéreuses, même si le HPV-16 demeure majoritaire [127]. Ceci pourrait traduire une progression vers la carcinogenèse dépendante de l'immunodépression pour les autres génotypes oncogènes HR non 16.

Parmi les facteurs qui augmentent le risque de cancer et de lésions précancéreuses du col de l'utérus, on compte l'âge [128], l'infection persistante HPV-HR, et notamment HPV-16, le tabagisme [128] et l'immunodépression, notamment chez les patientes greffées et chez les FVVIH. Un antécédent de lésion précancéreuse du col, ainsi que les cancers ou pré-cancers de la vulve sont aussi des facteurs de risque de cancer du col utérin.

L'examen cytologique du col (le « frottis ») cherche à détecter la présence de cellules anormales témoignant de l'existence d'une lésion pré/cancéreuse. La cytologie en milieu liquide permet de réaliser d'autres examens à partir du même prélèvement en cas de détection de cellules anormales, examens dit « réflexes », comme le test HPV ou l'immunocytochimie. Il existe des classifications histologiques après examen tissulaire (biopsie). La nomenclature CIN (cervical intraepithelial neoplasia) était utilisée pour les lésions malpighiennes et distinguait les CIN 1 (néoplasie intraépithéliale cervicale de bas grade), CIN 2 (néoplasie intraépithéliale cervicale de haut grade) et CIN 3 (néoplasie intraépithéliale cervicale de haut grade) par la fraction intraépithéliale atteinte (d'un tiers au trois tiers de la couche intra-épithéliale). Depuis la classification OMS de 2014 les lésions malpighiennes sont classées en lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG, ancien CIN 1) et lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG anciens CIN 2 et 3). La classification CIN est abandonnée en pratique clinique, mais demeure importante pour aborder les publications.

Les classifications pour les lésions du col sont synthétisées dans le Tableau 7 ci-dessous. [129]

Tableau 7 : Classification cytologique et histologique des lésions du col.

Cytologie cervicale	Classification histologique		
Bethesda	Néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN)	LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)	Classification OMS 2014 (classification recommandée)
NILM	Normal	Normal	Normal
ASC-US			Atypie squameuse
ASC-H			
LSIL	CIN 1	LSIL	LIEBG
HSIL Carcinome malpighien	CIN 2 CIN 3	HSIL	LIEHG
Cancer	Cancer	Cancer	Cancer

ASC-US : cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : atypies cellulaires malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade ; CIN : néoplasie intraépithéliale ; CIN 1 : CIN de bas grade ; CIN2 : CIN de haut grade ; CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale de haut grade et carcinome in situ. LAST : Lower Anogenital Squamous Terminology ; LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ; NILM : négatif pour des lésions intraépithéliales et de malignité. Lésions malpighiennes intra-épithéliale de bas grade : LIEBG ; Lésions malpighiennes intra-épithéliale de haut grade : LIEHG

3.2.7.2. Quels sont les moyens de prévention du cancer du col autres que le dépistage ?

La prévention primaire des infections à HPV repose sur la vaccination universelle. Cette vaccination est recommandée en population générale pour les filles et les garçons dès l'âge de 11 ans, et en rattrapage à partir de 15 ans et jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Le groupe d'experts recommande une extension du rattrapage du vaccin soit étendue dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 26 ans (cf chapitres « Vaccinations des PVVIH »). Cette vaccination HPV prévient jusqu'à 90 % des infections HPV à l'origine des cancers du col et se traduit par une diminution importante de l'incidence des lésions précancéreuses dues aux HPV contenus dans les vaccins dans les pays ayant des taux élevés de couverture vaccinale, d'autant plus que les femmes sont jeunes au moment de la vaccination ^[130]. Cette vaccination est d'autant plus efficace qu'elle est réalisée avant l'âge de début des relations sexuelles, mais a une certaine efficacité jusqu'à l'âge de 26 ans dans les deux sexes dans la prévention des lésions pré-cancéreuses anales, notamment chez les PVVIH ^[131]. En France, la couverture vaccinale est insuffisante, et son renforcement est une priorité de santé publique. Chez les enfants nés avec le VIH, comme pour les enfants immunodéprimés, la vaccination est recommandée dès l'âge de 9 ans.

La réduction de l'impact des facteurs de risque de progression est un enjeu important. Il repose sur l'abstention ou le sevrage du tabagisme, et aussi le dépistage précoce du VIH et la mise sous traitement ARV efficace. Une méta-analyse récente a permis de mettre en évidence une réduction du risque de cancer du col sous traitement ARV de 60% (HR 0,40, IC95% 0,18-0,87) et une augmentation de la régression des lésions intraépithéliales histologiques (CIN) ou cytologiques (LSIL et HSIL) de

54% (HR 1,54, IC95% 1,30-1,82) par rapport à des FVVIH non traitées ^[125]. Les études de cohorte montrent aussi que l'augmentation du taux de lymphocytes CD4 est associée à une régression des lésions cytologiques ^[132], avec une médiane de régression de 2,7 ans après introduction du traitement.

3.2.7.3. *Peut-on réaliser un dépistage du cancer du col chez les FVVIH selon les modalités de la population générale ?*

La réponse à cette question ne peut être appréhendée que de façon indirecte. En l'absence de données directement comparatives sur l'efficacité de la stratégie HAS de dépistage du cancer du col chez les femmes en population générale versus les FVVIH, deux questions doivent être posées :

- Quelles FVVIH ont une histoire naturelle de cancer du col similaire aux femmes de la population générale ?
- Y a-t-il un risque accru de survenue de cancer du col ou de lésions pré-cancéreuses entre deux temps de dépistage chez les FVVIH en comparaison aux femmes de la population générale en cas de screening HPV négatif ?

L'histoire naturelle du cancer du col est-elle différente pour les FVVIH par rapport à la population générale ?

Si les données des études permettent d'individualiser un sous-groupe de FVVIH particulièrement à risque de cancer du col, il faut d'emblée lister quelques limites de ces études :

La plupart de ces études utilisent comme critère intermédiaire les lésions pré-cancéreuses, et notamment CIN-2+ (CIN2 ou plus sévère). Si ce critère, précurseur d'un risque d'évolution vers un cancer, se justifie aussi par un gain de puissance dans les cohortes, il n'est cependant pas idéal pour évaluer des incidences comparées du cancer du col dans deux populations avec une histoire naturelle HPV et d'évolution des lésions CIN2+ différentes du fait de l'immunodépression ^[126].

Une étude cas témoin de cohorte suisse a objectivé entre 1988 et 2013 une augmentation significative du risque de CIN2+ en cas de nadir T CD4 <350/μL (OR 1,57 (IC95% 1,09, 2,25)) et nadir CD4 <200/μL (OR 2,20 (IC95% 1,55, 3,11)) par rapport à un nadir des T CD4 >350/μL ^[133]. Ce surrisque de CIN2+ était aussi objectivé pour un taux de CD4 actuel entre 200-349/μL (OR 1,51 (1,04,2,18)) et CD4 <200/μL (OR 1,72 (IC95% 1,16, 2,54)) par rapport à un taux de CD4 ≥350/μL. Une cohorte américaine de 2565 FVVIH, avec une médiane de suivi de 11 ans, a permis d'objectiver un risque de CIN3+ plus important chez les FVVIH, avec une augmentation progressive de l'HR de 1,88 pour des T CD4>500/μL à 7,70 pour des T CD4 <200/μL ^[134] par rapport à une population contrôle sans infection VIH, sans ajustement sur la charge virale. Dans la Women's Interagency HIV Study, l'incidence cumulée du risque de développer des lésions CIN2+ à 5 ans chez 1021 FVVIH avec un test HPV-HR + et une cytologie négative était de 22% (IC95% 9-34%) pour les FVVIH avec un taux de CD4 <350/μL ^[135]. Cette incidence baissait à 12% (IC95% 0-22) et 14% (IC95 2-25) pour celles avec un taux de CD4 respectivement entre 350-499 et > 500 CD4/μL ^[135], proches des taux de progression de 10% (IC 95 0-23) des 518 femmes contrôles sans infection VIH. Enfin, dans une cohorte danoise de 1140 FVVIH ^[1], un taux de CD4 >350/μL était associé à une réduction du risque de CIN3+ (HR 0,40, (IC95% 0,20-0,82)) par rapport à un taux de CD4 <200/μL.

Ainsi, il semblerait que les FVVIH ne prenant pas de traitement ARV efficace, ayant un taux de CD4 actuels < 350/μL, ou ayant un nadir CD4<200/μL, présentent clairement un risque de cancer du col significativement augmenté par rapport aux femmes de la population générale.

Quelle place du test HPV pour le dépistage du cancer du col chez les FVVIH ?

Évaluer la place du dépistage du cancer du col par biologie moléculaire HPV chez les FVVIH revient à évaluer la valeur prédictive négative du test dans cette indication. Dans une cohorte de 865 FVVIH nord-américaine contemporaine, quasiment toutes avec un contrôle virologique, et une médiane de T CD4 à 592/ μ L, la prévalence des HPV-HR était de 29% [137]. Le test HPV-HR+ avait une sensibilité de 87% pour les lésions de haut grade, mais une faible spécificité de 66%. La valeur prédictive négative était de 99% (IC95% 98 ; >99) et la valeur prédictive positive seulement de 9% (IC95% 6-13). Dans une deuxième étude, les FVVIH qui avaient un test HPV-HR et une cytologie négatives, dans un contexte de maladie VIH contrôlée [138] avait un risque de lésion cervicale de haut grade (CIN2+) de 5% [95% CI, 2-8], comparables aux femmes contrôles (5% [95% CI, 1-8]), et de cancer nul après un suivi médian de 4,9 ans. Dans cette étude, une cytologie était réalisée tous les 6 mois. Cette étude incluait des FVVIH avec des niveaux variables de lymphocytes T CD4, notamment 20% (n=88) de FVVIH avec un taux de CD4 <350/ μ L.

Ces résultats sont des arguments pour une application chez les FVVIH des mêmes standards de dépistage par la HAS pour les femmes en population générale (<https://www.has-sante.fr>), quel que soit le profil immunologique, par test HPV. Un test HPV-HR négatif permet d'être rassuré sur l'absence de lésions pré-cancéreuses immédiates et sur une faible incidence de lésions à venir, comparable aux femmes de la population générale. Cependant, dans ces études, les effectifs des FVVIH avec des immunodpressions plus sévères (taux de CD4 < 350/ μ L) sont relativement faibles, appelant à des données complémentaires dans le cadre de cohortes. Le groupe d'experts ne préconise pas cependant la réalisation d'un dépistage HPV plus rapproché qu'en population générale chez ces FVVIH très immunodprimées, au vue de la très bonne valeur prédictive négative d'un test négatif, ainsi qu'une très faible probabilité de survenue d'un cancer dans un intervalle de 5 ans au regard de l'histoire naturelle du cancer.

Un test HPV-HR positif appelle une cytologie réflexe avec colposcopie en cas de ASC-US+.

3.2.7.4. Application du protocole HAS de dépistage du cancer du col chez les FVVIH et spécificités

Synthèse des recommandations HAS en population générale

En France, le dépistage du cancer du col dans la population générale a fait l'objet de nouvelles recommandations depuis 2019 (<https://www.has-sante.fr>) (figure 3). Chez les femmes de moins de 30 ans, le dépistage par cytologie cervico-utérine reste préconisé tous les trois ans, à partir de l'âge de 25 ans. A partir de 30 ans jusqu'à 65 ans, le test HPV est recommandé. Le test HPV est plus sensible que la cytologie pour la détection des lésions précancéreuses, même s'il est moins spécifique, ce qui permet d'élargir l'intervalle entre les tests à 5 ans en cas de négativité. Ce choix repose sur la plus grande efficacité de ce test sur la réduction du cancer du col de l'utérus et des décès [139]. Entre 25 et 30 ans, le dépistage du cancer du col utérin reste fondé sur la réalisation de deux examens cytologiques à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal. Dans ce cadre, l'examen cytologique en milieu liquide est recommandé : il permet la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe).

Recommandation de dépistage du cancer du col chez les FVVIH

Pour les FVVIH, le groupe d'experts recommande d'initier le dépistage du cancer du col dès l'âge de 25 ans par cytologie pour les FVVIH. Dans une étude de cohorte de FVVIH suivies pendant 69 900 personnes-années, aucun cas de cancer du col n'a été objectivé chez des FVVIH < 25 ans [140], même

si les lésions précancéreuses peuvent s'installer avant 25 ans. Le taux de régression spontanée très élevé des lésions pré-cancéreuses, et la iatrogénie d'un dépistage trop précoce sont des arguments forts pour ne pas débiter le dépistage avant l'âge de 25 ans. Une consultation gynécologique sans dépistage est cependant conseillée avant 25 ans pour aborder les sujets de santé sexuelle, de dépistage et de prévention des IST, de contraception éventuelle ou de maternité.

Entre 25 et 30 ans, nous préconisons pour les FVVIH sous traitement ARV, ayant une répllication virale contrôlée, un taux de lymphocytes T CD4 $\geq 350/\mu\text{L}$, et un nadir $>200/\mu\text{L}$, un dépistage identique à celui de la population générale, soit cytologique initialement annuel, puis si 2 tests sont négatifs, d'espacer le suivi à 3 ans. En cas de répllication virale non contrôlée, d'un taux de lymphocytes T CD4 $<350/\mu\text{L}$, ou d'un nadir $<200/\mu\text{L}$, nous préconisons une cytologie annuelle, à débiter dès 25 ans avant de proposer un test HPV par biologie moléculaire à partir de l'âge de 30 ans.

A partir de 30 ans, chez les FVVIH, quel que soit le statut immunologique, nous proposons l'application des standards HAS de dépistage en population générale, c'est-à-dire un dépistage par test HPV (figure 3). Les échantillons pourront être prélevés soit par un professionnel de santé, soit par les patientes elles-mêmes, pour des performances proches. L'avantage de l'auto-prélèvement est de ne pas nécessiter un rendez-vous chez le médecin, sage-femme, ou laboratoire. L'avantage du prélèvement par un professionnel est de s'accompagner d'un examen clinique et d'une prise en charge plus globale concernant la santé gynécologique, reproductive et sexuelle. Il permet aussi de réaliser une cytologie réflexe sur le même prélèvement, ce qui n'est pas possible pour l'auto-prélèvement. Un test HPV est préconisé 3 ans après la cytologie normale ou après un an en cas d'indication de cytologie annuelle, à partir de 30 ans (cf infra). Si le dépistage est effectué par un test HPV, celui-ci pourra être répété à un intervalle de 5 ans s'il est négatif (figure 3).

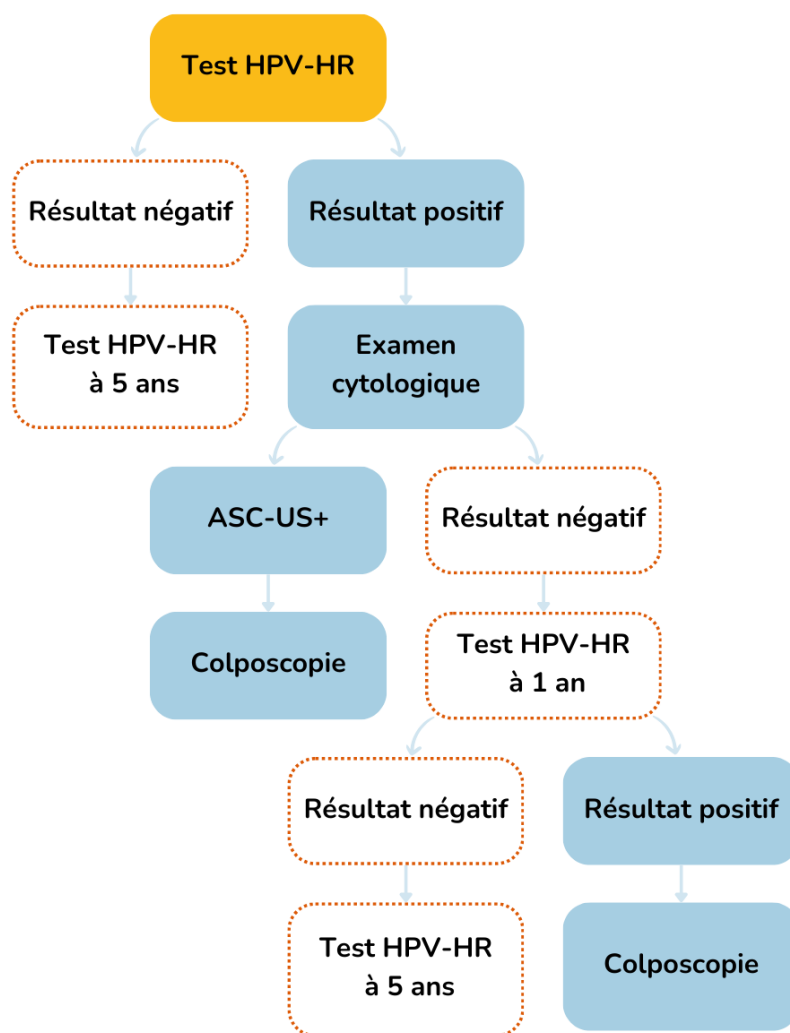


Figure 3 : Recommandations HAS de dépistage du col de l’utérus chez les femmes de 30 ans ou plus en population générale, à appliquer aussi chez les FVVIH de 30 ans ou plus quel que soit le statut immunovirologique. ASC-US+ (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL et AGC (atypical glandular cells)). Chez les FVVIH, le dépistage entre 25 et 30 ans repose sur la cytologie (cf texte).

Le choix du test HPV doit être conforme aux recommandations de la HAS, et devra utiliser des trousse ayant bénéficié d’une validation clinique pour le dépistage du cancer de col de l’utérus (<https://cnr-hpv.fr>).

Pendant la grossesse, ni les indications (âge et type de test), ni le calendrier du dépistage ne sont modifiés.

Il faut rappeler qu’en cas de métrorragies en particulier post-coïtales, la conduite à tenir repose, comme chez toutes les femmes, sur l’examen clinique et l’exploration selon l’orientation, quel que soit l’âge de la patiente, ses caractéristiques et le dernier dépistage réalisé.

Quel suivi en cas de test HPV-HR positif après 30 ans ?

La détection de l’ADN d’HPV-HR doit être suivie d’un test de triage. La cytologie est la méthode de triage habituelle en France. Si le test HPV a été réalisé sous spéculum par un professionnel, la cytologie réflexe est réalisée, c’est à dire que le laboratoire de virologie adresse le prélèvement en

cytologie. En cas d'auto-prélèvement, il faut convoquer la patiente pour une cytologie cervico-utérine (frottis). A ce jour, l'immunomarquage p16/Ki67 (marqueurs indirects de l'activité néoplasique) n'est pas recommandé par la HAS dans le cadre du dépistage du cancer du col. En cas de test de dépistage primaire de l'HPV positif et d'une cytologie négative, on proposera un nouveau test de dépistage de HPV à 12 mois et, si celui-ci est négatif, on repassera à l'intervalle de dépistage régulier recommandé.

Quel suivi en cas de cytologie cervicale anormale ?

Lorsque la cytologie montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US), l'attitude dépend des résultats d'HPV-HR (à faire si âge <30 ans). Si la recherche d'HPV est négative, la patiente pourra repartir dans le dépistage normal. Si la recherche d'HPV est positive, une colposcopie est recommandée avec un examen gynécologique complet (col, vagin, vulve) compte tenu du risque plus élevé de lésion.

En cas de cytologie anormale de type LSIL ou HSIL une colposcopie doit être systématiquement réalisée. La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit comprendre un examen minutieux de la vulve, du vagin et de la marge anale à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas une visualisation complète de la jonction pavimento-cylindrique (type 3), elle doit être complétée d'un curetage de l'endocol.

En cas d'anomalie glandulaire cytologique (AGC), la colposcopie avec curetage endocervical est indiquée

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

- Les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (anciennement CIN 1) ne sont pas des lésions précancéreuses et ne doivent pas être traitées. Une surveillance annuelle par cytologie ou test HPV selon l'âge est recommandée, comme en population générale
- Les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (anciennement CIN 2 et 3) doivent être traitées. Les méthodes d'exérèse (typiquement par électro-résection à l'anse) permettent la confirmation de la lésion sur la pièce de conisation et sont recommandées.
- En cas de carcinome malpighien micro-invasif du col de stade IA1 ou IA2 dont l'invasion est <5 mm, une conisation en limites saines est suffisante avec une stadification ganglionnaire pour les IA2 ou en cas de présence d'embolies. Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes

En cas de lésion intraépithéliale de haut grade, un dépistage anal doit être proposé (cf section 3.2.8).

Quelles modalités de surveillance post-thérapeutique des HSIL chez les FVVIH ?

Les modalités de surveillance post-thérapeutique doivent tenir compte de la fréquence plus élevée d'échec du traitement chez les FVVIH, échec défini comme la présence de HSIL/CIN2+ résiduelles et/ou récurrentes après le traitement ^[141]. Parmi 40 études éligibles, l'échec du traitement chez les FVVIH était de 21,4 % (IC 95 % 15,8–27,0), significativement plus élevé que chez les femmes non infectées (OR 2,7, IC à 95 % 2,0–3,5).

Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle à 6 mois (cytologie plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 3 ans si HPV négatif et tous les ans si HPV+ avec colposcopie normale. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles

confirmées par l'histologie dépendra de leur grade et du contexte clinique et colposcopique. Le dépistage d'une lésion anale ne doit pas être négligé (cf section 3.2.8).

A quel âge interrompre le dépistage ?

Dans la population générale, en l'absence d'antécédent de traitement d'une lésion intraépithéliale de haut-grade, la HAS recommande d'arrêter le dépistage à 65 ans si le dernier test HPV de dépistage est négatif. En effet, les trois-quarts des cas de cancer du col sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 25 à 64 ans, avec un pic d'incidence maximal vers 45 ans. Chez les FVVIH, le risque accru de persistance de l'infection HPV justifie que ce dépistage soit parfois poursuivi au-delà de 65 ans, à évaluer au cas par cas. Le groupe d'experts propose de poursuivre le dépistage au-delà de 65 ans en cas d'antécédent de lésion intra-épithéliale quel que soit le grade, ou d'infection persistante d'HPV-HR, mais le niveau de preuve est très faible. Dans tous les cas, une discussion avec les référents gynécologiques semble nécessaire.

3.2.7.5. Place de la prophylaxie secondaire du cancer du col par le vaccin anti-HPV

Une revue systématique et méta-analyse de 18 études mettait en évidence une réduction du risque de récurrence CIN2+ chez les femmes traitées chirurgicalement pour des lésions pré-cancéreuses du col et vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées (RR 0,43, IC95% 0,30-0,60, 36 mois de suivi médian) ^[142]. Le risque de CIN3 était aussi réduit, mais le degré d'incertitude était extrêmement large (3 études). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence, de l'avis même des auteurs, en raison d'un haut risque de biais des études analysées, et préconisent la réalisation d'études randomisées. Depuis cette publication, une étude randomisée en double-aveugle de 180 FVVIH sud-africaines (médiane d'âge 39 ans, médiane de lymphocytes T CD4 de 489/ μ L) n'a pas démontré de différence sur le risque de récurrence de HSIL à S26 et S52 entre des FVVIH vaccinées par un vaccin quadrivalent HPV avant traitement des lésions par électro-excision (53% pour les FVVIH vaccinées versus 45%) ^[143]. Des données d'études randomisées de forte puissance, en double aveugle sur le risque de récurrence de CIN après traitement local conservateur du col et vaccination par un vaccin nonavalent, comme l'étude de phase 3 NOVEL en cours (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03979014) pourraient faire évoluer ces recommandations. En l'état actuel des connaissances, le groupe d'experts encourage la vaccination HPV en prophylaxie secondaire du cancer du col uniquement dans le cadre d'études.

3.2.8. Le cancer du canal anal

3.2.8.1. Généralités

Le cancer de l'anus est un carcinome épidermoïde dans la grande majorité des cas. Plus de 80 % des cancers sont attribuables à des HPV à haut risque, (HPV HR), le génotype 16 étant retrouvé dans 87 % des cancers anaux HPV positifs, toutes populations confondues ^[144]. Cette donnée est à la source de l'utilisation de la PCR HPV-16 comme examen de dépistage des lésions cancéreuses et précancéreuses dans les populations à très haut risque. Cependant, le statut VIH est associé à une prévalence plus élevée de HPV-HR non 16, notamment 18 et 33, dans les lésions anales de haut grade ou de cancer ^[145].

Toutes les PVVIH ont un risque augmenté de cancer épidermoïde du canal anal ^[146]. Le groupe le plus à risque est le groupe des HSH vivant avec le VIH avec une incidence de 85/100 000 PA dans une méta-analyse ^[146], soit 30 à 100 fois celle de la population générale. Chez les hommes hétérosexuels

vivant avec le VIH l'incidence du cancer anal est de 32/100 000 PA ^[146] et chez les FVVIH de 22/100 000 PA avec un taux d'incidence standardisée de 3,2 à 41,2 par rapport à la population générale ^[146]. Cette méta-analyse ^[146] montre aussi que le risque de cancer de l'anus augmente fortement avec l'âge dans tous les groupes exposés au risque d'acquisition VIH au-delà de 45 ans, et dès 30 ans pour les HSH vivant avec le VIH. Son incidence est aussi très élevée, voisine de 50 /100 000 PA, chez les femmes ayant un antécédent de cancer vulvaire, de lésion vulvaire intra épithéliale de haut grade ou chez les femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans (figure 4). Ces taux d'incidence en fonction des groupes sont importants, car le seuil supérieur à 45/100 000 PA était le seuil justifiant le dépistage organisé du cancer colo-rectal en population générale en 2003. Si les femmes issues de la population générale ayant un antécédent de cancer cervical ou de lésions pré-cancéreuses du col ont un risque élevé de cancer de l'anus, ce seuil est inférieur à 45/100 000 PA, quel que soit l'âge ^[146]. Cependant, nous ne disposons pas, à l'heure de ces recommandations, de données sur le risque d'incidence du cancer de l'anus chez les femmes cumulant l'infection par le VIH et un antécédent de lésions pré-cancéreuses ou de cancer du col. Il est fort probable que cette incidence soit très élevée, chez ces femmes cumulant deux facteurs de risque. Le groupe d'experts recommande des études de cohorte complémentaires pour mieux préciser ce risque.

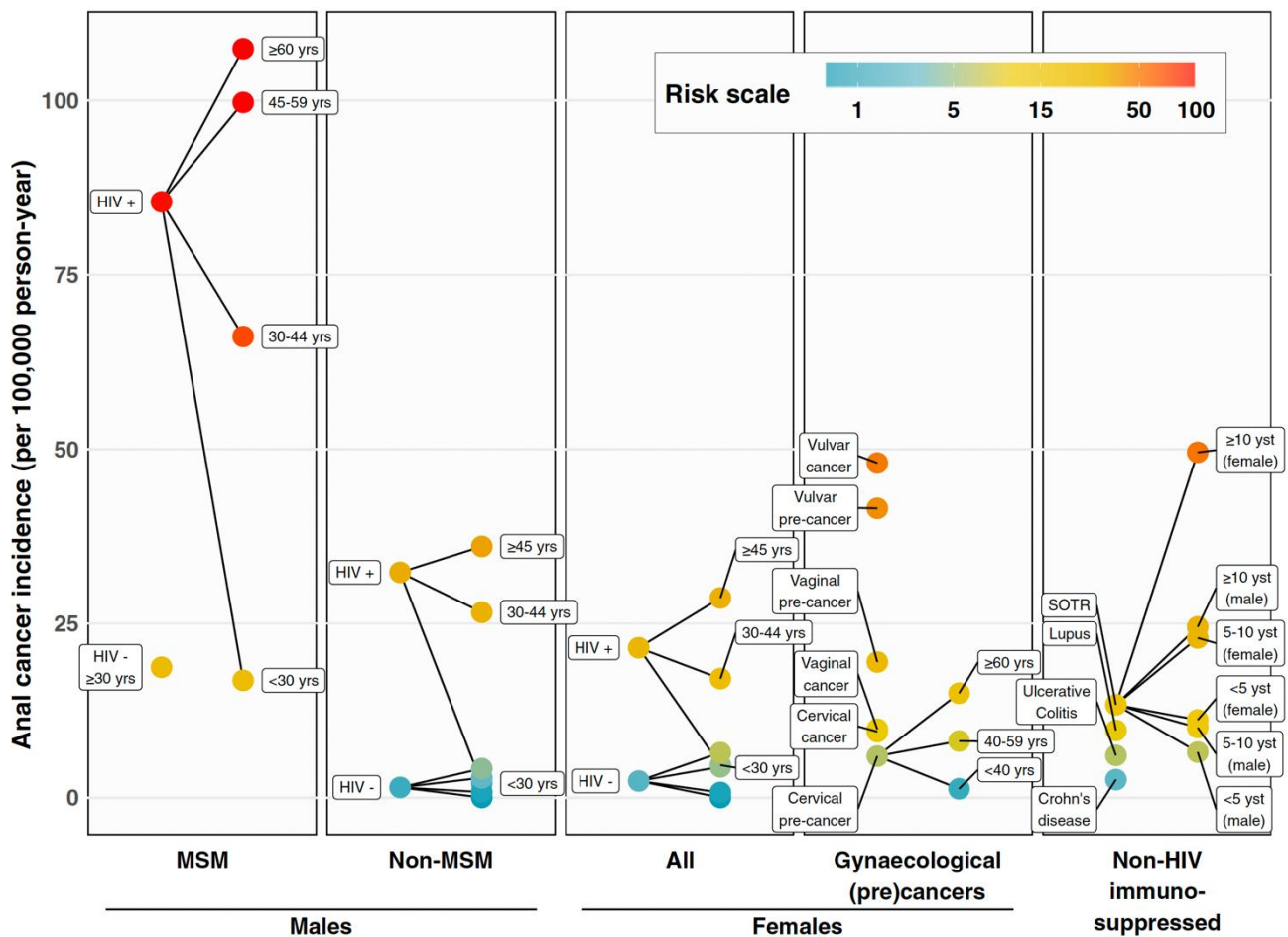


Figure 4 : Échelle de risque de cancer anal selon les groupes de populations à risque. D'après Clifford et al. ©2020 International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO). Reproduit avec permission.

3.2.8.2. Histoire naturelle de l'infection HPV et des lésions anales malpighiennes intraépithéliales

Comme au niveau du col, l'existence de lésions malpighiennes intra épithéliales de haut grade (HSIL) précédant la survenue du cancer a fait se développer des outils similaires que sont la recherche d'HPV, la cytologie anale et l'anuscopie de haute résolution (AHR) ou anuscopie avec magnification de l'image et colorations par acide acétique et Lugol permettant de repérer les HSIL et de les traiter de manière ciblée.

Comme au niveau du col, il existe une classification cytologique et deux classifications histologiques (Tableau 8).

Examen cytologique (classification de Bethesda)	Classification histologique	
	AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia)	Classification LAST (Lower Anogenital Terminology) (Lower Squamous)
ASC-US		
ASC-H		
LSIL	AIN1	LSIL (AIN1 et AIN2 p16 négative)
HSIL	AIN2	HSIL: AIN2 p16 positive et AIN3
Carcinome malpighien	AIN3	

Tableau 8 : Classifications cytologique et histologiques des lésions anales.

Le terme AIN2+ se réfère à des lésions AIN2 ou plus évoluées. ASC-US : cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : atypies cellulaires malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade ; LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

La prévalence de l'infection anale à HPV-HR est élevée chez les PVVIH-HSH, de l'ordre de 70-73 % dont 27-35 % d'HPV16 [147]. Chez les FVVIH, la cohorte ANRS VIHGY-CO17 a permis de mettre en évidence un portage d'HPV HR au niveau anal presque deux fois plus fréquent qu'au niveau du col (48 % versus 26 %), avec notamment la présence d'HPV16 au niveau anal dans 13 % des cas contre 5 % au niveau du col [148]. Dans cette étude, un taux de CD4<350/μL et la présence d'une lésion cervicale représentaient les deux principaux facteurs de risque de portage d'HPV-HR au niveau anal.

Le portage d'HPV-HR expose à la survenue de lésions anales intraépithéliales [145]. La présence d'HSIL est estimée à 22,4% chez les PVVIH HSH dans une méta analyse récente de 64 études regroupant 29 900 hommes, mais elle varie selon les études et est plus élevée quand les lésions sont recherchées par une AHR systématique [147]. Les taux de progression d'une lésion anale intra épithéliale de bas grade (AIN1/ LSIL) vers une lésion de haut grade (AIN2/3-HSIL) chez les PVVIH varient selon les études et dépendent de l'âge, du nadir des CD4, du stade SIDA, de la durée de la thérapeutique ARV, de la présence d'un génotype à haut risque (HPV16 et/ou 18) [149], et du tabagisme [150]. Deux cohortes de PVVIH montrent des taux moyens de progression à 5 ans des HSIL vers un cancer anal de 1,7 % et 3,2 % [151, 152], et une cohorte danoise de 126 174 individus un taux de progression d'une lésion d'AIN3 à 5 ans vers le cancer de 14,1 % chez les PVVIH vs 3,2% dans la population contrôle [153]. A

l'inverse, des cas de régression et de disparition de lésions anales intraépithéliales ont également été rapportés [154, 155].

Ces différences de progression entre les études pourraient être liées au mode de diagnostic des HSIL, qu'elles soient microscopiques et visibles uniquement en AHR, ou macroscopiques et visibles à l'œil nu (anuscopie classique), et aux caractéristiques des populations incluses. Une série française a objectivé un taux de progression vers le cancer augmenté en cas de lésion macroscopique (5,4% vs 0,9 % pour un suivi médian de 19,1 mois), avec un temps moyen d'évolution vers le cancer de 28,8 mois similaire entre personnes avec lésions macroscopiques ou non [156].

L'étude ANCHOR a récemment démontré l'intérêt de dépister et de traiter les HSIL [157]. Sur 4446 PVVIH de plus de 35 ans avec un HSIL, le taux de progression vers le cancer de l'anuscopie était diminué de 57% IC95 [6%-80%] par le traitement des HSIL (incidence de 173/100 000 PA vs 402/100 000 PA). Dans cette étude le taux de progression vers le cancer était très significativement augmenté si les lésions de haut grade occupaient plus de la moitié de la surface du canal anal (1047/100 000 PA vs 185/100 000 PA) alors que le nadir des CD4 n'impactait pas le taux de progression des HSIL. Dans le bras interventionnel, les lésions cancéreuses étaient plus souvent de stade précoce.

3.2.8.3. *Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anuscopie*

Le pronostic du cancer anal est meilleur à un stade précoce et son diagnostic est accessible à l'examen clinique. Toute symptomatologie anale, même mineure doit ainsi faire pratiquer un examen proctologique complet.

Le dépistage du cancer anal chez les PVVIH est recommandé par l'INCa (<http://www.e-cancer.fr>) depuis 2012 et par « the European AIDS Clinical Society » et par les « Centers for Disease Control » [159].

La pratique annuelle d'un toucher anal et rectal, à partir de 35 ans, est reconnue par les CDC comme utile pour détecter des cancers précoces de l'anuscopie, même si sa sensibilité et sa spécificité n'ont jamais été évaluées. L'examen clinique avec toucher rectal et anuscopie simple permet de détecter des cancers anaux, des HSIL macroscopiques dans 6 % des cas, sans amélioration des performances de l'examen clinique par l'utilisation d'acide acétique [159]. L'AHR, contrairement à l'anuscopie simple, permet une approche sémiologique sans biopsie de lésions pré-cancéreuses de l'anuscopie, tout en différenciant les lésions de bas grade et de haut grade. En effet, un grand nombre de HSIL ne sont pas dépistés par anuscopie simple ; aucun cas des 156 HSIL diagnostiquées en AHR n'était détecté à l'examen clinique dans une série allemande [160] et dans une série française de 165 patients, 65,7% des HSIL visibles en AHR n'étaient pas visibles à l'œil nu [161].

Aucun symptôme discriminant ne permet de suspecter une lésion de haut grade. La prévalence des HSIL détectées par une AHR systématique est élevée dans une population exposée, jusqu'à 52% dans l'étude ANCHOR [157] et dans la plupart des études Nord-Américaines et Australiennes. L'étude ANRS APACHES [162] a montré une disparité de détection des HSIL selon les centres soulignant la nécessité d'adhérer aux standards internationaux pour la pratique de l'AHR publiés par la société internationale de dysplasie anale et d'accéder aux formations au niveau national (SNFCP), européen ou international (IANs) permettant la diffusion de la technique et d'assurer sa qualité. L'accès à l'AHR reste encore limité en France.

Dans une méta-analyse de 39 études [163], l'examen cytologique ASC-US+ d'un frottis anal montrait une sensibilité de 81% IC95 [72-87] et une spécificité de 62,4% IC95% [54-70] pour détecter des lésions AIN2+ [163]. Dans cette méta-analyse, la sensibilité d'un test HPV-HR était de 91,9% IC95% [87-95] pour la détection de lésions d'AIN2+, pour une spécificité seulement de 41,8% IC95% [35-49]

(nombreux faux positifs, très peu de faux négatifs). La sensibilité des tests HPV-HR était encore meilleure (96,1%, IC95 [90-99]) lorsque les auteurs analysaient uniquement les études réalisées dans des populations HSH. La négativité des deux tests (HPV et cytologie) était associée à un risque d'AIN2+ de 6% (IC95 [4-9]) vs 27% (IC95% [18-39]) en cas de positivité des deux tests. Ainsi, la bonne sensibilité et reproductibilité du test HPV amènent la recherche d'HPV à prendre une part grandissante dans les algorithmes de dépistage, comme celui proposé en 2022 par la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) (<https://www.snfc.org>) et le CDC ^[158], et par le groupe d'experts aujourd'hui.

La SNFCP recommande de dépister les HSIL et les cancers de l'anus par la réalisation d'un test HPV-16 dans les 3 populations les plus à risque (incidence connue du cancer de l'anus >45/100 000 personnes-année) : les HSH VVIH âgés de plus de 30 ans, les femmes ayant un antécédent de lésion vulvaire de haut grade ou de cancer vulvaire et les femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans (VIH ou non) ^[146]. Un algorithme de dépistage basé sur la recherche d'HPV 16 (responsable de près de 90% des cancers anaux) ^[144] et suivie uniquement en cas de positivité d'une cytologie anale avec un examen proctologique est proposé (figure 5). Le recours à l'AHR n'est proposé qu'en cas de cytologie anormale (ASC-US+) ou d'examen clinique anormal. Il est essentiel de promouvoir la formation des cytologistes à la lectures des cytologies anales, pour en améliorer la sensibilité. Des systèmes d'assurance qualité devront être mis en place. En l'absence de symptômes, un test HPV-16 négatif, limite le recours à une consultation spécialisée, et il est proposé un nouveau test HPV-16 5 ans plus tard, même en présence de HPV-HR non 16. En cas de test HPV-16 positif, mais d'examen cytologique normal, il est recommandé de réaliser un nouveau test HPV-16 et une cytologie à 3 ans (clairance possible de l'HPV dans environ un tiers des cas).

Le groupe d'experts valide ces indications de dépistage par HPV-16 de ces trois populations à très haut risque, et notamment (cible des recommandations), les HSH vivant avec le VIH. Le groupe d'experts souligne cependant qu'un dépistage anal de HPV-16 n'est pas encore remboursé, et milite pour que nos instances valident son remboursement dans cette indication. D'autre part, le recours possible dans l'algorithme à une AHR pour le dépistage des HSIL implique de s'assurer de l'accessibilité à cet outil et d'en promouvoir l'acquisition et la formation des professionnels à son utilisation. En l'absence d'AHR accessible, l'examen clinique avec anoscopie doit être répété au minimum annuellement dans la population HSH vivant avec le VIH HPV-16+ et ASCUS+, comme préconisé dans l'algorithme de la SNFCP. L'impossibilité de réaliser un dépistage de l'HPV-16 implique la poursuite d'un dépistage annuel grâce à un examen proctologique (avec anoscopie simple) aux populations ciblées par le dépistage. Le groupe d'experts propose qu'aux trois populations cibles du dépistage du cancer anal de la SNFCP soient ajoutées les FVVIH âgées de plus de 30 ans avec antécédent de lésion cervicale intra-épithéliale de haut grade ou de lésions cancéreuses du col (CIN2+), malgré l'absence de données d'incidence plus précises dans cette population. L'incidence du cancer anal dans cette population est probablement très élevée (cumul de facteurs de risque), et mériterait des données d'études de cohorte.

Il n'y a aucune donnée permettant de fixer un âge limite au-delà duquel le dépistage du cancer de l'anus ne serait pas bénéfique.

Le groupe d'experts ne recommande pas le rendu des HPV-HR non 16 dans les prélèvements anaux, en dehors d'études. Le taux d'incidence du cancer anal chez les PVVIH porteurs HPV-HR non 16 n'est pas connu à ce jour, mais est de toute vraisemblance beaucoup plus faible que les porteurs d'HPV-16.

En cas d'impossibilité d'accès au remboursement du test HPV-16 au niveau anal, c'est le dépistage annuel par examen proctologique et anoscopie simple qui doit être réalisé.

En l'absence d'anuscopie haute résolution accessible, l'examen clinique avec anoscopie doit être répété au minimum annuellement dans la population HPV-16+ et ASCUS+ dépistée, comme préconisée dans l'algorithme de la SNFCP.

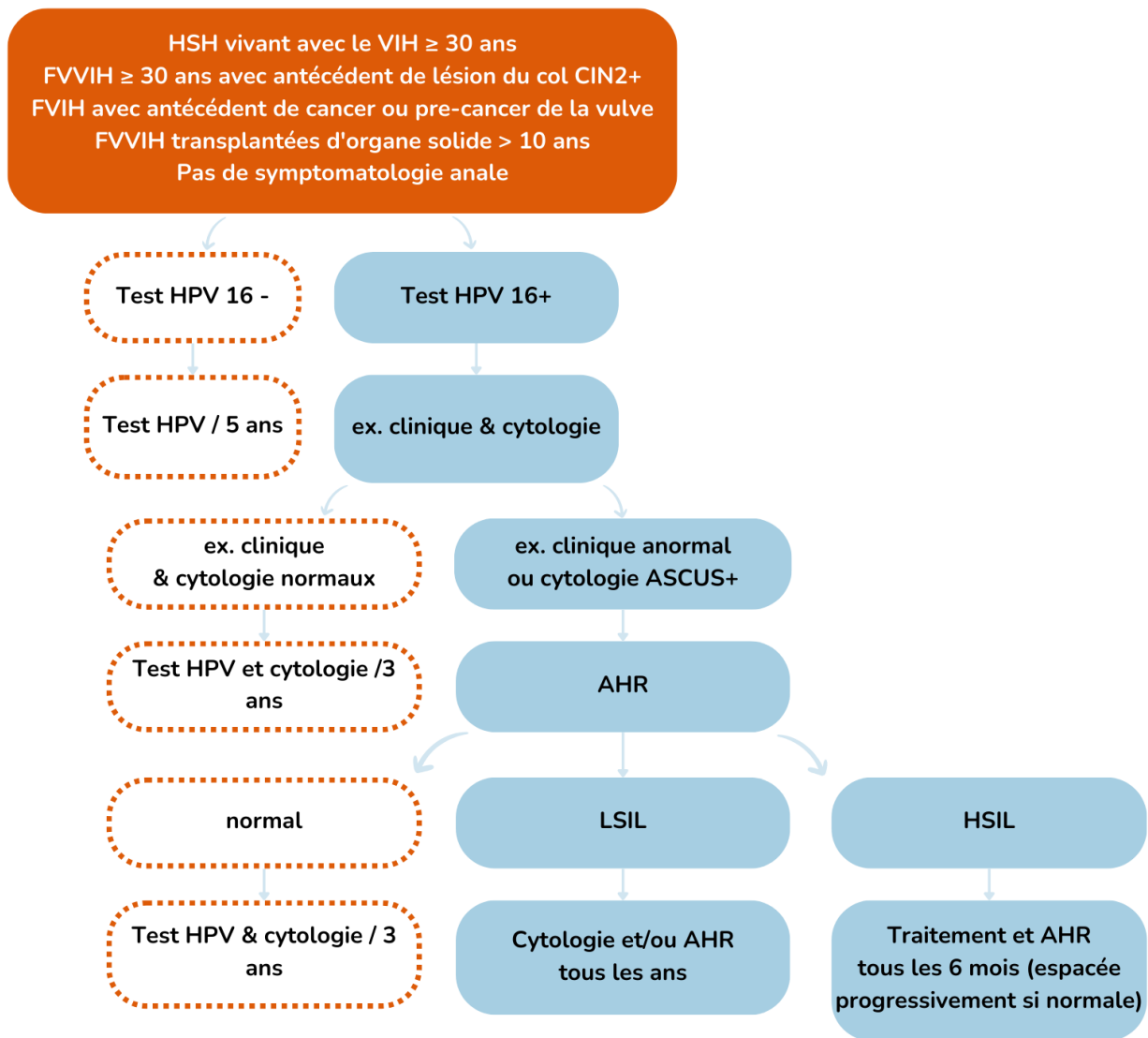


Figure 5 : recommandation du groupe d'experts pour le dépistage du cancer de l'anus pour les HSH VVIH ≥ 30 ans et les FVVIH ayant des antécédents de cancers ou pré-cancers de la vulve, ou les FVVIH ≥ 30 ans ayant un pré-cancer du col CIN2+.

Les femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans est aussi un groupe à très haut risque de cancer de l'anus, nécessitant un dépistage individuel selon le même algorithme de la SNFCP.

3.2.8.4. Prise en charge thérapeutique du cancer de l'anus

Le bilan d'extension (clinique, IRM anopérinéale et/ou échographie endo-anales, TEP-TDM), dosage des marqueurs SCC (Squamous Cell Carcinoma) et 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 radiothérapie et chimiothérapie définie en fonction du stade de la tumeur (50 à 60 Gray avec l'association 5 FU-Mitomycine et une durée de traitement de 6 à 8 semaines). En cas d'échec, une amputation abdominopérinéale est nécessaire. Les survies sont généralement prolongées, avec des survies à 5 ans de 70 à 80 % et l'infection VIH n'est pas un facteur pronostic péjoratif ni de toxicité [164].

3.2.8.5. *Place de la vaccination HPV en prophylaxie secondaire de lésions cancéreuses ou pré-cancéreuses*

La place de la vaccination contre le HPV après traitement de lésions intraépithéliales anales de haut grade reste à déterminer. La possible prévention d'une (ré)infection HPV-HR et/ou le renforcement immunitaire anti-HPV par la vaccination sont des approches séduisantes, mais non démontrées. Une étude rétrospective, monocentrique, de 202 HSH (un tiers vivant avec le VIH), traités efficacement dans l'année précédente pour des HSIL, évoquait une possible baisse significative de 50 % de la récurrence des lésions après vaccination, de 31% à 14% [165]. Cependant, une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo chez 126 HSH vivant avec le VIH avec un taux de lymphocytes T CD4 > 350/ μ L et des HSIL traitées n'a pas montré de différence significative en termes de récurrence avec un vaccin quadrivalent (68,8% vaccinés vs 61,3% pour le placebo) [166]. Une étude randomisée en cours évaluant l'intérêt d'un vaccin nonavalent HPV chez des personnes ayant un antécédent de HSIL traités, âgées de 27 à 69 ans devrait apporter des réponses précieuses [167]. Au vu de l'ensemble de ces données, le groupe d'experts ne peut recommander à ce jour la vaccination systématique contre les HPV-HR en prophylaxie secondaire, mais encourage la participation des volontaires à des études.

3.2.9. Dépistage du cancer du foie

Les données épidémiologiques confirment l'augmentation du risque de cancer du foie chez les PVVIH en cas d'infection par le VHB ou le VHC. La guérison d'une hépatite C ne dispense pas d'un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire en cas de fibrose sévère.

Ainsi, le groupe d'experts propose de réaliser une échographie abdominale avec doppler faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires tous les 6 mois chez les patients avec une fibrose sévère F3 ou F4 quelle qu'en soit l'origine. Les recommandations de l'AFEF concernant le dépistage du carcinome hépatocellulaire sont rappelées ci-dessous dans des situations bien particulières (co-infection VHC et VHB).

Pour les PVVIH ayant une co-infection VHC :

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être poursuivi chez les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® > 0,58 ou Fibromètre® > 0,78 avant initiation du traitement de l'hépatite C. La durée de ce dépistage après réponse virologique soutenue n'est pas connue.

Après réponse virologique soutenue, les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® < 10 kPa ou Fibrotest® $\leq 0,58$ ou Fibromètre® $\leq 0,78$ avant initiation du traitement et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière.

Pour les PVVIH ayant une co-infection VHB traitée ou non :

Une échographie hépatique est préconisée pour le dépistage du CHC tous les 6 mois chez les patients identifiés à haut risque de CHC, à savoir les patients :

- au stade d'hépatopathie chronique avancée (Fibroscan® > 9kPa, y compris après perte de l'Ag HBs)
- ou ayant un antécédent familial au premier degré de CHC
- ou ayant un score PAGE-B ≥ 10 . En pratique cela revient à dépister périodiquement les hommes ≥ 40 ans et les femmes ≥ 70 ans si le taux de plaquettes est $> 200\ 000/\mu\text{L}$; ou les hommes ≥ 16 ans si le taux de plaquettes est $< 200\ 000/\mu\text{L}$; et les femmes ≥ 40 ans si le taux de plaquettes est $< 200\ 000/\mu\text{L}$, et ≥ 30 ans si le taux de plaquettes est $< 100\ 000/\mu\text{L}$. Ce score est basé sur l'âge, le genre et le taux de plaquettes (tableau 9), et provient d'une étude évaluant dans deux populations différentes d'origine caucasienne et atteintes d'une mono-infection chronique VHB le risque de développer un hépatocarcinome à 5 ans ^[168]. Un score Page-B < 10 était associé à un risque d'hépatocarcinome nul à 5 ans.
- ou ayant une durée d'exposition au virus prolongée (âge ≥ 40 ans chez les hommes et ≥ 50 ans chez les femmes ayant été contaminés à un âge jeune / dans l'enfance.

Une technique d'imagerie alternative (scanner ou IRM) doit être proposée chez les patients peu échogènes.

Le dosage de l'AFP peut être associé à l'échographie hépatique tous les 6 mois pour les patients ayant une indication au dépistage du CHC mais il n'est actuellement pas recommandé de façon systématique par la HAS.

Tableau 9 : Score Page-B, tel que décrit dans la publication princeps (168)

Age	Genre	Plaquettes (μL)
16-29 ans : 0	Femme : 0	$\geq 200\ 000$: 0
30-39 : 2	Homme : 6	100 000-199 999: 6
40-49 : 4		$< 100\ 000$: 9
50-59 : 6		
60-69 : 8		
≥ 70 : 10		

3.3. Dépistage et prise en charge des cancers non viro-induits

3.3.1. Le cancer de la vessie

3.3.1.1. Généralités

Les principaux facteurs de risque du cancer de la vessie sont le tabagisme, l'exposition professionnelle à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophosphamide), un antécédent d'irradiation pelvienne ou de bilharziose urinaire. L'importance prévalence du tabagisme chez les PVVIH fait craindre un taux d'incidence élevé de ce cancer dans cette population, et souligne l'importance de la réduction de ce risque en prophylaxie primaire de ce cancer.

En population générale, dans le cadre d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé (exposition pendant une période d'un an ou plus), il est recommandé de mettre en place un dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical (cytologie urinaire tous les 6 mois), dans le cadre d'une stratégie de dépistage individuel. Ces recommandations peuvent s'appliquer chez les PVVIH.

La présence d'une hématurie, micro ou macroscopique, d'autant plus que le patient présente des facteurs de risque, doit faire rechercher un cancer de la vessie avec réalisation d'une échographie des voies urinaires, un examen cytologique des urines, et une cystoscopie.

3.3.1.2. Recommandations concernant l'instillation de BCG thérapie

L'instillation endovésicale du Bacille de Calmette-Guérin (BCG) (*Mycobacterium bovis* atténué) est l'un des traitements adjuvants de référence pour les patients atteints d'une tumeur de vessie ayant bénéficié d'une résection transurétrale de la vessie sans lésion résiduelle visible. Des instillations hebdomadaires intravésicales de BCG pendant 6 semaines, ainsi qu'un traitement d'entretien par BCG thérapie permettent d'induire une inflammation locale qui va générer une réponse immunitaire anti tumorale. Elle est plus efficace que l'instillation intra-vésicale par mitomycine, epirubicine, ou gemcitabine [169] en démontrant sa supériorité sur la progression tumorale, la réduction du nombre de cystectomie secondaire, et la survie globale. Cependant cette instillation est en théorie contre-indiquée chez les patients atteints de déficit de l'immunité cellulaire, de déficits combinés et d'anomalies de la phagocytose. Les données de la littérature sur les risques encourus sont pauvres, se résumant à quelques cas chez les PVVIH [170] et chez les transplantés rénaux [171].

En population générale des facteurs de risque ont été associés aux effets indésirables les plus graves (miliaire, hépatite, décès) : vessie radique, cathétérisme traumatique, schéma accéléré d'administration des instillations, prise en charge défectueuse ou retardée de l'évènement indésirable, infection urinaire concomitante, 1^{re} instillation dans la semaine de la chirurgie de résection transurétrale. Malgré l'absence de données chez les PVVIH, le groupe d'experts ne contre-indique pas systématiquement l'utilisation de la BCG thérapie, mais laisse au référent pour le VIH et à l'oncologue d'évaluer au sein d'une RCP (par exemple la RCP nationale) le bénéfice risque-individuel d'une instillation de BCG. Il semble rationnel au groupe d'experts de réserver la possibilité d'instillation de BCG chez les PVVIH sous contrôle virologique avec un taux de lymphocytes T CD4 >200/μL, sans qu'aucune donnée vienne étayer cette attitude.

En cas d'instillation par BCG thérapie, le groupe d'experts ne retient pas l'indication d'une prophylaxie primaire par antibiothérapie. Une étude de phase III, comparant l'efficacité mais aussi les effets indésirables de trois stratégies (epirubicine, BCG seul, BCG et isoniazide) chez 957 personnes en population générale n'a pas montré de bénéfice d'une antibioprofylaxie par isoniazide en termes de réduction d'épisodes de fièvre (31% BCG seul vs 36% avec prophylaxie) [172].

3.3.2. Le cancer broncho-pulmonaire

3.3.2.1. Prise en charge

Le facteur de risque principal de CBP est dominé par le tabagisme dont l'exposition est plus importante chez les PVVIH par rapport à la population générale [30]. Le risque de CBP est augmenté avec la diminution des T CD4 [173] ou du rapport CD4/CD8 (174), mais ce surrisque semble s'effacer avec la reconstitution immunitaire des lymphocytes T CD4 >500/ μ L [173]. Des hypothèses sont avancées, comme le rôle de l'inflammation chronique favorisée par les infections et la prévalence plus élevée de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les PVVIH, qui est un facteur de risque indépendant connu de CBP dans la population générale [175]. Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques, les anomalies moléculaires, le stade au diagnostic de CBP, sont identiques à la population générale [176]. Dans certaines études, le pronostic du CBP est plus mauvais chez les PVVIH après ajustement sur le stade et le traitement mais il peut refléter des différences socio-économiques et une difficulté d'accès au système de soins [177]. En France, le pronostic chez 131 PVVIH atteints de CBP était identique à la population générale, avec un taux de survie de 17% à 5 ans [178].

Bien qu'ils aient été exclus de la majorité des essais cliniques, la prise en charge thérapeutique du CBP chez les PVVIH est identique à la population générale, mais avec une prise en compte minutieuse des interactions entre les chimiothérapies, les thérapies ciblées et les antirétroviraux. La RCP nationale CANCERVIH offre une représentation médicale pluridisciplinaire permettant d'optimiser la prise en charge des PVVIH atteintes de cancer (<https://www.cancervih.org/la-rcp-nationale-oncovih>). La chirurgie est le traitement de référence pour les stades localisés. Une étude récente a montré que les complications post-opératoires n'étaient pas plus fréquentes chez 137 PVVIH comparées à 8234 contrôles [179]. Dans les stades métastatiques, la stratégie est conditionnée comme dans la population générale à l'existence ou non d'une anomalie moléculaire qui peut être ciblée par une thérapie spécifique. Avant l'ère de l'immunothérapie, l'étude clinique IFCT1001-CHIVA dédiée aux PVVIH atteints de CBP non-épidermoïde a montré que le doublet carboplatine pemetrexed suivi de pemetrexed en maintenance offrait un bon compromis d'efficacité et de tolérance [180]. Les facteurs de bon pronostic étaient le performance status <2 et l'absence d'ADN tumoral circulant [181].

L'immunothérapie a révolutionné les stratégies thérapeutiques dans les CBP sans addiction oncogénique dans les stades métastatiques et localement avancés (<https://www.oncorif.fr/etiquette/cancer-du-poumon/>; <http://referentiels-aristot.com/>). Bien que les PVVIH aient été exclues des études d'enregistrement, les données de la littérature sont rassurantes, en termes d'efficacité et de tolérance, chez les patients avec une charge virale VIH indétectable. L'essai de phase II DURVAST a testé le durvalumab chez 20 PVVIH en 2^e ligne et plus (14 patients avec CBNPC, 1 patient avec un cancer bronchique à petites cellules) [182]. La tolérance était satisfaisante et le taux de contrôle tumoral était de 50%. L'essai IFCT-1602 CHIVA2 a évalué le nivolumab chez 16 PVVIH atteints de CBNPC de stade avancé en 2^e ou 3^e ligne de traitement [183]. Le taux de contrôle tumoral était de 62,5% à 8 semaines (n=15, dont 2 patients avec une réponse partielle). Douze patients (75%) ont rapporté des effets secondaires liés au traitement, de grade léger ou intermédiaire dans la grande majorité des cas. Aucune infection opportuniste ni effet immun inattendu n'a été observé. Il n'y a pas eu de variation de la charge virale VIH durant le traitement. Des études cliniques de première ligne ont inclus des PVVIH bien contrôlées sur le plan immunitaire mais à ce jour les résultats ne sont pas publiés dans ce sous-groupe [184]. Enfin, une série rétrospective du groupe ONCOVIH a porté sur l'efficacité du pembrolizumab en première ligne métastatique chez 5 PVVIH atteintes de CBNPC, PDL1 \geq 50% : 2 ont présenté une réponse partielle et 3 une progression tumorale (dont 1 non-fumeur) [185]. L'efficacité de l'immunothérapie en fonction de l'expression de PDL1

chez les PVVIH devra être évaluée dans des études plus larges. Les nouvelles recommandations sur l'assouplissement des critères d'inclusion dans les études cliniques sont une avancée majeure pour les PVVIH.

La proposition d'une aide au sevrage tabagique doit être systématique dans le parcours de soin des PVVIH atteintes de CBP. Dans la population générale, le sevrage tabagique un mois avant la chirurgie du CBP (au minimum une semaine) réduit les complications post-opératoires, la mortalité et le risque de récurrence. L'étude de Tao et coll. [186] a montré que l'arrêt du tabac au moment du diagnostic améliore le pronostic, quel que soit le stade du CBP. Enfin, la qualité de vie est également meilleure pendant le traitement chez les patients ayant arrêté de fumer.

3.3.2.2. Dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire

L'étude randomisée NLST (National Lung Screening Trial) réalisée sur plus de 53 000 sujets à risque de la population générale a montré l'intérêt d'un dépistage par TDM thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, avec une réduction de la mortalité spécifique par CBP de 20 % (IC 95 %, 6,8-26,7) et une réduction de la mortalité globale de 6.7 % (IC 95 % 1.2-13.6) [187] par rapport à un groupe contrôle soumis à un dépistage par radiographie thoracique simple. La combinaison d'un sevrage tabagique effectif et d'un dépistage par TDM réduisait encore la mortalité par CBP à 38% pour les sujets sevrés depuis 15 ans [188]. L'étude randomisée NELSON [189] a objectivé chez 13 195 hommes et 2 594 femmes une réduction significative de la mortalité par cancer pulmonaire à 10 ans de 24% (IC95% 6-39). Enfin, l'étude italienne MILD a démontré une réduction de la mortalité par cancer pulmonaire de 39% (IC95% 0.39-0.95) [190]. Si les âges d'inclusion de ces deux dernières études étaient similaires (50-74/75 ans), elles différaient de l'étude NLST (55-74 ans), et le niveau de tabagisme était moindre : 20 paquets-années (possibilité d'arrêt <10 ans) pour MILD, et 15 cigarettes/jour depuis plus de 25 ans ou >10 cigarettes par jour depuis >30 ans pour NELSON (possiblement interrompu <10 dernières années). Aussi, une étude de modélisation a mis en évidence un risque de cancer pulmonaire sensiblement similaire chez les fumeurs de 20 à 29 paquets-années et >30 paquets-années [191]. Sur ces arguments, l'US Preventive Task Force a validé un dépistage organisé aux USA chez les personnes exposées à un risque de 20 paquets-années ou plus, possiblement interrompus depuis moins de 15 ans, et âgés entre 50 et 80 ans.

Les études NLST et NELSON divergeaient aussi par les définitions d'un nodule positif dépisté, et l'intervalle de temps entre chaque TDM. L'étude NLST préconisait 3 TDM faible dose à 1 an d'intervalle, et l'étude NELSON préconisait deux TDM à un an d'intervalle, à la troisième année puis à 5,5 ans. Si les techniques invasives réalisées dans l'étude NSLT pour caractériser la malignité ou la bénignité d'un nodule n'ont pas provoqué de morbidité importante (16 sujets sont décédés dans les 60 jours suivant le dépistage), le pourcentage de sujets avec un nodule de signification indéterminée était élevé (27,3 % après le 1^{er} TDM) et qu'en définitive, 96,4 % des nodules après les 3 TDM étaient bénins [187]. Dans l'étude NELSON, un algorithme de suivi des nodules de diamètre intermédiaire, reposant sur le temps de doublement du volume des nodules sur deux TDM, permettait de réduire fortement le nombre de nodules de signification indéterminée à 2,1%, avec une valeur prédictive positive de cancer à 43,5% [192].

Comme tout programme de dépistage, le dépistage du CBP peut conduire à un risque faible de surdiagnostic de maladies indolentes (CBP dépistés qui n'auraient jamais occasionné de symptômes ou la mort des sujets) estimé à 3% dans l'étude NLST [193]. Il peut conduire aussi au risque, certes faible mais réel, de CBP induits par les radiations [194].

La faisabilité d'un dépistage du CBP chez les PVVIH en France a été montrée dans une étude multicentrique française [195]. L'étude avait inclus 442 volontaires asymptomatiques, de médiane d'âge

50 ans, avec un taux médian de T CD4 à 574/ μ L et une charge virale VIH indétectable chez plus de 90 %. Tous ont eu une TDM thoracique faiblement dosée. Seulement 32 sujets (7 %) ont été perdus de vue ; 94 sujets (21 %) avaient un nodule significatif, selon un algorithme proche de l'étude NLST, nécessitant un suivi ou une procédure diagnostique. Neuf cancers ont été dépistés, dont 6 à des stades précoces. Huit sujets avec un CBP avaient moins de 55 ans, et seulement 18 procédures diagnostiques invasives ont dû être réalisées chez 15 sujets, sans complication majeure.

En France, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, la Société d'Imagerie thoracique et le Groupe d'Oncologie de Langue Française de la Société de Pneumologie de Langue Française ont proposé de faire bénéficier les sujets fumeurs et anciens fumeurs d'un dépistage individuel « opportuniste » ^[196]. Ce dépistage opportuniste ne pourrait se proposer qu'à une population 1) sélectionnée selon les mêmes critères que les études NSLT ou NELSON 2) n'ayant pas de contre-indication à une chirurgie thoracique de par des comorbidités, 3) ni de symptomatologie clinique évocatrice de cancer, 4) sous condition d'une très bonne compréhension des enjeux bénéfiques ou délétères de la participation à un dépistage, de la possibilité de nodules de signification indéterminée, et (5) de l'importance d'un sevrage tabagique, qui reste la mesure la plus efficace pour prévenir le CBP et d'autres comorbidités. L'EACS, depuis les recommandations d'octobre 2021, propose un dépistage du CBP par scanner faible dose chez les PVVIH âgée de 50 à 80 ans à haut risque.

Dans un rapport publié en décembre 2021, la HAS « estime que l'état des connaissances est encore incomplet pour la mise en place d'un programme de dépistage organisé du CBP en France. Les données montrant une diminution de la mortalité spécifique, autorisent toutefois dès maintenant l'engagement d'un programme pilote visant à documenter les modalités de dépistage, la performance/l'efficacité et l'efficience, les contraintes organisationnelles et les dimensions éthiques et sociales » (<https://www.has-sante.fr>). Le groupe d'experts, à la lumière notamment de l'étude ANRS HIV-CHEST, souligne que cette expérimentation a déjà eu lieu dans la population des PVVIH en France. Le groupe d'experts valide une approche de dépistage individuel ou opportuniste. Le groupe d'experts rappelle cependant que le sevrage tabagique est une priorité chez les PVVIH, car c'est le moyen le plus efficace pour réduire la mortalité globale et la mortalité par CBP.

Ainsi, le groupe d'experts est favorable à un dépistage individuel ou opportuniste du cancer broncho-pulmonaire chez les PVVIH, selon les recommandations en vigueur ^[196]. On entend par dépistage individuel ou opportuniste un dépistage réalisé dans le cadre du suivi, en fonction du contexte médical et des facteurs de risque, à envisager à l'initiative du patient ou du médecin, sur prescription médicale. Les critères d'inclusion proposés sont un dépistage individuel de toute PVVIH d'âge entre 50 et 74 ans, avec un tabagisme >10 cigarettes/j pendant >30 ans ou >15 cigarettes/j pendant \geq 25 ans, possiblement sevré \leq 10 ans, ayant reçu une information éclairée ET volontaire pour une démarche au sevrage tabagique, comme préconisé par le groupe francophone d'experts sur le dépistage du CBP en population générale ^[196]. Un état général adéquat pour une meilleure tolérance des examens diagnostiques et d'une éventuelle chirurgie thoracique est un préalable avant tout dépistage. Les modalités d'arrêt du dépistage sont un sevrage >15 ans, un âge >74 ans et la réalisation d'au moins 3 scanners, ou le diagnostic de comorbidité sévère contre indiquant les possibilités thérapeutiques ou les explorations diagnostiques thoraciques invasives.

Une discussion au préalable avec les services et spécialistes impliqués dans le parcours du dépistage est indispensable pour valider les procédures et les parcours patients : chirurgiens thoraciques, pneumologues, tabacologues, radiologues, etc.

Les modalités du dépistage du CBP sont la TDM faible dose, sans injection de produit de contraste. Il n'y a pas de place pour la radiographie thoracique dans le dépistage. Les modalités de suivi des nodules, les intervalles entre deux TDM, et les conditions d'arrêt du dépistage sont les modalités

explicitées par le groupe francophone d'experts sur le dépistage du CBP, issues de l'étude en population générale NELSON [196].

Les indications et les modalités de dépistage du CBP sont susceptibles d'évoluer selon les données de la littérature, et la validation ou non par nos instances d'un dépistage organisé. Des recommandations sont en cours de réécriture avec l'INCa et il semble probable que les critères d'éligibilité évoluent.

La réduction des risques en lien avec le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH doit être renforcée et un rapprochement vers les centres d'addictologie ou antitabac est fortement encouragé. C'est un enjeu majeur, y compris en cas de dépistage individuel du CBP, car c'est le moyen le plus efficace pour réduire la mortalité globale et la mortalité par CBP.

3.3.3. Dépistage des autres cancers

3.3.3.1. *Cancers cutanés*

Le risque de cancers cutanés (hors mélanome) chez les PVVIH est augmenté avec un OR variant de 2.1 à 3.5 pour les carcinomes épidermoïdes cutanés, et de 1.8 à 2.1 pour les carcinomes basocellulaires [22, 197]. En revanche, concernant le mélanome, son incidence n'est pas augmentée de façon constante dans les études chez les PVVIH, mais il est d'évolution plus agressive [198]. En conséquence, un examen dermatologique annuel de la peau et des muqueuses est recommandé par la HAS indépendamment du taux de CD4 et de la charge virale (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2876774/fr/vih-consultation-de-suivi-en-medecine-generale-des-personnes-sous-traitement-antiretroviral)

En cas de lésion suspecte ou sujets à risque accru de cancers cutanés, le suivi est réalisé tous les 6 mois. De plus, les PVVIH doivent être informées des principes de photoprotection vis-à-vis des expositions solaires.

3.3.3.2. *Cancers tête et cou*

L'incidence des cancers oropharyngés liés à l'HPV est en effet en augmentation constante, estimée à 4,62/100 000 PA versus 1,82/100 000 PA chez les patients HPV- dans une étude de registre nord-américaine [199]. La prévalence de l'HPV dans les cancers oro-pharyngés est majoritaire dans toute population (70% des cas chez les hommes, 56% chez les femmes) [200], et semble numériquement plus importante chez les PVVIH dans une étude rétrospective réalisée chez les vétérans américains vivant avec le VIH (81% vs 68% chez les contrôles) [201].

L'augmentation de l'incidence des cancers « Tête et Cou » et de la cavité buccale liés à l'HPV rapportée en population générale souligne la nécessité d'un examen clinique attentif régulier chez les PVVIH [202]. L'INCa a édité des recommandations pour une détection précoce des cancers de la cavité buccale et mis en ligne des documents supports d'information destinés à la population générale qui doivent être diffusés aux PVVIH (<http://www.e-cancer.fr/>).

3.3.3.3. *Dépistage du cancer du sein*

Le dépistage du cancer du sein doit être réalisé par un examen clinique annuel des seins dès l'âge de 25 ans, une mammographie tous les deux ans entre 50 et 74 ans puis au cas par cas au-delà de 74 ans. Les FVVIH avec un niveau de risque élevé voire très élevé (mutation des gènes BCRA1 ou 2, antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire ou lobulaire in situ ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, ayant subi une irradiation thoracique médicale à haute dose -maladie

de Hodgkin-), ou avec certains antécédents familiaux de cancer du sein, doivent bénéficier des modalités spécifiques du dépistage du cancer du sein telles que définies en population générale par la HAS en octobre 2016 (<http://www.has-sante.fr/>). Les âges seuils et modalités de dépistage en fonction des facteurs de risque présents peuvent varier.

3.3.3.4. *Dépistage du cancer du colon*

Le dépistage du cancer du côlon chez une personne asymptomatique doit être réalisé tous les deux ans à partir de 50 ans par le test immunologique. En cas de risque élevé ou très élevé (antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal, antécédents familiaux chez parent de 1^{er} degré, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, polyposes adénomateuses familiales ou cancer colorectal héréditaire non polyposique), une consultation gastro-entérologique est indiquée avec réalisation d'une coloscopie, comme en population générale, parfois à des âges plus jeunes (recommandations HAS de mai 2017).

3.3.3.5. *Dépistage du cancer de la prostate*

Il n'y a à ce jour en France pas de recommandation de dépistage systématique du cancer de la prostate en population générale du fait des résultats discordants des 2 principales études ERSCP et PLCO sur le bénéfice apporté par le dosage du PSA sérique [203, 204]. Cependant, au vu d'une analyse critique de l'étude PLCO [205] et de données d'analyses plus récentes [206, 207], la Société Française d'Urologie recommande une détection précoce individualisée en ciblant les populations à risque dès 40-45 ans (histoire familiale de cancer de la prostate, ou d'origine africaine ou afro-caribéenne), ou 50 ans en population générale (<https://www.urofrance.org>). La détection précoce du cancer de la prostate repose sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal et le dosage sérique du PSA. Une information claire des avantages et des inconvénients de ce dépistage doit par ailleurs être donnée à tous les hommes à partir de 50 ans. Son dosage devra être répété tous les 2 à 4 ans.

Il n'existe pas d'étude spécifique de la place du dosage du PSA chez les PVVIH. Il faut cependant noter chez les PVVIH que si le cancer de la prostate a la plus forte incidence chez l'homme parmi les cancers non classant, le Ratio d'Incidence Standardisé par rapport à la population générale est plus faible [208]. Malgré cela, une étude de modélisation estime qu'il va devenir le cancer le plus prévalent chez les PVVIH en 2030 aux USA chez les PVVIH, en raison du vieillissement de la population [24].

3.3.4. Synthèse des indications de dépistage

L'ensemble des indications de dépistage sont résumés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Indications de dépistage des cancers chez les PVVIH

Type de cancer	Profil patient	Outil de dépistage	Périodicité
Carcinome hépatocellulaire	Fibrose F3 ou F4 quelle que soit la cause	Échographie doppler hépatique	Tous les 6 mois
	<p>Pour le VHB :</p> <p>Score Page-B ≥ 10 (hommes ≥ 40 ans, ou ≥ 16 ans si plaquettes < 200 G/L ; femmes ≥ 70 ans, ou ≥ 40 ans si plaquettes < 200 G/L, ou ≥ 30 ans si plaquettes < 100 G/L)</p> <p>Durée d'exposition au virus prolongée : hommes ≥ 40 ans et femmes ≥ 50 ans ayant été contaminés à un âge jeune / dans l'enfance.</p> <p>ATCD familial de carcinome hépatocellulaire</p>		
Cancer de l'anus	<p>HSH VVIH ≥ 30 ans</p> <p>FVVIH ≥ 30 ans avec atcd de cancer ou de lésion intra-épithéliale de haut grade du col (CIN2+)</p> <p>FVVIH avec atcd de cancer ou de pré-cancers de la vulve</p> <p>FVVIH transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans</p> <p>Aucune donnée ne permet de proposer un âge limite d'arrêt du dépistage</p>	<p>Dépistage HPV-16 anal (auto ou hétéro prélèvement). Si positif, examen clinique et cytologie. Si cytologie anormale, AHR recommandée. Si AHR non disponible, anoscopie standard et examen proctologique répétés.</p> <p>Si dépistage HPV-16 non disponible, examen proctologique avec anoscopie simple annuel</p>	<p>Dépistage HPV-16 : tous les 3 à 5 ans en fonction des cas (cf algorithme figure 5)</p> <p>Dépistage standard : tous les ans puis tous les 2 à 3 ans en fonction de l'avis du proctologue</p>
Cancer du col	FVVIH ≥ 25 ans et < 30 ans, T CD4 actuels $\geq 350/\mu\text{L}$, et nadir T CD4 $> 200/\mu\text{L}$,	Frottis avec cytologie	Annuelle deux fois, puis à 3 ans si normal (jusqu'à 30 ans)
	FVVIH ≥ 25 ans et < 30 ans, T CD4 actuels $< 350/\mu\text{L}$ ou nadir T CD4 $\leq 200/\mu\text{L}$	Frottis avec cytologie	Annuelle (jusqu'à 30 ans)
	FVVIH ≥ 30 ans, tout statut immunovirologique	Test HPV-HR +/- cytologie si HPV-HR +	Tous les 5 ans (cf texte long)

	A prolonger au-delà de 65 ans si antécédent de lésion CIN, ou de portage prolongé d'HPV-HR (études complémentaires nécessaires)		
Cancer broncho-pulmonaire	Dépistage individuel au cas par cas Age entre 50 et 74 ans, tabagisme >10 cigarettes/j pendant >30 ans ou >15 cigarettes/j pendant ≥25 ans, possiblement sevré ≤10 ans ET information éclairée ET volontaire pour une démarche au sevrage tabagique Arrêt du programme si sevrage tabagique ≥10 ans, âge >74 ans après 3 scanners sans suspicion de cancer, ou survenue d'un critère de non inclusion	TDM thoracique faible dose sans injection de produit de contraste selon les recommandations (196)	Attente des recommandations de l'INCa. En attendant, selon recommandations de l'IFCT (cf texte long) (196)
Cancers cutanés	Toutes les PVVIH	Examen dermatologique de la peau et des muqueuses	Annuelle
Cancer de l'oropharynx	Toutes PVVIH, et notamment si prise excessive d'alcool ou tabagisme chronique	Examen buccal	Annuelle
Cancer du sein	FVVIH ≥25 ans	Palpation des seins	Annuelle
	FVVIH entre 50 et 74 ans	Mammographie	Tous les 2 ans
	Si FVVIH et facteur de risque (mutation BRCA1 ou 2, atcd personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire ou lobulaire in situ ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, irradiation thoracique médicale à haute dose ou certains atcd familiaux de cancer du sein)	Mammographie ou IRM Age seuil variable (se référer au document de la HAS)	Se référer à https://www.has-sante.fr (dépistage du cancer du sein femmes à haut risque)
Cancer du colon	PVVIH ≥50 ans	Test immunologique +/- coloscopie si test positif	Tous les 2 ans
	Si facteur de risque (atcd personnel d'adénome ou de cancer colorectal, atcd familiaux parent 1 ^{er} degré, MICI, PAF ou	Coloscopie L'âge seuil varie en fonction des facteurs de risque	Tous les 5 ans si normale

	cancer colorectal héréditaire non polyposique)		
Cancer de la prostate	PVVIH ≥50 ans	Toucher rectal PSA	Annuelle pour le toucher rectal PSA tous les 2 à 4 ans
	PVVIH ≥40 ans si facteur de risque (histoire familiale de cancer de la prostate, ou d'origine africaine ou afro-caraïbénne)	Toucher rectal PSA	Annuelle pour le toucher rectal PSA tous les 2 à 4 ans
Cancer de la vessie	Exposition professionnelle à un agent cancérigène vésical pendant une période d'un an, à partir de la 20ème année post-exposition	Cytologie urinaire	Tous les 6 mois

RECOMMANDATIONS POUR LES SPECIFICITES DES DEPISTAGES ET PRISES EN CHARGE DES AFFECTIONS MALIGNES CHEZ LES PVVIH

Généralités sur le dépistage des cancers chez les PVVIH

- 36.** Les PVVIH doivent bénéficier des programmes de dépistage et de prise en charge pour une affection maligne tels que recommandés en population générale (A).
- 37.** Certains cancers avec une incidence plus élevée chez les PVVIH doivent bénéficier d'un dépistage spécifique (A).

Un dépistage « organisé » consiste à inviter systématiquement une population, reconnue comme étant à risque de cancer, à faire un test permettant de détecter la maladie à un stade précoce. Il est différent d'un dépistage dit « opportuniste » ou « individuel », qui est une démarche réalisée dans le cadre du soin courant, au cas par cas, lors d'une visite médicale. Dans tous les cas, les enjeux doivent être bien compris des personnes et des professionnels de santé, et les effets bénéfiques attendus mais aussi les risques encourus bien explicités (AE).

Lymphomes

- 38.** Le traitement de référence des lymphomes B diffus à grandes cellules est le R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone). Le maintien du rituximab est à discuter en cas de taux de lymphocytes T CD4 <50/μL (B)
- 39.** Des chimiothérapies plus intensives comme ACVBP (Adriamycine (doxorubicine), Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone) ou DA-EPOCH (Dose-Adjusted Etoposide, Doxorubicine, Vincristine, Cyclophosphamide, Prednisone) peuvent être proposées, notamment dans les formes les plus agressives de lymphomes B diffus à grandes cellules (C)

40. La prophylaxie méningée n'est pas systématique dans les LNH B systémiques, réservée éventuellement aux score IPI-SNC élevés (4 à 6) et à certaines localisations à haut risque comme le testicule, le sein, les ovaires, l'utérus, les épidualites. La prophylaxie se fera soit par ponctions lombaires avec injection de méthotrexate, corticoïde +/- cytarabine, soit par méthotrexate IV à forte dose. (AE)

Le score IPI (index pronostique international) ajusté 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

Le score IPI-SNC ajoute à l'IPI trois critères (1 point donné par critère):

- âge > 60 ans,
- l'atteinte de plus d'un site extra ganglionnaire
- les localisations rénales et/ou surrenales

En cas de score IPI-SNC de 4 à 6, le risque de rechute neuro-méningée est élevé.

41. Les lymphomes de Burkitt justifient d'une prise en charge immédiate et urgente en onc-hématologie. (AE)

42. Le traitement des lymphomes de Hodgkin classiques repose sur la chimiothérapie de type ABVD avec ou sans radiothérapie suivant le stade. Le BEACOPP utilisé dans les formes avancées chez l'immunocompétent n'a pas montré de supériorité à l'ABVD chez les PVVIH (absence d'étude comparative) (C).

43. L'utilisation de la TEP-TDM avant de réaliser la 3^e cure est primordiale afin d'adapter, si besoin, le traitement (C).

44. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être large, comme dans la population générale (AE).

Maladie de Kaposi

45. L'existence de maladies de Kaposi malgré un contrôle virologique du VIH sous traitement antirétroviral nécessite de rester vigilant quant à la survenue possible d'une MK chez les PVVIH, avant l'initiation mais également sous traitement ARV, quelque soient les niveaux de CD4 et de charge virale VIH. Un examen régulier et attentif de la peau et des muqueuses est préconisé chez toutes les PVVIH pour le diagnostic lésionnel précoce (AE).

46. Le bilan d'extension comporte au minimum un scanner thoraco-abdomino-pelvien, auquel s'ajoutent des endoscopies digestive et bronchique, si la situation clinique le justifie : symptomatologie digestive, saignement digestif extériorisé, anémie évoquant un saignement occulte, symptômes respiratoires non expliqués par une autre pathologie, ou lésions radiologiques compatibles. La TEP-TDM n'est pas recommandée en routine (AE).

47. Il est proposé de mesurer la charge virale HHV-8 au diagnostic de la MK, notamment dans les formes diffuses ou en cas de syndrome inflammatoire, ou en cas de possible association avec

une maladie de Castleman ou de lymphomes des séreuses. Sa valeur $>4 \log^{10}$ copies/millions de PBMC est très en défaveur d'une MK isolée (C).

Les indications de traitement systémique regroupent les formes disséminées et/ou agressives, ou progressives malgré un traitement ARV instauré, notamment dans un contexte d'IRIS, soit T1 de la classification TIS (cf Tableau 4)

48. L'efficacité des taxanes et des anthracyclines liposomales en première ligne semble proche (B).

49. La meilleure tolérance des anthracyclines liposomales, et notamment de la Doxorubicine liposomale pégylée (DLP), en fait une drogue de choix en première ligne (AE).

Une évaluation cardiaque pré-thérapeutique est indispensable en cas d'utilisation d'anthracyclines liposomales, par électrocardiogramme et mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. L'électrocardiogramme doit être réalisé de façon répétée au cours des traitements (AE).

50. Les taxanes sont recommandés en alternative en cas de contre-indication aux anthracyclines liposomales (cardiomyopathie antérieure par exemple) ou en deuxième ligne après rechute et dose cumulée proche de 450 mg/m² ou 550 mg/m² pour la doxorubicine liposomale pégylée ou la daunorubicine liposomale respectivement, ou en cas d'échec des anthracyclines liposomales (AE). Cette administration de taxanes nécessite l'administration d'une corticothérapie (par exemple dexaméthasone 8 mg 12h et 6 h avant l'administration) et pour certains experts un traitement antihistaminique pour diminuer les risques associés aux réactions d'hypersensibilité aux taxanes.

Ces indications et les choix préférentiels sont synthétisés dans les tableaux 5 et 6, notamment en cas de MK réfractaire ou de rechute.

Maladie de Castleman

51. La prise en charge d'une PVVIH avec une Maladie de Castleman multicentrique (MCM) est une urgence thérapeutique, notamment du fait du risque de syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) pouvant être fatal à court terme (AE).

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement ganglionnaire montrant des lésions de maladie de Castleman. Cependant, la biopsie ganglionnaire ne pouvant être systématiquement réalisée dans un délai compatible, la présence d'une fièvre et/ou d'un syndrome inflammatoire importants au cours d'une MK ou non doit systématiquement faire évoquer la possibilité d'une MCM associée (AE).

52. Le syndrome KICS (KSHV-Inflammatory-Cytokine-Syndrome) partage des éléments cliniques (altération de l'état général fébrile, fièvre) et biologiques (syndrome inflammatoire, élévation importante de la PCR HHV-8, parfois SALH) de la MC, malgré l'absence de syndrome tumoral significatif radiologique et/ou métabolique (AE).

Un schéma sur la stratégie thérapeutique est proposé (figure 2), mais il est à moduler en fonction des contextes de chaque cas.

- 53.** A ce jour, il n'y a pas de place retenue des traitements antiviraux HHV-8 (AE).
- 54.** Dans tous les cas, un traitement ARV efficace doit être initié, poursuivi ou adapté (A).
- 55.** Une surveillance rapprochée clinique (fièvre, syndrome tumoral) et biologique (CRP, gammaglobulines) est recommandée après traitement de la MCM, notamment pour vérifier l'absence de récurrence d'une poussée, ou d'une émergence de complication (MK) ou lymphome. La persistance d'une masse ganglionnaire cliniquement, radiologiquement ou métaboliquement significative devra conduire à une nouvelle analyse histologique afin d'exclure une pathologie lymphomateuse (AE).
- 56.** Un recours à la RCP mensuelle du CNR Maladie de Castleman est vivement recommandé (via le site www.castleman.fr) (AE).
- 57.** Une CV HHV8 nulle permet de quasi-exclure une MCM, et une CV HHV8 faible (par exemple <1000 copies/mL) rend le diagnostic de MCM peu probable, si la PCR est réalisée pendant la poussée clinique (C).

Cancer du col utérin

- 58.** La prévention primaire des infections génitales à HPV repose sur la vaccination universelle. Cette vaccination est recommandée en population générale pour les filles ou pour les garçons dès l'âge de 11 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus, et 26 ans pour les HSH (A).
- 59.** Le groupe d'experts recommande que le rattrapage vaccinal soit maintenant étendu dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 26 ans (A).
- 60.** La prévention des cancers du col repose aussi sur la réduction des facteurs de risque de progression : abstention ou sevrage du tabagisme, dépistage précoce du VIH et la mise sous traitement ARV efficace (B).
- 61.** Un suivi gynécologique est recommandé pour les FVVIH, et notamment celles <25 ans pour aborder les sujets de santé sexuelle, de dépistage et de prévention des IST, de contraception éventuelle ou de maternité (AE).
- 62.** Il est recommandé d'initier le dépistage du cancer du col à l'âge de 25 ans pour les FVVIH, avec un dépistage cytologique initialement annuel, puis si 2 tests sont négatifs, espacé à tous les 3 ans, et ceci jusqu'à l'âge de 30 ans, comme en population générale (AE).
- 63.** Un test HPV-HR est préconisé à partir de 30 ans, possiblement en auto-prélèvement (AE).
- 64.** En cas de répllication virale non contrôlée, d'un taux de lymphocytes T CD4 <350/μL, ou d'un nadir <200 cellules/μL, une cytologie annuelle est préconisée, à débiter dès 25 ans avant de proposer un test HPV par biologie moléculaire à partir de l'âge de 30 ans (AE).
- 65.** Pour les FVVIH de 30 ans ou plus, il est proposé d'appliquer les mêmes standards de dépistage que pour les femmes en population générale (<https://www.has-sante.fr>), et ce quel que soit le profil immunologique (C).

- 66.** En effet, un test HPV-HR négatif signe l'absence de lésions pré-cancéreuses (B), avec une excellente valeur prédictive négative. Il n'y a pas d'argument pour un dépistage plus rapproché par test HPV-HR des FVVIH avec une forte immunodépression, l'histoire naturelle de l'infection HPV et de l'apparition du cancer du col rendant peu probable la survenue d'un cancer du col avancé dans l'intervalle de 5 ans après un test négatif (AE). Des données complémentaires, notamment dans le cadre de cohortes, chez les FVVIH immunodéprimées (CD4 <350/μL) sont cependant nécessaires. Un test HPV-HR positif appelle une cytologie réflexe avec colposcopie en cas de ASC-US+ sur la cytologie.
- 67.** Le groupe d'experts recommande une cohorte de suivi évaluant l'incidence des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses chez les FVVIH selon les nouvelles recommandations, notamment pour comparer les incidences en fonction des profils immuno-virologiques (AE).
- 68.** Il est proposé de poursuivre le suivi post-thérapeutique au-delà de 65 ans en cas d'antécédent de traitement d'une lésion intraépithéliale quel que soit le grade, ou d'infection persistante HPV-HR (AE). Dans tous les cas, une discussion avec les référents gynécologiques est nécessaire.
- 69.** En cas de métrorragies en particulier post-coïtales, la conduite à tenir repose, comme chez toutes les femmes, sur l'examen clinique et l'exploration selon l'orientation, quel que soit l'âge de la patiente, ses caractéristiques, et le dernier dépistage réalisé (AE).
- 70.** En l'état actuel des connaissances, la vaccination HPV ne peut être recommandée en prophylaxie secondaire du cancer du col, et incite à réaliser des études pour évaluer le risque de récurrence du cancer après vaccination (B).

Cancer du canal anal

- 71.** Le diagnostic précoce d'un cancer anal reste le meilleur garant d'une guérison. La présence d'une symptomatologie en faveur d'une pathologie anale (saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus, etc.) doit donc être systématiquement recherchée aussi bien chez les hommes que les femmes, à chaque consultation, et doit conduire à un examen proctologique complet par un gastro-entérologue/proctologue (AE).
- 72.** Le dépistage du cancer anal ne se substitue pas au dépistage du cancer colorectal auquel les FVVIH doivent se soumettre selon les recommandations habituelles (A).
- 73.** Pour les populations pour lesquelles on détient des données d'incidence à très haut risque de cancer de l'anus (taux d'incidence > 45/100 000 personnes-année), il est proposé d'appliquer l'algorithme de dépistage de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) (AE). Cette stratégie implique l'accès aux tests PCR HPV-16, et donc leur prise en charge par l'assurance maladie (non effective à ce jour), et le développement de l'accès à l'anuscopie haute résolution (AHR) pour le dépistage des HSIL (lésion intra-épithéliale de haut grade). Cette stratégie nécessite un environnement et un équipement de qualité avec une mise en place et une formation rigoureuse et coordination de tous ses acteurs. Les efforts dans le déploiement de ces outils doivent être poursuivis sur l'ensemble du territoire, notamment par l'implication des COREVIH (AE).

- 74.** Concernant les populations VIH, les populations à très haut risque ciblées pour un dépistage individuel sont les (A) :
- HSH VVIH de plus de 30 ans,
 - Les FVVIH ayant des antécédents de lésions précancéreuses ou cancéreuses de la vulve,
 - Les FVVIH transplantées d'organes solides depuis plus de 10 ans.
- 75.** Il est proposé d'ajouter à ces trois populations les FVVIH de plus de 30 ans ayant un antécédent de cancer ou de lésion intra-épithéliale de haut grade du col (CIN2+), malgré l'absence de données précises d'incidence du cancer anal dans la littérature dans cette population cumulant cependant deux facteurs de risque de lésions anales (AE). La réalisation d'études d'incidence est nécessaire pour mieux préciser l'incidence du cancer de l'an us dans cette population.
- 76.** L'algorithme de dépistage repose sur l'utilisation d'un triage par test HPV 16, répété tous les 5 ans en cas de négativité. La négativité du test HPV 16 permet de limiter le recours à une consultation spécialisée (AE).
- 77.** En cas de positivité, il est recommandé de réaliser un examen clinique et une cytologie anale, orientant en cas d'anomalie vers une AHR (si disponible) pour la détection et le traitement précoce de lésions précancéreuses HSIL (AE). Il est essentiel de promouvoir la formation des cytologistes à la lecture des cytologies anales, pour en améliorer la sensibilité.
- 78.** En l'absence d'AHR accessible, l'examen clinique avec anoscopie doit être répété au minimum annuellement dans la population HPV-16 et ASCUS+ dépistée (AE).
- 79.** Il n'y a aucune donnée permettant de fixer un âge limite au-delà duquel le dépistage du cancer de l'an us ne serait pas bénéfique (AE).
- 80.** La détection d'un HPV-HR non-16 n'induit pas de cytologie ou d'anoscopie (AHR ou simple), et le groupe d'experts ne recommande pas le rendu des HPV-HR non-16 dans les prélèvements anaux, en dehors d'études (AE).
- 81.** En cas d'impossibilité d'accès au remboursement du test HPV-16 au niveau anal, c'est le dépistage annuel par examen proctologique et anoscopie simple qui doit être réalisé (AE).
- 82.** La vaccination systématique contre les HPV-HR ne peut être à ce jour recommandée en prophylaxie secondaire (AE) ; la réalisation d'études est encouragée.

Cancer du foie

Les données épidémiologiques confirment l'augmentation du risque de cancer du foie chez les PVVIH en cas d'infection par le VHB ou le VHC.

Pour les PVVIH ayant une co-infection VHC :

- 83.** Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être poursuivi chez les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® $> 0,58$ ou Fibromètre® $> 0,78$ avant initiation du traitement de l'hépatite C (A). La durée de ce dépistage après réponse virologique soutenue n'est pas connue.

84. Après réponse virologique soutenue, les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® < 10 kPa ou Fibrotest® ≤ 0,58 ou Fibromètre® ≤ 0,78 avant initiation du traitement et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière (AE).

Pour les PVVIH ayant une co-infection VHB traitée ou non :

85. Une échographie hépatique est préconisée pour le dépistage du CHC tous les 6 mois chez les patients identifiés à haut risque de CHC, à savoir les patients (A) :

- au stade d'hépatopathie chronique avancée (Fibroscan® > 9kPa, y compris après perte de l'Ag HBs),
- ou ayant un antécédent familial au premier degré de CHC,
- ou ayant un score PAGE-B ≥10 : hommes ≥40 ans, ou ≥16 ans si plaquettes <200 G/L ; femmes ≥70 ans, ou ≥40 ans si plaquettes <200 G/L, ou ≥30 ans si plaquettes <100 G/L. Un score Page-B < 10 est associé à un risque d'hépatocarcinome nul à 5 ans,
- ou ayant une durée d'exposition au virus prolongée (hommes ≥40 ans et femmes ≥50 ans ayant été contaminés à un âge jeune / dans l'enfance).

86. Une technique d'imagerie alternative (scanner ou IRM) doit être proposée chez les patients peu échogènes (AE).

87. Le dosage de l'alpha-FP peut être associé à l'échographie hépatique tous les 6 mois pour les patients ayant une indication au dépistage du CHC mais il n'est actuellement pas recommandé de façon systématique par la HAS (AE).

Cancer de la vessie et BCG thérapie

88. L'instillation endovésicale du Bacille de Calmette-Guérin (BCG) (*Mycobacterium bovis* atténué) est l'un des traitements adjuvants de référence pour les patients atteints d'une tumeur de vessie ayant bénéficié d'une résection transurétrale de la vessie sans lésion résiduelle visible (A).

89. Le groupe d'experts ne contre-indique pas l'utilisation de la BCG thérapie intravésicale pour le traitement des cancers urothéliaux chez les PVVIH (AE), mais il semble rationnel de réserver la possibilité d'instillation de BCG chez les PVVIH sous contrôle virologique avec un taux de lymphocytes T CD4 >200/μL (AE). Une discussion du bénéfice risque-individuel est recommandée entre le référent pour le VIH et l'oncologue ainsi que l'évaluation au sein d'une RCP (par exemple la RCP nationale).

90. En cas d'instillation par BCG thérapie, il n'est pas recommandé d'instaurer une prophylaxie primaire par antibiothérapie (AE).

91. La réalisation d'études de tolérance concernant la BCGthérapie chez les PVVIH est encouragée (AE).

Cancer broncho-pulmonaire

- 92.** La proposition d'une aide au sevrage tabagique doit être systématique dans le parcours de soin des PVVIH atteintes de CBP. Dans la population générale, le sevrage tabagique un mois avant la chirurgie du CBP (au minimum une semaine) réduit les complications post-opératoires, la mortalité et le risque de récurrence. L'arrêt du tabac au moment du diagnostic améliore le pronostic, quel que soit le stade du CBP. Enfin, la qualité de vie est également meilleure pendant le traitement chez les patients ayant arrêté de fumer (AE).
- 93.** Bien qu'ils aient été exclus de la majorité des essais cliniques, la prise en charge thérapeutique du CBP chez les PVVIH est identique à la population générale, mais avec une prise en compte minutieuse des interactions entre les chimiothérapies, les thérapies ciblées et les antirétroviraux (AE). La RCP nationale CANCEVH offre une représentation médicale pluridisciplinaire permettant d'optimiser la prise en charge des PVVIH atteintes de cancer (<https://www.cancevih.org/la-rcp-nationale-oncovih>).
- 94.** Le groupe d'experts est favorable à un dépistage individuel ou opportuniste du cancer broncho-pulmonaire chez les PVVIH, selon les recommandations en vigueur de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (AE). On entend par dépistage individuel ou opportuniste un dépistage réalisé dans le cadre du suivi, en fonction du contexte médical et des facteurs de risque, à envisager à l'initiative du patient ou du médecin, sur prescription médicale. Les critères d'inclusion proposés sont un dépistage individuel de toute PVVIH :
- entre 50 et 74 ans,
 - tabagisme >10 cigarettes/j pendant >30 ans, ou >15 cigarettes/j pendant 25 ans, possiblement sevré ≤10 ans,
 - une information éclairée ET volontaire pour une démarche au sevrage tabagique.

Les indications et les modalités de dépistage du CBP sont susceptibles d'évoluer selon les données de la littérature, et la validation ou non d'un dépistage organisé. Des recommandations sont en cours de réécriture avec l'INCa.

- 95.** Les modalités d'arrêt du dépistage sont un sevrage >15 ans, un âge >74 ans et la réalisation d'au moins 3 scanners, ou le diagnostic de comorbidité sévère contre indiquant les possibilités thérapeutiques ou les explorations diagnostiques thoraciques invasives (AE).
- 96.** Une discussion au préalable avec les services et spécialistes impliqués dans le parcours du dépistage est indispensable pour valider les procédures et les parcours patients : chirurgiens thoraciques, pneumologues, tabacologues, radiologues, etc. (AE)

Autres cancers

- 97.** Pour les cancers de la prostate, du sein, de la vessie, du colon et de la peau, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale (A).

Il n'existe aucune spécificité de dépistage chez les PVVIH (AE).

Les indications de dépistage (cancers viro-induits ou non) sont résumés dans le Tableau 10.

4. Quelle place pour les immunothérapies anti-cancéreuses chez les PVVIH ?

4.1. Introduction

Dans le traitement du cancer, les immunothérapies ont bouleversé le paysage thérapeutique ces 10 dernières années. Les inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire ou immune checkpoint inhibiteurs (ICIs) sont en train de devenir des armes incontournables pour le traitement de nombreux cancers, et les PVVIH, initialement exclues des essais industriels, peuvent et doivent maintenant en bénéficier. Les thérapies cellulaires de type « CAR-T cells » sont également en développement dans les hémopathies malignes et doivent être accessibles aux PVVIH (cf sous-chapitre Lymphome).

4.1.1. Les ICI : rationnel

Les checkpoints immunitaires sont un ensemble de récepteurs et de ligands impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire ^[209]. Leur rôle physiologique est de conserver la tolérance du « soi » et de moduler l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. Une surexpression des checkpoints immunitaires inhibiteurs conduit à réduire les capacités fonctionnelles de contrôle tumoral des lymphocytes T qui deviennent « épuisés ». Les ligands de ces checkpoints sont aussi surexprimés à la surface des cellules cancéreuses et au sein du microenvironnement tumoral. Bloquer les checkpoints immunitaires inhibiteurs conduit à restaurer les fonctions des lymphocytes T, permettant d'induire des réponses antitumorales prolongées. Les immunothérapies ayant des AMM en 2022 en France ciblent deux voies inhibitrices : la voie PD-1/PD-L1 et la molécule CTLA-4.

4.1.1.1. Efficacité en cancérologie – indications

Dès les premières études menées dans le mélanome métastatique, les ICIs se sont révélés efficaces en conduisant à des taux de survie globale jamais observés. Ainsi, 50% de patients atteints de mélanome métastatique sont en vie à 5 ans du début de l'immunothérapie contre une espérance de survie de 6 mois auparavant ^[210]. Actuellement, les ICIs sont disponibles en France dans un nombre croissant d'indications avec des taux de réponse significatifs : mélanome, carcinome épidermoïde cutané, carcinome de Merkel, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome rénal, lymphome de Hodgkin, cancer épidermoïde de la tête et du cou, carcinome urothélial, carcinome rénal. Cette liste est destinée à croître avec l'avancée des recherches cliniques. Ils sont réservés aux maladies évoluées ou métastatiques pour l'ensemble des indications mais arrivent maintenant aussi dans des situations de maladies localisées, adjuvantes (après la chirurgie) dans le mélanome, et sont développés en néo-adjuvant (avant la chirurgie) comme dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ^[211]. L'efficacité des ICIs est renforcée s'ils sont associés entre eux ou s'ils sont associés à une chimiothérapie cytotoxique comme dans le CBNPC ou à une thérapie ciblée comme dans le cancer du rein. Les ICIs sont également utilisés après l'obtention d'une réponse tumorale par radio-chimiothérapie comme dans le CBNPC ^[212] ou le cancer de l'œsophage localement avancé après radio-chimiothérapie suivi de chirurgie ^[213].

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles sont plus limitées chez les PVVIH et de faible niveau de preuve. A ce jour, cinq principales publications donnent des informations sur l'efficacité et la

tolérance des ICIs chez les PVVIH atteints de cancer ^[183, 214-217]. Ces résultats indiquent que les taux de réponses globales sont ceux attendus, comparables à ce qui est observé dans la population générale. Comme dans cette dernière, l'association immunothérapie et chimiothérapie semble plus efficace que l'immunothérapie seule : une seule réponse partielle sur 8 CBNPC traités en monothérapie contre 3 réponses partielles chez les 4 patients traités par une combinaison chimiothérapie et pembrolizumab ^[216].

4.1.1.2. Sécurité d'utilisation

La sécurité d'utilisation implique deux domaines : l'impact sur l'infection par le VIH et le risque des évènements indésirables d'origine immunologique (EI-OI).

Concernant l'impact sur l'infection par le VIH, les données des différentes études sont rassurantes : il n'y a pas d'impact significatif des anti-PD-1 sur les taux de lymphocytes T CD4 et sur la charge virale plasmatique ARN VIH ^[183, 214-217]. Il ne semble pas non plus y avoir d'impact significatif d'une monothérapie par anti-PD-1 sur la taille des réservoirs viraux (quantification en ADN VIH total dans les PBMCs) ^[218, 219].

La question des EI-OI est importante ^[220, 221]. En réactivant le système immunitaire contre les cellules cancéreuses, les ICIs exposent le patient à un risque de toxicités inflammatoires ou auto-immunes du fait de la réactivation de lymphocytes T auto-réactifs. Les toxicités, quelle que soit leur sévérité, affectent 60% à 80% des patients. Les EI-OI liés à l'ipilimumab (anti-CTLA4) sont plus sévères que ceux rencontrés avec les anti-PD-1/PD-L1 : 20% de toxicités grade 3-5 contre 10% environ pour les anti-PD-1/L1 en population générale. La combinaison de 2 ICIs ou d'1 ICI avec une autre stratégie anti-cancéreuse conduit à une augmentation de la fréquence des EI-OI (40% d'évènements indésirables graves de grade 3-5 pour l'association ipilimumab + anti-PD-1 ^[222]). Les EI-OI peuvent atteindre tous les organes (Tableau 11). L'essentiel des EI-OI affecte la peau, le tube digestif, le système endocrinien, le foie et les poumons. Les EI-OI surviennent en général dans les trois premiers mois de traitement mais des diagnostics plus tardifs sont possibles en particulier les toxicités endocriniennes. Les toxicités les plus fréquentes sont le plus souvent peu sévères et rentrent habituellement dans l'ordre avec la suspension de l'immunothérapie voire la mise en route d'une corticothérapie. Le défi actuel est de ne pas négliger les autres effets indésirables rares voire exceptionnels (< 1%) mais pouvant rapidement engager le pronostic vital ou fonctionnel comme les toxicités cardiaques (myocardites), ou neurologiques (myasthénies, Guillain Barré, encéphalite).

Chez les PVVIH, une crainte initiale a été d'avoir une explosion d'EI-OI liée à des phénomènes d'IRIS. Les données publiées sont rassurantes et comparables à celles observées chez les personnes ne vivant pas avec le VIH. On compte dans la littérature disponible au jour de la finalisation de ces recommandations ^[183, 214-217] 12 EI-OI graves pour 163 patients traités soit 7,3%, pourcentage proche de ce qui est observé chez les patients non VIH. Les données d'utilisation des ICIs sont aussi très rassurantes pour les personnes infectées par les virus des hépatites B et C, sans aucun signal significatif d'hépatite grave. Pour les personnes infectées par le VHC, les anti-PD-1 conduisent même à une réduction modeste de la charge virale en boostant les lymphocytes antiviraux ^[223]. Les données d'utilisation des ICIs dans d'autres situations d'infection virale chronique restent préliminaires. Les ICIs sont contre-indiqués dans l'infection à HTLV-1 (aggravation). Dans les infections à HHV8 comme dans la maladie de Kaposi, les EI peuvent conduire à la prescription de corticoïdes qui peuvent aggraver la maladie de Kaposi par réactivation du HHV-8, notamment dans le cadre de syndromes inflammatoires de restauration immunitaire.

Tableau 11 : Principaux effets indésirables d'origine immunologique observés sous Immune Checkpoints Inhibiteurs (ICI)

Type d'effet indésirable	Effets indésirables
Cutané	Rash, prurit, psoriasis, vitiligo
Digestif	Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements, entérocolite, perforation digestive, pancréatite, gastrite
Endocrinien	Hypophysite avec insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper ou hypo thyroïdie, diabète auto-immun
Général	Fatigue, céphalées, syndrome grippal, réaction à la perfusion
Hématologique	Anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune,
Hépatique	Élévation des transaminases ou de la bilirubine, cholestase
Musculo-articulaire	Arthrite, polyarthrite, myosite
Neurologique	Neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain Barré, myasthénie, méningite, encéphalite, myélite
Ophtalmologique	Blépharite, conjonctivite, uvéite
Rénal	Néphrite interstitielle
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle, granulomatose,
Cardiologique	Myocardite, péricardite

4.1.2. Les CAR-T cells

Les CAR-T cells sont une thérapie cellulaire disponible sur le marché depuis 2018. Il s'agit de lymphocytes T autologues modifiés génétiquement pour exprimer en surface un récepteur chimérique de type anticorps, tout en gardant des séquences du récepteur T pour activer la cellule. Cela permet d'augmenter la sensibilité des lymphocytes d'un facteur 1000 et de les rendre indépendants du système HLA. En 2022, seul l'axicel (axicabtagène ciloleucel) et le brexucabtagene autoleucel peuvent être utilisés chez les PVVIH. L'axicel est indiqué dans les LNH B diffus à grandes cellules, les LNH primitifs du médiastin. Le brexucabtagene est indiqué dans les lymphomes à cellules du manteau et les leucémies aiguës lymphoblastiques. Les indications vont potentiellement évoluer, et il est important de présenter ces dossiers à des RCP, notamment la RCP OncoVIH. Le tecartus, par exemple va obtenir prochainement l'ATU pour le lymphome folliculaire en 4^e ligne thérapeutique. Une lymphodéplétion par fludarabine + cyclophosphamide, ou plus rarement par bendamustine, est nécessaire avant l'injection des CAR-T cells.

Cette thérapie cellulaire ne provoque pas de troubles auto-immuns comme les immunothérapies mais induit une hypogammaglobulinémie profonde et prolongée et parfois des cytopénies, notamment pour les lymphocytes T CD4. Dans les jours qui suivent l'injection, les syndromes de relargage de cytokines

et les troubles neurologiques sont fréquents, les premiers peuvent bénéficier, dès les grades 2, du tocilizumab, les seconds d'une corticothérapie.

Le bilan pré-thérapeutique est similaire à celui proposé avant immunothérapie. On y ajoutera une évaluation neurologique. La prévention anti infectieuse par cotrimoxazole et valaciclovir est recommandée, au moins pendant 6 mois, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4.

En cas d'utilisation des ICI et des CAR-T cells, il est indispensable de recueillir les antécédents de maladie auto-immune, inflammatoire (majoration du risque d'EI-OI) et les antécédents récents d'infection ou de fièvre, d'une symptomatologie digestive, pulmonaire, neurologique, cutanée, rhumatologique, pour exploration diagnostique. Il est aussi important dans ce bilan de réaliser des examens de laboratoire spécifiques : CPK, troponine, TSH, T4, cortisol mesuré à 8 heures ; une bandelette urinaire ou un rapport protéinurie/créatinurie, ainsi qu'une radio du thorax ou mieux un scanner thoracique avec coupes sériées fines et un électrocardiogramme.

La surveillance biologique et sa fréquence au cours des utilisations ICI ou CAR-T cells doivent être discutées ou planifiées par les oncologues/hématologues référents.

RECOMMANDATIONS POUR LES IMMUNOTHERAPIES ANTI-CANCEREUSES CHEZ LES PVVIH

- 98.** Les données disponibles, indiquent que les taux de réponses globales aux « immune checkpoint inhibiteurs » (ICI) sont ceux attendus, comparables à ce qui est observé dans la population générale (C).
- 99.** Concernant l'impact sur l'infection par le VIH, il n'y a pas d'impact significatif des anti-PD-1 sur les taux de lymphocytes T CD4 et sur la charge virale plasmatique VIH (C).
- 100.** Les toxicités, quelle que soit leur sévérité, affectent 60% à 80% des patients en population générale sous ICI. Les données publiées sont rassurantes chez les PVVIH et semblent comparables à celles observées chez les personnes ne vivant pas avec le VIH (B).
- 101.** En ce qui concerne l'utilisation des ICI et des CAR-T cells chez les PVVIH, le groupe d'experts recommande (AE) :
 - Les mêmes indications, contre-indications et modalités d'administration chez les PVVIH qu'en population générale
 - L'inclusion de ces patients autant que possible dans des cohortes ou des études cliniques
 - Les hépatites virales chroniques ne sont pas une contre-indication aux ICI, et il est recommandé que les personnes coinfectedées par le VHB aient un ADN VHB indétectable et que pour les personnes coinfectedées par le VHC un traitement par anti-viraux directs soit possible et discuté.
- 102.** En cas d'utilisation des ICI et des CAR-T cells, il est indispensable de recueillir les antécédents de maladie auto-immune, inflammatoire (majoration du risque d'EI-OI) et les antécédents récents d'infection ou de fièvre, d'une symptomatologie digestive, pulmonaire, neurologique, cutanée, rhumatologique, pour exploration diagnostique (AE).

- 103.** Il est aussi important dans ce bilan de réaliser des examens de laboratoire spécifiques: CPK, Troponine, TSH, T4, Cortisol mesuré à 8 heures ; une bandelette urinaire ou un rapport protéinurie/créatinurie, ainsi qu'une radio du thorax au minimum ou au mieux un scanner thoracique avec coupes sériées fines et un électrocardiogramme (AE).
- 104.** La surveillance biologique et sa fréquence au cours des utilisations ICI ou CAR-T cells doivent être discutées ou planifiées par les oncologues/hématologues référents (AE).

5. Quelles spécificités pharmacologiques en oncologie chez les PVVIH ?

5.1. Généralité

Les aspects pharmacologiques concernent principalement la prise en charge des interactions médicamenteuses. Compte-tenu des polychimiothérapies utilisées aussi bien dans le traitement du VIH que dans ceux des cancers, ces interactions sont fréquentes et peuvent avoir des conséquences cliniques majeures, nécessitant une attention particulière pour éviter la survenue de toxicités sévères ou inversement un échappement thérapeutique.

Elles concernent aussi bien les traitements antinéoplasiques qu'antirétroviraux mais également les traitements de confort, et plus rarement les prophylaxies. Dans tous les cas, ce sont d'éventuelles modifications d'exposition aux cytostatiques et/ou aux antirétroviraux qu'il va falloir anticiper afin de prévenir une toxicité tout en gardant une efficacité ARV 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.

5.2. Mécanismes des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont classées en deux grands types : les interactions pharmacodynamiques d'une part et les interactions pharmacocinétiques d'autre part

5.2.1. Les interactions pharmacodynamiques

Ce type d'interaction va concerner des médicaments qui présentent des similitudes en termes d'effets pharmacologiques. L'addition de ces effets pourra notamment avoir pour conséquence une toxicité accrue. Par exemple, on peut craindre une aggravation de la néphrotoxicité de certains anticancéreux lors d'association au ténofovir disoproxil fumarate (TDF) qui est lui-même responsable d'une atteinte tubulaire directe concentration-dépendante. L'utilisation du ténofovir alafénamide (TAF) semble plus adaptée mais le ténofovir demeure intrinsèquement néphrotoxique et son association aux anticancéreux les plus néphrotoxiques (e.g. : ifosfamide, cisplatine, pémétrexed, méthotrexate forte dose) n'est pas recommandée ou, le cas échéant, nécessite une surveillance biologique et pharmacologique étroite. Le risque d'induction/aggravation d'une cardiotoxicité par allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) rapporté avec certains inhibiteurs de la protéase du VIH et avec la RPV implique de s'assurer que les anticancéreux que l'on pourrait leur associer ne soient pas eux-mêmes cardiotoxiques, notamment par allongement du QTc (e.g. : anthracyclines, inhibiteurs de la tyrosine kinases, etc.). Enfin, même si sa prescription est aujourd'hui très limitée, la zidovudine présente une hématotoxicité pouvant majorer significativement celles de nombreux anticancéreux et dans ce cas, et son utilisation n'est pas recommandée.

5.2.2. Les interactions pharmacocinétiques

Ce type d'interaction est le plus fréquent et va concerner des médicaments qui sont susceptibles de modifier le devenir des autres médicaments dans l'organisme. La conséquence principale sera une

diminution ou une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament victime de cette interaction et donc soit une perte d'efficacité soit une augmentation du risque toxique. Ces interactions peuvent concerner chaque étape de la pharmacocinétique mais les plus fréquentes sont causées par les antirétroviraux capables d'interférer avec le métabolisme hépatique (cytochrome P450 et enzymes de glucuroconjugaison) et les transporteurs membranaires tels que la P-gp.

5.3. Les profils d'interaction des antirétroviraux

Les inhibiteurs de la protéase sont des substrats des cytochromes P450 (CYP450) et sont généralement associés à un « booster » (ritonavir ou cobicistat) destiné à augmenter l'exposition plasmatique de ces ARV par inhibition du CYP3A4 mais il est également capable d'inhiber d'autres isoenzymes hépatiques. Certains anticancéreux (e.g. les inhibiteurs de tyrosines-kinases, les vinca-alcaloïdes, etc.) empruntent également ces voies métaboliques et verront donc leur exposition plasmatique augmenter en cas d'association avec un risque de toxicité qui sera majoré.

Certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (efavirenz, névirapine ou étravirine) présentent, à l'inverse, un puissant effet inducteur des enzymes hépatiques et peuvent ainsi être responsable d'une perte d'efficacité de certains anticancéreux. Les molécules les plus récentes de cette famille (rilpivirine et doravirine) bénéficient d'un profil pharmacologique plus favorable avec peu d'effets sur le métabolisme hépatique et sur les transporteurs et donc un potentiel d'interaction réduit. Elles sont néanmoins susceptibles d'être victimes des effets inducteurs ou inhibiteurs de certains anticancéreux (ifosfamide, doxorubicine, paclitaxel, tamoxifen, vinblastine, etc.) mais dont l'impact métabolique est habituellement modéré.

Les inhibiteurs nucléosi(ti)diques de la transcriptase inverse ne sont pas ou très peu métabolisés au niveau systémique et n'ont pas d'effet inducteur ou inhibiteur des enzymes hépatiques. Les biotransformations qu'ils subissent sont intracellulaires par phosphorylations successives jusqu'à leur forme active triphosphorylée. Les risques d'interactions pharmacocinétiques sont donc minimes. Des interactions d'ordres pharmacodynamiques (potentialisation de toxicité) restent possibles (cf. les interactions pharmacodynamiques).

Les inhibiteurs de l'intégrase (raltegravir, dolutégravir, bictégravir, cabotégravir) ont un profil d'interaction pharmacocinétique limité étant seulement substrats sans effet inhibiteur et/ou inducteur sur les enzymes du métabolisme. Seul l'élvitégravir, systématiquement associé au booster cobicistat, présentera un risque élevé (cf. les inhibiteurs de protéase).

Concernant les molécules plus récentes, le temsavir (médicament actif issu du fostemsavir) est faiblement métabolisé par les cytochromes. Néanmoins son impact potentiel sur certains transporteurs peut modifier l'exposition à certains médicaments. Le lénacapavir est substrat de l'UGT1A1 (voie majoritaire), du CYP3A et de la P-gp. En présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, on observe une augmentation significative de l'exposition systémique mais sans conséquences cliniques avérées. En revanche, en l'absence de données avec les inhibiteurs de l'UGT1A1, l'association au lénacapavir n'est pas recommandée, tout comme les inducteurs puissants des CYP450. Le lénacapavir étant un inhibiteur modéré du CYP3A4, il peut également augmenter l'exposition de certains anticancéreux. L'islatravir n'a montré aucun potentiel d'interaction pharmacocinétique in vitro. Enfin l'ibalizumab, n'a pas, à ce jour, démontré de risque d'interaction. La nature et le mécanisme d'action de cette molécule sont en faveur d'une minimisation de ces risques.

Les principales interactions entre les antirétroviraux et les anticancéreux ainsi que l'attitude à adopter sont résumées dans le tableau 13.

5.4. Les profils d'interactions des thérapies anticancéreuses récentes

5.4.1. Les inhibiteurs de protéines kinases

Ces molécules, administrées quotidiennement per os inhibent différents types de kinases (e.g. : BRA, MEK, CDK4/6, etc.) et sont habituellement des substrats des CYP450 notamment du 3A4, et/ou des UGT ainsi que de divers transporteurs qui participent à leur élimination. L'utilisation concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur de ces voies métaboliques peut entraîner une perte de l'efficacité ou une augmentation du risque de toxicité.

En plus de cela, certaines de ces molécules ont des effets propres d'induction ou d'inhibition de ces voies métaboliques et peuvent donc également modifier les concentrations plasmatiques des antirétroviraux associés. Ainsi, le risque d'interaction avec certaines de ces molécules sera double, et nécessitera parfois la mise en place d'une surveillance pharmacologique des ARV (Cf. 5.6 La gestion en pratique et les outils disponibles).

5.4.2. Les anticorps monoclonaux

Ces médicaments subissent habituellement une dégradation protéolytique et ils ne sont donc pas métabolisés par les CYP450 ou les autres enzymes hépatiques. Par conséquent, ils ne présentent pas d'interactions de type pharmacocinétique. Il existe cependant une exception avec les anticorps monoclonaux couplés à une toxine car celle-ci peut parfois être biotransformée par les CYP450 ou utiliser un transport par la P-gp. C'est le cas avec le brentuximab-védotine et le trastuzumab-emtansine dont les toxines, la monométhyl auristatine E ou védotine pour le premier, et la mertensine ou emtansine pour le second, sont tous les deux substrats du CYP3A4 et de la P-gp.

Ajouté à cela, une interaction de type pharmacodynamique par toxicité additive est possible. Par exemple, l'inotuzumab-ozogamicine allonge l'espace QT et peut entraîner des troubles du rythme cardiaque et notamment des torsades de pointe s'il est associé à d'autres médicaments ayant le même profil cardiaque.

5.5. Les autres points spécifiques

5.5.1. Radiothérapie

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure à une potentialisation des radiations ionisantes par les inhibiteurs de la protéase qui exposerait les patients à une majoration des radiodermites ou des mucites post-radique ^[224]. Le traitement ARV doit être maintenu lors d'une radiothérapie et ne doit pas être modifié.

5.5.2. BCG thérapie

Il n'y a aucun rationnel sur un potentiel risque d'interaction entre la BCG thérapie et les antirétroviraux.

5.5.3. La corticothérapie à fortes doses

L'utilisation de la dexaméthasone, dans certains protocoles de chimiothérapie en oncohématologie peut exposer à deux risques majeurs :

- Une diminution significative des ARV fortement dépendants du CYP3A4, tels que les IP/r, l'elvitegravir/cobicistat, les INNTI en particulier la rilpivirine (contre-indiqué) et la doravirine mais également le lenacapavir (contre-indiqué).
- Une augmentation de l'exposition de la dexaméthasone, par les boosters (ritonavir, cobicistat, lenacapavir) ou autres inhibiteurs du CYP3A4, et dans une moindre mesure le lenacapavir, exposant au risque de développer un syndrome de Cushing (retrouvés avec certains corticoïdes inhalés ; cf. Chapitre Adulte).

Un STP doit être instauré pour évaluer la nécessité d'une adaptation de posologie si le traitement ARV ne peut être modifié. L'utilisation de la prednisolone/prednisone à la place de la dexaméthasone peut aussi être discutée selon les protocoles de chimiothérapies.

5.5.4. Les traitements de support

5.5.4.1. Les traitements anti-infectieux

La plupart des agents anti-infectieux prescrits dans le cadre de la prise en charge d'une neutropénie fébrile sont peu à risque d'interactions médicamenteuses. Les précautions à prendre concernent généralement la surveillance de la fonction rénale par toxicité cumulative de certains anti-infectieux (vancomycine, aminosides) avec le ténofovir, ou pouvant entraîner un surdosage en ténofovir ou lamvudine/emtricitabine en cas d'épisode d'insuffisance rénale aiguë. La prise en charge d'une tuberculose ou autres mycobactéries atypiques chez un patient atteint de cancer, dans le cadre notamment d'un diagnostic inaugural ou après rupture de traitement, peut conduire à la prescription de rifampicine ou rifabutine, tous deux inducteurs du métabolisme et nécessitant une prise en charge spécifique (RCP). Les antifongiques azolés peuvent interagir principalement avec les boosters (ritonavir, cobicistat) ou certains INNTI (efavirenz, etravirine et névirapine), ce qui peut indiquer la réalisation d'un dosage plasmatique de l'antifongique azolé et/ou de l'ARV.

Le letermovir, utilisé en prophylaxie anti-CMV post-allogreffe de moelle, interagit avec de nombreux ARV, pouvant conduire à une modification significative de l'exposition de l'ARV et/ou du letermovir, et est généralement non recommandé avec les boosters, les inducteurs modérés (efavirenz, etravirine, névirapine) et avec certains ARV (lenacapavir). Il nécessite la mise en place d'une surveillance pharmacologique, notamment avec le bictégravir.

5.5.4.2. Les traitements de la douleur et les antiémétiques

Le risque d'interaction avec les traitements de la douleur, antiémétiques ou autres, prescrits dans le cadre de soins de support, sera principalement lié aux effets inhibiteurs (ritonavir, cobicistat, et dans une moindre mesure le lenacapavir) ou inducteurs (efavirenz, etravirine, névirapine) enzymatiques, conduisant à un risque d'augmentation (toxicité) ou de diminution (moindre efficacité) de l'exposition des médicaments associés.

En pratique, il faudra être vigilant surtout avec les boosters qui peuvent conduire à une augmentation significative de l'exposition et entraîner le plus souvent l'apparition d'effets secondaires des traitements suivants :

- Antalgiques : tramadol et opioïdes majeurs, amitriptyline et certains antidépresseurs utilisés à visée antalgique,
- Antiémétiques : antagonistes des récepteurs 5HT3 et l'aprepitant

A noter également que certains sétrons (ondansétron), l'aprepitant ou la dompéridone entraînent un allongement de l'intervalle QT et doivent donc être utilisés avec prudence avec la rilpivirine, les boosters et le fostemsavir (surtout si ce dernier est associé à un booster qui augmente davantage l'exposition au fostemsavir), en particulier chez les patients à risque. Enfin, l'aprepitant peut moduler l'exposition des ARV métabolisé par le CYP3A4, et nécessiter une surveillance pharmacologique.

5.6. La gestion en pratique et les outils disponibles

5.6.1. Pharmacologue et RCP

La complexité des mécanismes à l'origine des interactions médicamenteuses, surtout lorsqu'il s'agit d'associations multiples entre ARV, anticancéreux, soins de support et autres traitements habituels des patients, nécessite un avis expert dans le cadre des RCP dédiées comme celles proposées par le réseau CANCERVIH ou de RCP locales/régionales OncoVIH.

Avant de débiter tout traitement antinéoplasique quel qu'il soit (chimiothérapie classique, thérapie ciblée ou encore immunothérapie), la synthèse de l'ensemble des traitements pris par le patient, ARV et autres co-médications, devra être réalisée et être accompagnée d'une analyse exhaustive des risques d'interactions médicamenteuses.

Cette évaluation pourra ainsi conduire à plusieurs propositions :

- Pas de modification de l'ensemble des traitements
- Pas de modification mais mise en place d'une surveillance biologique et/ou pharmacologique (STP) et/ou clinique en fonction des risques attendus.
- Modification du traitement ARV et/ou de certains traitements associés ou non à une surveillance biologique, clinique ou pharmacologique.

Enfin, même si le traitement du cancer reste la priorité, il peut, dans certains cas complexes, notamment liés à des problèmes de résistances vis-à-vis du traitement ARV limitant la flexibilité en termes d'adaptation de ce dernier, être rediscuté pour proposer des protocoles alternatifs d'efficacité comparable limitant le risque d'interaction. Cette situation doit demeurer exceptionnelle.

5.6.2. Les sites internet d'analyse des interactions médicamenteuses

Les sites d'interactions sont des outils pratiques pour aider à la gestion des interactions (par exemple le site de l'Université de Liverpool : hiv-druginteraction.org) qui fournit un avis détaillé sur le risque de d'interaction avec un niveau de preuve et des conseils d'adaptation de posologie et/ou de surveillance. Plusieurs sites internet sont libres d'accès (cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte », annexe « Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral »). Cependant, certaines thérapies ciblées parmi les plus récentes ne sont pas toujours correctement référencées et la complexité à la fois des traitements anticancéreux et ARV nécessite l'avis d'experts.

5.6.3. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Le STP des ARV (et parfois de l'anticancéreux) permet dans certaines situations spécifiques de mettre en place une surveillance sans modifier le traitement ARV. Il permettra également de valider une adaptation de posologie, de prévenir le risque d'évènement indésirable (en lien avec une augmentation de l'exposition) et, en particulier dans les chimiothérapies très agressives sur le tractus digestif pouvant être associée à une malabsorption (mucites en particulier), de confirmer une exposition adéquate au traitement ARV [225, 226]. Les mucites sont très fréquentes voire quasi-systématiques dans le cadre d'une allogreffe.

Le catalogue des analyses du groupe STP-PT de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique permet de consulter la liste des anticancéreux dont le STP est disponible par laboratoire en France (<https://rpubs.com/bureauSTP-PT/Catalogue>).

Compte tenu de la diversité des protocoles de chimiothérapies ou des traitements anticancéreux au sens large, il est parfois difficile de savoir à quel moment effectuer le dosage pour pouvoir l'interpréter correctement. Il est important par exemple d'évaluer l'exposition de l'ARV avant de démarrer le traitement carcinologique pour avoir un dosage de référence. Il faudra ensuite réaliser un dosage à l'état d'équilibre, qui sera variable selon le déroulement du traitement (cf. indications).

L'indication du STP des ARV est retenue par le groupe d'experts lorsqu'un effet potentiellement significatif de l'anticancéreux est attendu sur l'exposition de l'ARV (perte d'efficacité ou toxicité ou risque de malabsorption). Le dosage doit être effectué de préférence en période résiduelle (T12h ou T>20h selon la fréquence d'administration).

Tableau 12 : Modalités de suivi thérapeutique pharmacologique en fonction des traitements oncologiques (les indications sont explicitées dans le texte)

Traitements intermittents (cycle de chimiothérapie)	Traitements continus (thérapie ciblée orale)
Avant démarrage du traitement anticancéreux si pas d'antériorité récente (<2 mois)	
Au moins 15 jours après la fin de la 1 ^{re} cure et idéalement après 2 ou 3 cures	A l'état d'équilibre, soit 15 jours à 1 mois après initiation
En cas de mucites ou troubles digestifs sévères pouvant affecter l'exposition des ARV, que ce soit pendant la cure ou en intercure	

Le STP des anticancéreux n'est pas aussi développé que celui des ARV, les recommandations sont variables selon les molécules et le type de cancer. A ce jour, le STP des anticancéreux suivants est disponible :

- Le Méthotrexate (suivi de son élimination rénale) pour prévention du risque toxique : recommandé et réglementaire
- Les inhibiteurs de protéines kinases, en particulier les ITK, les inhibiteurs de BRAF ou des CDK : recommandé non réglementaire, relation concentration-réponse et parfois toxicité.
- Plus rarement, d'autres molécules sont parfois disponibles selon les centres, dont le dosage n'est pas formellement recommandé mais peut être utilisé dans le cadre d'un

ciblage posologique ou pour documenter une toxicité sévère : sels de platine, des antimétabolites (5-fluorouracile, pemetrexed, cytarabine), l'irinotecan, le busulfan, le paclitaxel , etc.

- Enfin, le dosage des anticorps monoclonaux thérapeutiques est en développement dans plusieurs centres, en cours d'évaluation.

5.6.4. Situations particulières : troubles de la déglutition, mucites

Les obstacles à la prise du traitement ARV doivent être anticipés, et notamment mucites, nausées, vomissements, ou la nécessité de recours à des formulations compatibles avec des dysphagies secondaires aux tumeurs ORL pour éviter les arrêts intempestifs des traitements. Dans ces situations complexes, l'initiation ou la poursuite d'INNTI et d'INI de première génération ou ayant une absorption très variable tels que la nevirapine, l'efavirenz, la rilpivirine, le raltegravir ou l'elvitégravir devront être reconsidérées en raison des profils d'interactions mais aussi du risque d'émergence de résistances lié à leur faible index thérapeutique (cf sous-chapitre pharmacologie).

Si le maintien de ces traitements est envisagé, le STP des ARV permettra d'adapter la posologie si besoin (par ex. doublement de la dose de rilpivirine), ou d'inciter à une modification de la stratégie ARV en cas de sous-exposition non corrigée par une adaptation de la posologie. Les nouvelles classes thérapeutiques, les stratégies d'allègement et les ARV injectables sont des alternatives potentiellement intéressantes en fonction des situations, même s'ils n'ont pas été évalués dans ce contexte. La prescription de rilpivirine dans sa forme orale devra prendre en considération le recours fréquent aux inhibiteurs de pompes à proton dans les différents contextes oncologiques.

L'European AIDS Clinical Society (EACS) réactualise tous les ans la liste des ARV administrables après avoir été pilés (comprimés), ouvertes (capsules), et listent les ARV dispersibles (<https://eacs.sanfordguide.com/drug-drug-interactions-other-prescribing-issues/other-prescribing-issues/eacs-arvs-persons-with-swallowing-difficulties>). Ces données sont très utiles pour le maintien des combinaisons ARV lors des difficultés de prise orale.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE ONCOLOGIQUE CHEZ LES PVVIH

- 105.** La complexité des mécanismes à l'origine des interactions médicamenteuses surtout lorsqu'il s'agit d'associations multiples entre ARV, anticancéreux, soins de support et autres traitements habituels des patients, nécessite un avis d'expert dans le cadre des RCP dédiées (AE).
- 106.** Cette évaluation pourra ainsi conduire à plusieurs propositions (AE) :
 - Pas de modification de l'ensemble des traitements
 - Pas de modification mais mise en place d'une surveillance biologique et/ou thérapeutique pharmacologique (STP) et/ou clinique spécifique
 - Modification du traitement ARV et/ou de certains traitements associés ou non à une surveillance biologique, clinique ou pharmacologique.
- 107.** Le groupe d'experts recommande un STP des ARV lorsqu'un effet potentiellement significatif de l'anticancéreux est attendu sur l'exposition de l'ARV (perte d'efficacité ou toxicité

ou risque de malabsorption) (AE). Le dosage doit être effectué en période résiduelle (T12h ou T>20h selon la fréquence d'administration) de préférence. Pour les cycles intermittents de chimiothérapie, un STP se fait avant le démarrage du traitement, au moins 15 jours après la fin de la 1^{re} cure, et idéalement après la 2^{ème} et 3^{ème} cure, et en cas de mucite ou de troubles digestifs sévères. Pour les traitements continus, à l'état d'équilibre, soit 15 jours à 1 mois après le démarrage, et en cas de mucites ou de troubles digestifs sévères.

Tableau 13 : Principales interactions entre les antirétroviraux et les anticancéreux et attitudes à adopter

<p>Anticancéreux</p>	<p>Antirétroviraux non recommandés ou association sous étroite surveillance clinique, pharmacologique (STP) associé ou non à une adaptation posologique</p> <p>Interaction potentielle</p> <p>Concertation pluridisciplinaire</p>	<p>Antirétroviraux autorisés ± STP et surveillance clinique</p> <p>Pas d'interaction cliniquement significative attendue</p>
<p>Antimétabolites</p> <p>Methotrexate, Pemetrexed, Cytarabine, Capécitabine</p> <p>Fluorouracile, Gemcitabine, Mercaptopurine</p>	<p>ZDV</p>	<p>ATV/r, DRV/r, LPV/r</p> <p>EFV, NVP, ETV, RPV, DOR</p> <p>RAL, DTG, BIC, CAB, EVG/COBI</p> <p>MVC, T20, FTR, IBA</p> <p>ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF</p>
<p>Agents alkylants</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Ifosfamide, Bendamustine, Carmustine, Melphalan</p>	<p>ATV/r, DRV/r, LPV/r</p> <p>EFV, NVP</p> <p>ETV sauf avec bendamustine</p> <p>ZDV</p>	<p>RPV, DOR</p> <p>RAL, DTG, BIC, CAB</p> <p>EVG/COBI sauf avec cyclophosphamide/ifosfamide</p> <p>MVC, T20, FTR, IBA</p> <p>ABC, 3TC, FTC</p> <p>TDF/TAF sauf avec ifosfamide et melphalan</p>
<p>Sels de platine</p> <p>Cisplatine</p> <p>Carboplatine, Oxaliplatine</p>	<p>ZDV, TDF/TAF</p>	<p>ATV/r, DRV/r, LPV/r</p> <p>EFV, NVP, ETV, RPV, DOR</p> <p>RAL, DTG, BIC, CAB</p> <p>EVG/COBI sauf avec cisplatine</p>

		MVC, T20, FTR, IBA ABC/3TC/FTC
Inhibiteurs de topoisomérase Etoposide, Irinotecan, Topotecan	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI ZDV	RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Anthracyclines Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine	ZDV	ATV/r, DRV/r, LPV/r sauf avec Idarubicine EFV, NVP, ETV sauf avec Idarubicine RPV, DOR RAL, DTG, BIC CAB, EVG/COBI sauf avec Idarubicine MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Taxanes Docetaxel, Paclitaxel	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI ZDV	RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Vinca-alkaloïdes Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Vindesine	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI ZDV	RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Inhibiteurs du PARP	ATV/r, DRV/r, LPV/r	RPV, DOR

Olaparib, rucaparib, niraparib	EFV, NVP, ETV EVG/COBI	RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Antibiotiques Bléomycine Dactinomycine Mitomycine C		ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV, RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF ZDV sauf avec dactinomycine
Immunosuppresseurs/modulateurs Dacarbazine, Procarbazine, Everolimus, Temsirolimus	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV ZDV	RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB EVG/COBI sauf avec everolimus/temsirolimus MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Corticoïdes Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI	RPV, DOR sauf avec méthylprednisolone et dexaméthasone RAL, DTG, BIC, CAB sauf avec méthylprednisolone et dexaméthasone ABC/3TC/FTC/TAF/TDF sauf ZDV avec méthylprednisolone et dexaméthasone MVC, FTR sauf avec méthylprednisolone et dexaméthasone T20, IBA
Anticorps monoclonaux1 Alemtuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Daratumumab, Ipilimumab, Nivolumab, Obinutuzumab,		Tous les antirétroviraux 2

Panitumumab, Pertuzumab, Rituximab, Trastuzumab, etc.		
Anti-angiogénèse Thalidomide, Pomalidomide, Lenalidomide		Tous les antirétroviraux sauf TDF/TAF avec lenalidomide
Inhibiteurs du protéasome Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomid	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI ZDV	RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Agonistes et antagonistes de GnRH Dégarelix, Gosérelina, Leuproréline, Triptoréline		Tous les antirétroviraux
Antiandrogènes Abiratérone, Apalutamide, Bicalutamide, Enzalutamide	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV RAL, DTG, BIC, CAB, EVG/COBI MVC, FTR	RPV, DOR ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF T20, IBA
Inhibiteurs d'aromatase Anastrozole	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI	RPV, DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA ABC/3TC/FTC/TAF/TDF
Antioestrogènes Tamoxifène, Torémifène	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI	RPV et DOR RAL, DTG, BIC, CAB MVC, T20, FTR, IBA

		ABC, 3TC, FTC, TAF, TDF
Inhibiteurs de protéines kinases^{1, 4} Simple substrats du CYP3A4 : Abemaciclib, Afatinib, Alectinib, Sunitinib, Trametinib Inducteurs et substrats du CYP3A4 : Dabrafenib, Encorafenib Inhibiteurs et substrats du CYP3A4 : Dasatinib, Crizotinib, Encorafenib, Erlotinib, Ibrutinib, Imatinib, Nilotinib, Palbociclib, Pazopanib, Ribociclib,	ATV/r, DRV/r, LPV/r EFV, NVP, ETV EVG/COBI ZDV	RPV, DOR sauf avec inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 RAL, DTG, BIC, CAB sauf avec inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 MVC, FTR sauf avec inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 T20, IBA ABC/3TC/FTC/TAF/TDF

STP : suivi thérapeutique pharmacologique ; 3TC : Lamivudine, ABC : Abacavir, ATV/r : Atazanavir/ritonavir, ZDV : Zidovudine, BIC : Bictégravir, CAB : Cabotégravir, DOR : Doravirine, DRV/r : Darunavir/ritonavir, DTG : Dolutégravir, EFV : Efavirenz, ETV : Etravirine, EVG/COBI : Elvitégravir/Cobicistat, FTC : Emtricitabine, FTR : Fostemsavir, IBA : Ibalizumab, LPV/r : Lopinavir/ritonavir, MVC : Maraviroc, NVP : Névirapine, RAL : Raltégravir, RPV : Rilpivirine, T20 : Enfuvirtide, TAF : Tenofovir Alafénamide, TDF : Tenofovir disoproxyl fumarate, TDF/TAF : Tenofovir

1 Liste non exhaustive, demander l'avis pharmacologique en cas de molécule non référencée. 2 Les anticorps monoclonaux conjugués à une toxine substrat des cytochromes peuvent être sujet à interaction et doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. 3 la voie métabolique du CYP3A4 est mineure pour certains inhibiteurs d'intégrase mais une attention particulière doit tout de même être portée. 4 Les inhibiteurs de protéines kinases présentent tous des profils métaboliques particuliers qu'il convient d'analyser systématiquement avant de les associer à des antirétroviraux.

Références bibliographiques

1. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, Crane H, d'Arminio Monforte A, Egger M, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2023;10(5):e295-e307.
2. Marty L, Diawara Y, Rachas A, Grabar S, Costagliola D, Supervie V. Projection of age of individuals living with HIV and time since ART initiation in 2030: estimates for France. *J Int AIDS Soc*. 2022;25 Suppl 4(Suppl 4):e25986.
3. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
4. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1029-41.
5. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(5):611-22.
6. Chiao EY, Coghill A, Kizub D, Fink V, Ndlovu N, Mazul A, et al. The effect of non-AIDS-defining cancers on people living with HIV. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e240-e53.
7. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(11):1638-47.
8. Hleyhel M, Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *Aids*. 2014;28(14):2109-18.
9. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e495-e504.
10. Engels EA, Shiels MS, Barnabas RV, Bohlius J, Brennan P, Castilho J, et al. State of the science and future directions for research on HIV and cancer: Summary of a joint workshop sponsored by IARC and NCI. *Int J Cancer*. 2023.
11. Yuan T, Hu Y, Zhou X, Yang L, Wang H, Li L, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101613.
12. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1152-9.
13. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sascu AJ, Mercie P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(7):1109-16.
14. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *Aids*. 2006;20(12):1645-54.
15. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer*. 2009;100(5):840-7.
16. van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, McDonald AM, Law M, Kaldor JM, et al. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *Aids*. 2009;23(16):2183-90.
17. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *Aids*. 2014;28(6):881-90.
18. Shiels MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castilho J, et al. HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(4):468-75.
19. Haas CB, Engels EA, Horner MJ, Freedman ND, Luo Q, Gershman S, et al. Trends and risk of lung cancer among people living with HIV in the USA: a population-based registry linkage study. *Lancet HIV*. 2022;9(10):e700-e8.
20. Hessel NA, Whittemore H, Vittinghoff E, Hsu LC, Ma D, Scheer S, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study. *Lancet HIV*. 2018;5(11):e647-e55.
21. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide

- population-based cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(7):e288-98.
22. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2551-9.
 23. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):467-75.
 24. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, Hall HI, Jacobson E, Engels EA. Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med*. 2018;168(12):866-73.
 25. Borges AH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(12):1668-76.
 26. Chammartin F, Lodi S, Logan R, Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Risk for Non-AIDS-Defining and AIDS-Defining Cancer of Early Versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy : A Multinational Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):768-76.
 27. Collaborators GBDCRF. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10352):563-91.
 28. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *Aids*. 2015;29(16):2173-81.
 29. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. 2019;6(2):e93-e104.
 30. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, group AN-Vs. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One*. 2014;9(9):e107451.
 31. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *Aids*. 2014;28(8):1181-91.
 32. Vandenhende MA, Roussillon C, Henard S, Morlat P, Oksenhendler E, Aumaitre H, et al. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129550.
 33. Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001-2015. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(9):e224-e31.
 34. Hentzien M, Drame M, Delpierre C, Allavena C, Cabie A, Cuzin L, et al. HIV-related excess mortality and age-related comorbidities in patients with HIV aged ≥ 60 : a relative survival analysis in the French Dat'AIDS cohort. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024841.
 35. Coghill AE, Han X, Suneja G, Lin CC, Jemal A, Shiels MS. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2019.
 36. Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S, Pujol JL, Allavena C, Cuzin L, 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(6):1022-9.
 37. Klugman M, Fazzari M, Xue X, Ginsberg M, Rohan TE, Halmos B, et al. The associations of CD4 count, CD4/CD8 ratio, and HIV viral load with survival from non-small cell lung cancer in persons living with HIV. *AIDS Care*. 2022;34(8):1014-21.
 38. Lurain K, Uldrick TS, Ramaswami R, Polizzotto MN, Goncalves PH, Widell A, et al. Treatment of HIV-associated primary CNS lymphoma with antiretroviral therapy, rituximab, and high-dose methotrexate. *Blood*. 2020;136(19):2229-32.
 39. Conconi A, Zucca E, Margiotta-Casaluci G, Darling K, Hasse B, Battegay M, et al. Population-based outcome analysis of diffuse large B-cell lymphoma in people living with HIV infection and competent individuals. *Hematol Oncol*. 2018;36(5):757-64.
 40. Le Moal G, Prazuck T, Saberan-Roncato M, Julien J, Padeloup T, Descamps JM, et al. Immuno-virological and clinical impacts of treating cancer in patients living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):249-56.
 41. Tan CRC, Barta SK, Lee J, Rudek MA, Sparano JA, Noy A. Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1851-60.
 42. Sankatsing SU, Hillebregt MM, Gras L, Brinkman K, van der Ende M, de Wolf F, et al. Prolonged decrease of CD4+ T lymphocytes in HIV-1-infected patients after radiotherapy for a solid tumor. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):546-9.
 43. Calkins KL, Chander G, Joshi CE, Visvanathan K, Fojo AT, Lesko CR, et al. Immune Status and Associated

- Mortality After Cancer Treatment Among Individuals With HIV in the Antiretroviral Therapy Era. *JAMA Oncol.* 2020;6(2):227-35.
44. Makinson A, Park LS, Stone K, Tate J, Rodriguez-Barradas MC, Brown ST, et al. Risks of Opportunistic Infections in People With Human Immunodeficiency Virus With Cancers Treated With Chemotherapy. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(8):ofab389.
 45. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(30):3043-54.
 46. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397-404.
 47. Paul F, Vicente C, Courbon C, Moreau AS, Picard M, Pochon C, et al. [Prevention and management of infections in patients undergoing CAR T-cell therapy: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2021;108(12S):S90-S7.
 48. Pansu N, Le Moing V, Poizot-Martin I, Joly V, Allavena C, Hocqueloux L, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and Toxoplasmosis in PWH With HIV-Controlled Disease Treated for Solid Malignancies: A DAT/AIDS Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(5):ofac109.
 49. Watanabe H, Kitahara Y, Murakami Y, Nihashi F, Matsushima S, Eifuku T, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in a Patient with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Dose-dense Chemotherapy. *Intern Med.* 2020;59(7):987-90.
 50. Velcheti V, Govindan R. *Pneumocystis pneumonia* in a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with pemetrexed containing regimen. *Lung Cancer.* 2007;57(2):240-2.
 51. Doll M, Kleinberg M, Kokh D, Riedel DJ. Loss of Virologic Control and Severe *Pneumocystis pneumonia* in an HIV-Infected Patient Receiving Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(1):4-5.
 52. Marty FM, Maertens J, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2018;378(10):965.
 53. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):e260-e72.
 54. Piroth L, Launay O, Michel ML, Bourredjem A, Mialhes P, Ajana F, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis.* 2016;213(11):1735-42.
 55. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, Garcia-Retortillo M, Martin L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: The Preblin study. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184550.
 56. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(23):2521-30.
 57. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
 58. Torres HA, Hosry J, Mahale P, Economides MP, Jiang Y, Lok AS. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology.* 2018;67(1):36-47.
 59. Li YR, Chen WC, Tsai WL, Cheng JS, Tsay FW, Kao SS, et al. Severe acute exacerbation of HCV infection in cancer patients who undergo chemotherapy without antiviral prophylaxis. *J Viral Hepat.* 2020;27(9):873-9.
 60. Hosry J, Mahale P, Turturro F, Miranda RN, Economides MP, Granwehr BP, et al. Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who develop diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Cancer.* 2016;139(11):2519-28.
 61. Ramaswami R, Chia G, Dalla Pria A, Pinato DJ, Parker K, Nelson M, et al. Evolution of HIV-Associated Lymphoma Over 3 Decades. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(2):177-83.
 62. Chapman JR, Bouska AC, Zhang W, Alderuccio JP, Lossos IS, Rimsza LM, et al. EBV-positive HIV-associated diffuse large B cell lymphomas are characterized by JAK/STAT (STAT3) pathway mutations and unique clinicopathologic features. *Br J Haematol.* 2021;194(5):870-8.
 63. Barta SK, Samuel MS, Xue X, Wang D, Lee JY, Mounier N, et al. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26(5):958-66.

64. Gerard L, Meignin V, Galicier L, Fieschi C, Leturque N, Piketty C, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *Aids*. 2009;23(17):2301-8.
65. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43.
66. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251-62.
67. Ferreri AJM, Angelillo P, Erbella F, Cattaneo C, Verga L, Lleshi A, et al. Safety and efficacy of a dose-dense short-term therapy in patients with MYC-translocated aggressive lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(22):5811-20.
68. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet*. 2000;355(9209):1071-2.
69. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(3):859-63.
70. Retour d'informations clinico-épidémiologiques(RICE) [Internet]. 2013. Available from: www.ccde.fr.
71. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4111-6.
72. Palich R, Makinson A, Veyri M, Guihot A, Valantin MA, Bregigeon-Ronot S, et al. Kaposi's Sarcoma in Virally Suppressed People Living with HIV: An Emerging Condition. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22).
73. Severin D, Bessaoud F, Meftah N, Du Thanh A, Tretarre B, Guillot B, et al. A comparative study of classic and HIV-viremic and aviremic AIDS Kaposi sarcoma. *Aids*. 2021;35(3):399-405.
74. Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A, Wenger M, McCalmont T, LeBoit P, et al. Accuracy of Clinical Suspicion and Pathologic Diagnosis of Kaposi Sarcoma in East Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(3):295-301.
75. Dupin N, Jary A, Boussouar S, Syrykh C, Gandjbakhche A, Bergeret S, et al. Current and Future Tools for Diagnosis of Kaposi's Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23).
76. Jary A, Leducq V, Palich R, Gothland A, Descamps D, Joly V, et al. Usefulness of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) DNA Viral Load in Whole Blood for Diagnosis and Monitoring of KSHV-Associated Diseases. *J Clin Microbiol*. 2018;56(6).
77. Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasiopoulos P, Stegmann K, Bradshaw D, Nelson M, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med*. 2016;17(1):56-61.
78. Marcelin AG, Motol J, Guihot A, Caumes E, Viard JP, Dussaix E, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. *J Infect Dis*. 2007;196(8):1163-6.
79. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(9):1201-7.
80. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, et al. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(15):2876-82.
81. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):409-14.
82. Krigel RL, Laubenstein LJ, Muggia FM. Kaposi's sarcoma: a new staging classification. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(6):531-4.
83. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *Aids*. 2004;18(12):1615-27.
84. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2445-51.
85. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *Journal of clinical oncology :*

- official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(2):683-91.
86. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W, Jr., Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2002;95(1):147-54.
 87. Lim ST, Tulpule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2005;103(2):417-21.
 88. Welles L, Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Wyvill KM, Feuerstein I, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(3):1112-21.
 89. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1876-83.
 90. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD003256.
 91. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3969-77.
 92. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 1995;332(15):1004-14.
 93. Krown SE, Moser CB, MacPhail P, Matining RM, Godfrey C, Caruso SR, et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1195-207.
 94. Ramaswami R, Polizzotto MN, Lurain K, Wyvill KM, Widell A, George J, et al. Safety, Activity, and Long-term Outcomes of Pomalidomide in the Treatment of Kaposi Sarcoma among Individuals with or without HIV Infection. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):840-50.
 95. Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, Lebbe C, Curjol A, Marcelin AG, et al. Phase II Trial of Lenalidomide in HIV-Infected Patients with Previously Treated Kaposi's Sarcoma: Results of the ANRS 154 Lenakap Trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(1):1-10.
 96. Reid EG, Shimabukuro K, Moore P, Ambinder RF, Bui JD, Han S, et al. AMC-070: Lenalidomide Is Safe and Effective in HIV-Associated Kaposi Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(12):2646-56.
 97. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, O'Mahony D, Bernstein W, Aleman K, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(13):1476-83.
 98. Koon HB, Krown SE, Lee JY, Honda K, Rapisuwon S, Wang Z, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):402-8.
 99. Uldrick TS, Goncalves PH, Wyvill KM, Peer CJ, Bernstein W, Aleman K, et al. A Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with Kaposi Sarcoma. *Oncologist*. 2017;22(5):505-e49.
 100. Guihot A, Dupin N, Marcelin AG, Gorin I, Bedin AS, Bossi P, et al. Low T cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1078-88.
 101. Chen J, Del Valle L, Lin HY, Plaisance-Bonstaff K, Forrest JC, Post SR, et al. Expression of PD-1 and PD-Ls in Kaposi's sarcoma and regulation by oncogenic herpesvirus lytic reactivation. *Virology*. 2019;536:16-9.
 102. Delyon J, Biard L, Renaud M, Resche-Rigon M, Le Goff J, Dalle S, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):491-500.
 103. Shepherd FA, Beaulieu R, Gelmon K, Thuot CA, Sawka C, Read S, et al. Prospective randomized trial of two dose levels of interferon alfa with zidovudine for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Canadian HIV Clinical Trials Network study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(5):1736-42.
 104. Krown SE, Lee JY, Lin L, Fischl MA, Ambinder R, Von Roenn JH. Interferon-alpha2b with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS malignancy consortium phase I trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(2):149-53.
 105. Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJ. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(10):1497-9.
 106. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(5):1057-61.
 107. Quero L, Palich R, Valantin MA, On Behalf Of Cancervih Working G. The Role of Radiotherapy in

- Treating Kaposi's Sarcoma in HIV Infected Patients. *Cancers* (Basel). 2022;14(8).
108. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019;114:117-27.
 109. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018;180(2):206-16.
 110. Sayer R, Paul J, Tuke PW, Hargreaves S, Noursadeghi M, Tedder RS, et al. Can plasma HHV8 viral load be used to differentiate multicentric Castleman disease from Kaposi sarcoma? *Int J STD AIDS*. 2011;22(10):585-9.
 111. Stebbing J, Adams C, Sanitt A, Mletzko S, Nelson M, Gazzard B, et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011;118(2):271-5.
 112. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(3):350-8.
 113. Scott D, Cabral L, Harrington WJ, Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol*. 2001;66(2):148-50.
 114. Ramaswami R, Lurain K, Polizzotto MN, Ekwede I, Waldon K, Steinberg SM, et al. Characteristics and outcomes of KSHV-associated multicentric Castleman disease with or without other KSHV diseases. *Blood Adv*. 2021;5(6):1660-70.
 115. Gerard L, Berezne A, Galicier L, Meignin V, Obadia M, De Castro N, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3350-6.
 116. Gerard L, Michot JM, Burcheri S, Fieschi C, Longuet P, Delcey V, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2012;119(10):2228-33.
 117. Bower M, Powles T, Williams S, Davis TN, Atkins M, Montoto S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):836-9.
 118. Kaplan LD. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:103-8.
 119. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, Whitby D, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2014;124(24):3544-52.
 120. Ramaswami R, Lurain K, Peer CJ, Serquina A, Wang V, Widell A, et al. Tocilizumab in patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2020;135(25):2316-9.
 121. Grabar S, Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Invasive cervical cancer in HIV-infected women: risk and survival relative to those of the general population in France. Results from the French Hospital Database on HIV (FHDH)-Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) CO4 cohort study. *HIV Med*. 2019;20(3):222-9.
 122. Rojas Rojas T, Poizot-Martin I, Rey D, Duviolier C, Bani-Sadr F, Cabie A, et al. Incidence of cervical, breast and colorectal cancers between 2010 and 2015 in people living with HIV in France. *PLoS One*. 2022;17(3):e0261069.
 123. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *Aids*. 2018;32(6):795-808.
 124. McClymont E, Lee M, Raboud J, Coutlee F, Walmsley S, Lipsky N, et al. Prevalent and persistent oncogenic HPV types in a cohort of women living with HIV prior to HPV vaccination. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):108-15.
 125. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Art, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e45-e58.
 126. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(9):1228-35.
 127. Massad LS, Xie X, Burk RD, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):354 e1-6.
 128. Rohner E, Butikofer L, Schmidlin K, Sengayi M, Maskew M, Giddy J, et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer*. 2020;146(3):601-9.

129. Cancer IAFRo. Cervical Cancer Screening IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 18. 2022.
130. Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-92.
131. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1496-504.
132. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(14):1070-6.
133. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schoni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1732-40.
134. Massad LS, Xie X, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):606 e1-8.
135. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoum IE, Hessol NA, Castle PE, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(10):1573-81.
136. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. *HIV Med*. 2016;17(1):7-17.
137. Strickler HD, Keller MJ, Hessol NA, Eltoum IE, Einstein MH, Castle PE, et al. Primary HPV and Molecular Cervical Cancer Screening in US Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(9):1529-37.
138. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362-9.
139. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31.
140. Stier EA, Engels E, Horner MJ, Robinson WT, Qiao B, Hayes J, et al. Cervical cancer incidence stratified by age in women with HIV compared with the general population in the United States, 2002-2016. *Aids*. 2021;35(11):1851-6.
141. Debeaudrap P, Sobngwi J, Tebeu PM, Clifford GM. Residual or Recurrent Precancerous Lesions After Treatment of Cervical Lesions in Human Immunodeficiency Virus-infected Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Failure. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(9):1555-65.
142. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevas M, Paraskevas E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e070135.
143. Firnhaber C, Swartz A, Jezile V, Mulongo M, Goeieman B, Williams S, et al. Human Papillomavirus Vaccination Prior to Loop Electroexcision Procedure Does Not Prevent Recurrent Cervical High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(7):e2211-e6.
144. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626-36.
145. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):198-206.
146. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47.
147. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV*. 2021;8(9):e531-e43.
148. Heard I, Poizot-Martin I, Potard V, Etienney I, Crenn-Hebert C, Moore C, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected Women in France in the

- Combination Antiretroviral Therapy Era. *J Infect Dis.* 2016;213(9):1455-61.
149. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vezina S, Cote P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52(9):1174-81.
 150. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Hofler D, Swoboda J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):689-96.
 151. Cachay E, Agmas W, Mathews C. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV Med.* 2015;16(3):191-5.
 152. Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, et al. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. *Aids.* 2014;28(6):861-7.
 153. Faber MT, Frederiksen K, Palefsky JM, Kjaer SK. Risk of Anal Cancer Following Benign Anal Disease and Anal Cancer Precursor Lesions: A Danish Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(1):185-92.
 154. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):806-11.
 155. Tong WW, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS.* 2013;27(14):2233-43.
 156. Maugin F, Lesage AC, Hoyeau N, Flejou JF, Zuber K, Atienza P, et al. Early Detection of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: Do We Have an Impact on Progression to Invasive Anal Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(1):82-6.
 157. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(24):2273-82.
 158. Barroso LF, Stier EA, Hillman R, Palefsky J. Anal Cancer Screening and Prevention: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infection Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2022;74(Suppl_2):S179-S92.
 159. Abramowitz L BD, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, Rioux C, Bouscarat F, Lafferre E, Mentré F, Duval X. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis.* 2016;18(10):997-1004.
 160. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stucker M, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1269-77.
 161. Camus M, Lesage AC, Flejou JF, Hoyeau N, Atienza P, Etienney I. Which lesions should be biopsied during high-resolution anoscopy? Prospective descriptive study of simple morphological criteria. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):156-60.
 162. Clifford GM, Siproudhis L, Piroth L, Poizot-Martin I, Radenne S, Reynes J, et al. Determinants of high-grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. *Aids.* 2018;32(16):2363-71.
 163. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer.* 2022;151(11):1889-901.
 164. White EC, Khodayari B, Erickson KT, Lien WW, Hwang-Graziano J, Rao AR. Comparison of Toxicity and Treatment Outcomes in HIV-positive Versus HIV-negative Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Am J Clin Oncol.* 2014.
 165. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;54(7):891-8.
 166. Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, Jongen VW, Cairo I, van Eeden A, et al. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. *Aids.* 2021;35(11):1753-64.
 167. Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA): A Trial Protocol. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e190819.
 168. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-6.
 169. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results

of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174(1):86-91; discussion -2.

170. Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, Aboulafia DM, Bohac G, Cooley TP, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. *BMC Urol*. 2009;9:10.
171. Palou J, Angerri O, Segarra J, Caparros J, Guirado L, Diaz JM, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*. 2003;76(10):1514-6.
172. van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol*. 2001;166(2):476-81.
173. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *Aids*. 2014;28(14):2109-18.
174. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, Gordon K, Brown ST, Rimland D, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(2):e67-e73.
175. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Ribet C, Raffi F, Pialoux G, et al. HIV is associated with airway obstruction: a matched controlled study. *Aids*. 2018;32(2):227-32.
176. Frega S, Ferro A, Bonanno L, Guarneri V, Conte P, Pasello G. Lung Cancer (LC) in HIV Positive Patients: Pathogenic Features and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5).
177. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2376-83.
178. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Int J Cancer*. 2015;137(10):2443-53.
179. Sigel KM, Stone K, Wisnivesky JP, Park LS, Kong CY, Silverberg MJ, et al. Short-term outcomes for lung cancer resection surgery in HIV infection. *Aids*. 2019;33(8):1353-60.
180. Lavole A, Greillier L, Mazieres J, Monnet I, Kiakouama-Maleka L, Quantin X, et al. First-line carboplatin plus pemetrexed with pemetrexed maintenance in HIV-positive patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: the phase II IFCT-1001 CHIVA trial. *Eur Respir J*. 2020;56(2).
181. Wislez M, Domblides C, Greillier L, Mazieres J, Monnet I, Kiakouama-Maleka L, et al. Circulating tumor DNA in advanced non-small-cell lung cancer patients with HIV is associated with shorter overall survival: Results from a Phase II trial (IFCT-1001 CHIVA). *Lung Cancer*. 2021;157:124-30.
182. Gonzalez-Cao M, Moran T, Dalmau J, Garcia-Corbacho J, Bracht JWP, Bernabe R, et al. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1063-7.
183. Lavole A, Mazieres J, Schneider S, Brosseau S, Kiakouama L, Greillier L, et al. Assessment of nivolumab in HIV-Infected patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. The IFCT-1602 CHIVA2 phase 2 clinical trial. *Lung Cancer*. 2021;158:146-50.
184. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, Bondarenko I, Ozguroglu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
185. Bertin L, Canellas A, Abbar B, Veyri M, Spano JP, Cadranel J, et al. Brief Report of Anti-Programmed Cell Death Protein-1 in Human Immunodeficiency Virus Setting: Relevant and Breaking Results in First-Line NSCLC Therapy. *JTO Clin Res Rep*. 2021;2(11):100247.
186. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(12):2404-11.
187. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
188. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, Payne E, Halbert CH, Warren GW, et al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):534-41.
189. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13.
190. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening

- reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1162-9.
191. Pinsky PF, Kramer BS. Lung Cancer Risk and Demographic Characteristics of Current 20-29 Pack-year Smokers: Implications for Screening. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11).
 192. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2221-9.
 193. National Lung Screening Trial Research T. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-42.
 194. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(8):1002-8.
 195. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *Aids.* 2016;30(4):573-82.
 196. Couraud S, Ferretti G, Milleron B, Cortot A, Girard N, Gounant V, et al. [Recommendations of French specialists on screening for lung cancer]. *Rev Mal Respir.* 2021;38(3):310-25.
 197. Venanzi Rullo E, Maimone MG, Fiorica F, Ceccarelli M, Guarneri C, Berretta M, et al. Non-Melanoma Skin Cancer in People Living With HIV: From Epidemiology to Clinical Management. *Front Oncol.* 2021;11:689789.
 198. Omland SH, Ahlstrom MG, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):689-95.
 199. Mahal BA, Catalano PJ, Haddad RI, Hanna GJ, Kass JI, Schoenfeld JD, et al. Incidence and Demographic Burden of HPV-Associated Oropharyngeal Head and Neck Cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(10):1660-7.
 200. Faraji F, Rettig EM, Tsai HL, El Asmar M, Fung N, Eisele DW, et al. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. *Cancer.* 2019;125(5):761-9.
 201. Mazul AL, Hartman CM, Mowery YM, Kramer JR, White DL, Royse KE, et al. Risk and incidence of head and neck cancers in veterans living with HIV and matched HIV-negative veterans. *Cancer.* 2022;128(18):3310-8.
 202. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health.* 2010;7(3):244-52.
 203. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981-90.
 204. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32.
 205. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1795-6.
 206. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
 207. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015;68(3):354-60.
 208. Coghill AE, Engels EA, Schymura MJ, Mahale P, Shiels MS. Risk of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer Diagnoses Among HIV-Infected Individuals in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(9):959-66.
 209. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
 210. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46.
 211. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85.
 212. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-50.
 213. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203.

214. Uldrick TS, Goncalves PH, Abdul-Hay M, Claeys AJ, Emu B, Ernstoff MS, et al. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1332-9.
215. Spano JP, Veyri M, Gobert A, Guihot A, Perre P, Kerjouan M, et al. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience. *Aids.* 2019;33(11):F13-F9.
216. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, Cook M, Belouali A, Liu SV, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):353.
217. Cook MR, Kim C. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1049-54.
218. Baron M, Soulie C, Lavole A, Assoumou L, Abbar B, Fouquet B, et al. Impact of Anti PD-1 Immunotherapy on HIV Reservoir and Anti-Viral Immune Responses in People Living with HIV and Cancer. *Cells.* 2022;11(6).
219. Uldrick TS, Adams SV, Fromentin R, Roche M, Fling SP, Goncalves PH, et al. Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy. *Sci Transl Med.* 2022;14(629):eabl3836.
220. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(8):473-86.
221. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
222. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
223. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492-502.
224. Alongi F, Giaj-Levra N, Sciascia S, Fozza A, Fersino S, Fiorentino A, et al. Radiotherapy in patients with HIV: current issues and review of the literature. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):e379-e93.
225. Dalla Pria A, Bendle M, Ramaswami R, Boffito M, Bower M. The pharmacokinetics of high-dose methotrexate in people living with HIV on antiretroviral therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(3):653-7.
226. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, et al. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(4):546-9.

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, Infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Dr David Boutboul, Interniste, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Sylvie Bregigeon, Médecin généraliste, AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr Sylvain Choquet, Hématologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Julie Delyon, Dermatologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Isabelle Etienney, Proctologue, Groupe Hospitalier Croix Saint-Simon, Paris

Pr Sophie Grabar, Epidémiologiste, Inserm, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique, Paris

Dr Matthieu Gregoire, Pharmacologue, CHU de Nantes

Dr Isabelle Heard, Gynécologue-Obstétricienne, IARC, Lyon

Pr Laurent Quero, Cancérologue-Radiothérapeute, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Olivier Lambotte, Interniste, AP-HP Hôpital du Kremlin-Bicêtre

Dr Armelle Lavolé, Pneumologue, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

Pr Alain Makinson, Infectiologue, CHU de Montpellier (coordonateur du groupe de travail)

Pr Laurent Mandelbrot, Gynécologue-Obstétricien, AP-HP Hôpital Louis Mourier, Colombes

Mme Hélène Meunier, Représentante associatif, TRT-5 CHV, membre indépendante

Dr Romain Palich, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Caroline Solas, Pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Marc-Antoine Valantin, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Mme Marianne Veyri, Coordinatrice CancerVIH, Service d'Oncologie médicale, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe de lecture

Dr Baptiste Abbar, Oncologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Marine Baron, Hématologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Jacques Cadranel, Pneumologue - Oncologue, CHU Tenon, Paris

Pr Geoffroy Canlorbe, Gynécologue-Obstétricien, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Xavier Carcopino, Gynécologue-Obstétricien, AP-HM Hôpital Nord, Marseille

Pr Charles Cazanave, Infectiologue, CHU de Bordeaux

Dr Gary Clifford, Epidémiologiste, IARC, Lyon

Pr Sébastien Couraud, Pneumologue - Oncologue, Hospices civils de Lyon

Dr Jean-Michel Didelot, Gastro-entérologue - Proctologue, CHU de Montpellier

Dr Virginie Emmanuelli, Gynécologue-Obstétricienne, CHU de Toulouse

Dr Lionel Galicier, Interniste, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Pr Vincent Le Moing, Infectiologue, CHU Montpellier

Pr Paul Loubet, Infectiologue, CHU de Nîmes

Dr Sophie Metivier, Hépatologue, CHU de Toulouse

Dr Bernard Milleron, Pneumologue - Oncologue, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

Dr Lucie Oberic, Hématologue, CHU de Toulouse

Pr George-Philippe Pageaux, Hépatologue, CHU de Montpellier

Pr Xavier Quantin, Pneumologue - Oncologue, ICM Montpellier

Dr Gauthier Rathat, Gynécologue-Obstétricien, CHU de Montpellier

Pr Jean-Philippe Spano, Oncologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Lucas Spindler, Gastro-entérologue - Proctologue,
Paris

Dr Emmanuelle Vintejeux, Gynécologue-Obstétricienne,
CHU de Montpellier

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, Pédiatre, AP-HP Hôpital
Trousseau, Paris

Dr Cédric Arvieux, Infectiologue, CHU de Rennes

Pr Véronique Avettand-Fenoël, Virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, Interniste, CHU de Bordeaux

Dr Julie Bottero, Infectiologue, AP-HP Hôpital Avicennes,
Bobigny

Pr Olivier Bouchaud, Infectiologue, AP-HP Hôpital
Avicennes, Bobigny

Pr André Cabie, Infectiologue, CHU de la Martinique

Dr Karen Champenois, Epidémiologiste, Inserm, Paris

Pr Antoine Cheret, Infectiologue, CHU de la Guadeloupe

Dr Guillaume Conort, Médecin généraliste, Penne-
d'Agenais

Dr Cyrille Delpierre, Epidémiologiste, Inserm, Toulouse

Dr Catherine Dollfus, Pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau,
Paris (jusqu'au 19/03/2024, du fait de difficultés liées au
renouvellement de sa DPI)

Pr Albert Faye, Pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré,
Paris

Mr Hugues Fischer, TRT-T CHV, Act Up Paris

Pr Cécile Goujard, Interniste, AP-HP Hôpital du Kremlin-
Bicêtre

Dr Christine Jacomet, Infectiologue, CHU de Clermont-
Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)

Dr Marie Lachatre, Infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin
et Hôpital Necker et, Paris

Pr Fanny Lanternier, Infectiologue, AP-HP Hôpital Necker,
Paris

Mme Marianne L'Henaff, TRT-5 CHV, Arcat

Dr Florence Lot, Epidémiologiste, Santé publique France

Pr Alain Makinson, Infectiologue, CHU de Montpellier

Pr Laurent Mandelbrot, Gynécologue-Obstétricien, AP-HP
Hôpital Louis Mourier, Colombes

Pr Sophie Matheron, Infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat,
Paris

Dr Olivier Paccoud, Infectiologue, AP-HP Hôpital Necker,
Paris

Mme Hélène Pollard, TRT-5 CHV, Sol En Si

Dr David Rey, Infectiologue, CHU de Strasbourg

Dr Quentin Richier, Infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-
Antoine, Paris

Pr Caroline Solas, Pharmacologue, AP-HM, Hôpital de la
Timone, Marseille

Dr Cathia Soulie, Virologue, AP-HP Hôpital Pitié-
Salpêtrière, Paris

Dr Roland Tubiana, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-
Salpêtrière, Paris

Dr Stéphane Tuffier, Médecin de Santé Publique,
Copenhague, Danemark

Remerciements

Le CNS et l'ANRS-MIE tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Table des figures

Figure 1: Evolution des taux d'incidence bruts des principaux cancers entre 1997-2007 et 2008-2018 chez les hommes (en haut) et les femmes vivant avec le VIH (en bas) (pour 100 000 personnes-années). Données de la cohorte ANRS CO4 FHDH corrigées de la sous-déclaration avec les données de l'échantillon généraliste des Bénéficiaires de l'assurance maladie.	12
Figure 2 : Algorithme de prise en charge de la MCM, en urgence.....	45
Figure 3 : Recommandations HAS de dépistage du col de l'utérus chez les femmes de 30 ans ou plus en population générale, à appliquer aussi chez les FVVIH de 30 ans ou plus quel que soit le statut immunovirologique. ASC-US+ (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL et AGC (atypical glandular cells). Chez les FVVIH, le dépistage entre 25 et 30 ans repose sur la cytologie (cf texte).....	51
Figure 4 : Échelle de risque de cancer anal selon les groupes de populations à risque. D'après Clifford et al. ©2020 International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO). Reproduit avec permission.	54
Figure 5 : recommandation du groupe d'experts pour le dépistage du cancer de l'anus pour les HSH VVIH ≥ 30 ans et les FVVIH ayant des antécédents de cancers ou pré-cancers de la vulve, ou les FVVIH ≥ 30 ans ayant un pré-cancer du col CIN2+.	58

Table des tableaux

Tableau 1 : Ratio d'incidence standardisé des différents cancers selon les études avec leur intervalle de confiance à 95%.....	9
Tableau 2 : Synthèse du dossier nécessaire lors de l'évaluation diagnostique d'un cancer chez une PVVIH connue lors d'une présentation en RCP oncologique. ARV : antirétroviraux.....	17
Tableau 3 : Acronymes des thérapeutiques anti-cancéreuses en hématologie	29
Tableau 4 : Classification pronostique guidant les indications thérapeutiques de la MK.....	35
Tableau 5 : Options thérapeutiques en 1 ^{re} et 2 ^e ligne pour la MK.....	41
Tableau 6 : Options thérapeutiques en cas de MK réfractaire ou de rechute.....	42
Tableau 7 : Classification cytologique et histologique des lésions du col.	47
Tableau 8 : Classifications cytologique et histologiques des lésions anales.	55
Tableau 9 : Score Page-B, tel que décrit dans la publication princeps (168)	60
Tableau 10 : Indications de dépistage des cancers chez les PVVIH	67
Tableau 11 : Principaux effets indésirables d'origine immunologique observés sous Immune Checkpoints Inhibiteurs (ICI)	79
Tableau 12 : Modalités de suivi thérapeutique pharmacologique en fonction des traitements oncologiques (les indications sont explicitées dans le texte)	87
Tableau 13 : Principales interactions entre les antirétroviraux et les anticancéreux et attitudes à adopter.....	90

Abréviations et Acronymes

ABC	Abacavir
AFEF	Association française pour l'étude du foie
AFP	Alpha-foeto protéine
AHR	Anuscopie haute résolution
AIN	Néoplasie anale intra-épithéliale
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS MIE	Agence nationale de recherche sur le VIH, les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
ARV	Antirétroviral
ASC-H	Atypies des cellules malpighiennes suspectes de haut grade
ASC-US	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
ATCD	Antécédents
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BCG	Bacille de Calmette et Guerin
BIC	Bictegravir
BRCA1-2	Gènes « breast cancer » 1 et 2
CAB	Cabotegravir
CAR-T	Lymphocytes T avec un récepteur chimérique
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBP	Cancer broncho-pulmonaire
CDC	Center for disease control and prevention
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
CIN	Néoplasie cervicale intra-épithéliale
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Conseil National du SIDA et des Hépatites Virales
CV	Charge virale
DFG	Débit de filtration glomérulaire

DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DOR	Doravirine
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
EBV	Epstein-Barr virus
EFV	Efavirenz
ETP	Education thérapeutique
ETR	Etravirine
EVG	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FTC	Emtricitabine
FVVIH	Femme vivant avec le VIH
G-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human leukocyte antigen
HVVIH	Homme vivant avec le VIH
HHV8	Herpes Virus 8
HPV	Papillomavirus humains
HPV-HR	Papillomavirus humains à haut risque oncogène
HR	Hazard Ratio
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes
HSIL	Lésions intra-épithéliales de haut grade
HSV	Virus Herpes simplex
IFCT	Intergroupe francophone de cancérologie thoracique
INCa	Institut national du Cancer
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI	Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
IRIS	Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LIEBG	Lésions intra-épithéliales de bas grade
LIEHG	Lésions intra-épithéliales de haut grade
LNH	Lymphome Non-Hodgkinien
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LSIL	Lésions intra-épithéliales de bas grade
MCM	Maladie de Castleman multicentrique
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MK	Maladie de Kaposi
NVP	Nevirapine
OR	Odds Ratio
PA	Patients-années
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PBMC	Cellules mononuclées du sang périphérique
PCA	Proportion de cancers attribuables
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PPS	Programme personnalisé de soins
PrEP	Prophylaxie préexposition
PSA	Prostate specific antigen
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RAL	Raltegravir
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RIS	Risque d'incidence standardisé
RPV	Rilpivirine
RR	Risque relatif

SALH	Syndrome d'activation lympho-histiocytaire
SCC	Squamous cell carcinoma
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SNFCP	Société nationale française de colo-proctologie
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positrons
TPE	Traitement post-exposition
3TC	Lamivudine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VVIH	Vivant avec le VIH
VZV	Virus Varicelle-Zona
ZDV	Zidovudine

L'ANRS Maladie infectieuses émergentes et le CNS, ont été missionnés par le ministre chargé de la santé pour conduire une actualisation des recommandations françaises de prise en charge du VIH, des hépatites virales, et des IST.

L'actualisation des recommandations est placée sous la responsabilité du Pr. Pierre Delobel.

Les travaux sont réalisés sous l'égide de l'ANRS | MIE et du CNS, et de la HAS pour les chapitres ayant trait aux aspects de thérapeutique anti-infectieuse, curative et préventive.

Retrouvez tous les chapitres sur

www.cns.sante.fr et www.anrs.fr
