



**HAL**  
open science

## Risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH

Mira Hleyhel

► **To cite this version:**

Mira Hleyhel. Risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066187 . tel-01080072

**HAL Id: tel-01080072**

**<https://theses.hal.science/tel-01080072>**

Submitted on 4 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

**Epidémiologie clinique**

Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique à Paris : Epidémiologie et Sciences de  
l'Information Biomédicale

Présentée par

**Mira HLEYHEL**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse

**Risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH**

Soutenue le 24 septembre 2014 devant le jury composé de :

Pr. Matthias EGGER  
Pr. Fabrice BONNET  
Pr. Jacques CADRANEL  
Dr. Anne-Marie BOUVIER  
Mme Dominique COSTAGLIOLA  
Dr. Sophie GRABAR

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse

*A ma famille,*

## **REMERCIEMENTS**

Je remercie,

Madame Dominique Costagliola pour m'avoir donné l'opportunité de faire ces travaux de recherche dans son équipe et pour la confiance qu'elle m'a témoignée. Avec son savoir et sa rigueur scientifique, elle m'a permis d'enrichir ma formation et mes connaissances sur l'infection à VIH, et d'acquérir de nouvelles compétences méthodologiques en épidémiologie. Son suivi et son aide a permis l'avancement et l'aboutissement de mes travaux.

Madame Sophie Grabar d'avoir accepté de co-diriger ma thèse. Ses commentaires toujours pertinents et ses suggestions m'ont accompagné le long de mon parcours. J'ai beaucoup appris de nos échanges et de son encadrement.

Mme Anne-Marie Bouvier et Monsieur Aurélien Belot pour leur précieuse coopération et leur contribution scientifique à ce travail.

Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet et Monsieur le Professeur Matthias Egger d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse. Ils me font l'honneur de juger mon travail.

Monsieur le Professeur Jacques Cadranel d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Je remercie,

Les membres de l'équipe INSERM U1136, pour leur gentillesse et leur bonne humeur.

Marguerite Guiguet pour son sourire, son aide dans SAS et ses réponses à beaucoup de mes interrogations.

Lambert Assoumou avec qui j'ai partagé le bureau et beaucoup de discussions.

Béatrice Le Loirec et Sandra Jean, qui m'ont beaucoup aidé dans toutes les tâches administratives.

Mes collègues thésards pour tous les échanges et les discussions. Votre présence m'a été très agréable.

Mes amis pour leur soutien lors des difficultés et pour leur précieuse amitié. Ces trois ans auraient pu être plus difficiles sans vous.

Ma famille pour tout l'amour.

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>PRODUCTION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>10</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>CHAPITRE 1. ETAT DE L'ART SUR CANCER ET VIH .....</b>	<b>17</b>
1. RISQUE DE CANCER CHEZ LES PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH ET COMPARAISON AVEC LE RISQUE EN POPULATION GENERALE DANS LES PAYS DU NORD .....	17
1.1. <i>Considérations méthodologiques</i> .....	17
1.2. <i>Cancers classant SIDA</i> .....	19
1.2.1. Sarcome de Kaposi .....	19
1.2.2. Lymphome non-Hodgkinien.....	19
1.2.3. Cancer du col de l'utérus .....	20
1.3. <i>Cancers non classant SIDA</i> .....	29
1.3.1. Cancer du poumon.....	29
1.3.2. Maladie de Hodgkin .....	30
1.3.3. Cancer du foie.....	31
1.3.4. Cancer du canal anal.....	31
2. IMMUNODEPRESSION ET RISQUE DE CANCER CHEZ LES PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH .....	45
2.1. <i>Risque de cancer chez les receveurs de greffe d'organes et les personnes         infectées par le VIH</i> .....	45
2.2. <i>Relation entre risque de cancer et taux de lymphocytes CD4</i> .....	45
3. AGE AU DIAGNOSTIC DE CANCER CHEZ LES PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH.....	55
4. EVOLUTION DE LA SURVIE APRES UN CANCER AU COURS DU TEMPS.....	57
<b>CHAPITRE 2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>63</b>

1.	LE RESEAU FRANÇAIS DES REGISTRES DE CANCER (FRANCIM).....	63
1.1.	<i>Définition et objectifs</i> .....	63
1.2.	<i>Codage des cancers dans FRANCIM</i> .....	64
1.3.	<i>Origine des données d'incidence en population générale</i> .....	64
1.4.	<i>Données de survie en population générale utilisées</i> .....	65
2.	LA BASE DE DONNEES HOSPITALIERE FRANÇAISE SUR L'INFECTION A VIH (FRENCH HOSPITAL DATABASE ON HIV, FHDH-ANRS CO4).....	66
2.1.	<i>Critères d'inclusion et objectifs de FHDH</i> .....	66
2.2.	<i>Données recueillies</i> .....	66
2.3.	<i>Définition des cancers dans FHDH</i> .....	68
2.4.	<i>Sélection de la population d'étude dans FHDH</i> .....	69
2.5.	<i>Caractéristiques des patients suivis</i> .....	69
2.6.	<i>Qualité des données de cancer</i> .....	72
2.6.1.	Validation des cas de cancer.....	72
2.6.2.	Sous-notification des cancers dans la FHDH .....	72
2.6.2.1.	Estimation des taux de notification de cancer dans FHDH.....	73
2.6.2.2.	Correction des nombres de cas incidents pour tenir compte de la sous-notification . .....	77
3.	METHODES STATISTIQUES.....	78
3.1.	<i>Estimation du risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale</i> .....	78
3.1.1.	Calcul du nombre de personnes-années.....	78
3.1.2.	Taux d'incidence standardisé .....	79
3.1.3.	Comparaison des risques entre la population infectée par le VIH et la population générale.....	81
3.1.3.1.	Excès de taux d'incidence standardisés.....	81
3.1.3.2.	Ratio d'incidence standardisé (SIR).....	81
3.2.	<i>Risque chez les patients avec un taux de CD4 restauré</i> .....	82
3.3.	<i>Comparaison de l'âge au diagnostic entre les deux populations VIH et générale</i> .....	83

3.4. <i>Evolution au cours du temps de la survie après un cancer</i> .....	83
3.4.1.  Comparaison avec la population générale .....	85
<b>CHAPITRE 3. RESULTATS SUR LE RISQUE DE CANCER CHEZ LES PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH DANS LA COHORTE FHDH-ANRS CO4</b> .....	<b>87</b>
3.1.  RISQUE DES CANCERS CLASSANT SIDA : 1992-2009.....	87
3.2.  RISQUE DES CANCERS NON CLASSANT SIDA : 1997-2009 .....	103
<b>CHAPITRE 4. RESULTATS SUR L'EVOLUTION AU COURS DU TEMPS DE LA SURVIE APRES UN CANCER CHEZ LES PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH DANS LA COHORTE FHDH-ANRS CO4</b> .....	<b>139</b>
<b>CHAPITRE 5. DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>166</b>
5.1.  DISCUSSION METHODOLOGIQUE .....	166
5.2.  DISCUSSION DES RESULTATS.....	170
5.2.1. <i>Evolution temporelle de l'incidence et du sur-risque de cancer</i> .....	170
5.2.2. <i>Risque de cancer et restauration du taux de CD4</i> .....	174
5.2.3. <i>Age au diagnostic</i> .....	176
5.2.4. <i>Evolution temporelle de la survie après le diagnostic d'un cancer</i> .....	178
5.3.  ENJEUX FUTURS DE LA RECHERCHE SUR CANCER ET VIH .....	179
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>181</b>



## ***Résumé***

L'avènement des thérapies antirétrovirales combinées (cART) a induit une baisse considérable de la mortalité chez les personnes infectées par le VIH. Comparativement à la population générale, les personnes infectées par le VIH ont un risque élevé de cancers classant SIDA (sarcome de Kaposi (SK), lymphome non Hodgkinien (LNH) et cancer du col de l'utérus) et de plusieurs cancers non classant SIDA (poumon, maladie de Hodgkin, foie, canal anal, ...), avec des sur-risques différents selon le type de cancer. Dans la période récente des cART, le cancer est la cause de décès la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH. Ce projet de thèse se base sur les données des personnes infectées par le VIH suivies dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4) et celles de la population générale à travers le réseau français des registres de cancers en France (FRANCIM). Les objectifs de ce projet de thèse étaient d'étudier les évolutions temporelles de l'incidence et du risque des cancers les plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH et d'étudier le sur-risque chez les patients ayant un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  depuis au moins 2 ans sous traitement en comparaison avec le risque en population générale, de comparer l'âge au diagnostic de cancer entre les 2 populations et d'étudier les tendances temporelles de la survie après le diagnostic d'un cancer chez les personnes infectées par le VIH.

**Mots-clefs :** VIH, SIDA, cancer, risque, incidence, survie, âge au diagnostic, immunité restaurée, population générale

## ***Abstract***

The advent of combination antiretroviral therapy (cART) has led to a decline in the mortality among HIV-infected individuals. Compared to the general population, persons living with HIV have a higher risk of AIDS-defining cancers (Kaposi's sarcoma (KS), non-Hodgkin lymphoma (NHL) and cervical cancer) and several non-AIDS-defining cancers (lung, Hodgkin's disease, liver, anal canal, ...) with different excess risk depending on the type of cancer. In the recent cART period, cancers are the most frequent causes of death among HIV-infected individuals. This thesis is based on data for persons infected with HIV followed in the French Hospital Database on HIV (FHDH ANRS CO4) and data of the general population through the French network of cancer registries in France (FRANCIM). The objectives of this thesis were to study temporal trends in the incidence and risk of the most common cancers in persons with HIV infection and to study the excess risk in patients with a CD4 count  $\geq 500/\text{mm}^3$  for at least 2 years on treatment compared with the risk in the general population, to compare the age at cancer diagnosis between the two populations and to study the temporal trends in survival after cancer diagnosis in HIV-infected individuals.

## ***Production scientifique***

### **Articles originaux publiés**

Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL, Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Costagliola D, Grabar S; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4 Cohort. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec; 57(11):1638-1647.

Hleyhel M; Writing committee of the Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). 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):2109-2118.

### **Article original en vue de soumission**

Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Spano JP, Costagliola D, Grabar S. Survival Trends After Cancer Diagnosis Among HIV-Infected Individuals Between 1992-2009. Results From FHDH-ANRS CO4.

### **Communications orales**

Risk of non-AIDS defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *17th International Workshop on HIV Observational Databases, Cavtat, Croatie*, Avril 2013.

Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Royaume Uni*, Novembre 2012.

Survival trends after cancer diagnosis among HIV-infected individuals. Results from FHDH-ANRS CO4. *18th International Workshop on HIV Observational Databases, Sitges, Spain*, March 2014.

Evolution de la survie après un cancer chez les personnes infectées par le VIH. Résultats de la cohorte FHDH-ANRS CO4. *7ème Conférence internationale francophone sur le VIH et les hépatites, Montpellier, France*, Avril 2014.

Evolution de la survie après un cancer chez les personnes infectées par le VIH. Résultats de la cohorte FHDH-ANRS CO4. *8ème Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN), Bordeaux, France*, Mai 2014.

## ***GLOSSAIRE***

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida

ATHENA : The observational AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands

ASD : Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project

cART : Thérapies antirétrovirales combinées

CASCADE : Collaboration Concerted Action of Seroconversion to AIDS and Death in Europe

cépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CIM-9 : Classification Internationale des maladies 9<sup>ème</sup> version

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> version

CIM-O-3 : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3<sup>ème</sup> édition

CNR : Comité National des Registres

DMI2 : Dossier Médico-économique de l'Immunodéficience humaine

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ES : Erreur standard

FHDH-ANRS CO4 : Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH

FRANCIM : France Cancer Incidence et Mortalité

HACM : HIV/AIDS Cancer Match Study

HOPS : HIV Outpatient Study

HSH : Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

IC : Intervalle de confiance

InCa : Institut National du Cancer

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

IRR : Incidence rate ratio

KP : Kaiser Permanente

LNH : Lymphome non Hodgkinien

MACS : Multicenter AIDS Cohort Study

NCSCCH : Australian National Cancer Statistics Clearing House

PA : Nombre de personnes-années

RNIPP : Répertoire national d'identification des personnes physiques

RR : Risque relatif

SEER : Surveillance Epidemiology and End Results database

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SIR : Ratio d'incidence standardisé (standardized incidence ratio)

SK : Sarcome de Kaposi

T<sub>s</sub> : Taux de survie

TI<sub>s</sub> : Taux d'incidence standardisé

VACS : Cohort Veterans Aging Cohort Study

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

UDI : Usagers de drogues intraveineuses

## ***Introduction***

En 1981, les premiers cas de ce qui allait être « le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) » ont été décrits dans des rapports sur des pathologies liées à une immunodépression survenant chez des hommes auparavant en bonne santé (Centers for Disease Control (CDC) 1981). Ainsi, des cas de sarcome de Kaposi (SK), maladie survenant avant 1980 chez des hommes âgés, avait été diagnostiqués chez des jeunes hommes ayant entre 26 et 51 ans (CDC 1981). Ces cas ont été mis en relation avec l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) décrit la première fois en 1983 (Barré-Sinoussi et al. 1983). Une association similaire a été observée avec le lymphome non Hodgkinien (LNH) (CDC 1985). Ces deux cancers font partie, depuis 1987, de la liste des pathologies définissant le SIDA (CDC 1987). En 1993, le cancer du col de l'utérus a été ajouté à la liste (CDC 1992).

Au milieu des années 90s, l'introduction des thérapies antirétrovirales combinées (cART) incluant les inhibiteurs de la protéase a constitué une révolution dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Dans les années qui ont suivi, l'avènement des cART a contribué à une réduction considérable de la mortalité et de l'incidence des infections opportunistes (Palella et al. 1998). Alors que l'incidence du SK et du LNH a baissé depuis 1996 (Besson et al. 2001; Grabar et al. 2006; Franceschi et al. 2008, 2010; Patel et al. 2008; Polesel et al. 2010), les données sur l'évolution de l'incidence du cancer du col de l'utérus ont été hétérogènes, sans doute principalement en raison du petit nombre de cas (International Collaboration on HIV and Cancer 2000; Patel et al. 2008; Polesel et al. 2010).

Par ailleurs, les personnes infectées par le VIH avaient un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer un cancer non classant SIDA (cancers du poumon, foie, canal anal, maladie de Hodgkin, ...) que le risque en population générale, avec des sur-risques différents selon le type de cancer (Shiels et al. 2009). La méta-analyse de Grulich et al. incluant des études menées principalement dans la période pré-cART a montré un risque particulièrement élevé pour les cancers liés à une infection virale (Grulich et al. 2007). Comparativement à la population générale, le risque chez les personnes infectées par le VIH était 29 fois plus élevé pour le cancer du canal anal lié aux *Papillomavirus* humains, 11 fois plus élevé pour la maladie de Hodgkin liée

au virus d'Epstein-Barr (EBV), 5 fois plus élevé pour le cancer du foie lié aux virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) et 3 fois plus élevé pour le cancer du poumon. En revanche, le risque du cancer du sein et du cancer de la prostate n'était pas augmenté (Grulich et al. 2007). Cette augmentation du risque de cancer s'explique d'une part par une plus forte prévalence des facteurs de risque classiques, tels que la consommation du tabac et de l'alcool, par une forte prévalence de l'infection par des virus oncogènes comme le VHB, le VHC et l'EBV, et d'autre part par l'immunodéficience (Grulich et al. 2007; Guiguet et al. 2009; Silverberg et al. 2011) et possiblement l'inflammation (Borges et al. 2013) chez les personnes vivant avec le VIH. Grulich et al. a été le premier à montrer dans sa méta-analyse un rôle de l'immunodépression dans l'augmentation du risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH (Grulich et al. 2007). Il a trouvé un sur-risque semblable chez les personnes infectées par le VIH et chez les receveurs de greffes pour plusieurs des cancers étudiés. Concernant l'évolution de l'incidence des cancers non classant SIDA depuis l'avènement des cART, les résultats des études ont été discordants avec des disparités selon le type de cancer. La plupart des études publiées avaient des limites méthodologiques, comme l'inclusion des personnes atteintes du sida, plutôt que tous les individus infectés par le VIH, un suivi seulement pendant les périodes précoce et intermédiaire des cART, et un petit nombre de cancers observés. Ainsi, notre premier objectif a été d'étudier l'évolution de l'incidence et du risque des cancers classant SIDA et des cancers non classant SIDA les plus fréquents, sur une période allant jusqu'à 2009, en comparaison avec la population générale en France (cf. chapitre 3).

L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre une charge virale indétectable et un taux de CD4  $>500/\text{mm}^3$ . De nos jours, les personnes vivant avec le VIH sont de plus en plus dans cette situation. Ainsi en France, 60% sont sous traitement depuis au moins 6 mois avec un taux de CD4  $>500/\text{mm}^3$  en 2011. Compte tenu de l'association entre l'immunodépression et le risque de cancer, il est donc important d'évaluer si le risque de cancer reste ou non élevé dans cette population. Ainsi, notre deuxième objectif a été d'estimer le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH ayant un taux de CD4  $> 500/\text{mm}^3$  en continue depuis au moins deux ans en comparaison avec la population générale (cf. chapitre 3).

Comparativement à la population générale, plusieurs études ont rapporté un âge plus jeune de survenue des maladies liées au vieillissement, y compris les cancers, chez les personnes infectées par le VIH (Puoti et al. 2004; Brock et al. 2006; D'Souza et al. 2008). Ces observations étaient en faveur d'une hypothèse de vieillissement accéléré lié à l'infection par le VIH. En 2010, Shiels et al. ont rappelé que les structures d'âge et sexe de la population infectée par le VIH et de la population générale sont différentes (Shiels et al. 2010) et ont montré qu'en tenant compte de cette différence, la différence d'âge au diagnostic était petite et non significative pour la plupart des cancers non classant SIDA étudiés. Notre troisième objectif a été d'évaluer la différence d'âge au diagnostic, entre les personnes infectées par le VIH et la population générale, pour les cancers classant SIDA, et pour les cancers non classant SIDA les plus fréquents (cf. chapitre 3). Cette différence d'âge au diagnostic sera évaluée pour la première fois pour les cancers classant SIDA, et chez les personnes infectées par le VIH et pas seulement au stade SIDA pour les cancers non classant SIDA.

Avec l'augmentation de l'utilisation des cART, les personnes infectées par le VIH ont connu une amélioration considérable de la survie (Mocroft et al. 1998; Lima et al. 2007; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2008), avec une baisse de taux de mortalité par cause classant SIDA ou non classant SIDA et notamment les cancers (Weber et al. 2013). Ainsi, on peut se demander si cette baisse de mortalité par cancer s'explique par une baisse de l'incidence de cancers, une question étudiée dans le chapitre 3, ou bien par une amélioration de la survie après un diagnostic de cancer, une question étudiée dans le chapitre 4. Les premières études ont montré une amélioration de la survie depuis l'avènement des cART après le diagnostic de SK (Grabar et al. 2008; Lodi et al. 2010; Pipkin et al. 2011) ou le LNH (Besson et al. 2001; Chow et al. 2001; Dore et al. 2002; Vaccher et al. 2003; Robotin et al. 2004; Pipkin et al. 2011). Pour le cancer du col de l'utérus, la seule étude publiée (Biggar et al. 2005) n'a montré aucun changement au cours du temps. Peu d'études ont analysé l'évolution de la survie après un cancer non classant SIDA, avec une amélioration pour la maladie de Hodgkin (Gérard et al. 2003), pas de changement pour le cancer du poumon (Biggar et al. 2005) et des résultats discordants pour le cancer du canal anal (Bower et al. 2004; Biggar et al. 2005). Ces études n'étant pas suffisantes pour évaluer le changement de la survie après cancer au cours du temps et en particulier sur la période récente



des cART, notre quatrième objectif a été d'étudier cette évolution pour chaque type de cancer sur la période 1992-2009 (cf. chapitre 4).

Le manuscrit de cette thèse commence par une revue de la bibliographie sur le risque de cancer et infection par le VIH dans les pays du Nord. Le chapitre 2 est consacré à la description de la population d'étude. Les résultats sont présentés en forme d'articles dans les chapitres 3 et 4 pour répondre aux objectifs suivant :

- Etudier l'évolution de l'incidence et du risque des cancers classant SIDA et des quatre cancers non classant SIDA les plus fréquents en comparaison avec la population générale en France jusqu'à 2009.
- Estimer le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH sous traitement ayant un taux de CD4 restauré depuis au moins deux ans en comparaison avec le risque en population générale.
- Comparer l'âge au diagnostic de cancer entre la population infectée par le VIH et la population générale en ajustant pour la différence de structure d'âge et sexe entre les deux populations.
- Etudier l'évolution de la survie après un diagnostic de cancer au cours du temps jusqu'à 2009.

La discussion des résultats et une conclusion générale sont présentées avec les perspectives de la thèse dans le dernier chapitre.

## ***Chapitre 1. Etat de l'art sur cancer et VIH***

### ***1. Risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH et comparaison avec le risque en population générale dans les pays du Nord***

#### ***1.1. Considérations méthodologiques***

De nombreuses études ont évalué le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH et/ou au stade SIDA. Plusieurs points méthodologiques méritent d'être discutés afin de comparer et d'interpréter les résultats de ces études. Elles ont estimé soit l'incidence de cancer dans la population infectée par le VIH, soit le risque relatif de cancer dans la population infectée par le VIH en comparaison avec une population de référence. Lorsque l'incidence est étudiée au cours du temps au sein de la même cohorte, il n'est pas suffisant d'estimer des incidences brutes mais il faut fournir des taux d'incidence standardisés afin de tenir compte de l'évolution de l'âge et du sexe au cours du temps. Lorsque le risque relatif est étudié en comparaison à une population de référence, le ratio d'incidence standardisé (standardized incidence ratio, SIR) est le plus souvent utilisé pour comparer le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH à celui dans la population générale. Le SIR prend en compte la différence de la distribution d'âge, de sexe et parfois de race entre la population étudiée et la population générale. Dans d'autres cas où des sujets infectés et non infectés par le VIH sont suivis au sein d'une même cohorte comme dans la cohorte Veterans Aging Cohort Study (VACS) et dans Kaiser Permanente (KP), des risques relatifs (RR) ajustés sur les caractéristiques des sujets sont estimés.

Quelque soit l'estimateur utilisé, le taux d'incidence ou le SIR, la comparaison de résultats entre les études est délicate car elle dépend des facteurs de risque de cancer tels que l'usage de drogues intraveineuses, le tabac, l'infection par les virus de l'hépatite B et C, etc. dont la prévalence est différente selon les études et les pays aussi bien dans la population infectée par le VIH que dans la population générale. D'autre part, puisque la population générale comprend à la fois les personnes infectées et non infectées par le VIH, le SIR dépend de la proportion des données de la

population infectée par le VIH par rapport à la population générale et du surrisque de cancer. Ainsi, lorsque la prévalence de l'infection par le VIH est élevée et/ou l'incidence de cancer chez les personnes infectées par le VIH est beaucoup plus élevée que celle chez les personnes non infectées, le SIR peut sous-estimer le risque relatif (Chaturvedi et al. 2008). C'est le cas pour certains cancers tels que le sarcome de Kaposi, et le cancer du canal anal.

Un autre problème méthodologique est lié à la définition des périodes calendaires d'études qui diffèrent selon les publications. Cette définition dépend de la diffusion des cART dans les pays, des données disponibles et de l'année de publication.

Parmi les travaux, on distingue plusieurs méthodes d'identification de cas de cancer. Dans certaines études, les cas de cancer ont été identifiés grâce à un croisement entre les données chez les personnes infectées par le VIH, que ça soit dans des registres de VIH/SIDA ou des cohortes, et les données des registres de cancer grâce à un identifiant commun. Ce croisement de données assure une meilleure notification et validation des cas de cancers. C'est le cas par exemple des études réalisées au sein de la cohorte Suisse et de la HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) aux Etats Unis. Dans d'autres études, les cas de cancers sont analysés comme ils sont enregistrés au cours du suivi des patients. C'est le cas des études comme Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project (ASD), HIV Outpatient Study (HOPS), la Chelsea and Westminster HIV cohort et la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4). Dans ces études, il faut évaluer d'une part la complétude des données et prendre en compte la sous-notification des cas de cancer si elle existe et d'autre part fournir des informations sur la déclaration et la validation des cas de cancer. La validation du diagnostic du cancer sur la base des comptes rendus histologiques est particulièrement importante pour le cancer du col de l'utérus et du canal anal car la distinction est ambiguë entre les lésions intra-épithéliales et le cancer invasif. Par exemple, en validant les codes compatibles avec un diagnostic de canal anal dans la FHDH entre 1992 et 2008 sur la base des comptes rendus histologiques, alors que 15% des codes ont été exclus car les cas correspondaient à des lésions intra-épithéliales, 65% ont été validés comme étant des cancers invasifs du canal anal (Piketty et al. 2012).

## ***1.2. Cancers classant SIDA***

### ***1.2.1. Sarcome de Kaposi***

Les études publiées sur l'incidence et le sur-risque de SK en comparaison avec la population générale sont résumées dans le tableau 1. Avec l'épidémie du SIDA, l'incidence de SK lié au virus de l'herpès humain de type 8 a augmenté aux Etats Unis (Eltom et al. 2002). Ainsi, parmi les personnes diagnostiquées avec un SK en population générale aux Etats Unis au cours de la période 1990-1995, 91% des cas sont survenus chez des personnes infectées par le VIH au stade SIDA (Shiels et al. 2011c). Dans la période pré-cART, le risque du SK était entre 200 et 50000 fois plus élevé chez les personnes infectées par le VIH ou au stade SIDA que le risque en population générale. L'incidence de ce cancer a diminué avec l'avènement des cART en 1996, et a continué à diminuer durant la période des cART. Néanmoins, sur la période récente, le risque reste plus élevé chez les personnes infectées par le VIH ou au stade SIDA comparativement au risque dans la population générale (Robbins et al. 2014; Franceschi et al. 2010).

### ***1.2.2. Lymphome non-Hodgkinien***

Les résultats des études analysant l'incidence et le sur-risque du LNH sont présentés dans le tableau 2. L'incidence du LNH a été en augmentation constante dans la population générale avant 1981 (Jemal et al. 2010). Cette augmentation est devenue plus accentuée avec le début de l'épidémie du SIDA (Eltom et al. 2002). Ainsi, parmi les personnes diagnostiquées avec un LNH en population générale aux Etats Unis au cours de la période 1990-1995, 48% des lymphomes primitifs du système nerveux central, 10% des lymphomes diffus à grandes cellules B et 28% des lymphomes de Burkitt sont diagnostiqués chez des personnes au stade SIDA (Shiels et al. 2011c). Dans la période pré-cART, le risque de LNH était entre 10 et 500 fois plus élevé chez les personnes infectées par le VIH ou au stade SIDA que le risque en population générale. Avec l'avènement des cART, l'incidence du LNH a baissé et a continué à baisser durant la période des cART, avec un risque plus élevé chez les personnes infectées par le VIH comparativement au

risque en population générale sur la période récente des cART (Robbins et al. 2014; Franceschi et al. 2010).

### **1.2.3. Cancer du col de l'utérus**

Les résultats des études publiées sur l'incidence et le sur-risque de cancer du col de l'utérus en comparaison avec la population générale sont présentés dans le tableau 3. Avant la période des cART, l'augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale était moins importante que pour le SK et le LNH, avec des risques allant de 3 à 12 dans la plupart des études. A la différence du SK et du LNH, les études publiées avant 2011 n'ont rapporté aucune évolution temporelle de l'incidence de ce cancer avec l'utilisation des cART (International Collaboration on HIV and Cancer 2000; Bedimo et al. 2004; Engels et al. 2006b, 2008; Patel et al. 2008; van Leeuwen et al. 2009; Polesel et al. 2010). Plus récemment, des études (Shiels et al. 2011b; Robbins et al. 2014) avec un plus long suivi, ont mis en évidence une diminution de l'incidence et du risque de ce cancer au cours du temps, avec un SIR passant de 8,1 (IC à 95% [6,7-9,6]) au début de la période des cART à 3,7 (IC à 95% [2,8-4,8]) sur la période récente des cART (Robbins et al. 2014). Par conséquent, des études sont nécessaires pour confirmer cette tendance de diminution dans un contexte différent que celui des Etats Unis. La disparité entre les résultats des différentes études est due, outre la durée du suivi, au nombre de cas petit dans les études publiées avant 2011 et grand dans les études publiées dans les années récentes. Les différences selon les études peuvent être aussi expliquées par des différences dans les stratégies de dépistage dans la population générale et la population infectée par le VIH selon les pays.

**Tableau 1 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de SK chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origine des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	1 827		310,2 (291,6-329,5)
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	511		72 700 (66 800–79 600)
(International Collaboration on HIV and Cancer 2000)	Europe, Amérique du Nord, Australie	Collaboration de 23 cohortes Sujets VIH+		1992-1996 1997-1999		1 489 190	1 520* 490*	
(Bedimo et al. 2004)	Etats Unis	Cohorte SHALOM Sujets VIH+		1989–1996 1997–2002		84 25	2 782 541	
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	2 733 4 637 494		52 900 (50 900-54 900) 22 100 (21 400-22 700) 3 640 (3 330-3 980)
(Grabar et al. 2006)	France	FHDH-ANRS CO4		1993-1994 1995-1996T1 1996T2-1998 >1999		1634	3 190 (2 890-3 480) 2 190 (1 970-2 410) 720 (650-780) 290 (260-320)	
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-2002	Population générale	494		3 640 (3 326-3 976)
(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HACM HIV+ persons	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	173	185* 62*  185* 62*	2 800 (2 300-3 500) 790 (640-980)  800 (650-970) 4 800 (3 800-6 000)

(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	68		5 600 (4 400-7 200)
(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	Surveillance Epidemiology and End Results database (SEER)	1904	2 628,5* 848,8* 356,3*	197,0 (185,0-209,7) 174,7 (156,3-195,4) 112,1 (94,7-132,8)
(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	VACS Sujets VIH+ et VIH-		1997-2004	Sujets VIH-	661	382,3	Incidence rates ratio (IRR) VIH+ vs VIH- = 209,8 (99,6-441,8)
(Crum-Cianflone et al. 2009)	Etats Unis	Etudes TACC NHS Militaires VIH+		1984-1990 1991-1995 1996-2000 2001-2006		227	630 (460-800) 1 020 (850-1200) 350 (230-470) 180 (80-280)	
(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	507 294		1 792 (1 640-1 956) 572 (508-641)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCH)	678 158 93		38 239 (35 415-41 229) 9 970 (8 476-11 651) 2 701 (2 180-3 309)
(Buchacz et al. 2010)	Etats Unis	Etude HOPS Sujets VIH+		1994-1997 1998-2002 2003-2007		108 37 16	1 604 (1340-1970) 290 (200-400) 120 (70-200)	
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	272 35 14	1375* 194* 67*	246 (218-277) 47,8 (33,3-66,6) 22,9 (12,5-38,5)
(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004		165 56	2 131 (1 818-2 482)* 250 (189-325)*	
(Seaberg et al. 2010)	Etats Unis	Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) HSH VIH+ et VIH-		1984-1995 1996-2007 1984-2007	Sujets VIH- SEER	514 38 552		IRR=55 (9-2244) SIR=139 (128-151)

(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	3 751	1 282* 190*	SIR in 1996-2006: 1 584 (1 486-1 687)
(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		31 037	Baisse des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	96		133,2 (109,1-162,7)
(Schwarcz et al. 2013)	Etats Unis	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA		1993-1995 1996-2000 2001-2008		1 047 410 188	6 340 (5 920-6 760)* 1 430 (1 290-1 570)* 400 (340-460)*	
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	2 437	278 138 110	2 895 (2 724-3 073) 1 214 (1 133-1 300) 793 (727-863)

\*Taux d'incidence standardisé



**Tableau 2 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de LNH chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origines des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	517		112.9 (103.6-123.4)
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	205		97,3 (84,4–112)
(International Collaboration on HIV and Cancer 2000)	Europe, Amérique du Nord, Australie	Collaboration de 23 cohortes Sujets VIH+		1992-1996 1997-1999		623 134	620* 360*	
(Besson et al. 2001)	France	FHDH-ANRS CO4 et 3 hopitaux à Paris Sujets VIH+		1993-1994 1997-1998		415 285	860 429	
(Bedimo et al. 2004)	Etats Unis	Cohorte SHALOM Sujets VIH+		1989–1996 1997–2002		34 30	1109 640	
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	1115 2852 560		79.8 (75.2-84.6) 53.2 (51.2-55.2) 22.6 (20.8-24.6)
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-2002	Population générale	5295		76.7 (39.4-149)
(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HACM Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	203	145* 97 *  82* 349*	9.8 (7.7-12.0) 6.5 (5.4-7.7)  5.6 (4.7-6.6) 20.8 (16-26)

(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	55		23.1 (17.8-30.0)
(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	SEER	875	1011,8* 494,1* 212,2*	79.4 (72.4-87.1) 40.3 (35.6-45.6) 17.0 (14.3-20.3)
(Polesel et al. 2008)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1984-1992 1993-1995 1996-1998 2002-2006		104   325	<u>LCP*</u> 280 (200-390) 450 (330-600) 100 (50-200) 30 (10-50) <u>Autres types*</u> 700 (560-860) 910 (740-1120) 530 (410-670) 160 (120-190)	
(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	VACS Sujets VIH+		1997-2004	Sujets VIH-	691	398	IRR VIH+ vs VIH- = 8.0 (6.8-9.4)
(Crum-Cianflone et al. 2009)	Etats Unis	Etudes TACC NHS Militaires VIH+		1984-1990 1991-1995 1996-2000 2001-2006		87	130 (60-210) 380 (270-490) 170 (90-250) 80 (20-150)	
(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	420 352		497 (450-546) 93,4 (83,9-104)
(Silverberg et al. 2009)	Etats Unis	Kaiser Permanente Sujets VIH+ et VIH-	Croisement avec des registres de cancers	1996-1999 2000-2003 2004-2007	Sujets VIH-	255		34.4 (21.6-54.7) 22.6 (16.3-31.2) 11.3 (8.3-15.3)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCCH)	370 170 121		75,7 (68,2-83,8) 36,9 (31,5-42,9) 12,7 (10,5-15,1)

(Buchacz et al. 2010)	Etats Unis	Etude HOPS Sujets VIH+		1994-1997 1998-2002 2003-2007  1994-1997 1998-2002 2003-2007		LCP: 21 5 3  autres LNH: 38 37 21	300 (190-460) 40 (10-90) 20 (0-70)  550 (390-760) 280 (200-390) 160 (100-240)	
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	191 52 32	952* 252* 98,4*	103 (88,8-119) 26,7 (19,9-35,1) 16,2 (11,1-22,9)
(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004		136 91	1483 (1244-1754)* 284 (228-348)*	
(Seaberg et al. 2010)	Etats Unis	Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) HSH VIH+ et VIH-		1984-1995 1996-2007  1984-2007	Sujets VIH- SEER	161 33  194		IRR=11,18 (4,24- 37,30) SIR=36,8 (31,8-42,4)
(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	4 393	1226* 306*	SIR in 1996-2006: 15 (14-16)
(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		26 038	Baisse des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	95		21,1 (17,2-25,7)
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	4136	449 243 194	26,8 (25,6-28,1) 13,2 (12,5-13,9) 10,0 (9,4-10,7)

\*Taux d'incidence standardisé

**Tableau 3 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de cancer du col de l'utérus chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origine des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	1		-
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	0		-
(International Collaboration on HIV and Cancer 2000)	Europe, Amérique du Nord, Australie	Collaboration de 23 cohortes Sujets VIH+		1992-1996 1997-1999		19 17	110* 210*	
(Bedimo et al. 2004)	Etats Unis	Cohorte SHALOM Sujets VIH+		1989-1996 1997-2002		3 2	636 201	
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	10 34 30		7,7 (3,7-14,1) 4,2 (2,9-5,8) 5,3 (3,6-7,6)
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-2002	Population générale	104		5,8 (3,0-11,3)
(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	28	52* 43*  39* 92*	3,1 (1,1-6,7) 2,9 (1,8-4,4)  2,6 (1,6-3,9) 5,3 (2,0-12)
(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	15		16,6 (9,3-27,4)
(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	SEER	63	149,9* 194,6* 134,5*	11,8 (7,2-19,2) 13,3 (9,1-19,4) 10,1 (6,5-15,7)

(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	Cohorte Veterans Aging Cohort Study (VACS) Sujets VIH+		1997-2004	Sujets VIH-	12	292,5	IRR VIH+ vs VIH- = 12,8 (2,9-57,3)
(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	9 30		51,0 (23,1-97,3) 41,5 (28,0-59,3)
(Massad et al. 2009)	Etats Unis	Women's Interagency HIV Study Femmes VIH+ et VIH-	Croisement avec des registres de cancers	1994-2007	SEER	3	21,4	1,32 (0,27-3,85)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCH)	1		-
(Buchacz et al. 2010)	Etats Unis	Etude HOPS Sujets VIH+		1994-1997 1998-2002 2003-2007		4 2 10	350 (100-890) 70 (10-270) 350 (170-650)	
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	4 2 0	-	8,4 (2,2-21,8) 3,7 (0,3-13,6) -
(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004		1 7	37,8 (0,0-216)* 78,9 (31,3-163)*	
(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	139	16* 16*	SIR in 1996-2006: 5 (4-6)
(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		1 276	Baisse des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	9		7,3 (3,8-14,1)
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	329	127 88 47	8,1 (6,7-9,6) 6,2 (5,2-7,3) 3,7 (2,8-4,8)

\*Taux d'incidence standardisé

### **1.3. Cancers non classant SIDA**

Dans une méta-analyse incluant les données de 13 études couvrant les périodes avant et après cART, publiée en 2009, Shiels et al. ont estimé un risque global de tous les cancers non classant SIDA comme étant deux fois plus élevé (SIR=2 [IC à 95% : 1,8-2,2]) chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale (Shiels et al. 2009). Cependant les RRs étaient différents selon le type de cancer. Dans cette méta-analyse, Les cancers non classant SIDA les plus fréquents était le cancer du poumon (847 cas), la maladie de Hodgkin (643 cas), le cancer du canal anal (253 cas) et le cancer du foie (171 cas). Le SIR était 2,6 [IC à 95% : 2,1-3,1] pour le cancer du poumon, 11,0 [IC à 95% : 8,8-15,0] pour la maladie de Hodgkin, 28,0 [IC à 95% : 21,0-35,0] pour le cancer de l'an us et 5,6 [IC à 95% : 4,0-7,7] pour le cancer du foie.

Les études ayant évalué les incidences et les sur-risques des quatre cancers non classant SIDA les plus fréquents sont présentés dans des tableaux synthétiques ; tableau 4 pour le cancer du poumon, tableau 5 pour la maladie de Hodgkin, tableau 6 pour le cancer du foie et tableau 7 pour le cancer du canal anal. La plupart des études ont uniquement comparé le risque de cancer entre la période pré-cART et la période post-cART, sans regarder l'évolution au cours de la période des cART.

#### **1.3.1. Cancer du poumon**

A la période pré-cART, les résultats des études sur l'estimation du risque de cancer du poumon chez les personnes infectées par le VIH étaient contradictoires. Certaines études ont rapporté une augmentation du risque avec des SIRs allant de 2 à 7 (Parker et al. 1998; Grulich et al. 1999; Frisch et al. 2001; Engels et al. 2006b, 2008; Chaturvedi et al. 2007; Patel et al. 2008; Dal Maso et al. 2009; Franceschi et al. 2010), alors que d'autres études n'ont montré aucune augmentation (Bower et al. 2003; Herida et al. 2003; Powles et al. 2009; van Leeuwen et al. 2009). Ces résultats sont possiblement expliqués par un faible nombre de cancers observés (n=0 à 23) et/ou par une sous-notification des cas. Par ailleurs, les études ayant montré une augmentation du

risque sont des études ayant croisé les données des registres du VIH/SIDA avec les données des registres de cancers, ce qui leur a permis d'identifier tous les cas de cancers incidents.

La plupart des études qui se sont intéressées à l'évolution du risque du cancer du poumon au cours du temps et depuis l'introduction des cART, ont souligné un pic de l'incidence ou du SIR dans les premières années d'utilisation des cART (Bower et al. 2003; Herida et al. 2003; Engels et al. 2006a; Chaturvedi et al. 2007; Patel et al. 2008; Powles et al. 2009). Dans les études récentes, une baisse du risque a été suggérée au cours de la période des cART avec un risque 2 à 3 fois plus élevé que le risque en population générale dans la période récente des cART (Franceschi et al. 2010; Robbins et al. 2014). Bien que le taux de tabagisme soit plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale (43% vs. 31% en France) (Duval et al. 2008), ce facteur de risque n'explique pas entièrement l'augmentation du risque de cancer du poumon chez les personnes infectées par le VIH. En effet, des études ont montré que l'infection par le VIH était liée à un risque élevé de cancer du poumon indépendamment du tabac (Engels et al. 2006a; Chaturvedi et al. 2007; Kirk et al. 2007) avec un SIR ajusté pour le tabagisme étant de 2,5 [IC à 95%, 1,6-3,5] et un SIR non ajusté étant de 4,7 [IC à 95%, 3,2-6,5] (Engels et al. 2006a). Outre le tabac, un risque élevé du cancer du poumon chez les personnes infectées par le VIH a été associé à d'autres facteurs de risque tels que les pneumonies récurrentes (Shebl et al. 2010) et la tuberculose (Shiels et al. 2011a).

### **1.3.2. Maladie de Hodgkin**

Pour la maladie de Hodgkin, les résultats sur l'évolution temporelle du risque sont discordants. Les différences observées entre les études sont probablement liées à la relation non linéaire entre le taux de CD4 et l'incidence de la maladie de Hodgkin (Guiguet et al. 2009), le risque étant plus élevé chez les patients ayant un taux de CD4 entre 50 et 200/mm<sup>3</sup>. Ainsi, les différences dans la diffusion des cART dans les pays, et de légères différences dans la définition de périodes à travers les études, pourraient influencer sur la proportion de personnes infectées par le VIH les plus à risque de développer la maladie de Hodgkin, et par conséquent, les tendances observées. En

conclusion, l'évolution du risque de la maladie de Hodgkin, notamment au cours de la période des cART, demeure incertaine.

### **1.3.3. Cancer du foie**

Concernant l'évolution de l'incidence du cancer du foie au cours du temps, certains auteurs n'ont rapporté aucun changement (Patel et al. 2008; Franceschi et al. 2010; Simard et al. 2010; Shiels et al. 2011b), tandis que d'autres ont montré une augmentation (Polesel et al. 2010; Robbins et al. 2014). En effet la proportion des patients co-infectés par le VHB et le VHC dépend d'une part de la représentation des groupes de transmission du VIH ; cette proportion étant élevée chez les usagers de drogues intraveineuses, et d'autre part de la proportion des personnes originaires des pays à forte endémie. Ces facteurs influencent les différences de risque entre les études. D'un autre côté, la plupart des études ont mis en évidence une stabilité du risque relatif au cours du temps en comparaison avec la population générale (Franceschi et al. 2010; Sahasrabuddhe et al. 2012; Robbins et al. 2014). Cette stabilité du risque résulte d'une évolution dans le même sens de l'incidence du cancer du foie dans la population infectée par le VIH et dans la population générale au cours du temps. L'augmentation ou la stabilité de l'incidence du cancer du foie chez les personnes infectées par le VIH pourrait refléter le prolongement de la survie des personnes co-infectées par le VHB et le VHC dû à l'avènement des cART et la baisse de l'incidence des pathologies classant SIDA, ce qui a fourni le temps suffisant à la progression de la pathologie hépatique vers le cancer du foie.

### **1.3.4. Cancer du canal anal**

La plupart des études publiées ont montré une augmentation de l'incidence du cancer du canal anal avec l'avènement des cART (Patel et al. 2008; Piketty et al. 2008; Crum-Cianflone et al. 2010; Franceschi et al. 2010; Seaberg et al. 2010; Simard et al. 2010). Cependant, les résultats des études sont discordants au cours de la période des cART, ce qui s'explique probablement par



les problèmes méthodologiques discutés ci-dessus. En effet, bien que certaines études aient suggéré une stabilisation de l'incidence (Long et al. 2008; van Leeuwen et al. 2009; Franceschi et al. 2010; Silverberg et al. 2012), d'autres ont montré une augmentation continue de l'incidence au cours de la période des cART (Crum-Cianflone et al. 2010; Robbins et al. 2014). Néanmoins, toutes les études ont montré une augmentation du risque en comparaison avec la population générale en particulier chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) (Frisch et al. 2000; Piketty et al. 2012).

**Tableau 4 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de cancer du poumon chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origine des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	7		2,5 (1,0-5,1)
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	6		3,80 (1,39–8,29)
(Bower et al. 2003)	Royaume Uni	cohorte VIH Sujets VIH+	Confirmés sur la base des CR histologiques	1986-1996 1997-2002	Population générale registres de cancers	2 9	0,8 (0,2-3,2)* 6,7 (3,1-13,9)*	RR post cART =8,93 (4,92-19,98)
(Herida et al. 2003)	France	FHDH-ANRS CO4 Sujets VIH+		1992-1995  1996-1999	Population générale registres de cancers	22 hommes 1 femmes  77 hommes 12 femmes		1,13 (0,71-1,72) 1,08 (0,01-5,98)  2,12 (1,67-2,65) 6,59 (3,40-11,52)
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	49 233 111		2,5 (1,9-3,3) 3,3 (2,9-3,8) 2,6 (2,1-3,1)
(Engels et al. 2006a)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Validation à l'aide des CR histologiques	1989-1994 1995-1999 2000-2003	SEER	2 14 17	60 180 220	1,7 (0,2-6,3) 5,2 (2,8-8,7) 5,3 (3,1-8,4)
(Chaturvedi et al. 2007)	Etats Unis	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Survenue du SIDA: 1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	49 233 111	63,1 91,9 76,0	2,5 (1,8–3,3) 3,3 (2,9–3,8) 2,5 (2,1–3,1)
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA		1980-2002	Population générale	1016		2,7 (1,9-3,9)

(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	109	42* 64*  51* 126*	2,6 (1,6-4,1) 2,6 (2,1-3,2)  2,3 (1,8-2,8) 4,7 (3,0-6,9)
(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	29		5,5 (3,7-8,0)
(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	Surveillance Epidemiology and End Results database (SEER)	140	91,9* 93,8* 84,9*	3,5 (2,5-4,9) 3,8 (2,8-5,0) 3,6 (2,8-4,6)
(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	Cohorte Veterans Aging Cohort Study (VACS) Sujets VIH+		1997-2004	Sujets VIH-	504	287,9	IRR VIH+ vs VIH- = 2,0 (1,8-2,2)
(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	17 42		2,1 (1,2-3,3) 4,1 (2,9-5,5)
(Powles et al. 2009)	Royaume Uni	Chelsea and Westminster HIV cohort HIV+ persons	Confirmés par des oncologues et enregistrés dans une base de données séparée	1983-1995 1996-2001 2002-2007	Population générale registres de cancers	0 8 10		0,0 (0,0-1,5) 3,1 (1,3-6,1) 2,4 (1,1-4,4)
(Shiels et al. 2009)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 12 études Sujets VIH+		Pré-cART Post-cART	Population générale			2,0 (1,2-3,3) 3,5 (2,6-4,6)
(Silverberg et al. 2009)	Etats Unis	Kaiser Permanente Sujets VIH+ et VIH-	Croisement avec des registres de cancers	1996-1999 2000-2003 2004-2007	Sujets VIH-	54		3,9 (2,1-7,1) 1,1 (0,6-1,9) 2,1 (1,4-3,2)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCH)	14 8 15		1,5 (0,8-2,5) 1,2 (0,5-2,5) 1,1 (0,6-1,8)
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	8 10 12	38,1* 36,5* 33,9*	3,3 (1,4-6,6) 2,8 (1,3-5,1) 2,6 (1,3-4,6)

(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986–1996 1997–2004		17 42	36,9 (21,4–59,2)* 65,1 (46,9–88,0)*	
(Seaberg et al. 2010)	Etats Unis	Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) HSH VIH+ et VIH-		1984-1995 1996-2007 1984-2007	Sujets VIH- SEER	6 3 9		IRR=5,98 (0,47-320,86) SIR=1,1 (0,5-2,1)
(Shiels et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2007	Population générale Registres de cancers	605		3,0 (2,8-3,2)
(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	888	98* 100*	SIR in 1996-2006: 2,6 (2,4-2,8)
(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		4 140	Baisse des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	23		3,4 (2,3-5,1)
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	1277	104 83,5 77,5	3,4 (3,1-3,7) 2,4 (2,2-2,6) 1,9 (1,7-2,1)

\*Taux d'incidence standardisé

**Tableau 5 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de la maladie de Hodgkin chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origine des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	13		7,6 (4,1-13,1)
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	9		18,3 (8,39-34,8)
(International Collaboration on HIV and Cancer 2000)	Europe, Amérique du Nord, Australie	Collaboration de 23 cohortes Sujets VIH+		1992-1996 1997-1999		38 12	50* 40*	
(Herida et al. 2003)	France	FHDH-ANRS CO4 Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999	Population générale registres de cancers	58 hommes 5 femmes  101 hommes 10 femmes		22,8 (17,3-29,4) 9,6 (3,1-22,4)  31,7 (25,8-38,5) 14,3 (6,8-26,3)
(Bedimo et al. 2004)	Etats Unis	Cohorte SHALOM Sujets VIH+		1989-1996 1997-2002		4 7	131 149	
(Biggar et al. 2006)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Survenue du SIDA 1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	24 77 72	30,9 30,4 49,3	7,0 (4,5-10,4) 8,1 (6,4-10,1) 13,2 (10,3-16,7)
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	24 77 72		7,0 (4,5-10,4) 8,1 (6,4-10,1) 13,6 (10,6-17,1)
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA		1980-2002	Population générale	802		11,0 (8,4-14,4)

(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) HIV+ persons	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	36	11* 22*  16* 53*	2,8 (0,9-6,6) 6,7 (4,5-9,5)  4,5 (2,9-6,6) 15 (7,3-28)
(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	8		9,8 (4,2-19,2)
(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	SEER	81	34,3* 54,7* 64,4*	11,7 (7,5-18,2) 16,6 (11,5-24,0) 17,9 (12,6-25,5)
(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	Cohorte Veterans Aging Cohort Study (VACS) Sujets VIH+		1997-2004	Sujets VIH-	135	76,9	IRR VIH+ vs VIH- = 4,9 (3,6-6,6)
(Crum-Cianflone et al. 2009)	Etats Unis	Etudes TACC NHS Militaires VIH+		1984-1990 1991-1995 1996-2000 2001-2006		14	60 (10-120) 20 (0-40) 30 (0-70) 60 (0-110)	
(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	47 37		18,0 (13,2-23,9) 20,7 (14,6-28,5)
(Powles et al. 2009)	Royaume Uni	Chelsea and Westminster HIV cohort HIV+ persons	Confirmés par des oncologues et enregistrés dans une base de données séparée	1983-1995 1996-2001 2002-2007	Population générale registres de cancers	5 8 22		4,5 (1,4-10,4) 11,1 (4,8-21,8) 32,4 (20,3-49,0)
(Shiels et al. 2009)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 12 études Sujets VIH+		Pré-cART Post-cART	Population générale			9,7 (6,2-15) 19 (13-27)

(Silverberg et al. 2009)	Etats Unis	Kaiser Permanente Sujets VIH+ et VIH-	Croisement avec des registres de cancers	1996-1999 2000-2003 2004-2007	Sujets VIH-	47		43,3 (12,1-155,4) 28,6 (11,8-68,9) 12,0 (6,4-22,8)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCCH)	16 18 11		8,0 (4,6-13,0) 17,3 (10,2-27,3) 7,4 (3,7-13,2)
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	7 12 13	30,7* 42,9* 52,8*	9,2 (3,6-19,0) 21,0 (10,8-36,8) 28,1 (14,9-48,2)
(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004		47 37	84,1 (61,8-112)* 69,0 (48,5-95,1)*	
(Seaberg et al. 2010)	Etats Unis	Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) HSH VIH+ et VIH-		1984-1995 1996-2007 1984-2007	Sujets VIH- SEER	6 3 9		IRR=INF (0,57-INF) SIR=7,3 (3,3-13,9)
(Shiels et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2007	Population générale Registres de cancers	226		10,8 (9,4-12,3)
(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	329	20* 41*	1996-2006: 11 (10-13)
(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		2 005	Pas de changement des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	31		21,8 (15,3-31)
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	542	40,1 38,2 32,6	11,6 (9,8-13,5) 11,1 (9,7-12,7) 10,0 (8,5-11,7)

\*Taux d'incidence standardisé

**Tableau 6 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de cancer du foie chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origine des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	0		-
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	1		8,38 (0,21–46,7)
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	3 27 20		2,4 (0,5-7,1) 4,0 (2,6-5,8) 3,3 (2,0-5,1)
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA		1980-2002	Population générale	133		5,2 (3,3-8,2)
(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) HIV+ persons	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	14	0* 10*  7* 11*	0,0 (0,0-5,9) 3,1 (1,7-5,2)  2,7 (1,4-4,7) 3,2 (0,4-12)
(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	13		16,5 (8,8–28,2)
(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	Surveillance Epidemiology and End Results database (SEER)	50	19,9* 35,9* 35,4*	9,3 (4,8-18,0) 10,2 (6,5-16,1) 7,0 (4,6-10,7)
(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	Cohorte Veterans Aging Cohort Study (VACS) Sujets VIH+		1997-2004	Sujets VIH-	172	97,8	IRR VIH+ vs VIH- = 2,8 (2,2-3,5)



(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	3 16		2,1 (0,4-6,4) 6,4 (3,7-10,5)
(Powles et al. 2009)	Royaume Uni	Chelsea and Westminster HIV cohort HIV+ persons	Confirmés par des oncologues et enregistrés dans une base de données séparée	1983-1995 1996-2001 2002-2007	Population générale registres de cancers	0 2 4		0,0 (0,0-14,1) 5,9 (0,7-21,4) 7,0 (1,9-17,9)
(Shiels et al. 2009)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 12 études Sujets VIH+		Pré-cART Post-cART	Population générale			6,0 (2,8-13) 7,5 (4,2-14)
(Silverberg et al. 2009)	Etats Unis	Kaiser Permanente Sujets VIH+ et VIH-	Croisement avec des registres de cancers	1996-1999 2000-2003 2004-2007	Sujets VIH-	22		3,3 (0,9-11,7) 4,5 (1,7-11,4) 2,4 (1,3-4,3)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCCH)	0 4 7	-	0,0 (0,0-4,0) 4,8 (1,3-12,2) 3,0 (1,2-6,1)
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	2 7 5	9,6* 25,9* 17,1*	5,5 (0,5-20,2) 10,7 (4,2-22,2) 6,1 (1,9-14,3)
(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004		3 16	5,7 (1,1-16,9)* 26,4 (15,0-42,9)*	
(Seaberg et al. 2010)	Etats Unis	Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) HSH VIH+ et VIH-		1984-1995 1996-2007 1984-2007	Sujets VIH- SEER	3		2,2 (0,5-6,3)
(Shiels et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2007	Population générale Registres de cancers	98		3,4 (2,7-4,1)
(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	181	10* 23*	SIR in 1996-2006: 4,4 (3,6-5,2)

(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		960	Pas de changement des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Sahasrabuddhe et al. 2012)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match (HACM) Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2000 2001-2009	Population générale registres de cancers	4 30 118 214		5,7 (1,6-15) 3,5 (2,4-5,1) 3,8 (3,1-4,5) 3,9 (3,4-4,5)
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	34		9,6 (6,9-13,4)
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	339	13,2 21,8 32,4	3,7 (2,7-4,9) 3,6 (3,0-4,3) 3,4 (2,9-4,0)

\*Taux d'incidence standardisé

**Tableau 7 :** Etudes analysant le taux d'incidence et le sur-risque de cancer du canal anal chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale

Etude	Pays	Etude et Population	Origine des données de cancers	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	Taux d'incidence /100 000 PA	SIR (IC à 95%)
(Goedert et al. 1998)	Etats Unis et Puerto Rico	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement registres de SIDA et registres de cancers	Après SIDA	Population générale Registres de cancers	6		31,7 (11,6-69,2)
(Grulich et al. 1999)	Australie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1983-1995	Population générale registres de cancers	1		16,6 (0,42-92,7)
(Bedimo et al. 2004)	Etats Unis	Cohorte SHALOM Sujets VIH+		1989-1996 1997-2002		0 9	0 149	
(Engels et al. 2006b)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1989 1990-1995 1996-2002	Population générale Registres de cancers	11 53 43		18,3 (9,1-32,7) 20,7 (15,5-27,0) 19,6 (14,2-26,4)
(Grulich et al. 2007)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 7 études Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA		1980-2002	Population générale	303		28,8 (21,6-38,3)
(Engels et al. 2008)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) HIV+ persons	Croisement avec des registres de cancers	1991-1995 1996-2002  Avant SIDA Après SIDA	Population générale Registres de cancers	18	6* 11*  8* 21*	10,0 (2,1-29,0) 9,1 (5,1-15,0)  8,1 (4,4-14) 18 (5,0-47)
(Long et al. 2008)	Etats Unis	Cohorte clinique Johns Hopkins University Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-2005	SEER	10		39,0 (18,7-71,7)

(Patel et al. 2008)	Etats Unis	Études ASD et HOPS Sujets VIH+		1992-1995 1996-1999 2000-2003	SEER	81	19,0* 48,3* 78,2*	31,4 (16,2-60,8) 48,2 (32,4-71,6) 59,4 (44,0-80,3)
(Bedimo et al. 2009)	Etats Unis	Cohorte Veterans Aging Cohort Study (VACS) Sujets VIH+		1997-2004	Sujets VIH-	195	111,2	IRR VIH+ vs VIH- = 14,9 (10,1-22,1)
(Crum-Cianflone et al. 2009)	Etats Unis	Etudes TACC NHS Militaires VIH+		1984-1990 1991-1995 1996-2000 2001-2006		19	7,9 (1,0-61,9) 11,0 (1,2-99,3) 13,4 (1,4-124,7) 51,1 (6,2-442,9) 127,6 (15,6-1042,2)	
(Dal Maso et al. 2009)	Italie	Registres de SIDA Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004	Population générale registres de cancers	6 11		35,5 (12,8-77,7) 44,0 (21,8-78,9)
(Powles et al. 2009)	Royaume Uni	Chelsea and Westminster HIV cohort HIV+ persons	Confirmés par des oncologues et enregistrés dans une base de données séparée	1983-1995 1996-2001 2002-2007	Population générale registres de cancers	8 12 24		97,9 (42,3-193,0) 109,9 (56,8-191,9) 141,4 (90,6-210,3)
(Shiels et al. 2009)	Etats Unis, Australie, Europe	Métaanalyse de 12 études Sujets VIH+		Pré-cART Post-cART	Population générale			37 (19-75) 47 (22-100)
(Silverberg et al. 2009)	Etats Unis	Kaiser Permanente Sujets VIH+ et VIH-	Croisement avec des registres de cancers	1996-1999 2000-2003 2004-2007	Sujets VIH-	110		159,9 (38,0-672,5) 122,9 (49,1-307,8) 94,0 (33,2-266,3)
(van Leeuwen et al. 2009)	Australie	Registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1982-1995 1996-1999 2000-2004	Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCCH)	13 9 19		42,2 (22,5-72,2) 36,4 (16,7-69,1) 32,1 (19,3-50,1)
(Franceschi et al. 2010)	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale registres de cancers	2 12 6	8,3* 42,7* 25,3*	25,7 (2,4-94,5) 112 (57,8-197) 49,9 (18,0-109)
(Polesel et al. 2010)	Italie	Registres de SIDA Sujets VIH+ et/ou SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1986-1996 1997-2004		6 11	14,5 (5,2-31,7)* 19,8 (9,8-35,5)*	

(Seaberg et al. 2010)	Etats Unis	Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) HSH VIH+ et VIH-		1984-1995 1996-2007 1984-2007	Sujets VIH- SEER	3 12 15		IRR=18,50 (2,57-823,04) SIR=25,7 (14,4-42,4)
(Shiels et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2007	Population générale Registres de cancers	282		25,1 (22,3-28,3)
(Simard et al. 2010)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-1995 1996-2006	Population générale registres de cancers	486	22* 62*	SIR in 1996-2006: 32 (29-36)
(Shiels et al. 2011b)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1991-2005		2 540	Augmentation des taux d'incidence standardisés entre 1991 et 2005 (Estimations non disponibles)	
(Piketty et al. 2012)	France	FHDH-ANRS CO4 Sujets VIH+	Confirmés sur la base des CR histologiques	1992-1996 1997-2000 2001-2004 2005-2008	Population générale registres de cancers	263		25,2 (12,6-45,2) 56,4 (42,7-73,1) 49,8 (40,0-61,3) 50,2 (41,1-60,8)
(Silverberg et al. 2012)	Amérique du Nord	Collaboration de 13 cohortes Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1996-1999 2000-2003 2004-2007 1996-1999 2000-2003 2004-2007 1996-1999 2000-2003 2004-2007	SEER	HSH: 122  Autres hommes: 14  Femmes: 15		73,9 (44,5-110,7) 115,6 (86,1-149,5) 78,7 (58,2-102,2)  17,4 (2,1-48,6) 24,8 (8,1-50,8) 20,3 (6,6-41,5)  0 (0-0) 41,5 (16,7-77,4) 24,7 (9,1-48,0)
(Calabresi et al. 2013)	Italie	Cohorte régionale Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1999-2009	Population générale registres de cancers	5		42,1 (17,5-101,2)
(Robbins et al. 2014)	Etats Unis	HACM study Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2000 2001-2005 2006-2010	Population générale registres de cancers	737	40,1 49,1 59,2	33,0 (28,0-38,7) 32,5 (28,9-36,5) 31,8 (28,2-35,6)

## ***2. Immunodépression et risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH***

### ***2.1. Risque de cancer chez les receveurs de greffe d'organes et les personnes infectées par le VIH***

Le risque de cancer est élevé dans un contexte d'immunodépression, notamment chez les receveurs de greffe d'organes (Birkeland et al. 1995; Vajdic et al. 2006; Engels et al. 2011). Une méta-analyse (Grulich et al. 2007) ayant inclus 5 études de receveurs de greffe et 7 études de VIH/SIDA a estimé des SIRs comparant le risque de cancer dans ces deux populations au risque dans la population générale. Les risques étaient élevés pour la plupart des cancers et notamment pour ceux liés à un agent infectieux. Les SIRs étaient respectivement, chez les receveurs de greffe et chez les personnes infectées par le VIH, 8 et 77 pour le LNH, 208 et 3640 pour le SK, 2 et 6 pour le cancer du col de l'utérus, 2 et 5 pour le cancer du foie, 5 et 29 pour le cancer du canal anal, 4 et 11 pour la maladie de Hodgkin, et 2 et 3 pour le cancer du poumon. La similitude du risque accru de cancer dans les deux populations a permis de suggérer une association entre l'immunodéficience et l'augmentation du risque de cancer dans le contexte de l'infection par le VIH.

### ***2.2. Relation entre risque de cancer et taux de lymphocytes CD4***

Le rôle de l'immunodépression dans le risque de survenue de cancer chez les personnes infectées par le VIH a été investigué en étudiant la relation entre le risque de cancer et le niveau du taux de CD4. Selon les études, plusieurs types de mesures du taux de CD4 ont été considérés pour étudier cette relation : le taux de CD4 à la survenue du SIDA ou à l'inclusion, le temps passé avec un taux de CD4 inférieur à un niveau donné (200, 300, 350 et 500/mm<sup>3</sup>) et le taux de CD4 à la survenue du cancer (taux de CD4 récent) ou à un temps donné avant la survenue de cancer. Le taux de CD4 a été inclus dans les modèles de deux façons, soit en continu soit en classes. Bien

que l'inclusion du taux de CD4 en classes induise une perte de puissance pour le test d'association avec le risque de cancer, la modélisation en classe du taux de CD4 est plus facilement interprétable en pratique clinique. Cette méthode ne nécessite pas d'hypothèses sur la forme de la relation entre le taux de CD4 et le risque de cancer et permet d'identifier une association, si elle existe, même si elle n'est pas linéaire. En revanche les résultats dépendent du choix des limites des catégories et du nombre de patients dans chaque catégorie. Beaucoup d'études publiées ont des limites méthodologiques dont les trois principales étant :

- Un choix inapproprié du moment de la mesure du taux de CD4 tel que la mesure à l'inclusion ou à la survenue du SIDA pour les cancers non classant SIDA. Dans ces deux cas, le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
- Le petit nombre de cas pouvant entraîner un manque de puissance statistique pour mettre en évidence une association même si elle existe.
- Souvent en raison d'un manque de puissance, certaines études ont évalué l'association avec le taux de CD4 en étudiant globalement les cancers classant et non classant SIDA, alors que la relation avec l'immunodépression peut être différente d'un cancer à l'autre.

Les études sur l'association du taux de CD4 et le risque des cancers étudiés sont présentées dans le tableau 8. Au total, une association linéaire inverse et significative a été établie entre le risque de SK et de LNH et le taux de CD4 au moment de la survenue du cancer. Ainsi, un risque de cancer plus élevé est associé à un taux de CD4 plus bas (Frisch et al. 2000; International Collaboration on HIV and Cancer 2000; Besson et al. 2001; Mbulaiteye et al. 2003; Biggar et al. 2007; Guiguet et al. 2009; Silverberg et al. 2011). En effet, l'association de ces deux cancers avec l'immunodépression était la raison pour laquelle ils étaient ajoutés à la liste des pathologies définissant le SIDA. Pour le cancer du col de l'utérus, la plupart des études avec un petit nombre de cas (n= entre 22 et 33), ont montré un risque élevé pour les catégories de taux de CD4 les plus bas, mais n'ont pas pu mettre en évidence une tendance linéaire à travers les catégories (Frisch et al. 2000; Mbulaiteye et al. 2003; Biggar et al. 2007). En revanche, les études avec un nombre de

cas plus important, ont montré qu'un taux de CD4 plus élevé a été associé à un risque plus faible de cancer (Chaturvedi et al. 2009; Guiguet et al. 2009).

Pour les cancers non classant SIDA, les études évaluant l'association entre les différentes mesures du taux de CD4 et le risque par type de cancer sont peu nombreuses (Guiguet et al. 2009; Reekie et al. 2010; Bohlius et al. 2011; Kesselring et al. 2011; Silverberg et al. 2011; Bertisch et al. 2013). Dans une étude dans la FHDH, Guiguet et al. ont modélisé la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression par type de cancer pour les trois cancers classant SIDA et les quatre cancers non classant SIDA les plus fréquents (poumon, maladie de Hodgkin, foie et canal anal) (Guiguet et al. 2009). Plusieurs mesures du taux de CD4 ont été testées pour chaque cancer : taux de CD4 récent en classes, taux de CD4 en continue avec une transformation en  $\log_2$ , le temps passé avec un taux de CD4 au-dessous de 200, 350, ou 500/mm<sup>3</sup>. Les modèles retenus pour la maladie de Hodgkin et les cancers du poumon et du foie étaient ceux incluant le taux de CD4 récent modélisé en classes. Ainsi, un taux de CD4 plus élevé a été associé à un risque plus faible de cancer du poumon et du foie. Pour la maladie de Hodgkin, le risque était élevé pour un taux de CD4 compris entre 50 et 200/mm<sup>3</sup> et plus faible pour un taux de CD4 <50 ou >200/mm<sup>3</sup>. En revanche, pour le cancer du canal anal, le risque était associé au temps passé avec un taux de CD4 <200/mm<sup>3</sup> (Guiguet et al. 2009). La relation entre la charge virale et le risque de cancer a été aussi testé. Alors que la charge virale récente était un facteur de risque de SK et de LNH, elle n'était pas associée au risque de cancer du col de l'utérus, poumon, foie, et de la maladie de Hodgkin. Le risque de cancer du canal anal était associé au temps passé avec une charge virale >100 000 copies/mL. Pour le cancer du poumon, le résultat de Guiguet et al. sur l'association du risque avec le taux de CD4 a été confirmé par une autre étude (Reekie et al. 2010). Le risque particulièrement élevé de la maladie de Hodgkin chez les personnes ayant une immunodéficience modérée a été déjà montré (Biggar et al. 2006). Par ailleurs, une étude de la collaboration COHERE a montré qu'une baisse du taux de CD4 précédait le diagnostic de la maladie de Hodgkin (Bohlius et al. 2011). Alors que cette baisse était de -99 cellules/an (IC à 95% : -196 à -1,5 cellules) chez les 18 cas inclus, les témoins avaient une augmentation du taux de CD4 de 59 cellules/an (IC à 95% : 26 à 93 cellules). Pour le cancer du canal anal, Bertisch et al. ont montré une association plus forte du risque avec le taux de CD4 mesuré 6-7 ans avant le



diagnostic du cancer qu'avec le taux de CD4 mesuré dans les 12 mois précédant le cancer (Bertisch et al. 2013). Ce résultat confirme l'importance de l'effet de la durée de l'immunodépression sur le risque de cancer du canal anal (Guiguet et al. 2009; Kesselring et al. 2011).

Etant donnée l'association entre le risque de cancer et l'immunodéficience liée à l'infection par le VIH, il est important d'évaluer si le risque de cancer chez les personnes ayant un taux de CD4 restauré (i.e.  $>500/\text{mm}^3$ ) est plus élevé ou devient similaire au risque en population générale. Silverberg et al. ont comparé le risque de cancer chez les personnes ayant un taux de CD4 récent  $>500/\text{mm}^3$  au risque chez les personnes non infectées par le VIH (Silverberg et al. 2011). Ils ont montré un risque plus élevé de développer un SK (risque relatif (RR)=60), un LNH (RR=4), une maladie de Hodgkin (RR=14) et un cancer du canal anal (RR=34) chez les personnes ayant un taux de CD4 récent  $>500/\text{mm}^3$  comparativement au risque chez les personnes non infectées par le VIH. En revanche, le risque de cancer du poumon et de cancer du foie était similaire entre les deux populations (Silverberg et al. 2011). Des études sont donc nécessaires pour confirmer ces résultats dans d'autres contextes. Il se peut que pour certains cancers, avoir un taux de CD4 récent  $>500/\text{mm}^3$  ne permet pas d'éviter le risque et il serait intéressant d'évaluer le risque chez les patients ayant un taux de CD4 restaurée pour une période donnée.

**Tableau 8 :** Résumé des études, chez les personnes infectées par le VIH, évaluant la relation entre le risque de cancer et les différents types de mesure du taux de CD4

Etude	Pays	Population d'étude	Origine des données de cancers	Période	Mesure de CD4	Nombre de cas des cancers étudiés	Résultats et commentaires
(Frisch et al. 2000)	Etats Unis	Registres de SIDA Sujets VIH+ au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers		Taux de CD4 lors de la survenue du SIDA (variable catégorielle, 3 classes)	-1844 SK -1084 LNH -23 col de l'utérus invasifs -38 canal anal chez des hommes	-SK et LNH : association linéaire inverse et significative -Col de l'utérus : Risque élevé pour toutes les classes ( $\geq 200$ , 100-199, 0-99), pas de tendance significative à travers les classes -Canal anal : le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
(Mbulaiteye et al. 2003)	Etats Unis	Registres de SIDA Sujets VIH+ au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1990-1996	Taux de CD4 lors de la survenue du SIDA (variable catégorielle, 4 classes)	-1937 SK -1158 LNH -26 col de l'utérus -33 maladie de Hodgkin -74 poumon -23 canal anal	-SK et LNH : association linéaire inverse et significative -Col de l'utérus : Risque élevé pour toutes les classes ( $\geq 200$ , 100-199, 50-99, 0-49), pas de tendance significative à travers les classes -Cancers non classant SIDA : le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
(Clifford et al. 2005)	Suisse	Swiss HIV Cohort Study	Croisement avec des registres de cancers	1985-2003	-Taux de CD4 à l'inclusion (variable catégorielle, 4 classes)	-272 SK -214 LNH -6 col de l'utérus -18 maladie de Hodgkin -14 poumon -132 cancers non classant SIDA combinés	le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
(Biggar et al. 2006)	Etats Unis	registres de VIH/SIDA Sujets VIH+ au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1990-2002	-Taux de CD4 lors de la survenue du SIDA (variable catégorielle, 13 classes)	121 maladie de Hodgkin	Modèle linéaire : association significative Modèle quadratique: pic du risque pour $225 < CD4 < 249/mm^3$ Le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.

(Biggar et al. 2007)	Etats Unis	HIV/AIDS Cancer Match Study	Croisement avec des registres de cancers	1990-1995 1996-2002	Taux de CD4 lors de la survenue du SIDA (variable catégorielle, 10 classes)	SK (par période) 3252 501  LNH (par période) 1862 546  Col de l'utérus (par période) 22 33	-SK et LNH : association linéaire inverse et significative -Col de l'utérus : petit nombre de cas
(Engels et al. 2006a)	Etats Unis	Johns Hopkins Hospital Moore Clinic cohort Sujets VIH+	Croisement avec une base de données de cancers	1989-2003	-Taux de CD4 récent -Nadir CD4 (variables catégorielles, 5 classes)	33 poumon	Petit nombre de cas
(Chaturvedi et al. 2007)	Etats Unis	AIDS surveillance data et registres de cancer Sujets au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1980-2002	Taux de CD4 lors de la survenue du SIDA (variable catégorielle, 7 classes)	243 poumon	Le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
(Guiguet et al. 2009)	France	FHDH ANRS CO4		1998-2006	-Taux de CD4 récent (variable catégorielle, 6 classes) -Nadir CD4 (variable catégorielle) -Taux de CD4 récent (variable continue avec transformation log2) -Temps passé avec un taux de CD4 < 200, 350, 500/mm <sup>3</sup>	-565 SK -511 LNH -69 col de l'utérus -149 maladie de Hodgkin -207 poumon -119 foie -74 canal anal	-SK, LNH, cancers du poumon, du foie et maladie de Hodgkin: tendance significative du risque dans les catégories du taux de CD4 récent -Cancer du canal: association avec temps passé avec un taux de CD4 < 200/mm <sup>3</sup> -Cancer du col de l'utérus: association avec taux de CD4 récent (variable continue)

(Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group et al. 2009)	Europe	Collaboration COHERE		1998-2006	-Taux de CD4 récent (variable catégorielle dépendante du temps, 5 classes)	583 LNH	-Tendance significative du risque à travers les classes
(Chaturvedi et al. 2009)	Etats Unis	registres de SIDA et de cancers Sujets VIH+ au stade SIDA	Croisement avec des registres de cancers	1996-2004	Taux de CD4 lors de la survenue du SIDA (variable continue)	-Canal anal invasif (116 hommes + 116 femmes) -Col de l'utérus invasif 71	-Col de l'utérus : RR augmenté mais non significatif par baisse du taux de CD4 de 100/mm <sup>3</sup> -Canal anal : le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
(Bruyand et al. 2009)	France	Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort Sujets VIH+	Confirmés sur la base des CR histologiques et des rapports médicaux	1998-2006	-Temps passé avec un taux de CD4 <200/mm <sup>3</sup> -Taux de CD4 récent (binaire: < ou > 200/mm <sup>3</sup> )  -Temps passé avec un taux de CD4 <500/mm <sup>3</sup> -Taux de CD4 récent (binaire: < ou > 500/mm <sup>3</sup> )	-144 cancers classant SIDA -39 SK -61 LNH  -107 cancers non classant SIDA	-Cancers classant SIDA combinés, SK, LNH: CD4 récent <200/mm <sup>3</sup> associé à un risque plus élevé de cancer ; chaque année passée avec CD4 <200/mm <sup>3</sup> associé à un risque plus élevé de cancer  - Cancers non classant SIDA combinés: CD4 récent <500/mm <sup>3</sup> associé à un risque plus élevé de cancer ; chaque année passée avec CD4 <500/mm <sup>3</sup> associé à un risque plus élevé de cancer
(Crum-Cianflone et al. 2009)	Etats Unis	Tri-Service AIDS Clinical Consortium (TACC) HIV Natural History Study (NHS) Sujets VIH+	Confirmés sur la base des CR histologiques et des rapports médicaux	1984-2006	Taux de CD4 récent (variable continue dépendante du temps)	-311 cancers classant SIDA combinés  -135 cancers non classant SIDA combinés	Augmentation du taux de CD4 de 50/mm <sup>3</sup> significativement associé à une baisse du risque

(Crum-Cianflone et al. 2010)	Etats Unis	Tri-Service AIDS Clinical Consortium (TACC) HIV Natural History Study (NHS) Sujets VIH+	Confirmés sur la base des CR histologiques et des rapports médicaux	1985-2008	-Taux de CD4 récent (variable continue dépendante du temps) -Taux de CD4 récent (variable catégorielle) -Nadir CD4 (variable continue)	19 canal anal	Petit nombre de cas
(Reekie et al. 2010)	Europe, Israel et Argentine	Collaboration EuroSIDA Sujets VIH+		1994-2008	-Taux de CD4 récent (variable continue) -Nadir CD4 (variable continue)	-356 cancers non classant SIDA combinés -69 canal anal -52 maladie de Hodgkin -31 poumon	-Cancers non classant SIDA combinés, cancers du canal anal, poumon et maladie de Hodgkin séparés : Un taux de CD4 récent plus élevé associé à un plus faible risque de cancer  -cancer du canal anal et nadir CD4:association à la limite de significativité
(Bruyand et al. 2011)	France	Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort Sujets VIH+		1998-2008	-Taux de CD4 récent (binaire < ou > 350/mm <sup>3</sup> et 500/mm <sup>3</sup> ) -Temps passé avec un taux de CD4<300/mm <sup>3</sup> -Temps passé avec un taux de CD4<500/mm <sup>3</sup>	16 foie	Petit nombre de cas
(Bohlius et al. 2011)	Europe	Collaboration COHERE		1998-2006	-Taux de CD4 récent (variable catégorielle dépendante du temps, 5 classes) -Taux de CD4 à l'inclusion (variable catégorielle)	78 maladie de Hodgkin	-Association significative entre le risque de la maladie de Hodgkin et le taux de CD4 : un taux de CD4 récent plus élevé associé à un plus faible risque de cancer avec un pic du risque pour 100<CD4<200/mm <sup>3</sup> .  -mesure du taux de CD4 à l'inclusion : le délai entre la mesure du taux de CD4 et le moment du diagnostic du cancer ne peut pas être caractérisé

(Kesselring et al. 2011)	Pays-Bas	The observational AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) Sujets VIH+ ayant initié une cART	Confirmés sur la base des CR histologiques	1996-2009	-Taux de CD4 récent (variable continue dépendante du temps) -Temps passé avec un taux de CD4 < 200, 350, 500/mm <sup>3</sup> -nadir CD4 (variable continue dépendante du temps)	-236 cancers non classant SIDA combinés -44 poumon -20 maladie de Hodgkin -16 foie -37 canal anal	<u>cancers non classant SIDA combinés:</u> -Analyses univariées : association avec taux de CD4 récent, nadir de CD4 et temps passé avec un taux de CD4 bas. -Analyses multivariées : association avec le temps passé avec un taux de CD4 bas.  <u>Cancers du poumon et foie:</u> pas d'association significative entre le temps passé avec un taux de CD4 bas et le risque de cancer.  <u>Cancer du canal anal:</u> chaque année passée avec CD4 <200/mm <sup>3</sup> ou entre 200 et 350/mm <sup>3</sup> est associée à un risque plus élevé de cancer.  -Petit nombre de cas par type de cancer
(Silverberg et al. 2012)	Amérique du Nord	Collaboration de 13 cohortes de l'Amérique du Nord (NA-ACCORD) Sujets VIH+ et VIH-	Données du dossier médical du patient ou croisement avec des registres de cancers	1996-2007	Taux de CD4 à l'inclusion (variable catégorielle)	151 canal anal	Le délai entre la mesure du taux de CD4 et le diagnostic du cancer est variable d'un individu à l'autre et ne permet pas de caractériser la relation entre le risque de cancer et l'immunodépression.
(Abraham et al. 2013)	Amérique du Nord	North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design Sujets VIH+ et VIH-	Confirmés sur la base des CR histologiques	1996-2010	-Taux de CD4 au diagnostic -Taux de CD4 18 mois avant le diagnostic -Taux de CD4 à l'inclusion (variables catégorielles, 3 classes)	Col de l'utérus 17 HIV+ 4 HIV-	Petit nombre de cas

(Bertisch et al. 2013)	Suisse	Cohorte Suisse Sujets VIH+	Croisement avec des registres de cancers	1988-2011	<p>-Nadir CD4 (variable continue, catégorielle, 3 classes)</p> <p>-Taux de CD4 1 an avant le diagnostic (variable continue, catégorielle, 4 classes)</p> <p>-6-7 ans avant le diagnostic du cancer (variable continue, catégorielle, 4 classes)</p>	canal anal 59 cas 295 témoins	<p>-Le risque est significativement associé à un faible taux de nadir CD4</p> <p>-Le risque est significativement associé à un faible taux de CD4, mesuré dans les 12 mois précédant le diagnostic du cancer (Odds ratio pour <math>&lt;200</math> vs <math>\geq 500/\text{mm}^3 = 4,56</math> ; IC à 95%: 1,81-11,40), mais cette association est plus forte lorsque le taux de CD4 est mesuré 6-7 ans avant (Odds ratio pour <math>&lt;200</math> vs <math>\geq 500/\text{mm}^3 = 14,0</math> ; IC à 95%: 3,85-50,9).</p>
------------------------	--------	----------------------------	--	-----------	---	-------------------------------------	---

### ***3. Age au diagnostic de cancer chez les personnes infectées par le VIH***

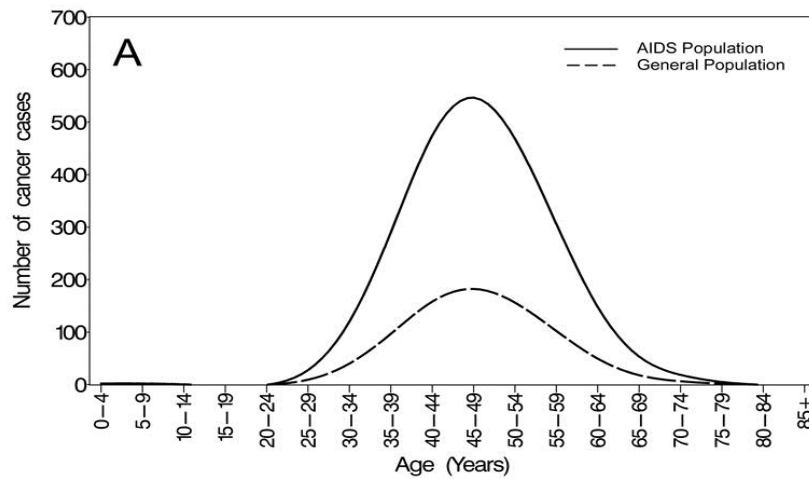
L'hypothèse du vieillissement accéléré lié à l'infection par le VIH a été notamment suggérée par le fait que les co-morbidités liées au vieillissement surviennent chez les personnes infectées par le VIH à une fréquence plus élevée et à un âge plus jeune que chez les personnes non infectées par le VIH. Par exemple, l'âge au diagnostic pour le cancer du poumon chez les individus infectés par le VIH est entre 10 et 23 ans plus jeune que chez les individus non infectés (Alshafie et al. 1997; Demopoulos et al. 2003; Brock et al. 2006). Il en est de même pour les cancers du foie (Puoti et al. 2004; Bräu et al. 2007) et du canal anal (D'Souza et al. 2008). Cependant, Shiels et al. ont rappelé que la structure d'âge et de sexe des personnes infectées par le VIH est différente de celle de la population générale (Shiels et al. 2010). La proportion des personnes âgées de plus de 65 ans était de 1,5% dans la population au stade SIDA alors qu'elle était 12,5% dans la population générale. Pour explorer l'hypothèse de vieillissement accéléré, les auteurs ont suggéré deux cas de figure hypothétiques de la distribution de l'âge au diagnostic dans la population au stade SIDA et la population générale représentés dans la figure 1. Dans le scénario A, le risque de cancer est augmenté dans la population au stade SIDA, ce qui suppose que l'infection par le VIH est un facteur de risque de cancer. Dans le scénario B, outre le risque accru de cancer dans la population au stade SIDA en comparaison avec la population générale, un décalage de la distribution d'âge de la population au stade SIDA vers la gauche est en faveur d'un processus d'accélération de développement du cancer lié à l'infection par le VIH. Ainsi, les auteurs ont comparé l'âge au diagnostic des cas de cancer observés dans la population au stade SIDA à l'âge au diagnostic des cas attendus en population générale si la population générale avait la même structure d'âge et de sexe que la population au stade SIDA suivie entre 1996 et 2007.

Alors que la différence d'âge au diagnostic était petite (entre -6 à +3 ans) et non significative pour 18 des 26 cancers non classant SIDA étudiés, l'âge au diagnostic chez les personnes au stade SIDA était 3 ans plus jeune pour le cancer du canal anal et 4 ans plus jeune pour le cancer du poumon que l'âge attendu dans la population générale. La différence d'âge au diagnostic n'a pas été testée pour les trois cancers classant SIDA. Au total, les résultats étaient différents selon le type de cancer et n'étaient pas en faveur de l'hypothèse de vieillissement accéléré.



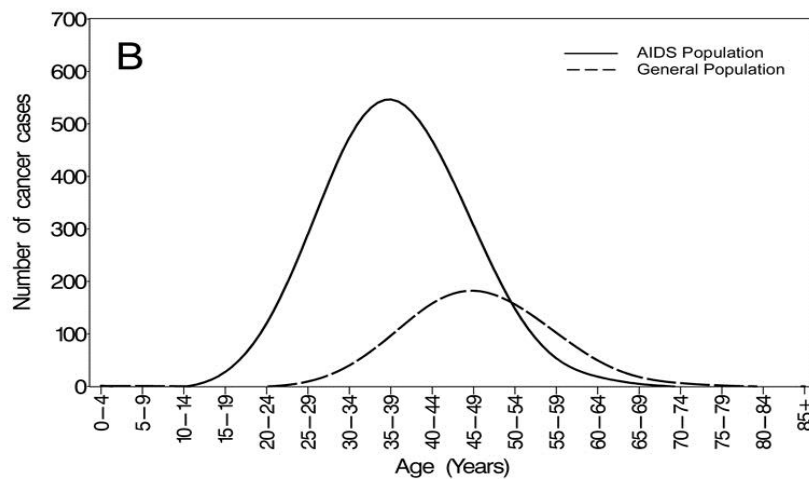
Récemment, il a également été montré pour le cancer du poumon que la différence d'âge au diagnostic était petite entre les vétérans infectés et non infectés par le VIH (Sigel et al. 2012). Puisque les études ci-dessus ont inclus soit des patients au stade SIDA (Shiels et al. 2010) ou un groupe spécifique de patients non représentatif de toute la population infectée par le VIH (Sigel et al. 2012), les résultats ne peuvent pas être extrapolés à toutes les personnes vivant avec le VIH. Des études sont nécessaires pour examiner cette différence entre les personnes infectées par le VIH et la population générale pour les cancers classant et non classant SIDA.

**Figure 1 :** Exemples des distributions d'âge au diagnostic de cancer dans les populations au stade SIDA et la population générale (d'après Shiels et al. 2010).



Scénario A :

Le risque de cancer est augmenté dans la population au stade SIDA, ce qui suppose que l'infection par le VIH est un facteur de risque de cancer.



Scénario B :

Le risque de cancer est augmenté dans la population au stade SIDA, ce qui suppose que l'infection par le VIH est un facteur de risque de cancer. Un décalage de la distribution d'âge de la population au stade SIDA vers la gauche est en faveur d'un processus d'accélération de développement du cancer lié à l'infection par le VIH.

#### ***4. Evolution de la survie après un cancer au cours du temps***

La plupart des études qui ont étudié les causes de décès des personnes vivant avec le VIH/SIDA au cours du temps ont montré une baisse de la proportion de décès dus aux cancers classant SIDA et une augmentation de la proportion de décès attribués aux cancers non classant SIDA (Bonnet et al. 2009; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2010; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group et al. 2010; Morlat et al. 2014). Ces

tendances sont attendues étant donné que la population infectée par le VIH vieillit au cours du temps. Cependant, étudier les causes de décès n'apporte pas d'information sur la survie après un diagnostic de cancer. Le tableau 9 présente les résultats des études sur l'évolution de la survie des cancers classant SIDA au cours du temps. Les études sont nombreuses pour le LNH. Elles ont toutes montré une amélioration de la survie après le diagnostic d'un LNH entre les périodes pré- et post-cART (Chow et al. 2001; Dore et al. 2002; Vaccher et al. 2003; Robotin et al. 2004; Biggar et al. 2005; Diamond et al. 2006). Les études avec un suivi couvrant des périodes plus récentes (jusqu'à 2007) ont rapporté une amélioration de la survie chez les patients ayant un diagnostic de SK ou de LNH (Grabar et al. 2008; Lodi et al. 2010; Pipkin et al. 2011; Armstrong et al. 2013). Cependant deux études ont souligné une stabilité de la survie des lymphomes au cours de la période des cART (Chao et al. 2010; Gopal et al. 2013). Cette non amélioration de la survie est probablement due au faible nombre de cancer ou au fait d'étudier les lymphomes regroupés. La seule étude portant sur l'évolution temporelle de la survie après un diagnostic du cancer du col de l'utérus a rapporté une stabilité au cours du temps (Biggar et al. 2005).

Pour les cancers non classant SIDA, les études sur l'évolution de la survie au cours du temps sont peu nombreuses (Tableau 10). A ma connaissance, l'évolution de la survie au cours du temps après le diagnostic du cancer du foie n'a jamais été évaluée. Biggar et al. ont montré une amélioration pour le cancer du canal anal et la maladie de Hodgkin et une stabilité pour le cancer du poumon chez les personnes infectées par le VIH ayant un diagnostic du SIDA entre 1980 et 2000 (Biggar et al. 2005). Une étude récente de la collaboration D:A:D a montré une amélioration de la survie au cours du temps des cancers non classant SIDA (Worm et al. 2013). Cependant les résultats ont été présentés combinés pour tous les cancers à cause du petit nombre de cas (Worm et al. 2013).

En conclusion, la survie s'est améliorée pour le SK et le LNH entre les périodes pré- et post-cART. Pour les autres cancers, les études publiées étant peu nombreuses n'ont pas permis de constater des évolutions nettes de la survie au cours du temps.

**Tableau 9:** Résumé des études, chez les personnes infectées par le VIH, évaluant la survie après les cancers classant SIDA au cours du temps

Etude	Pays	Population d'étude	Période	Méthodes et estimateurs utilisés	Cancers étudiés	Nombre de cas	Evolution de la survie au cours du temps
(Chow et al. 2001)	Allemagne	Frankfurt AIDS cohort study Sujets au stade SIDA	1991-1994 1995-1999	Survie à deux ans Estimateur Kaplan-Meier	LNH	280	Augmentation du taux de survie de 18% en 1991-1994 à 48% en 1995-1999
(Dore et al. 2002)	Australie	Registre de SIDA national Sujets VIH+	1993-1995 1996-2000	Survie à deux ans Estimateur Kaplan-Meier	SK LNH	542 223	-SK: amélioration du temps médian de survie de 21 mois à 47 mois et du taux de survie à deux ans de 44% à 65%. -LNH: augmentation non significative du temps médian de survie de 8 à 9 mois et du taux de survie à deux ans de 20% à 27%.
(Vaccher et al. 2003)	Italie	Cohorte de sujets VIH+ ayant un LNH traité à National Cancer Institute of Aviano	1988-1991 1992-1995 1996-1999	Modèle de Cox à risques proportionnels	LNH systémique	60 80 95	Amélioration de la survie

(Robotin et al. 2004)	Australie	Sujets au stade SIDA suivis dans trois hôpitaux en Australie	1985-1991 1992-1995 1996-2001	Modèle de Cox à risques proportionnels	LNH	240 LNH systémiques 60 LCP	Amélioration de la survie pour LNH systémique Pas d'amélioration pour LCP
(Biggar et al. 2005)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA et de cancers Sujets au stade SIDA	Survenue du SIDA: 1980-1989 1990-1995 1996-2000	Survie à deux ans Modèle de Cox à risques proportionnels	LNH Col de l'utérus	3016 172	- LNH : amélioration de la survie - Cancer du col de l'utérus : pas de changement
(Diamond et al. 2006)	Etats Unis	Registres de SIDA et de cancers Sujets au stade SIDA	1988-1995 1996-2000	-Estimateur Kaplan-Meier -Modèle de Cox à risques proportionnels	LNH systémique  LCP	294 105  116 22	LNH systémique: augmentation significative du temps médian de survie de 4 à 9 mois, amélioration de la survie dans l'analyse multivariée. LCP: différence entre les temps médian de survie non significative.
(Grabar et al. 2008)	France	FHDH Sujets VIH+	Survenue du SIDA: 1993-1995 1998-2000 2001-2003	Survie à trois ans -Estimateur du Kaplan-Meier -Modèle de Cox à risques proportionnels	SK  LNH	1113 311 292  374 245 168	Amélioration de la survie

(Lodi et al. 2010)	Europe	HSH VIH+ de la collaboration Concerted Action of Seroconversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE)	before 1996 1996-2000 2001-2006	Survie à deux ans Estimateur de Kaplan-Meier	SK	332 133 90	Augmentation du taux de survie à deux ans de 35% en 1986-1995 à 81% en 2001-2006
(Chao et al. 2010)	Etats Unis	Kaiser Permanente Sujets VIH+	1996-1999 2000-2002 2003-2005	Survie à deux ans Modèle de Poisson	LNH	259	Pas de changement
(Pipkin et al. 2011)	Etats Unis	Registres de SIDA et de cancers Sujets au stade SIDA	1990-1995 1996-1998 1999-2000 2001-2007	Modèle de Cox à risques proportionnels	SK LNH systémique LCP	3028 776 254	Amélioration pour SK et LNH systémique Pas d'amélioration pour LCP

**Tableau 10 :** Résumé des études, chez les personnes infectées par le VIH, évaluant la survie après les cancers non classant SIDA étudiés au cours du temps

Etude	Pays	Population d'étude	Période	Méthodes et estimateurs utilisés	Cancers étudiés	Nombre de cas	Evolution de la survie au cours du temps
(Gérard et al. 2003)	France	Sujets VIH+ suivis à l'hôpital Saint Louis à Paris	1987-1996 1997-2001	Survie à deux ans Estimateur de Kaplan-Meier	Maladie de Hodgkin	61 47	augmentation du taux de survie à deux ans de 45% à 62%.
(Bower et al. 2004)	Royaume-Uni	Sujets VIH+ suivis dans une cohorte à l'hôpital Chelsea and Westminster	1984-1995 1996-2003	Taux de survie à deux ans à l'aide de la méthode actuarielle	Canal anal	26	Pas d'amélioration
(Biggar et al. 2005)	Etats Unis	Registres de VIH/SIDA et de cancers Sujets au stade SIDA	Survenue du SIDA: 1980-1989 1990-1995 1996-2000	Survie à deux ans Modèle de Cox à risques proportionnels	Maladie de Hodgkin Poumon Canal anal	193 361 80	- cancer du canal anal: amélioration de la survie - Maladie de Hodgkin: amélioration non significative - Cancer du poumon: pas de changement
(Worm et al. 2013)	Europe, Australie, Etats Unis	Collaboration de 11 cohortes D:A:D	2004-2010 (année de diagnostic comme variable continue)	Modèle de Cox à risques proportionnels	Cancers non classant SIDA combinés	880	Amélioration

## ***Chapitre 2. Matériel et Méthodes***

Dans le cadre de ma thèse j'ai comparé les données de cancer de la population infectée par le VIH à celle d'une population de référence. Les données de la population de référence que j'ai utilisées sont celles de la population générale en France issues du réseau français des registres de cancer FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) et les données de la population infectée par le VIH sont celles issues de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4).

### ***1. Le réseau français des registres de cancer (FRANCIM)***

#### ***1.1. Définition et objectifs***

Un registre est défini selon l'arrêté du 6 novembre 1995 du Comité National des Registres (CNR) comme étant une structure qui réalise « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées ».

En France, le réseau FRANCIM est le regroupement des registres de cancers généraux et spécialisés qualifiés par le CNR. La base commune des registres du cancer est gérée par une collaboration quadripartite associant le réseau FRANCIM, les Hospices Civils de Lyon, l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (InCa). La fiabilité, l'exhaustivité et la précision des données des registres reposent sur le croisement du nombre le plus élevé possible de sources de données nominatives (Hôpitaux généraux, cliniques, médecins de ville, centres hospitaliers universitaires, cliniques, caisse assurance maladie, etc.). L'évaluation de la qualité, l'exhaustivité du recueil des données et l'intérêt pour la santé publique et la recherche est réalisée tous les 4 ans par le CNR jusqu'en 2013. Le CNR ayant été



supprimé, le comité d'évaluation des registres vient d'être mis en place par l'InCa, l'InVS et l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

FRANCIM a un double objectif de surveillance et de recherche qui s'inscrit dans le programme national de lutte contre le cancer. Ses données sont utilisées pour estimer les incidences et prévalences des cancers et leur évolution au cours du temps et selon les régions géographiques, et d'étudier la survie des personnes atteintes d'un cancer en se fondant sur les données de mortalité fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (cépiDC). Elles permettent aussi de mettre en place des études pour l'identification des facteurs de risque des cancers, l'évaluation des programmes de dépistage et des pratiques de soin, et l'estimation des besoins de soins.

### ***1.2. Codage des cancers dans FRANCIM***

Les cancers sont codés à l'aide de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3<sup>ème</sup> édition (CIM-O-3) (Tableau 11). Le système de codage dans la CIM-O-3 consiste en une classification topographique et morphologique. Le code topographique qui désigne la localisation du cancer utilise les mêmes catégories que la Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> version (CIM-10). Le code morphologique décrit le type histologique de la tumeur et son comportement biologique.

### ***1.3. Origine des données d'incidence en population générale***

Dans le cadre de cette thèse, le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon qui gère la base commune des registres du réseau FRANCIM, nous a fournis les données d'incidence de cancers en population générale provenant de 20 registres (13 généraux et 7 spécialisés) ayant au moins 5 ans de recueil de données. Les registres généraux couvrent les départements de Calvados (1978-2009), Doubs (1978-2009), Gironde (2005-2009), Hérault (1987-2009), Isère (1979-2009), Loire-Atlantique (1998-2009), Vendée (1997-2009), Manche (1994-2009), Bas-

Rhin (1975-2009), Haut-Rhin (1988-2009), Somme (1982-2009), Tarn (1982-2009), et Haute-Vienne (2005-2009). Les registres spécialisés sont les registres de Côte-d'Or (1976-2009), Saône-et-Loire (1982-2009), Calvados (1978-2009) et du Finistère (2005-2009) spécifiques des cancers digestifs et les registres de Côte-d'Or (1980-2009), Gironde (2002-2009) et Orne (2002-2009) spécifiques des hémopathies malignes. Les données correspondantes aux registres outre marins ne sont pas utilisées dans le cadre de cette thèse étant donné que la qualification des registres de la Martinique (2009) et de Guyane (2011) était récente et celle de la Guadeloupe est en cours.

Les données d'incidence de cancers comprenaient 672 cas de sarcome de Kaposi, 35586 cas de lymphome non Hodgkinien, 7504 cas de cancer du col de l'utérus diagnostiqués entre le 1<sup>er</sup> janvier 1992 et le 31 décembre 2009, et 3401 cas de maladie de Hodgkin, 54945 cas de cancer du poumon, 15725 cas de cancer du foie et 2223 cas de cancer du canal anal diagnostiqués entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 2009 survenus chez les personnes âgées de 15 ans et plus.

#### ***1.4. Données de survie en population générale utilisées***

Dans le cadre de l'étude de la survie après un cancer, le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon nous a fournis les estimations de survie pour les patients diagnostiqués avec un cancer entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2004 en population générale. L'information sur le décès a été recueillie, en premier lieu, par l'intermédiaire d'une enquête auprès de la mairie de naissance ou par l'interrogation du «Répertoire national d'identification des personnes physiques » (RNIPP). Ces deux procédures nécessitent la connaissance du lieu de naissance. Lorsque le statut vital n'était pas connu à l'issue de ces deux recherches (lieu de naissance inconnu ou naissance à l'étranger), d'autres sources ont été utilisées telles que les dossiers médicaux, les mairies de résidence ou caisse d'assurance maladie. Pour chaque cancer, sauf pour le SK, les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier par classe d'âge ([15 ; 45[, [45 ; 55[, [55 ; 65[, [65 ; 75[, [75 ; ++ ] et de sexe.

## ***2. La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV, FHDH-ANRS CO4)***

### ***2.1. Critères d'inclusion et objectifs de FHDH***

La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (Mary-Krause et al. 2014) est une cohorte hospitalière, ouverte, multicentrique, avec des inclusions en cours depuis 1989. Depuis sa création, FHDH est gérée par une structure de recherche de l'INSERM, actuellement l'UMR\_S 1136. Les critères d'inclusion de la cohorte sont l'infection par le VIH du type 1 (VIH-1) ou de type 2 (VIH-2) et la signature d'un consentement éclairé.

Les objectifs de recherche de la FHDH se concentrent sur trois axes principaux :

- les résultats cliniques à moyen et long terme et les stratégies thérapeutiques, y compris la recherche d'efficacité comparative des traitements,
- le risque de morbidités sévères définissant et ne définissant pas le SIDA, notamment les tumeurs malignes et les maladies cardiovasculaires, car les co-morbidités sont enregistrées dans la base depuis sa création,
- les questions de santé publique et infection à VIH tels que l'accès tardif aux soins, la rétention dans les soins, et l'influence de l'origine géographique sur les résultats cliniques.

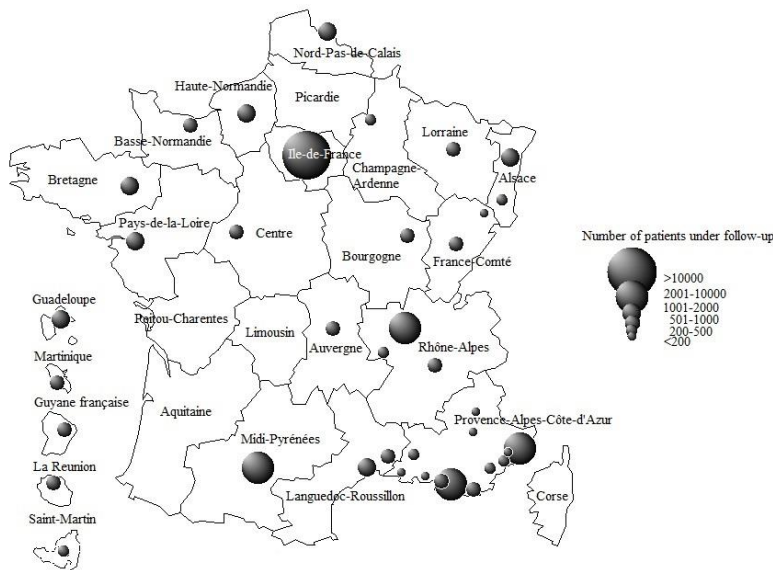
### ***2.2. Données recueillies***

La base comprend des données relatives aux personnes infectées par le VIH prises en charge dans 70 hôpitaux répartis dans 21 régions Françaises, y compris les départements d'outre-mer (Figure 2). La base de données est mise à jour deux fois par an. Les données soumises par les centres participants vers le centre de données sont anonymisées à l'aide d'un algorithme se basant sur le nom de famille du patient, le prénom, le jour et le mois de naissance (Thirion et al. 1988), puis cryptées.

Les données du patient sont recueillies lors de chaque hospitalisation et lors de chaque consultation ou au moins tous les six mois. Les données sont collectées à partir des dossiers médicaux et enregistrées par des techniciennes d'étude clinique à l'aide du Dossier Médico-économique de l'Immunodéficience humaine, le logiciel DMI2.

Les données recueillies incluent des données invariables collectées à l'inclusion (date de naissance, sexe, origine géographique, groupe de transmission, taille, date de la primo-infection (si connue), date du premier test positif pour le VIH), des données biologiques (numération formule sanguine, nombre des cellules CD4, charge virale plasmatique, ...), des données cliniques (date et type des événements cliniques classant et non classant SIDA, date et causes de décès), et thérapeutiques (antirétroviraux, prophylaxies, ...). Depuis 2005, des données supplémentaires sont recueillies sur la consommation alcoolique et le tabagisme, sur les données sérologiques et virologiques de la co-infection par les virus des hépatites B et C; sur les résultats de la biopsie du foie, et sur des biomarqueurs tels que le taux de cholestérol, de triglycérides et des enzymes hépatiques.

**Figure 2 :** Carte régionale des centres participants dans FHDH, et le nombre de patients suivis dans chaque centre en 2009.



### 2.3. Définition des cancers dans FHDH

Dans la FHDH, Les cancers, comme toutes les pathologies, sont enregistrés en utilisant la Classification Internationale des maladies 9<sup>ème</sup> version (CIM-9) avant 1997 et la CIM-10 à partir de 1997. Les codes utilisés pour sélectionner les cas de cancers étudiés dans cette thèse, dans la FHDH et dans le réseau FRANCIM sont présentés dans le tableau 11.

**Tableau 11:** Codes des cancers dans la FHDH (CIM-9 et CIM-10) et FRANCIM (CIM-O-3)

	FHDH		FRANCIM
	CIM-9 ≤ 1996	CIM-10 >1997	CIM-O-3
<b>Sarcome de Kaposi</b>	176.x	C46.x	C44.x et Morphologie 9140
<b>Lymphome non-Hodgkinien (LNH)</b>	200.x	C83.3, C83.4, C83.7, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9	Morphologies 9590 à 9596, 9673 à 9675, 9679 à 9699, 9731 à 9734, 9700 à 9719, 9760 à 9764, 9671, 9750, 9755, 9826, 9827, 9948 quelle que soit la topographie
<b>Cancer du col de l'utérus</b>	180.x	C53.x	C53.x et Morphologies <95903
<b>Cancer du poumon</b>	162.x	C33.x, C44.x	C33.x, C44.x et Morphologies <95903
<b>Maladie de Hodgkin</b>	201.x	C81.x	Morphologies entre 96503 et 96673, quelle que soit la topographie
<b>Cancer du foie</b>	155.x	C22.x	C22.x et Morphologies <95903
<b>Cancer du canal anal</b>		C21.x pour 2009	C21.x et Morphologies <95903

## ***2.4.Sélection de la population d'étude dans FHDH***

Tous les patients infectés par le VIH-1 qui avaient entre 15 et 84 ans au moment de l'inclusion dans la FHDH et qui ont été suivis entre le 1er Janvier 1992 et le 31 Décembre 2009 ont été inclus. Les personnes ayant uniquement une date d'inclusion dans FHDH ou n'ayant aucune mesure de lymphocytes CD4 durant la période d'étude ont été exclues. Les personnes résidentes dans les territoires d'Outre-mer ont été exclues parce que les données correspondantes de la population générale n'étaient pas disponibles pour l'étude et parce que l'incidence des cancers a pu varier différemment entre la France métropolitaine et les territoires d'Outre-mer. La période d'étude a été divisée en quatre en fonction de la mise à disposition des cART en France : la période pré-cART (1992-1996) et les périodes des cART précoce (1997-2000), intermédiaire (2001-2004) et tardive (2005-2009).

## ***2.5.Caractéristiques des patients suivis***

La population d'étude sélectionnée comprenait 99 818 personnes infectées par le VIH-1. Le tableau 12 montre les caractéristiques des patients à l'entrée dans chaque période étudiée. L'âge des patients a augmenté au cours des périodes d'étude. La proportion des patients d'origine subsaharienne est 4 fois plus élevée dans la période tardive des cART (16%) que dans la période pré-cART (4%). La proportion des usagers de drogues intraveineuses (UDI) infectés par le VIH a baissé au cours du temps, et le groupe de transmission hétérosexuelle (42%) et les HSH (36%) représentent les deux groupes les plus fréquents dans la période récente des cART. La proportion de patients ayant une charge virale indétectable ( $\leq 500$  copies/mL) a augmenté de 24% en 1997-2000 à 54% en 2005-2009, et celle des patients ayant un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  de 20% en 1992-1996 à 37% en 2005-2009, en parallèle avec l'augmentation de la proportion de patients recevant une cART au cours du temps qui atteint 75% en 2005-2009.

**Tableau 12:** Caractéristiques des personnes infectées par le VIH à l'entrée dans chaque période

	<b>1992-1996</b> <b>Pré-cART</b>	<b>1997-2000</b> <b>cART précoce</b>	<b>2001-2004</b> <b>cART intermédiaire</b>	<b>2005-2009</b> <b>cART tardive</b>
<b>Nombre de personnes infectées par le VIH avec au moins une visite durant la période</b>	46 930 (100)	49 698 (100)	56 554 (100)	67 135 (100)
<b>Age</b>	33 (29-39)	35 (31-42)	38 (33-44)	41 (35-47)
<b>Sexe</b>				
Hommes	35 467 (76)	36 114 (73)	39 473 (70)	45 888 (68)
Femmes	11 463 (24)	13 584 (27)	17 081 (30)	21 247 (32)
<b>Origine</b>				
Sub-Saharienne	1 730 (4)	3 674 (7)	6 970 (12)	10 537 (16)
Non sub-Saharienne	45 217 (96)	46 024 (93)	49 584 (88)	56 598 (84)
<b>Groupe de transmission du VIH</b>				
Hétérosexuel	11 476 (25)	16 018 (32)	21 952 (39)	28 539 (42)
HSH	18 483 (39)	18 400 (37)	20 243 (36)	24 076 (36)
Usagers des drogues intraveineuses	13 100 (28)	11 021 (22)	9 455 (17)	8 499 (13)
Produits de sang	1 450 (3)	1 179 (2)	1 153 (2)	1 176 (2)
Autre ou inconnu	2 421 (5)	3 080 (6)	3 751 (6)	4 845 (7)
<b>Co-infection par le virus de l'hépatite C†</b>	10 881 (23)	11 670 (23)	11 476 (20)	11 609 (17)
<b>Co-infection par le virus de l'hépatite B‡</b>	3 248 (7)	3 851 (8)	4 326 (8)	5 232 (8)
<b>Tabagisme</b>				
Non fumeurs				13 115 (20)
Anciens fumeurs				4 918 (7)
Fumeurs actuels				14 652 (22)
Inconnu				34 450 (51)
<b>Evénements définissant le SIDA antérieurs à la période</b>	6 415 (14)	8 287 (17)	10 278 (18)	12 860 (19)
<b>Charge virale copies/mL  </b>		9 000 (540-64 900)	1 100 (500-27 264)	130 (50-18 000)
<b>Charge virale ≤500 copies/mL</b>		11 775 (24)	24 959 (44)	36 131 (54)
<b>Taux de CD4 cellules/mm<sup>3</sup>¶</b>	256 (96-444)	306 (164-470)	400 (234-595)	413 (262-597)
<b>Taux de CD4 ≥500 cellules/mm<sup>3</sup></b>	9 204 (20)	10 636 (21)	19 930 (35)	24 515 (37)
<b>Traitement</b>				
Naïf	4 669 (10)	2 157 (4)	2 594 (5)	4 082 (6)
Antécédent d'ARV, pas d'ARV actuel	8 298 (18)	3 937 (8)	5 722 (10)	3 743 (6)
ARV, non-cART	32 272 (69)	17 863 (36)	4 298 (8)	1 695 (3)
cART depuis < 6 mois	1 674 (3)	20 300 (41)	13 731 (24)	17 078 (25)
cART depuis ≥ 6 months	17 (0.04)	5 441 (11)	30 209 (53)	40 537 (60)

Note du tableau 12 :

Un patient peut être suivi sur une ou plusieurs périodes.

Les données sont des effectifs (proportions) et des médianes (intervalles interquartiles).

Abréviations: HSH hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, cART thérapies antirétrovirales combinées, ARV traitements antirétroviraux

† Les résultats du test de dosage des anticorps de l'hépatite C et/ou de l'ARN du VHC étaient disponibles au moins une fois avant la fin de la période chez 30 440 patients (65%) dans la période pré-cART, 39 143 (79%) dans la période précoce des cART, 47 238 (84%) dans la période intermédiaire des cART, et 56 997 (85%) dans la période tardive des cART.

‡ Les résultats du test de dosage des antigènes de surface du virus de l'hépatite B étaient disponibles au moins une fois avant la fin de la période chez 30 490 patients (65%) dans la période pré-cART, 37 531 (76%) dans la période précoce des cART, 45 357 (80%) dans la période intermédiaire des cART, et 55 003 (82%) dans la période tardive des cART.

|| Les mesures de la charge virale étaient disponibles chez 47 869 patients (96%) dans la période précoce des cART, 55 081 (97%) dans la période intermédiaire des cART, et 65 577 (98%) dans la période tardive des cART.

¶ Le taux de CD4 était disponible chez 46 391 patients (99%) dans la période pré-cART, 48 816 (98%) dans la période précoce des cART, 55 483 (98%) dans la période intermédiaire des cART, et 66 152 (99%) dans la période tardive des cART.

\*\*cART est défini comme étant une monothérapie d'inhibiteur de la protéase boosté, quelque soit l'inhibiteur de la protéase ; une bithérapie avec deux inhibiteurs de la protéase boostés ou un inhibiteur de la protéase boosté avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; ou traitement avec au moins un inhibiteur de la protéase boosté ; ou traitement avec un inhibiteur d'intégrase et/ou un anti-CCR5 ; traitement avec au moins 3 médicaments.



## **2.6. Qualité des données de cancer**

### **2.6.1. Validation des cas de cancer**

La FHDH dispose des informations sur le diagnostic du cancer mais pas de son type histologique précis. Donc, pour valider les cas de cancer, il faut retourner aux dossiers médicaux pour vérifier les comptes-rendus anatomopathologiques. Pour le SK, le LNH et la maladie de Hodgkin, les audits réalisés régulièrement montrent une bonne validité des cas enregistrés. Il en est de même pour le cancer du poumon. En effet, lors d'un travail récent réalisé au sein de la FHDH où tous les cas de cancer du poumon ont été vérifiés sur la base des comptes-rendus histologiques, 95% des cancers du poumon enregistrés dans la FHDH entre 2000 et 2010 ont été confirmés. Pour le cancer du canal anal, les cas enregistrés dans la FHDH entre 1997 et 2008 avaient été validés sur la base des comptes-rendus histologiques dans le cadre du travail de Piketty et al. (Piketty et al. 2012). En revanche, pour les cas incidents de 2009, seuls les cas codés C21 ont été retenus. En effet sur la période 1997-2008, 87% des cas codés C21 avaient été validés alors que seulement 40% avec d'autres codes (C445, D013, D045, D377, D485) avaient été validés. Pour le cancer du col de l'utérus, la validation à partir des comptes-rendus histologiques des cas enregistrés dans la FHDH est en cours.

### **2.6.2. Sous-notification des cancers dans la FHDH**

La sous-notification des cancers, qui est un problème commun des cohortes cliniques de personnes infectées par le VIH, est souvent non prise en compte dans les études. En effet, les personnes infectées par le VIH incluses dans les cohortes cliniques, sont en général suivies dans des centres de maladies infectieuses ou de médecine interne qui ne disposent pas nécessairement de toutes les informations sur le cancer qui est pris en charge par d'autres structures.

Dans la FHDH, la sous-notification des cancers a pu être étudiée grâce à une étude réalisée par Lanoy et al. (Lanoy et al. 2011). Cette étude avait comme objectif d'estimer l'incidence de nouveaux cas de cancers diagnostiqués chez les personnes infectées par le VIH en France en

2006, en utilisant deux sources de données : FHDH et ONCOVIH. L'étude ONCOVIH était une étude transversale de recueil prospectif des cancers diagnostiqués chez des patients infectés par le VIH entre le 01 Janvier 2006 et le 31 Décembre 2006 auprès des centres cliniques prenant en charge l'infection à VIH d'une part et les cancers d'autre part.

### **2.6.2.1. Estimation des taux de notification de cancer dans FHDH**

Afin de prendre en compte l'actualisation de la FHDH depuis le travail précédent, j'ai réestimé les taux de notification des cancers dans la FHDH, à partir des données de la FHDH et ONCOVIH recueillies en 2006, avec la méthode de Chapman (Peragallo et al. 2011), légèrement différente de la méthode de Chao utilisé dans Lanoy et al. Les cas communs ont été identifiés en croisant les cas notifiés dans les deux sources sur la base du type de cancer, sexe, mois et année de naissance et d'une différence absolue de moins de 3 mois entre les dates de diagnostic. Le nombre total estimé de cancer calculé par la formule de Chapman (Peragallo et al. 2011) est donné par:

$$N = \frac{(N1 + 1)(N2 + 1)}{N1,2 + 1} - 1$$

Où N1 et N2 sont les nombres de cas notifiés par ONCOVIH et FHDH respectivement, et N1,2 est le nombre de cas notifié par les deux sources ; l'intervalle de confiance à 95% de N est calculé par la formule :

$$IC \text{ à } 95\% = N \pm 1.96 \sqrt{\frac{(N1 + 1)(N2 + 1)(N1 - N1,2)(N2 - N1,2)}{(N1,2 + 1)^2 (N1,2 + 2)}}$$

Le taux de notification dans FHDH est obtenu en divisant le nombre de cas notifié dans FHDH N2 par le nombre total estimé de cas (Tableau 13). Les taux de notification ont été comparés selon le sexe (Tableau 14), l'âge (< 50 ans vs. ≥ 50 ans) (Tableau 15) et le taux des lymphocytes

CD4 ( $\geq 500/\text{mm}^3$  vs.  $< 500/\text{mm}^3$ ) au moment du diagnostic du cancer (Tableau 16) en utilisant le test de Fisher.

Les taux de notification de chacun des cancers étudiés dans la FHDH sont présentés dans le tableau 13. Dans la FHDH, le taux de notification était plus faible pour les cancers non classant SIDA (60%, IC à 95% [57-64]) que pour les cancers classant SIDA (74%, IC à 95% [71-78]). Le SK (78%), le LNH (71%), le cancer du col de l'utérus (86%) ont été rapportés avec des taux de notification élevés. Le taux de notification a été estimé à 70% pour le cancer du foie et la maladie de Hodgkin, 57% pour le cancer du poumon et a été bas pour le cancer du canal anal (47%). Lorsqu'on compare les taux de notification selon le sexe (Tableau 14), l'âge (Tableau 15) et le taux de CD4 lors du diagnostic du cancer (Tableau 16), aucune différence significative du taux de notification n'a été observée selon l'âge, le sexe et le taux de CD4, sauf pour le SK en fonction de l'âge (84.5% (78.7-91.2) pour âge < 50 ans vs. 62.3% (51.6-78.7) pour âge  $\geq 50$  ans,  $p=0.002$ ).

**Tableau 13 :** Taux de notification des cancers estimés chez les patients infectés par le VIH dans la FHDH-ANRS CO4

	<b>LNH</b>	<b>Kaposi</b>	<b>Col de l'utérus</b>	<b>Cancers classant SIDA</b>	<b>Poumon</b>	<b>Hodgkin</b>	<b>Anus</b>	<b>Foie</b>	<b>Cancer non classant SIDA</b>
<b>N1 Oncovih</b>	119	90	7	216	49	40	47	37	173
<b>N2 FHDH</b>	121	145	14	280	41	41	26	46	154
<b>n11</b>	84	70	6	160	28	28	22	26	104
<b>N</b>	<b>171</b>	<b>186</b>	<b>16</b>	<b>378</b>	<b>72</b>	<b>59</b>	<b>56</b>	<b>65</b>	<b>256</b>
Var(N)	27	44	3	79	19	10	10	16	62
IC inf	161	173	13	361	63	52	50	58	241
IC sup	182	199	20	395	80	65	62	73	272
<b>p1 ONCOVIH</b>	69%	48%	43%	57%	68%	68%	85%	57%	68%
IC inf p1	66%	45%	36%	55%	61%	62%	76%	50%	64%
IC sup p1	74%	52%	54%	60%	77%	76%	95%	64%	72%
<b>p2 FHDH</b>	<b>71%</b>	<b>78%</b>	<b>86%</b>	<b>74%</b>	<b>57%</b>	<b>70%</b>	<b>47%</b>	<b>70%</b>	<b>60%</b>
IC inf p2	67%	73%	71%	71%	51%	63%	42%	63%	57%
IC sup p2	75%	84%	100%	78%	65%	78%	53%	80%	64%

Abréviations : N1et N2 nombres de cas notifiés par ONCOVIH et FHDH, n11 nombre de cas notifiés par les deux sources, N nombre total de cancers, p1 taux de notification dans ONCOVIH, p2 taux de notification dans la FHDH, IC inf borne inférieure de l'intervalle de confiance, IC sup borne supérieure de l'intervalle de confiance.

**Tableau 14:** Taux de notification des cancers estimés chez les patients infectés par le VIH dans FHDH-ANRS CO4 selon le sexe.

Type de cancer	N <sub>FHDH</sub>	Taux de notification dans FHDH % (IC à 95%)		p
		Hommes	Femmes	
Sarcome de Kaposi	145	79,1 (73,1-86,2)	72,3 (60,1-90,8)	0,45
LNH	121	73,5 (69,2-78,5)	57,9 (48,0-72,7)	0,09
Poumon	41	59,3 (52,4-68,3)	51,9 (38,9-78,0)	0,78
Maladie de Hodgkin	41	73,6 (65,7-83,8)	60,5 (52,1-72,1)	0,31
Canal anal	26	50,0 (43,7-55,7)	33,3 (33,3-33,3)	0,67
Foie	46	73,7 (64,8-85,4)	58,8 (45,7-82,6)	0,45

**Tableau 15:** Taux de notification des cancers estimés chez les patients infectés par le VIH dans FHDH-ANRS CO4 selon l'âge au diagnostic.

Type de cancer	N <sub>FHDH</sub>	Taux de notification dans FHDH % (IC à 95%)		p
		< 50 ans	≥ 50 ans	
Sarcome de Kaposi	145	84,5 (78,7-91,2)	62,3 (51,6-78,7)	0,002
LNH	121	70,2 (65,4-75,9)	72,1 (64,8-81,4)	1,00
Col de l'utérus	14	86,7 (73,2-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	1,00
Poumon	41	58,9 (49,9-71,8)	56,5 (48,1-68,5)	1,00
Maladie de Hodgkin	41	69,0 (61,4-78,8)	75,9 (63,6-94,2)	1,00
Canal anal	26	44,0 (38,2-51,9)	53,6 (47,2-62,2)	0,57
Foie	46	75,5 (65,5-89,1)	65,6 (54,1-83,2)	0,42

**Tableau 16:** Taux de notification des cancers estimés chez les patients infectés par le VIH dans FHDH-ANRS CO4 selon le taux de CD4.

Type de cancer	N <sub>FHDH</sub>	Taux de notification dans FHDH % (IC à 95%)		p
		CD4≥500/mm <sup>3</sup>	CD4<500/mm <sup>3</sup>	
Sarcome de Kaposi	132	89,3 (79,4-100,0)	76,7 (70,9-83,5)	0,53
LNH	114	60,6 (51,2-74,1)	72,6 (68,4-77,4)	0,29
Col de l'utérus	14	61,5 (38,9-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	0,13
Poumon	39	72,7 (60,0-94,9)	57,8 (51,2-66,3)	0,50
Maladie de Hodgkin	38	77,8 (77,8-77,8)	70,3 (62,4-80,4)	1,00
Canal anal	26	41,0 (32,5-55,5)	53,1 (47,8-59,8)	0,74
Foie	45	58,8 (45,7-82,6)	78,9 (70,4-89,8)	0,23

#### **2.6.2.2. Correction des nombres de cas incidents pour tenir compte de la sous-notification**

Afin de tenir compte de la sous-notification plus faible pour les cancers non classant SIDA que pour les cancers classant SIDA, le nombre de cas incidents des cancers non classant SIDA a été corrigé. Pour chaque cancer, le nombre de cas observé est corrigé en le multipliant par le taux de notification du cancer correspondant dans la FHDH. Puisqu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de notifications selon l'âge, le sexe et le taux de CD4 au diagnostic, la correction a été fondée sur les taux de notifications globaux.

De plus, les analyses des cancers non classant SIDA ont été restreintes à la période des cART (1997-2009) car nous avons supposé que la notification observée en 2006 correspondait à celle de la période des cART étant donné qu'il n'y a pas eu de modification dans le système de soins du VIH au cours de la période. En revanche, nous avons considéré que la notification des cancers non classant SIDA aurait pu être différente avant 1997 à cause des risques compétitifs liés à la survenue des pathologies classant SIDA. Enfin, pour les cancers classant SIDA, une analyse de sensibilité a été réalisée en corrigeant le nombre de cas observés pour la sous-notification dans l'analyse du risque chez les personnes ayant un taux de CD4  $>500/\text{mm}^3$ .

### **3. Méthodes statistiques**

#### **3.1. Estimation du risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale**

Cette section expose les différents estimateurs calculés pour évaluer le risque de cancer dans la population infectée par le VIH. Dans une première partie, le calcul du nombre de personnes-années (PA) sera expliqué avant de présenter le calcul des taux d'incidence standardisés par la méthode de standardisation directe. Enfin, la dernière partie portera sur deux approches distinctes visant à comparer le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH au risque en population générale.

##### **3.1.1. Calcul du nombre de personnes-années**

Pour chaque période calendaire étudiée, les patients ont été inclus dans l'analyse s'ils avaient eu au moins une visite au cours de cette période. Pour chaque patient, la date d'origine est :

- la date de début de la période étudiée si la date d'inclusion du patient est antérieure à la date de début de la période ou
- la date d'inclusion si l'inclusion a eu lieu dans la période étudiée.

Pour chaque patient, le nombre de PA dans la période était donc égal au délai entre la date d'origine et

- soit la date de diagnostic du cancer si le diagnostic du cancer a eu lieu dans la période
- soit la date de décès si le décès a eu lieu dans la période sans qu'un cancer soit survenu avant le décès
- soit six mois après la date de la dernière visite si cette date a eu lieu dans la période sans qu'un cancer soit survenu avant la dernière visite
- soit la date de fin de la période si aucun cancer n'est survenu ou si la date de diagnostic du cancer est postérieure à la date de fin de la période.

### 3.1.2. Taux d'incidence standardisé

Dans une période donnée, le taux d'incidence brut est calculé en divisant le nombre de nouveaux cas de cancer par le nombre total de PA. L'augmentation de l'âge médian des personnes infectées par le VIH suivies dans la FHDH de 33 ans en 1992-1996 à 41 ans en 2005-2009 (Tableau 12) reflète une évolution de la structure d'âge des patients au cours des périodes. De plus, les structures d'âge et de sexe de la population infectée par le VIH et la population générale sont différentes (Figure 3). Ainsi, afin de s'affranchir de l'évolution au cours du temps de la structure d'âge et de sexe au sein de la population infectée par le VIH et de la différence de la structure d'âge et de sexe entre la population infectée par le VIH et la population générale, des taux d'incidence standardisés ( $TI_s$ ) sur l'âge et le sexe ont été calculés avec la méthode de standardisation directe fondée sur la structure d'âge et de sexe de la population infectée par le VIH suivie dans FHDH entre 1997 et 2009 (Bouyer et al. 2009).

Le taux d'incidence brut par classe d'âge et sexe s'écrit par :  $TI_i = \frac{M_i}{PA_i}$

Où  $M_i$  est le nombre de nouveaux cas de cancer et  $PA_i$  le nombre de PA par classe d'âge et sexe.

Le taux d'incidence standardisé s'écrit par :  $TI_s = \sum_{i=1}^k w_i \times TI_i$

Où  $w_i$  est la proportion de PA par classe d'âge et sexe parmi le nombre total de PA de la population infectée par le VIH suivie entre 1997 et 2009 (population référence).

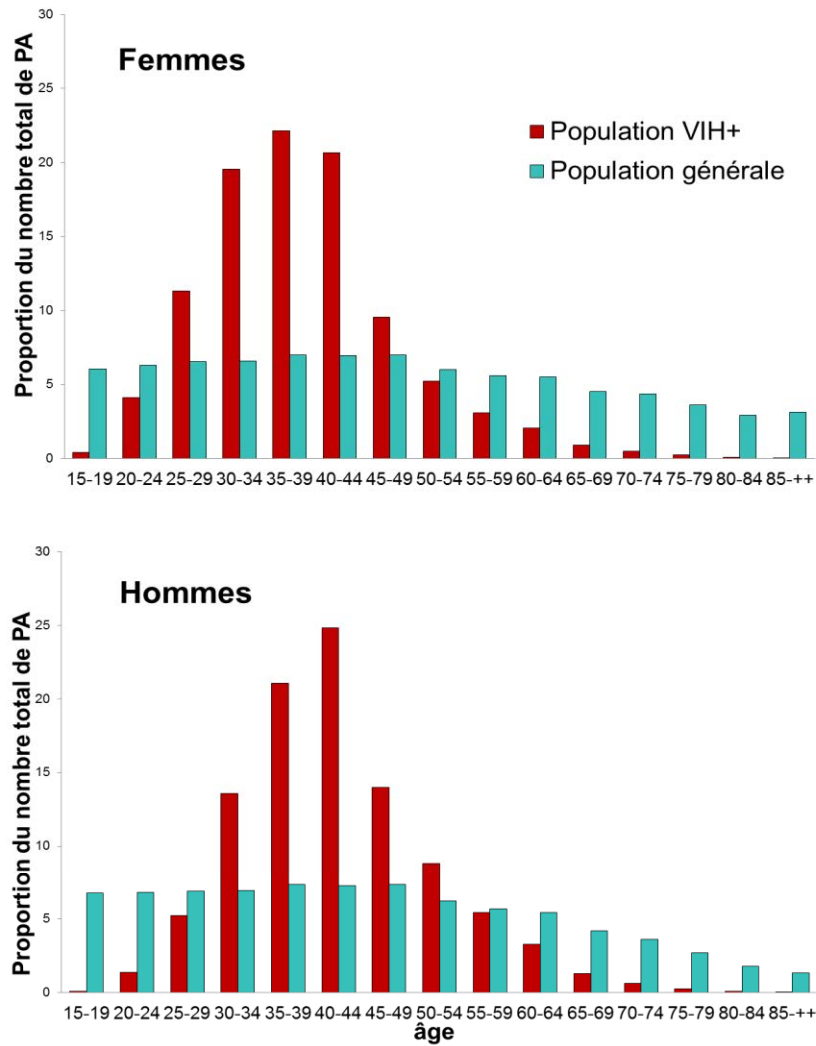
La variance du taux d'incidence standardisé est donné par :  $\text{var}(TI_s) = \sum_{i=1}^k w_i^2 \times \frac{M_i}{(PA_i)^2}$

L'intervalle de confiance :  $TI_s \pm 1,96\sqrt{\text{var}(TI_s)}$



L'évolution des taux d'incidence standardisés au cours des périodes a été testée en utilisant des modèles de régression linéaire.

**Figure 3 :** Distributions d'âge de la population infectée par le VIH suivie dans la FHDH et la population générale entre 1997 et 2009 selon le sexe.



### **3.1.3. Comparaison des risques entre la population infectée par le VIH et la population générale**

Pour comparer le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH à celui de la population générale, deux estimateurs ont été calculés : l'excès de taux d'incidence standardisés et le ratio d'incidence standardisé.

#### **3.1.3.1. Excès de taux d'incidence standardisés**

L'excès de  $TI_s$  a été estimé de façon additive pour approcher l'excès de risque en soustrayant le  $TI_s$  dans la population générale de celle des personnes infectées par le VIH. L'excès de risque observé entre la population infectée par le VIH et la population générale reflète à la fois le risque sous-jacent de cancer dans la population générale et l'excès de risque de cancer associé à l'infection par le VIH.

L'excès de risque est calculé par : 
$$\text{Excès de risque} = TI_s(\text{VIH+}) - TI_s(\text{population générale})$$

#### **3.1.3.2. Ratio d'incidence standardisé (SIR)**

La méthode de standardisation indirecte a permis d'estimer les SIRs. Ces SIRs approximent les RRs et comparent de façon multiplicative le nombre de cas observés de cancers chez les personnes infectées par le VIH au nombre de cas attendus si le risque dans la population infectée par le VIH est égal à celui dans la population générale. La population générale qui est ici la population de référence fournit des taux d'incidence par classe d'âge et sexe. Ainsi, pour chaque classe d'âge et de sexe, le nombre de cas attendus est égal au produit du nombre de PA de la population infectée par le VIH par le taux d'incidence spécifique de la population générale dans la strate correspondante. Et donc, le nombre de cas attendus total est égal à la somme des produits obtenus pour toutes les classes.

$$SIR = \frac{M}{E}$$

$$E = \sum_{i=1}^k PA_i \times TI_{i(Ref)}$$

$$SIR_{inf} = \frac{M}{E} \left( 1 - \frac{1}{9M} - \frac{1.96}{3\sqrt{M}} \right)^3$$

$$SIR_{sup} = \frac{M+1}{E} \left( 1 - \frac{1}{9(M+1)} - \frac{1.96}{3\sqrt{M+1}} \right)^3$$

M : nombre de cas observés,

E : nombre de cas attendus (noté E pour Expected),

$PA_i$  : le nombre de PA spécifique par classe d'âge et sexe de la population d'étude,  $TI_{i(Ref)}$  : les taux d'incidence spécifiques par classe d'âge et sexe de la population générale prise comme population de référence

k : le nombre de classes d'âge et sexe de la population d'étude.

Des modèles de Poisson ont été utilisés pour tester l'évolution temporelle des SIRs.

### ***3.2. Risque chez les patients avec un taux de CD4 restauré***

L'effet de la restauration du taux de CD4 a été évalué en estimant les SIRs chez les patients qui avaient passé au moins deux ans avec toutes les mesures consécutives du taux de CD4 étant  $\geq 500/\text{mm}^3$ . Le début de suivi commence deux ans après le premier taux de  $CD4 \geq 500/\text{mm}^3$ . A cette date, le patient devait avoir été depuis six mois sous cART. Le suivi a été censuré quand une baisse du taux de CD4 au-dessous de  $500/\text{mm}^3$  était observée. A ces critères de sélection de population, un critère supplémentaire de charge virale a été ajouté pour les cancers classant SIDA. En effet, Guiguet et al. ont mis en évidence une association entre le risque de SK et de LNH et le niveau de la charge virale (Guiguet et al. 2009). Ainsi, pour être inclus dans l'analyse des cancers classant SIDA, le patient devait aussi avoir une charge virale récente indétectable ( $< 500$  copies/mL). En revanche pour les cancers non classant SIDA, la charge virale n'a pas été prise en compte étant donné que le risque des cancers non classant SIDA n'est pas associé à la charge virale (Guiguet et al. 2009).

### ***3.3. Comparaison de l'âge au diagnostic entre les deux populations VIH et générale***

Les structures d'âge et de sexe de la population infectée par le VIH et de la population générale sont différentes (Figure 3). L'âge au diagnostic de cancer a été donc comparé entre les personnes infectées par le VIH et la population générale en ajustant sur la différence de structure d'âge et de sexe entre les deux populations et en utilisant la méthode de Shiels et al. (Shiels et al. 2010). Ainsi, le nombre de cas attendus dans chaque classe d'âge et de sexe dans la population générale a été estimé en utilisant la méthode de standardisation indirecte (Shiels et al. 2010).

$$E_i = PA_i \times TI_{i(Ref)}$$

$E_i$  : nombre de cas attendus (noté E pour Expected) par classe d'âge et de sexe

$PA_i$  : le nombre de PA spécifique par classe d'âge et sexe de la population d'étude,  $TI_{i(Ref)}$  : les taux d'incidence spécifiques par classe d'âge et sexe de la population générale prise comme population de référence

L'âge médian des cas attendus a été estimé en pondérant le milieu de la classe d'âge par le nombre de cas attendus dans la classe correspondante. Ensuite l'âge médian des cas attendus dans la population générale a été comparé à l'âge médian des cas de cancers observés chez les personnes infectées par le VIH suivies dans FHDH entre 1997 et 2009, en utilisant le test de Brown-Mood (Brown et Mood 1951).

### ***3.4. Evolution au cours du temps de la survie après un cancer***

L'objectif de cette analyse était d'étudier l'évolution de la survie à 5 ans après un diagnostic de cancer dans 4 périodes calendaires définies en fonction de la disponibilité des cART. Les patients ayant un cancer diagnostiqué entre 1992 et 2009 et ayant au moins une mesure de lymphocytes CD4 dans les 12 mois précédant le diagnostic du cancer ont été inclus.

Cette étude portera sur les six cancers les plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH (SK, LNH, maladie de Hodgkin, cancers du poumon, foie et canal anal). Concernant le cancer du col de l'utérus, un projet est en cours au sein de la FHDH où tous les cas enregistrés entre 1992 et 2009 sont vérifiés dans les dossiers médicaux des patientes sur la base des comptes-rendus histologiques. Les résultats préliminaires de ce travail montrent que parmi les 30 cas vérifiés jusqu'à présent, 20 cas de cancer du col de l'utérus ont été validés sur la base des comptes-rendus histologiques. Le pronostic du SK dépend de la localisation de l'atteinte avec un pronostic plus défavorable pour le SK viscéral que le SK non viscéral. Pour cette raison, j'ai étudié séparément le SK viscéral incluant le SK pulmonaire, digestif et des organes multiples, et le SK non viscéral incluant le SK cutané, des muqueuses, du palais, et des ganglions lymphatiques.

Les taux de survie à 5 ans selon la période de diagnostic de cancer ont été estimés en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier. Afin d'évaluer l'effet de la période calendaire sur la survie après cancer, des modèles de Cox ont été utilisés. Un premier modèle a été créé en ajustant sur l'âge au diagnostic de cancer (divisé par 10) et le sexe et en incluant la variable période de diagnostic du cancer codée en 4 classes : 1992-1996, 1997-2000, 2001-2004 et 2005-2009 avec la période 1997-2000 comme référence. Le choix de la période 1997-2009 comme période de référence a permis de comparer d'une part la mortalité entre la période qui précède l'introduction des cART et la période précoce des cART et d'étudier d'autre part l'évolution globale de la survie au cours des 4 périodes. Dans un deuxième modèle, en plus de l'âge et le sexe, j'ai ajusté sur les caractéristiques des patients qui sont associées à la survie chez les personnes infectées par le VIH et qui ont pu évoluer au cours du temps. Ces variables associés à la survie chez les personnes infectées par le VIH sont détaillés ci-dessous :

- origine géographique et groupe de transmission du VIH (codée en 4 classes : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, les usagers des drogues intraveineuses, les personnes infectées par le VIH d'origine sub-saharienne contaminées par d'autres voies de transmission, les personnes infectées par le VIH d'origine non sub-saharienne contaminées par d'autres voies de transmission)
- facteurs de risque liés à la co-infection par les virus des hépatites B et C
- statut SIDA avant le cancer

- taux de CD4 au moment du diagnostic du cancer (transformation en log2)

Une analyse additionnelle limitée à la période post-cART (1997-2009) a été réalisée. Dans cette analyse, en plus des variables de confusion citées ci-dessus, les modèles ont été ajustés sur la charge virale (transformée en log10) en limitant l'analyse à la période post-cART où la charge virale était disponible.

### **3.4.1. Comparaison avec la population générale**

Pour les cancers diagnostiqués dans la population générale en 2001-2004, les taux de survie brute à 5 ans ont été fournis par le réseau FRANCIM des registres de cancers en France. Comme montré ci-dessus, les structures d'âge et de sexe de la population infectée par le VIH et la population générale sont différentes (Figure 3). Donc, afin de pouvoir comparer la survie après cancer entre les deux populations en tenant compte de cette différence, j'ai standardisé pour chaque cancer étudié, les taux de survie bruts en population générale en utilisant la méthode de standardisation directe basée sur la structure d'âge et de sexe de la population infectée par le VIH diagnostiquée avec le même cancer (population référence).

Le taux de survie standardisé: 
$$T_s(s) = \sum_{i=1}^k w_{i(Ref)} \times T_s(i)$$

Où  $w_i = \frac{PA_i(Ref)}{\sum PA_i(Ref)}$  est la proportion de PA par classe d'âge et sexe parmi le nombre total de PA de la population infectée par le VIH diagnostiquée avec le même cancer

Et  $T_s(i)$  est le taux de survie brut par classe d'âge et sexe en population générale

La variance du taux de survie standardisé est donné par : 
$$\sum_{i=1}^k w_i^2 \times ES_i^2$$

avec  $ES_i$  est l'erreur standard du taux de survie brut par classe d'âge et de sexe

L'intervalle de confiance : 
$$T_s(s) \pm 1,96 \sqrt{\sum_{i=1}^k w_i^2 \times ES_i^2}$$

## ***Chapitre 3. Résultats sur le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH dans la cohorte FHDH-ANRS CO4***

### ***3.1. Risque des cancers classant SIDA : 1992-2009***

L'évolution de l'incidence et du risque des cancers classant SIDA a été étudiée chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la base de données FHDH-ANRS CO4 entre 1992 et 2009 en comparaison avec la population générale. Pour comparer le risque de cancer entre la population infectée par le VIH et la population générale dont les données ont été issues du réseau FRANCIM des registres de cancer en France, des excès d'incidences standardisées et des ratios d'incidences standardisées (SIR) ont été estimés. Le risque des cancers classant SIDA chez les personnes infectées par le VIH sous traitement et ayant un taux de CD4 restauré depuis au moins deux ans et une charge virale contrôlée, a été comparé au risque dans la population générale. L'âge au diagnostic a été comparé entre les deux populations après ajustement pour la différence de structure d'âge et sexe entre ces deux populations. Chez les 99 309 personnes infectées par le VIH résidents en France métropolitaine âgées entre 15 et 84 ans et suivies entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1992 et 31 Décembre 2009, 3366 cas de SK, 2344 cas de LNH et 180 cas du cancer du col de l'utérus ont été identifiés.

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans la revue « *Clinical Infectious Diseases* » en 2013 :

Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Costagliola D, Grabar S; on behalf of the FHDH-ANRS CO4 cohort. **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*. 2013; 57(11):1638-47.



Alors que l'incidence des trois cancers classant SIDA a continué à baisser durant la période des cART (1997-2009), l'excès d'incidence standardisée et le SIR était toujours élevé dans la période la plus récente (2005-2009) avec pour le SK un excès d'incidence standardisée = 159 cas/100 000 PA et un SIR= 305, pour le LNH un excès d'incidence standardisée = 137 cas/100 000 PA et un SIR = 9 et pour le cancer du col de l'utérus un excès d'incidence standardisée = 51 cas/100 000 PA et un SIR = 5. Même chez les personnes ayant un taux de CD4 restauré depuis au moins 2 ans et une charge virale contrôlée, le risque était 35 fois plus élevé pour le SK que le risque en population générale. En revanche, le risque de LNH était similaire à celui dans la population générale. Concernant l'âge au diagnostic, si la différence d'âge au diagnostic entre les deux populations était significative pour les trois cancers, elle était petite pour le SK (-2 ans) et pour le cancer du col de l'utérus (- 3 ans), en revanche l'âge au diagnostic de LNH chez les personnes infectées par le VIH était plus jeune de 11 ans que dans la population générale.

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

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

<sup>1</sup>INSERM UMR S 943, and <sup>2</sup>UPMC Paris Université 06 UMR S 943, Paris; <sup>3</sup>Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, Lyon; <sup>4</sup>Département des Maladies Chroniques et Traumatismes, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice; <sup>5</sup>CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie évolutive, Equipe Biostatistique-Santé, Villeurbanne; <sup>6</sup>INSERM UMR 866, Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, FRANCIM, CHU Dijon; <sup>7</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Hôpital Pontchaillou, Service de Maladies Infectieuses, Rennes; <sup>8</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint Antoine, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris; <sup>9</sup>Centre Hospitalier d'Argenteuil, Service d'Hématologie-SIDA, Argenteuil; <sup>10</sup>AP-HP, Hôpital Saint Louis, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris; <sup>11</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Service de médecine interne et de pathologie infectieuse, Reims; <sup>12</sup>AP-HP, Hôpital Ambroise-Paré, Service de Médecine Interne, Boulogne; <sup>13</sup>AP-HP, Hôpital Tenon, Service de Pneumologie, Paris; <sup>14</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Hôpital de l'Archet, Département de Santé Publique, Nice; <sup>15</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Service de Médecine Interne et Centre de Référence Maladies Rares; <sup>16</sup>Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, and <sup>17</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Médecine Interne, Paris; <sup>18</sup>AP-HP, Hôpital Antoine Béclère, Service de Médecine Interne-Immunologie Clinique, Clamart; <sup>19</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, and <sup>20</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Unité de Biostatistique et d'Epidémiologie, Paris, France

**Background.** We examined trends in the incidence of the 3 AIDS-defining cancers (ADCs; Kaposi sarcoma [KS], non-Hodgkin lymphoma [NHL], and cervical cancer) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients relative to the general population between 1992 and 2009 in France, focusing on age at ADC diagnosis and on patients with controlled viral load and restored immunity on combination antiretroviral therapy (cART).

**Methods.** Age- and sex-standardized incidence rates were estimated in patients enrolled in the French hospital database on HIV, and in the general population in France during 4 calendar periods (1992–1996, 1997–2000, 2001–2004, and 2005–2009). Standardized incidence ratios (SIRs) were calculated for all periods and separately for patients on cART, with CD4 counts  $\geq 500$  cells/ $\mu$ L for at least 2 years and viral load  $\leq 500$  copies/mL.

**Results.** Although the incidence of ADCs fell significantly across the calendar periods, the risk remained constantly higher in HIV-infected patients than in the general population. In patients with restored immunity, the relative risk remained significantly elevated for KS (SIR = 35.4; 95% confidence interval [CI], 18.3–61.9), and was similar to that of the general population for NHL (SIR = 1.0; 95% CI, .4–1.8). ADCs were diagnosed at a younger age in HIV-infected patients, with a particularly marked difference for NHL ( $-11.3$  years,  $P < .0001$ ).

**Conclusions.** The incidence of all ADCs continued to fall, including cervical cancer, in the cART period, but the risk remained higher than in the general population in 2005–2009. In patients with stably restored immunity, KS remained significantly more frequent than in the general population.

**Keywords.** cancer; HIV; risk; restored immunity; aging.

Received 5 June 2013; accepted 22 July 2013; electronically published 29 July 2013.

<sup>a</sup>Members of the FHDH-ANRS CO4 Cohort are listed at [http://www.cdde.fr/main.php?main\\_file=fl-1171464013-677.html](http://www.cdde.fr/main.php?main_file=fl-1171464013-677.html).

Presented in part: 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, 11–15 November 2012. Abstract 0414.

Correspondence: Mira Hleyhel, Pharm D, MSc, INSERM UMR S 943, 56 Blvd Vincent Auriol, BP 335, 75625 Paris cedex 13 (mhleyhel@ccde.chups.jussieu.fr).

Clinical Infectious Diseases 2013;57(11):1638–47

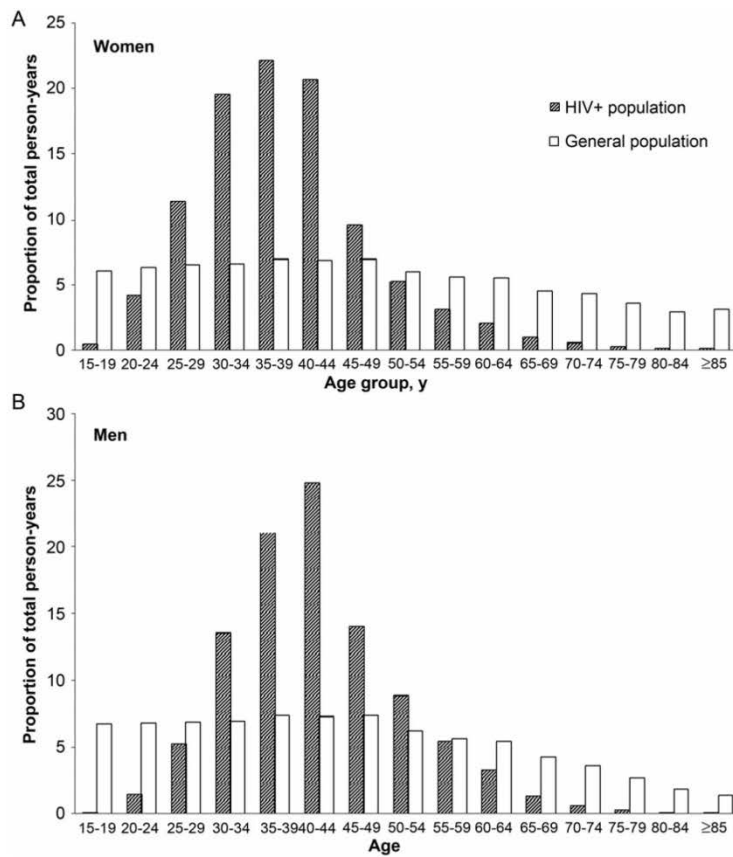
© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.  
DOI: 10.1093/cid/cit497

The 3 AIDS-defining cancers (ADCs)—Kaposi sarcoma (KS), non-Hodgkin lymphoma (NHL), and cervical cancer—were added to the list of AIDS-defining conditions by the Centers for Disease Control and Prevention [1] because of their association with immunodeficiency [2–5]. The 3 ADCs are known to be associated with viral infections [6], namely, human herpesvirus 8 for KS, Epstein–Barr virus for most cases of NHL in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients, and human papillomavirus for cervical cancer. Compared to the general population, a meta-analysis of studies conducted mainly in the pre-combination antiretroviral therapy (cART) era suggested that the risk in HIV-infected patients was 3640-fold higher for KS, 77-fold higher for NHL, and 6-fold higher for cervical cancer [7].

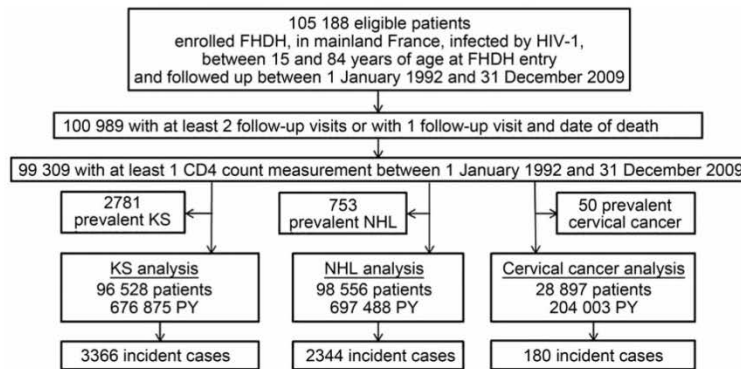
Since the advent of cART in 1996, several studies have shown a large fall in the incidence of KS and NHL [8–17],

whereas the results for cervical cancer are heterogeneous [9, 11, 12, 16, 17], mainly owing to the small number of cases. These studies did not extend beyond the year 2006, and some of them involved only patients with AIDS rather than all patients living with HIV [9, 11, 15, 17]. The number of HIV-infected patients with CD4 cell counts >500 cells/μL has increased since the advent of cART, and it is therefore interesting to investigate whether the elevated risk of ADC persists in patients with restored immunity.

Age-related comorbidities have been found to occur much earlier in patients infected with HIV than in uninfected individuals [18, 19]. However, Shiels et al [20], studying age at diagnosis of non AIDS-defining cancers, with adjustment for the difference in age distribution between patients with AIDS and the general population, found that differences in median age at



**Figure 1.** Age and sex distribution of the human immunodeficiency virus (HIV)-infected and general populations.



**Figure 2.** Flowchart of patients' inclusion in the study. Abbreviations: FHDH, French Hospital Database on HIV; HIV-1, human immunodeficiency virus type 1; KS, Kaposi sarcoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PY, person-years.

diagnosis were modest and that few of them were statistically significant. This "premature aging" hypothesis has not been tested for ADC.

The aim of this study was to evaluate long-term trends in the incidence of each ADC among patients enrolled in the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4), one of the largest cohorts of HIV-infected patients, by comparison with the general population in France during the period 1992–2009. We also estimated standardized incidence ratios (SIRs), both overall and for the subset of patients with controlled viral load and restored immunity on cART. Differences in age at ADC diagnosis between the HIV-infected and general populations were also evaluated.

## METHODS

### Study Population

Created in 1989, FHDH is a nationwide, open, prospective cohort of HIV-infected adults managed in 70 hospitals, representing 50% of patients living with HIV in care in France in 2010 [21] and 56% of newly diagnosed AIDS cases in France between 2004 and 2006 [22]. The only inclusion criteria of the cohort are HIV type 1 (HIV-1) or HIV type 2 (HIV-2) infection and written informed consent. We included in this analysis all patients with HIV-1 infection who were between 15 and 84 years of age at FHDH enrollment and were followed up between 1 January 1992 and 31 December 2009. Patients from French overseas territories were not eligible because data in the general population were not available for this study. Patients were included if they had at least 2 follow-up visits or if they died before their second follow-up visit or hospitalization, and if they had at least 1 CD4 cell count during follow-up. ADCs

were coded in FHDH using the *International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)* before 1997 and *Tenth Revision (ICD-10)* thereafter (Supplementary Table 1). Patients with history of ADCs at FHDH enrollment were excluded from the analysis of the relevant ADC.

ADC incidence rates (IRs) in the general population were obtained from the association of the French network of Cancer Registries (FRANCIM), which gathers data from 21 population-based regional French cancer registries covering about 20% of the population. All the new cases of cancers diagnosed and registered using the *International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3)* (Supplementary Table 1) between 1992 and 2009 were considered in this study.

### Statistical Methods

The study was divided into pre-cART (1992–1996), early cART (1997–2000), intermediate cART (2001–2004), and late cART (2005–2009) periods. For each calendar period, the number of person-years (PY) at risk for each patient was calculated from the date of cohort entry or the start date of the period, whichever occurred later, until the date of cancer diagnosis, death, 6 months after the last visit, or the end of the period, whichever occurred first. Because of the aging of the HIV-infected population during the study period and for purposes of comparison (within the HIV-infected population and between the HIV-infected and general populations), crude IRs were standardized for age (in 5-year increments) and sex by using the direct standardization method based on the age and sex structure of the FHDH population followed between 1997 and 2009 (Supplementary Table 2). Standardized IRs and their 95% confidence intervals (CIs) in the HIV-infected and general populations were calculated for all calendar periods. Trends in standardized

**Table 1. Patient Characteristics at Entry in Each Calendar Period<sup>a</sup>**

Characteristic	Pre-cART (1992–1996)	Early cART (1997–2000)	Intermediate cART (2001–2004)	Late cART (2005–2009)
Number of HIV-1–infected patients with at least 1 visit during the period	46 203 (100)	49 030 (100)	56 634 (100)	67 546 (100)
Age	33.0 (28.8–39.2)	35.5 (31.1–41.5)	38.3 (33.3–44.4)	40.9 (35.1–47.2)
Sex and HIV transmission group				
MSM	18 027 (39.0)	18 154 (37.0)	20 229 (35.7)	24 155 (35.8)
Other men	16 862 (36.5)	17 506 (35.7)	19 262 (34.0)	21 952 (32.5)
Women	11 314 (24.5)	13 370 (27.3)	17 143 (30.3)	21 439 (31.7)
Origin				
Sub-Saharan men	791 (1.7)	1520 (3.1)	2595 (4.6)	3901 (5.8)
Sub-Saharan women	922 (2.0)	2156 (4.4)	4401 (7.8)	6708 (9.9)
Non-sub-Saharan men	34 098 (73.8)	34 140 (69.6)	36 896 (65.1)	42 206 (62.5)
Non-sub-Saharan women	10 392 (22.5)	11 214 (22.9)	12 742 (22.5)	14 731 (21.8)
Prior AIDS-defining opportunistic infections	6039 (13.1)	7017 (14.3)	9023 (15.9)	11 376 (16.8)
HIV RNA copies/mL <sup>b</sup>		9100 (549–65 000)	1085 (500–27 100)	126 (50–18 058)
HIV RNA $\leq$ 500 copies/mL		11 647 (23.8)	25 134 (44.4)	36 443 (54.0)
CD4 cells/ $\mu$ L <sup>c</sup>	259 (98–447)	306 (165–470)	400 (234–595)	413 (262–597)
CD4 cell counts $\geq$ 500 cells/ $\mu$ L	9164 (19.8)	10 585 (21.6)	20 056 (35.4)	24 733 (36.6)
Treatment				
Naive	4545 (9.8)	2094 (4.3)	2636 (4.7)	4231 (6.3)
Previous ARV, no current ARV	8215 (17.8)	3715 (7.6)	5494 (9.7)	3497 (5.2)
ARV, not cART	31 815 (68.9)	17 683 (36.1)	4342 (7.7)	1718 (2.5)
cART <sup>d</sup>	1628 (3.5)	25 538 (52.1)	44 162 (88.0)	58 100 (86.0)
Number of person-years of follow-up				
MSM	42 335	56 645	65 967	89 922
Other men	40 712	51 578	59 788	80 363
Women	29 198	39 484	52 205	79 139

Data are presented as counts (proportions) and medians (interquartile range).

Abbreviations: ARV, antiretroviral drugs; cART, combination antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; MSM, men who have sex with men.

<sup>a</sup> A given patient may be followed up in >1 period.

<sup>b</sup> HIV RNA data were available for 47 464 patients (96.8%) in the early cART period, 55 390 patients (97.8%) in the intermediate cART period, and 66 154 patients (98.0%) in the late cART period.

<sup>c</sup> CD4 cell count data were available for 45 675 patients (98.9%) in the pre-cART period, 48 403 patients (98.7%) in the early cART period, 55 827 patients (98.6%) in the intermediate cART period, and 66 753 patients (98.8%) in the late cART period.

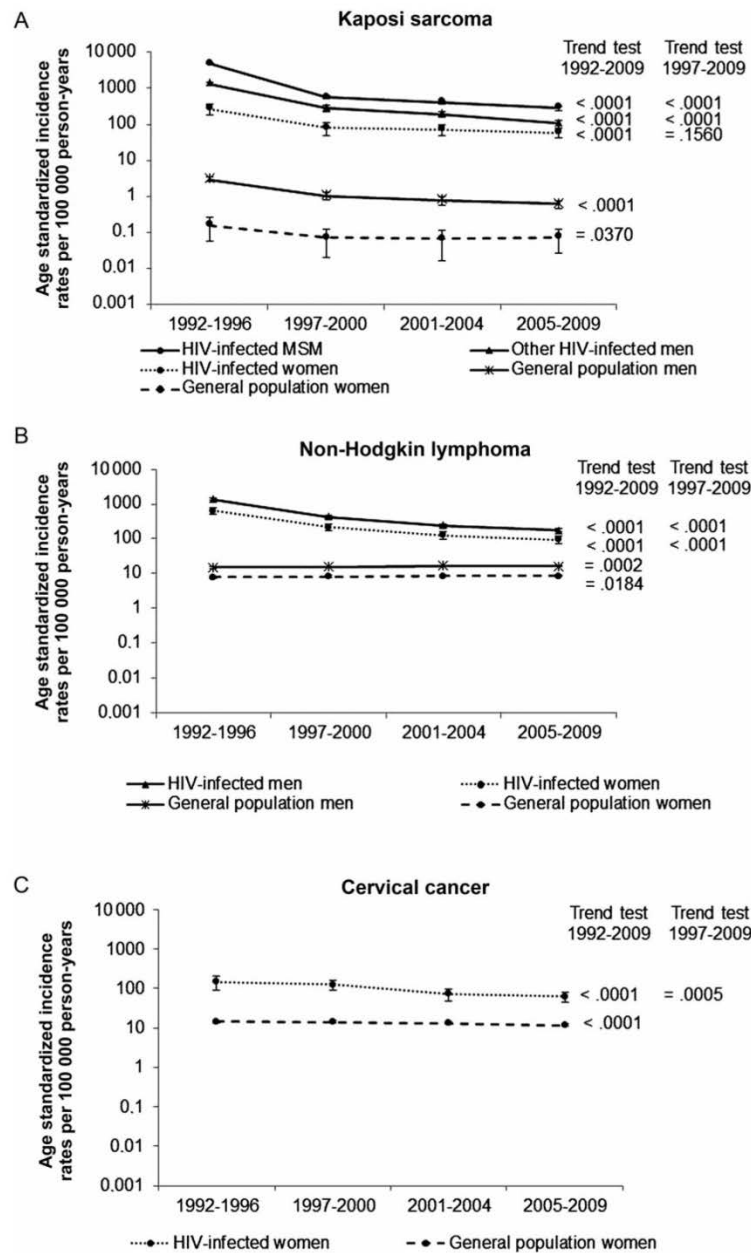
<sup>d</sup> cART is defined as boosted protease inhibitor (PI) monotherapy, whatever the PI; dual therapy with 2 boosted PIs or 1 boosted PI plus 1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; or at least 1 boosted PI or with an integrase inhibitor and/or an anti-CCR5 drug; or a combination of  $\geq$ 3 drugs.

IRs between the pre-cART and cART periods and within cART periods were tested by using linear regression models with the standardized IR as the outcome and the calendar period as the covariate.

To compare the risk of ADC in HIV-infected patients to that in the general population, 2 estimators were calculated [23]. First, the excess IR was estimated in additive fashion by subtracting the standardized IR in the general population from that in the HIV-infected patients; the 95% CIs for the excess IRs were computed assuming a Poisson distribution for the excess cases [24]. Second, the SIR was used to compare, in multiplicative fashion, the observed number of cases in HIV-infected patients with that expected in the general population. The

expected number of cases was estimated by weighting the age- and sex- specific IRs for the general population by the number of PY in the corresponding stratum of the HIV-infected population in all calendar periods. In addition, to evaluate the risk of ADCs in the subset of HIV-infected patients with restored immunity, SIRs were estimated for patients on cART whose CD4 count had been  $\geq$ 500 cells/ $\mu$ L continuously for at least 2 years and with controlled viral load ( $\leq$ 500 copies/mL) at the last assessment before cancer or the last follow-up. CIs for the SIRs were calculated with an exact method based on the Poisson distribution [25].

Age at cancer diagnosis was compared between the HIV-infected and general populations after adjusting for the



**Figure 3.** AIDS-defining cancer standardized incidence rates in the human immunodeficiency virus (HIV)-infected and general populations per calendar period. Standardization is based on the age and sex distribution of HIV-infected patients between 1997 and 2009. *A*, Kaposi sarcoma. *B*, Non-Hodgkin lymphoma. *C*, Cervical cancer. Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; MSM, men who have sex with men.

**Table 2. Excess Incidence Rates Per 100 000 Person-years in HIV-Infected Patients Relative to the General Population in Different Calendar Periods**

Cancer Type	Pre-cART (1992–1996)	Early cART (1997–2000)	Intermediate cART (2001–2004)	Late cART (2005–2009)
<b>Kaposi sarcoma</b>				
Women	272.2 (188.1–356.2)	80.6 (50.1–111.1)	72.9 (49.6–96.2)	59.1 (41.4–76.7)
MSM	4932.9 (4664.0–5201.9)	570.4 (501.8–639.0)	406.6 (356.0–457.2)	286.1 (247.8–324.4)
Other men	1326.6 (1147.3–1505.8)	278.0 (223.6–332.3)	191.7 (155.7–227.7)	104.5 (80.1–128.8)
<b>Non-Hodgkin lymphoma</b>				
Women	622.5 (500.8–744.3)	209.3 (159.9–258.7)	117.9 (87.2–148.6)	86.8 (65.0–108.5)
Men	1336.3 (1231.1–1441.4)	413.2 (369.1–457.3)	226.5 (198.9–254.1)	158.5 (138.1–178.9)
<b>Cervical cancer</b>				
Women	134.4 (75.5–193.3)	112.6 (74.5–150.7)	59.5 (36.2–82.8)	51.1 (34.1–68.1)

The excess incidence rate (shown with 95% confidence intervals) per 100 000 person-years was estimated as the difference between the standardized incidence rates between human immunodeficiency virus–infected patients and the general population.

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; MSM, men who have sex with men.

difference in the age and sex distribution (Figure 1) by using the indirect standardization method as in Shiels et al [20]. The median age at cancer diagnosis among the expected cases in the general population was estimated and compared using Brown-Mood test [26], with the median age at cancer diagnosis in HIV-infected patients between 1997 and 2009.

## RESULTS

### Patient Characteristics

This analysis included 99 309 HIV-1–infected patients contributing to 687 336 PY and corresponding to a mean follow-up of 6.9 years (Figure 2). The patient characteristics at entry in each calendar period are shown in Table 1. Median age increased across the study periods. The proportion of patients with HIV RNA  $\leq$ 500 copies/mL increased from 24% in the early cART period to 54% in the late cART period, and that of patients with a CD4 count of  $\geq$ 500 cells/ $\mu$ L from 20% in the pre-cART period to 37% in the late cART period, in line with the increase in the proportion of patients on cART during the overall study period. We excluded 2781 prevalent cases of KS, 753 prevalent cases of NHL, and 50 prevalent cases of cervical cancer (Figure 2). Between 1992 and 2009, 5890 incident ADCs were reported, comprising 3366 cases of KS, 2344 cases of NHL, and 180 cases of cervical cancer. The majority of cases ( $n = 3265$  [55%]) occurred in the pre-cART, followed by 1015 cases (17%) in the early cART, 807 cases (14%) in the intermediate cART, and 803 cases (14%) in the late-cART period.

### Trends in the Incidence of ADCs and Comparison With the General Population

Age- and sex-standardized IRs for each ADC in the HIV-infected and general populations are shown in Figure 3, and the corresponding excess IRs relative to the general population are

shown in Table 2. Regarding KS (Figure 3A), HIV-infected men who have sex with men (MSM) continued to have the highest risk during all the calendar periods. The incidence of KS fell significantly between the pre-cART and cART periods ( $P < .0001$ ), and continued to fall significantly in the cART era ( $P < .0001$ ), except among HIV-infected women ( $P = .1560$ ). Relative to the general population, the incidence of KS in the HIV-infected population was higher in all sex and HIV transmission groups during all the cART periods. The excess IR for KS during the late cART period was 286 cases per 100 000 PY among HIV-infected MSM, 105 cases per 100 000 PY among other HIV-infected men, and 59 cases per 100 000 PY among HIV-infected women.

The incidence of NHL among HIV-infected patients (Figure 3B) fell significantly across the calendar periods ( $P < .0001$ ) and also over the cART period ( $P < .0001$ ). The incidence in both HIV-infected men and women was higher than in the general population during all the calendar periods. In the late cART period, the excess IR for NHL was 159 cases per 100 000 PY in HIV-infected men and 87 cases per 100 000 PY in HIV-infected women.

The incidence of cervical cancer (Figure 3C) fell significantly both among HIV-infected women and in the general female population across the calendar periods ( $P < .0001$ ). The decline among HIV-infected women was also significant during the cART period ( $P = .0005$ ). The incidence of cervical cancer was higher in HIV-infected women than in the general population, with an excess IR of 51 cases per 100 000 PY in the late cART period.

### Standardized Incidence Ratios Compared to the General Population

SIRs calculated according to sex, the HIV transmission group, and the calendar period are shown in Table 3. Although a 2.5-

**Table 3. Standardized Incidence Ratios According to the Calendar Period**

Cancer Type	Pre-cART (1992–1996)			Early cART (1997–2000)			Intermediate cART (2001–2004)			Late cART (2005–2009)		
	O/E	SIR (95% CI)	O/E	SIR (95% CI)	O/E	SIR (95% CI)	O/E	SIR (95% CI)	O/E	SIR (95% CI)		
<b>Kaposi sarcoma</b>												
Women	73/0.05	1446.0 (1133.4–1818.2)	32/0.03	1059.9 (724.9–1496.4)	38/0.03	1113.1 (787.6–1527.9)	45/0.07	657.7 (479.6–880.0)				
MSM	1738/1.24	1399.9 (1334.9–1467.3)	300/0.56	534.5 (475.7–598.6)	251/0.47	531.6 (467.9–601.6)	232/0.56	414.1 (365.1–474.4)				
Other men	337/1.44	234.4 (210.1–260.9)	124/0.58	212.5 (176.8–253.4)	112/0.48	235.7 (194.1–283.6)	84/0.56	149.8 (119.5–185.5)				
All	2148/2.73	787.0 (754.1–821.0)	456/1.17	388.1 (353.9–425.4)	401/0.98	408.6 (369.6–450.6)	361/1.19	304.5 (273.9–337.6)				
<b>Non-Hodgkin lymphoma</b>												
Women	162/1.44	112.5 (95.9–131.3)	85/2.54	33.5 (26.7–41.4)	66/4.21	15.7 (12.1–19.9)	77/7.99	9.6 (7.6–12.0)				
Men	916/7.80	117.5 (110.0–125.4)	426/12.67	33.6 (30.5–37.0)	302/19.67	15.4 (13.7–17.2)	310/34.38	9.0 (8.0–10.1)				
All	1078/9.24	116.7 (109.9–123.9)	511/15.21	33.6 (30.8–36.6)	368/23.88	15.4 (13.9–17.1)	387/42.37	9.1 (8.3–10.1)				
<b>Cervical cancer</b>												
Women	39/3.20	12.2 (8.7–16.6)	48/5.17	9.3 (6.9–12.3)	38/7.01	5.4 (3.8–7.5)	55/10.27	5.4 (4.0–7.0)				

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval; MSM, men who have sex with men; O/E, observed/expected cases; SIR, standardized incidence ratio.

fold decline in KS was observed during the study period, the relative risk (RR) remained >300 during all the calendar periods. A marked decline (13-fold) in NHL was observed during the study period, but the RR remained 9-fold higher in HIV-infected patients than in the general population during the late cART period. The RR for cervical cancer declined 2-fold during the study period, but remained 5-fold higher in HIV-infected patients than in the general population in the late cART period. Compared with the general population, patients on cART with CD4 counts  $\geq 500$  cells/ $\mu$ L for at least 2 years and HIV RNA  $\leq 500$  copies/mL still had a significantly higher risk of KS (SIR = 35.4 [95% CI, 18.3–61.9]), but there was no statistical difference for NHL (SIR = 1.0 [95% CI, .4–1.8]) (Table 4). The SIR for cervical cancer could not be estimated because of the small number of observed and expected cases.

#### Age at Cancer Diagnosis

HIV-infected patients were diagnosed with ADCs much earlier than the general population, with a median difference ranging from –13 years for cervical cancer to –17 years for KS and –31 years for NHL. After adjusting for the difference in age and sex structure between the 2 populations, the “real” difference was smaller but remained significant for KS (–2.2 years), cervical cancer (–3.2 years), and NHL (–11.3 years) (Table 5).

#### DISCUSSION

Even if the incidence of the 3 ADCs among HIV-infected patients in France fell between the pre-cART and cART periods and continued to decline during the cART period, the risks remained significantly higher than in the general population during all the calendar periods. Patients with restored immunity for at least 2 years and controlled viral load on cART still had a strongly elevated risk of KS (35-fold), whereas the risk of NHL was similar to that of the general population. Age at KS and cervical cancer diagnosis was only slightly different between the HIV-infected and general populations (–2 and –3 years, respectively), while the difference was more marked for NHL (–11 years).

The main strengths of this study are the large number of HIV-infected patients included and the large number of incident cancers recorded in each calendar period. This allowed us to estimate IRs and SIRs separately for each period and each cancer. As summarized by Chaturvedi et al [27], in most instances, the SIR reasonably approximates the RR. But when HIV prevalence is high and/or cancer incidence in HIV-infected patients relative to noninfected persons is high, the SIR tends to underestimate the RR. This could have been the case for KS, which is rare among individuals not infected with HIV. However, because there are no cancer registries in the French regions with the highest prevalence of HIV infection (Paris area



**Table 4. Standardized Incidence Ratios for AIDS-Defining Cancers in HIV-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy, With CD4 Count  $\geq$ 500 Cells/ $\mu$ L for at Least 2 Years and Controlled Viral Load**

Cancer Type	O/E	No. of PY of HIV <sup>+</sup> Patients	IR in HIV <sup>+</sup> Patients (95% CI) per 100 000 PY	IR in General Population <sup>a</sup> (95% CI) per 100 000 PY	SIR (95% CI)
Kaposi sarcoma	12/0.34	55 633	21.6 (11.2–37.7)	0.6 (.5–.6)	35.4 (18.3–61.9)
Non-Hodgkin lymphoma	9/9.48	56 493	15.9 (7.3–30.2)	13.8 (13.5–14.1)	1.0 (.4–1.8)
Cervical cancer	3/2.20	14 825	20.2 (4.2–59.1)	12.9 (12.5–13.4)	...

<sup>a</sup> Incidence rate standardized for the age and sex structure of the HIV-infected population 1997–2009.

Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; IR, incidence rate; O/E, observed/expected cases; PY, person-years; SIR, standardized incidence ratio.

and Provence-Alpes-Côte d'Azur), this phenomenon is minimized. Another possible limitation of our study is the incomplete ADC ascertainment. Indeed, we previously showed that the ADC ascertainment rate was 73% in 2006 [28], and verified that it was independent of the geographic origin and the CD4 cell count (not shown). Based on the results of regular audits comparing data in the FHDH database with those in the corresponding medical records, AIDS-defining events have been reported in consistent fashion since the launch of the database, and it is therefore unlikely that changes in the ascertainment rate over time would affect our results. Even if we underestimated the RRs with respect to the general population, this could not explain the excess risks observed here.

Between the pre-cART and early cART periods [9–12, 14–17, 29] and also during the cART period [9–12, 14, 16, 17], most studies have shown a fall in the incidence of KS and NHL. This was also the case in our study, where the incidence of KS and NHL continued to decline until 2009. As previously showed [8], the elevated incidence of KS among HIV-infected women is likely due to the high proportion of women of sub-Saharan origin (26%), who are more at risk of KS. Indeed, in 2005–2009, the incidence of KS in HIV-infected women of sub-

Saharan origin was 105.0 (95% CI, 63.6–146.5) per 100 000 PY, whereas the incidence in other HIV-infected women was 36.0 (95% CI, 19.5–52.5) per 100 000 PY. For cervical cancer, although most previous studies, which included limited numbers of cases (from 8 to 74), showed no change in the incidence [9, 11, 12, 15, 16], a study with 1276 cases [17] showed a decline among women with AIDS between 1991 and 2005. In the current study, which included all women infected with HIV (not only those with AIDS) and analyzed a large number of cases ( $n = 180$ ) with lengthy follow-up, the incidence of cervical cancer also declined over time.

The comparison of SIR values between different studies can be problematic as SIR estimation is not based on a common standard. Indeed, SIR values vary with the relative sizes of the different strata that compose the study population, such as sex, age, and the transmission group [13, 30]. However, as in other studies [12, 13, 15, 16, 31], we observed a higher risk for all ADCs among HIV-infected patients compared to the general population during all the calendar periods. Furthermore, despite the decline in the RRs over time, the risk of the 3 ADCs remained higher than in the general population during the late cART period (300-fold for KS, 9-fold for NHL, and 5-fold for

Downloaded from <http://cid.oxfordjournals.org/> at UPNMC on March 17, 2014

**Table 5. Age at Cancer Diagnosis Among Patients With HIV Infection and in the General Population in France Between 1997 and 2009**

Cancer Type	Observed Age HIV <sup>+</sup> Population	Observed Age General Population	Observed Difference, y	Expected Age General Population	Real Difference <sup>a</sup> , y	P Value <sup>b</sup>
Kaposi sarcoma	40.3 (34.7–47.2)	57.5 (42.5–72.5)	–17.2	42.5 (37.5–47.5)	–2.2	$<10^{-4}$
Non-Hodgkin lymphoma	41.2 (35.9–48.2)	72.5 (57.5–77.5)	–31.3	52.5 (42.5–57.5)	–11.3	$<10^{-4}$
Cervical cancer	39.3 (35.7–45.5)	52.5 (42.5–67.5)	–13.2	42.5 (37.5–47.5)	–3.2	$<10^{-4}$

Age at cancer diagnosis is presented as the median (interquartile range). Expected cases are adjusted for age and sex.

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.

<sup>a</sup> Real difference estimated as the difference between observed age at cancer diagnosis in the HIV-infected population and expected age at cancer diagnosis in the general population.

<sup>b</sup> P value for the comparison of median age for cancers observed in people with HIV and expected cases in the general population.

cervical cancer). SIRs and excess IRs may lead to different interpretations of the risk according to the type of cancer and the baseline risk in the general population. For instance, in 2005–2009, the SIR was 150 for KS in HIV-infected men other than MSM, and 9 for NHL in all HIV-infected men, whereas the excess IRs were 105 and 159 cases, respectively, per 100 000 PY. This illustrates the fact that, in addition to the RR, it is important to take the absolute risk into account. In the study population, the median CD4 count rose from 259 cells/ $\mu$ L in the pre-cART era to 413 cells/ $\mu$ L in the late-cART period, in line with the rise from 3.5% to 86% in the proportion of patients on cART. This is likely to account in large part for the decrease in the burden of the 3 ADCs. However, the magnitude of the fall differed according to the cancer, gender, and HIV transmission group. The reason for this heterogeneity is unclear, but it might involve differences in the relation between immunodeficiency and cancer risk, or differences in the proportion of persons co-infected with the relevant oncogenic virus.

In patients with restored immunity, the risk remained elevated for KS (SIR = 35) and was not increased for NHL (SIR = 1). The RR for cervical cancer could not be estimated due to the relatively small number of PY of follow-up for women in this analysis. A previous study showed elevated RRs for KS and NHL (60 and 4, respectively) among HIV-infected individuals with current CD4 counts  $\geq$ 500 cells/ $\mu$ L compared to a group of HIV-uninfected individuals, after adjustment for several cancer risk factors [4]. Immune restoration was defined differently in the current analysis: instead of the current CD4 cell count, we used a continuous period of at least 2 years with high CD4 cell counts. The difference in the definition of the immune restoration could be an explanation for the different results observed in the 2 studies.

The younger age at ADC diagnosis among HIV-infected patients compared to the general population may be linked to 3 nonexclusive factors: (1) an earlier acquisition of oncogenic virus infection (human herpesvirus 8, Epstein-Barr virus, and human papillomavirus), (2) a closer medical surveillance of HIV-infected patients, leading to an earlier diagnosis, and/or (3) a specific effect of HIV infection. Due to the small difference in the age at diagnosis of KS (–2 years) and cervical cancer (–3 years), the third factor is not necessary to explain our results. In the case of NHL, the much larger difference (–11 years) cannot be explained only by the first 2 factors.

In conclusion, the increase of cART use and CD4 cell counts was associated with a further decline in the risk of AIDS-defining cancers, even for cervical cancer, during the cART period. However, the risk remained higher than in the general population, even during the most recent period. Our results do not favor the hypothesis of premature aging in HIV patients for KS and cervical cancer. Among treated patients with immunological (ie, CD4 count  $\geq$ 500 cells/ $\mu$ L during at least 2 years) and

virological success, the risk was not increased for NHL, but remained higher than in the general population for KS. This suggests that cART would be most beneficial to prevent the risk of cancer in HIV-infected patients, if it restores or maintains CD4 counts  $>$ 500 cells/ $\mu$ L, thereby indicating the need for an earlier diagnosis of HIV infection and an earlier treatment initiation.

## Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online (<http://cid.oxfordjournals.org/>). Supplementary materials consist of data provided by the author that are published to benefit the reader. The posted materials are not copyedited. The contents of all supplementary data are the sole responsibility of the authors. Questions or messages regarding errors should be addressed to the author.

## Notes

**Acknowledgments.** We thank all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV (FHDH).

**Author contributions.** D. C. and S. G. designed the study. M. H. performed the statistical analyses. M. H., D. C., and S. G. interpreted the data and wrote the manuscript. All authors read and critically commented on the paper.

**Financial support.** The FHDH is supported by the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), INSERM, and the French Ministry of Health.

**Potential conflicts of interest.** All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

## References

- Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged  $<$ 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to  $<$ 13 years—United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1–12.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:425–32.
- Guiguet M, Boue F, Cadranet 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; 10:1152–9.
- Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:2551–9.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, Group AI-CMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285:1736–45.
- Schulz TF. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int J Cancer* 2009; 125:1755–63.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59–67.
- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* 2006; 24:3408–14.

9. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99:962–72.
10. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **2008**; 22:301–6.
11. Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* **2010**; 127:1437–45.
12. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* **2008**; 148:728–36.
13. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* **2010**; 103:416–22.
14. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* **2008**; 99:800–4.
15. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* **2006**; 20:1645–54.
16. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* **2008**; 123:187–94.
17. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* **2011**; 103:753–62.
18. Brock MV, Hooker CM, Engels EA, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2006**; 43:47–55.
19. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* **2004**; 18:2285–93.
20. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* **2010**; 153:452–60.
21. Supervie V, Costagliola D. The spectrum of engagement in HIV care in France: strengths and gaps. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, 2013. Abstract 1030.
22. Spaccaverri G, Cazein F, Lièvre L, et al. Estimation de l'exhaustivité de la surveillance des cas de sida par la méthode capture-recapture, France, 2004–2006. *Bull épidémiol Hebd* **2010**; 313–5.
23. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* **2012**; 41:433–45.
24. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **1998**.
25. Breslow N, Day N. *Statistical methods in cancer research*. Lyon: IARC Scientific Publications, **1987**.
26. Brown GW, Mood AM. On median tests for linear hypotheses. *Proc Second Berkeley Symp Math Statist Prob* **1951**; 159–66.
27. Chaturvedi AK, Mbulaiteye SM, Engels EA. Underestimation of relative risks by standardized incidence ratios for AIDS-related cancers. *Ann Epidemiol* **2008**; 18:230–4.
28. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* **2011**; 129:467–75.
29. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* **2001**; 98:2339–44.
30. Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* **2008**; 26:4834–42.
31. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* **2009**; 100:840–7.

Supplementary table 1. Codes used for the three AIDS-defining cancers in FHDH ANRS-CO4 from ICD-9 and ICD-10 and FRANCIM from ICD-O-3

	<b>FHDH</b>		<b>FRANCIM</b>
	<b>ICD-9 Until 1996</b>	<b>ICD-10 after 1997</b>	<b>ICD-O-3</b>
<b>Kaposi's sarcoma</b>	176.x	C46.x	C44.x and Morphology 9140
<b>Non-Hodgkin's lymphoma</b>	200.x	C83.3, C83.4, C83.7, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9	Morphologies 9590 to 9596, 9673 to 9675, 9679 to 9699, 9731 to 9734, 9700 to 9719, 9760 to 9764, 9671, 9750, 9755, 9826, 9827, 9948
<b>Cervical cancer</b>	180.x	C53.x	C53.x and Morphologies <95903

Supplementary table 2. Age and sex structure of the HIV-infected population followed in the FHDH ANRS-CO4 between 1997 and 2009

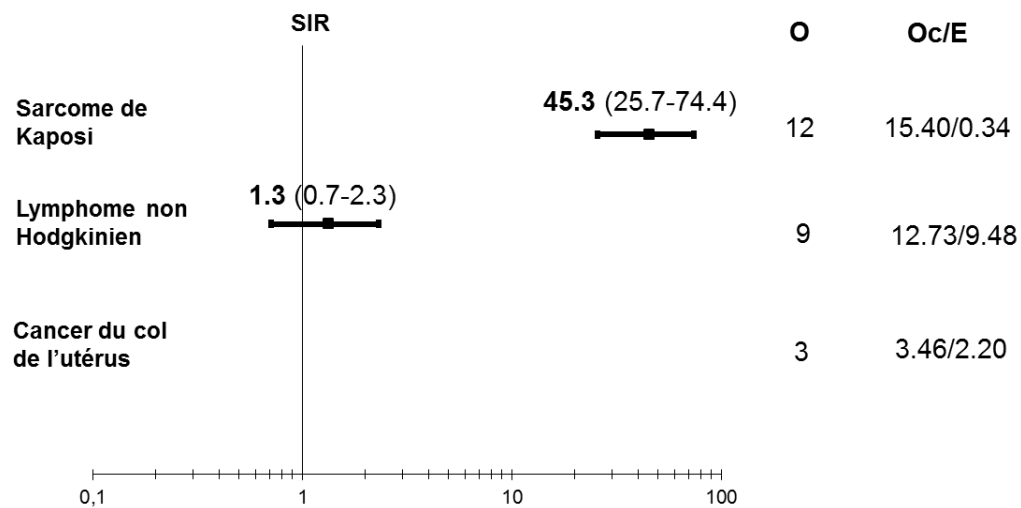
Sex	Age	Proportion of total person-years
Women	[15-19]	0,12%
	[20-24]	1,23%
	[25-29]	3,36%
	[30-34]	5,80%
	[35-39]	6,56%
	[40-44]	6,13%
	[45-49]	2,84%
	[50-54]	1,55%
	[55-59]	0,91%
	[60-64]	0,61%
	[65-69]	0,28%
	[70-74]	0,15%
	[75-79]	0,07%
	[80-84]	0,03%
[85-++]	0,00%	
Men	[15-19]	0,07%
	[20-24]	0,98%
	[25-29]	3,69%
	[30-34]	9,56%
	[35-39]	14,82%
	[40-44]	17,45%
	[45-49]	9,85%
	[50-54]	6,20%
	[55-59]	3,82%
	[60-64]	2,31%
	[65-69]	0,91%
	[70-74]	0,44%
	[75-79]	0,17%
	[80-84]	0,06%
[85-++]	0,01%	

## Résultats complémentaires:

### Prise en compte de la sous-notification confirmant l'absence d'augmentation du risque de LNH en cas de taux de CD4 restaurée sous cART.

Les résultats principaux qui ont été publiés dans CID n'ont pas tenu compte de la sous-notification. J'ai estimé les SIRs de SK et LNH chez les personnes infectées par le VIH sous traitement, ayant un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  depuis au moins deux ans et une charge virale récente indétectable ( $< 500$  copies/mL) en corrigeant le nombre de cas observés de cancer pour la sous-notification du même cancer dans FHDH. Les résultats sont présentés dans la figure 4. Lorsque la sous-notification était prise en compte, les personnes infectées par le VIH sous traitement, ayant un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  depuis au moins deux ans et une charge virale récente indétectable ( $< 500$  copies/mL) avait un risque de SK 45 fois plus élevé (contre SIR=35 sans prendre compte de la sous-notification) que le risque en population générale. Pour le LNH, le risque chez ces patients restait proche de celui en population générale (SIR = 1,3 ; IC à 95% : 0,7-2,3) même après la prise en compte de la sous-notification, versus SIR = 1,0 (IC à 95% : 0,7-2,3) sans correction pour la sous-notification. Pour le cancer du col de l'utérus, le SIR n'a pas été estimé en raison des faibles effectifs même après correction.

**Figure 4 :** Rapports d'incidence standardisés pour les cancers classant sida chez les personnes infectées par le VIH sur traitement, avec un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  pendant au moins 2 ans et une charge virale contrôlée, après correction pour la sous notification des cancers dans FHDH



Abbréviations : O nombre de cas observés, Oc nombre de cas observés corrigé pour la sous-notification, E nombre de cas attendus (noté E pour Expected).

### **3.2. Risque des cancers non classant SIDA : 1997-2009**

L'évolution de l'incidence et du risque des quatre cancers non classant SIDA les plus fréquents ; le cancer du poumon, la maladie de Hodgkin et les cancers du foie et du canal anal, a été étudiée chez les personnes infectées par le VIH suivies au sein de la base de données FHDH-ANRS CO4 entre 1997 et 2009. Dans cette étude, le nombre de cas de cancers observés a été corrigé afin de tenir compte de la sous-notification des cancers non classant SIDA dans FHDH.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue « AIDS » :

Writing committee of the Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). **Risk of non AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort.**

Sur la période 1997-2009, le nombre corrigé de cas de cancer était 763 pour le cancer du poumon, 535 pour la maladie de Hodgkin, 433 pour le cancer du foie et 525 pour le cancer du canal anal. Quelque soit la période calendaire et le cancer considéré, le risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH était plus élevé que celui en population générale, avec des tendances différentes au cours du temps selon le type de cancer. Une baisse du risque relatif était observée au cours du temps pour les cancers du poumon et du canal anal. En revanche, pour le cancer du foie et de la maladie de Hodgkin, il n'y avait pas de tendance significative au cours du temps. Chez les personnes sous traitement, ayant un taux de CD4 restauré depuis au moins deux ans, le risque de cancer du poumon était proche de celui en population générale ( $SIR=0.9$ ), alors qu'il était 9 fois plus élevé pour la maladie de Hodgkin et 2 fois plus élevé pour le cancer du foie. Pour le cancer du canal anal, nous n'avons pas estimé le SIR à cause du faible nombre de cas observés et attendus. Après ajustement sur la différence de structure d'âge et de sexe, la différence d'âge au diagnostic entre les deux populations était petite et non significative pour les cancers du poumon, du canal et de la maladie de Hodgkin, alors qu'elle était importante pour le cancer du foie (-10 ans).



**Risk of non AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort**

Running head: Non AIDS-defining cancers, 1997-2009

Writing committee of the Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4)\*

\*members of the group are listed at the end of the article

Corresponding author:

Mira Hleyhel

INSERM, UMR\_S1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique  
Equipe 3: Epidémiologie clinique de l'infection à VIH : stratégies thérapeutiques et comorbidités  
56 Boulevard Vincent Auriol, CS 81393 75646 Paris cedex 13  
Tel: +33 1 42 16 42 94; fax: +33 1 42 16 42 61  
e-mail: mhleyhel@ccde.chups.jussieu.fr

## Abstract

**Objectives:** Improved survival among HIV-infected individuals after the advent of combination antiretroviral therapy (cART), had drawn attention on non-AIDS-defining cancers. We evaluated incidence and risk trends of lung, Hodgkin's lymphoma (HL), liver and anal cancers, focusing on patients with CD4 cell recovery and age at diagnosis, by comparison with the general population.

**Design:** Cohort study.

**Methods:** Standardized incidence rates were calculated in HIV-infected individuals followed in the FHDH and the general population in France in 1997-2000, 2001-2004, and 2005-2009. We estimated standardized-incidence-ratios (SIR) for each period and for patients with CD4 cell-count  $\geq 500/\text{mm}^3$  for at least 2 years on cART.

**Results:** Among 84504 HIV-infected individuals, the risk of lung and anal cancers fell during the cART era, while that of HL and liver cancer remained stable. In 2005-2009, the SIRs for lung, HL, liver and anal cancers were respectively 2.8 (95% CI:2.5-3.1), 26.5 (95% CI:23.2-30.1), 10.9 (95% CI:9.6-12.3) and 79.3 (95% CI:69.5-90.1). Among patients with CD4 cell recovery on cART, the risk was close to that of the general population for lung cancer, 9-fold higher for HL, and 2.4-fold higher for liver cancer. Age at diagnosis was significantly younger among HIV-infected individuals for lung (-3.3 years), HL (-1 year) and liver cancer (-10.1 years).

**Conclusions:** HIV-infected patients were at a higher risk for the four cancers over 1997-2009. CD4 cell recovery appears to control the excess risk of lung cancer. For liver cancer and HL, our results suggest that CD4 should never drop below  $500/\text{mm}^3$  to avoid the excess risk.

**Keywords:** Cancer, HIV, relative risk, absolute risk, trends, immune reconstitution, age of onset

## INTRODUCTION

The prolonged life-expectancy of human-immunodeficiency-virus (HIV)-infected individuals [1], together with the decline in the incidence of AIDS-defining cancers (ADCs) since the advent of the combination antiretroviral therapy (cART) [2], has focused attention on non AIDS-defining cancers (NADCs), which accounted for 26.5% of deaths among HIV-infected individuals in France in 2010 [3]. HIV infection is associated with an increased risk of ADCs [2,4–6] and a range of infection-related and -unrelated NADCs [6–10]. This increased risk of cancer is driven by classical risk factors, immunodeficiency [5,11,12] and, possibly, chronic immune activation and inflammation [13].

Heterogeneous results have been published on the incidence trends and risks of NADCs in the cART period, with disparities according to cancer type. Most previous studies had limitations, however, such as sole inclusion of persons with AIDS rather than all HIV-infected individuals [6,10], follow-up covering the early and intermediate periods of cART use [7,9,10,14,15], and limited sample sizes [7,16–18].

Age at diagnosis of certain NADCs has been found to be 10-20 years younger in HIV-infected than in uninfected-individuals [19,20], suggesting the hypothesis of an association of HIV infection with premature aging. However, when age distribution was accounted for, the difference in age at diagnosis between patients with AIDS and the general population was actually much smaller and not statistically significant for most NADCs [21], and ADCs, with the exception of non-Hodgkin's lymphoma [2].

Using data from the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4), we evaluated long-term trends in the incidence of the four most frequent NADCs (lung, Hodgkin's lymphoma (HL), liver, and anal cancers) by comparison with the general population in France during the cART era (1997-2009). We also examined the risk in HIV-infected individuals with CD4 cell recovery on cART, and differences in age at cancer diagnosis between the HIV-infected and general populations.

## **METHODS**

### ***Study population***

NADCs incidence rates (IRs) in the general population were obtained from the French Network of Cancer Registries (FRANCIM), which gathers standardized data from 21 population-based regional cancer registries covering about 20% of the population of France. The quality and exhaustiveness of the participant registries are certified every four years. The last available date for incident cancers in FRANCIM registries for this study was 2009. Data in the general population included 54945 lung cancers, 3327 HL, 15725 liver cancers and 2223 anal cancers occurring between 1997 and 2009 in persons with an age  $\geq 15$  years.

Created in 1989, the FHDH is a nationwide, open, prospective cohort of HIV-infected adults managed in 70 hospitals. The only inclusion criteria for this cohort are HIV-1 or HIV-2 infection and written informed consent. We included in this analysis HIV-1-infected individuals followed between 1 January 1997 and 31 December 2009, aged between 15 and 84 years at enrolment. Patients were excluded if they had only the inclusion visit and if they didn't have any CD4 measurement during 1997-2009. Individuals from French overseas territories were not eligible because general population data were not available. Individuals with a history of NADC at enrolment were excluded from the analysis of the relevant cancer.

All new cancers diagnosed between 1997 and 2009 were included in this analysis. The study period was divided into the early- (1997-2000), intermediate- (2001-2004) and late-cART periods (2005-2009).

### ***Definition of cancer***

To achieve sufficient statistical power, we studied the first occurrence of cancers with  $>200$  observed cases, namely lung, HL, liver and anal cancers. NADCs are coded in the FHDH using the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10). The ICD-10 codes were C33 to C34 for lung cancer, C81 for HL, and C22 for liver cancer. For anal cancer, we included validated cases diagnosed between 1997 and 2008 [8], and cases coded C21 in 2009 (review of patient records showed that 87% of C21 codes recorded in the database between 1997 and 2008 corresponded to anal cancer). In the FRANCIM database, cancers are registered using the ICD for Oncology, 3<sup>rd</sup> Edition (ICD-O-3). The ICD-O-3 topography codes were C33 and C34 for lung cancer, C21 for anal cancer, and C22 for liver cancer

(morphology codes < 95903). For HL, ICD-O-3 morphology codes between 96503 and 96673 were included.

### ***Notification rate of non AIDS-defining cancers in the FHDH***

Because NADCs are underreported in the FHDH [22], we corrected the observed number of cancer by dividing the crude observed number by the notification rate of the corresponding cancer in the FHDH. The completeness of reporting in the FHDH in 2006 was calculated with the Chapman's two-source capture-recapture formula [23], using data from the ONCOVIH study [22]. The notification rates did not differ significantly either according to sex, or age, or the CD4 cell count at cancer diagnosis. The estimated notification rates in the FHDH were 57.4% for lung, 70.2% for HL, 70.6% for liver and 47.0% for anal cancers (Supplementary Figure 1).

### ***Statistical methods***

For each calendar period, patients were included in the analysis if they had at least one visit during the studied period and the start of follow-up was the date of the inclusion in FHDH or the start date of the period, whichever occurred later. Crude IRs were estimated by dividing the corrected number of cases by the number of person-years (PY) at risk. We calculated standardized IRs in the HIV-infected and general populations by weighting crude IRs by the age (five-year increments) and sex structure of the HIV-infected individuals followed in the FHDH between 1997 and 2009 and CIs assuming a Poisson distribution [24]. To evaluate trends over time, we used linear regression models with the standardized IR as the outcome and the calendar period as the covariate.

Two methods were used to evaluate the risk of cancer in HIV-infected individuals by comparison with the general population [25]. First, the excess-risks were estimated by subtracting the standardized IRs in the general population from that in the HIV-infected individuals. Second, the relative risks (RR) were estimated using the standardized incidence ratios (SIR) [26] from Poisson regression models allowing testing the SIR trends across the periods.

We evaluated the effect of CD4 cell recovery on the risk of NADC by estimating the SIR for individuals who, over a period of 2 years of follow-up, had all consecutive CD4 measurements  $\geq 500/\text{mm}^3$ . The follow-up started 2 years after the first CD4 count  $> 500$ . At the time of the start of follow-up, the patient had to have spent six months under cART, which was calculated from the date of cART initiation.

Follow-up was censored when a drop of CD4 below 500 was observed. Unlike in our study of ADCs [2], we did not take viral load into account, as previous studies have shown that the risk of NADCs is not linked to HIV RNA levels [11]. CIs were estimated from 200 bootstrap estimates of the SIR. Age at cancer diagnosis was compared between the HIV-infected and general populations after adjusting for the difference in the age and sex distributions, by using the indirect standardization method described by Shiels et al [21].

## RESULTS

Between 1997 and 2009, we included 58525 HIV-infected men (404845 PY) and 25979 HIV-infected women (171064 PY) with a mean follow-up of 6.8 years (Supplementary Figure 1). The characteristics of the HIV-infected individuals in the study periods, including risk factors such as hepatitis co-infection and smoking status are shown in Table 1. The reported numbers of cancers are shown in Supplementary Figure 1. After adjusting for under-reporting, the corrected numbers of cases were 763 for lung cancer, 535 for HL, 433 for liver cancer, and 525 for anal cancer.

### *Incidence trends and excess-risks over time*

Age-standardized IRs for the four cancers were higher among both HIV-infected men and women than in the general population during all cART periods (Figure 1). The corresponding excess IRs are shown by sex and HIV transmission group in Supplementary Table 1. The incidence of lung cancer fell significantly in HIV-infected men and in the male general population. Whereas no change was observed among HIV-infected women, the incidence of lung cancer increased in the female general population. The excess IR fell in HIV-infected men and remained stable in HIV-infected women, with excess IRs of 57 and 81 cases/100000 PY, respectively, in the late-cART period.

The incidence of HL did not change significantly in either HIV-infected men or HIV-infected women, while it increased in both the male and female general populations. During the late-cART period the excess IR for HL remained elevated at 112 and 35 cases/100000 PY, respectively, in HIV-infected men and women.

A statistically significant increase in liver cancer was observed in HIV-infected men and in the male general population, with an excess IR of 85 cases/100000 PY, in the late-cART period. The incidence of liver cancer increased 3-fold in HIV-infected women, while a slight increase was observed in the female general population, with an excess IR of 45 cases/100000 PY in the late-cART period.

The incidence of anal cancer did not change significantly in HIV-infected men who have sex with men (MSM), other HIV-infected men or the male general population, with excess IRs of respectively 137 and 69 cases/100000 PY in the late-cART period. A statistically significant increase was observed among HIV-infected women, and in the female general population, with an excess IR of 36 cases/100000 PY in the late-cART period.

### ***Relative risks over time***

The RRs of all four cancers remained significantly higher in HIV-infected men and women than in the general population during the study periods (Table 2). The overall risk of lung cancer fell 1.7-fold but remained 6-fold higher in HIV-infected women and 3-fold higher in HIV-infected men than in the general population. The SIR for HL ranged between 23 and 38 in HIV-infected men and remained stable at around 14 in HIV-infected women. The SIR for liver cancer remained stable (between 9 and 11) in HIV-infected men, while in HIV-infected women it rose by around 2-fold between the early- (SIR=18) and late-cART (SIR=35) periods. Overall, the RR of anal cancer fell during the cART period, but remained 166-fold higher among MSM, 79-fold higher among other HIV-infected men, and 24-fold higher among HIV-infected women than in the general population in 2005-2009. Similar results were obtained when excluding patients from sub-Saharan origin.

For patients with CD4 cell recovery for at least two years on cART, there was a median of 7 visits (interquartile range, 6-9) with CD4 count  $\geq 500/\text{mm}^3$  during these first two years. Among those patients, the incidence of lung cancer approached that of the general population (SIR=0.9). In contrast, the incidence of HL (SIR=9.4) and liver cancer (SIR=2.4) remained higher than in the general population. We didn't estimate the SIR for anal cancer because the SIR estimate could be highly unreliable when based on a small number of expected cases (Figure 2). Sensitivity analyses in which viral load was taken into account gave similar results.

### ***Age at cancer diagnosis***

After adjustment for age and sex, age at diagnosis in HIV-infected individuals remained significantly younger for lung cancer (-3 years), while the difference was -1 year for HL and not significant for anal cancer (-2 years). For liver cancer, the difference was -11 years for HBV and/or HCV HIV-co-infected individuals, +2 years for HBV and HCV uninfected patients, and the overall difference was -11 years (Table 3).



## DISCUSSION

Between 1997 and 2009 the risk of the four studied NADCs remained much higher in HIV-infected individuals than in the general population. The relative risk of lung and anal cancers fell during the study period, while that of HL and liver cancer remained stable. Relative to the general population in 2005-2009, the risk among HIV-infected individuals was 79-fold higher for anal cancer, 26-fold higher for HL, 11-fold higher for liver cancer, and 3-fold higher for lung cancer. For individuals with CD4 cell recovery on cART, the risk of lung cancer approached that of the general population, whereas the risk of HL and liver cancer remained elevated (9-fold and 2-fold, respectively).

Major strengths of this study include the large numbers of HIV-infected individuals and incident cases of the four NADCs, which allowed studying each cancer separately in each calendar period. The FRANCIM data corresponded to the regions covered by registries. Working only on data from areas where there are cancer registries may have induced a slight modification of the expected number of cases of lung and liver cancers and therefore a slight modification of the SIRs, while there is no reason to believe that this was the case for HL [27]. Unfortunately, regarding anal cancer, national incidence had not been estimated [28], so it was not possible to assess the bias, if any, in the estimated SIR. Except in studies based on linkage with cancer registries, the under-notification of NADCs is a source of concern in clinical cohorts of HIV-infected individuals, because the data are not usually collected from clinicians who establish cancer diagnoses, and the under-notification is often not taken into account. Correction for under-notification is therefore another strength of our study. Although having data to perform this correction available only in 2006 is a limitation, it should be noted that sensitivity analyses without correction for under-notification still showed excess risks of NADCs in comparison with the general population. We acknowledge that the analysis of the risk in patients with restored CD4 count was based on small numbers of expected cases in particular for HL and liver cancer. For anal cancer, it was so small that we decided not to calculate the SIR. We do think however that knowing whether the risk is higher than in the general population in successfully treated individuals is relevant for clinicians.

We found that the overall risk of lung cancer fell gradually until 2009, confirming the results of previous studies [15,29]. Other studies showed no such change, but they suffered from short follow-up and/or

small sample sizes [7,14,16–18]. In patients with restored CD4 cell counts for at least 2 years on cART, the risk of lung cancer approached that of the general population, with a RR (SIR=0.9; 95% CI 0.6-1.3) similar to that obtained in a previous study (RR=1.2; 95% CI 0.7-1.9) [12]. For lung cancer, the reduction of the excess-risk after CD4 cell recovery was possibly linked to the reduction of the mediators of inflammation at the pulmonary level [30], to the significant reduction of the incidence of recurrent pneumonia, which was shown to increase the risk of lung cancer [31], from 2.4/1000 PY in 1997 to 0.9/1000 PY in 2009, and to the enhanced immune surveillance of malignant cells.

Previous studies have shown different trends in the risk of HL during the cART period [7,14–17,29]. For our part, we found that the risk of HL remained stable between 1997 and 2009. The different trends across studies are probably related to the nonlinear relationship between the CD4 cell count and the incidence of HL [11], the risk being highest in patients with CD4 cell counts between 50 and 200/mm<sup>3</sup>. Thus, differences in cART uptake across countries, and slight differences in periods' definition during the cART era, could affect the proportion of HIV-infected individuals at the highest risk of HL and, thus, the observed trends. The persistently elevated risk (SIR=9) observed in patients with restored CD4 cell counts on cART, suggests that CD4 cell recovery is not alone sufficient to control the excess-risk, owing to the complex interaction between Epstein–Barr virus, immune regulation of Hodgkin-Reed Sternberg cells, and chronic immune activation [32].

Stability of the risk of liver cancer between 1997 and 2009, in keeping with other studies [7,14,17,29], is due to parallel increases in the incidence of liver cancer in the HIV-infected and general populations. Although the proportion of HCV-co-infected individuals has fallen, their improved survival, due to a reduction in competing risks, could provide enough time for liver cancer to develop. In patients with CD4 $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> for at least 2 years on cART, the risk remained 2.4-fold higher than in the general population. This may be explained in part by the higher prevalence of HCV and HBV co-infection among HIV-infected individuals compared to the general population. The non-increased risk observed by others [12] might be explained partly by the lower proportion of HCV-co-infected and HBV-co-infected individuals than in our study (8% versus 19%), and by different definitions of restored immunity. Since there is an accelerated progression of liver disease due to immunodeficiency [33], the recent restoration of CD4 cell count was perhaps not sufficient to control the impact of all the previous immunosuppression.

Although no fall in the incidence of anal cancer was observed among HIV-infected individuals, as in previous studies [7,8,14–17,29], we noted a decline in the overall relative risk, remaining 79-fold higher than in the general population in 2005-2009. This is likely because the incidence of anal cancer began to rise in the general population before the AIDS epidemic [34]. MSM continue to have the highest risk of anal cancer. The MACS study showed that, relative to the general population in the cART era, HIV infection has a far bigger influence on the incidence of anal cancer than MSM status itself, with RR=26 for HIV-infected MSM and RR=3 for HIV-uninfected MSM [35]. The SIR in patients with restored immunity was not estimated here, owing to the small number of expected cases.

The SIRs from different studies and different countries are not strictly comparable because they are calculated with data from HIV-infected populations which may differ in terms of age, sex, transmission groups and prevalence of risk factors, as well as different reference populations which again can differ on these parameters. Nevertheless, the SIRs of the 4 studied cancers for the period 2001-2004 were in the range of the SIRs reported by other studies in the USA [12,14,29], in UK [17] and in Switzerland [7], while they were higher than those reported in Australia [16] (Supplementary Table 2).

From a public health perspective, when estimating the cancer burden, both the relative and excess-risks are important to account for, because SIRs and excess IRs provide complementary information on cancer risk. For instance, in HIV-infected women in 2005-2009, although the smallest of the four RRs concerned lung cancer (SIR=6), the excess IR of 57 cases/100000 PY was the largest among the four studied cancers. In contrast, for anal cancer and HL, both the RR and excess-risk in HIV-infected men were the highest among the four NADCs.

After adjusting for age and sex, the difference in age at diagnosis between the HIV-infected and general populations remained large for liver cancer (-10 years), small for lung cancer (-3 years) and HL (-1 year), and not statistically significant for anal cancer. Our results are similar to those obtained by Shiels et al. in patients with AIDS [21], except for liver cancer. The difference between our findings and those published in Shiels et al. might be related to the higher proportion of HIV/HBV and HIV/HCV co-infected individuals in our study than in the USA [12]: 7.9% vs. 4.6% for HBV co-infection and 19.0% vs. 7.7%

for HCV co-infection. In addition, there may be a difference in the distribution of liver cancer risk factors (hepatitis co-infection, alcoholism, etc.) among the background general populations of the two countries. The expected age at diagnosis in the general population was 50 years in Shiels et al. and 58 years in our study. Knowing that an accelerated progression of liver disease was described in HIV/HCV-co-infected individuals, especially prior to the cART era [33], we believe that our results are plausible. Of note, the difference in age at diagnosis between the HIV-infected and general populations was similar for patients originating from sub-Saharan Africa compared to other origin. For African patients with HBV-infection (n=12), the difference was estimated as -15 years supporting a small effect of an earlier exposure to HBV during childhood in this subgroup, which cannot however explain all the observed difference. The slight difference observed for lung cancer, and the non-significant difference for anal cancer, do not favor the premature aging hypothesis. Our results for HL are more difficult to interpret, as the distribution of age at onset in the general population is bimodal, the nodular sclerosis subtype affecting young adults, and the Epstein-Barr virus-related mixed cellularity subtype occurring later in life. Because most cases of HL in HIV-infected individuals are of the mixed cellularity subtype, HIV may accelerate the development of EBV-related HL, as previously suggested by Shiels et al [21].

In conclusion, we showed a decline in the risks of lung and anal cancers over the cART period up to 2009 with a risk of lung cancer close to that in the general population in patients with CD4 cell recovery under cART. For HL and liver cancer, the risks remained stably elevated over the cART period even in HIV-infected individuals with restored CD4 cell counts. Additionally, while our results do not support the premature aging hypothesis for anal and lung cancers, the marked difference in age at diagnosis of liver cancer could be linked to an acceleration of liver cancer development in HIV-infected individuals in comparison with the general population. Finally, our study underlines the importance of studying each cancer separately.

**The Cancer Risk Writing Group\* of the FHDH-ANRS CO4:**

Mira HLEYHEL<sup>1,2</sup>, Anne Marie BOUVIER<sup>3</sup>, Aurélien BELOT<sup>4,5,6</sup>, Pierre TATTEVIN<sup>7</sup>, Jérôme PACANOWSKI<sup>8</sup>, Philippe GENET<sup>9</sup>, Nathalie DE CASTRO<sup>10</sup>, Jean-Luc BERGER<sup>11</sup>, Caroline DUPONT<sup>12</sup>, Armelle LAVOLE<sup>13</sup>, Christian PRADIER<sup>14</sup>, Dominique SALMON<sup>15,16</sup>, Anne SIMON<sup>17</sup>, Valérie MARTINEZ<sup>18</sup>, Jean Philippe SPANO<sup>19</sup>, Dominique COSTAGLIOLA<sup>1,2</sup>, and Sophie GRABAR<sup>1,16,20</sup>

<sup>1</sup>INSERM, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France

<sup>2</sup>Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France

<sup>3</sup>INSERM UMR 866, Registre Bourguignon des cancers digestifs, FRANCIM, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, Dijon, France

<sup>4</sup>Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, F-69003, Lyon, France

<sup>5</sup>Institut de Veille Sanitaire, Département des maladies chroniques et traumatismes, F-94410, Saint-Maurice, France

<sup>6</sup>CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie évolutive, Equipe Biostatistique-Santé, Villeurbanne, France

<sup>7</sup>CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, Service de maladies infectieuses, Rennes, France

<sup>8</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint Antoine, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

<sup>9</sup>Centre Hospitalier d'Argenteuil, Service d'hématologie-SIDA, Argenteuil, France

<sup>10</sup>AP-HP, Hôpital Saint Louis, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

<sup>11</sup>CHU de Reims, Service de médecine interne et de pathologie infectieuse, Reims, France

<sup>12</sup>AP-HP, Hôpital Ambroise-Paré, Service de médecine interne, Boulogne, France

<sup>13</sup>AP-HP, Hôpital Tenon, Service de pneumologie, Paris, France

<sup>14</sup>CHU de Nice, Hôpital de l'Archet, Département de santé publique, Nice, France

<sup>15</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Service de médecine interne et centre de référence maladies rares, Paris, France

<sup>16</sup> Sorbonne Universités, Université Paris Descartes, Paris, France

<sup>17</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de médecine interne, Paris, France

<sup>18</sup>AP-HP, Hôpital Antoine Bécclère, Service de médecine interne – immunologie clinique, Clamart, France

<sup>19</sup> AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service d'oncologie médicale, IUC, Paris, France

<sup>20</sup> AP-HP, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Unité de biostatistique et d'épidémiologie, Paris, France

Members of the FHDH-ANRS CO4 are listed at [http://www.ccde.fr/main.php?main\\_file=fl-1171464013-677.html](http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1171464013-677.html)

DC and SG designed the study. MH did the statistical analyses. MH, DC and SG interpreted the data and wrote the manuscript. All the authors read and critically commented on the paper.

**Acknowledgments:**

We thank all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV. The French Hospital Database on HIV is supported by Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), INSERM, and the French Ministry of Health.

**Conflicts of Interest and Source of Funding:**

This work was supported by Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), INSERM, and the French Ministry of Health. Mira Hleyhel is supported by a doctoral contract from Sorbonne Universités UPMC Paris Univ 06. All authors declare no conflict of interest, although several members of the group have, at some stage in the past, received funding from a variety of pharmaceutical companies for research, travel grants, speaking engagements or consultancy fees.

## Reference list

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853–860.
2. 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. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1638–1647.
3. 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; 28:1181–91.
4. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351:1833–1839.
5. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59–67.
6. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006; 20:1645–1654.
7. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010; 103:416–422.
8. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012; 30:4360–4366.
9. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin M, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:3447–3453.
10. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:611–622.



11. 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; 10:1152–1159.
12. 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 Prevent* 2011; 20:2551–2559.
13. Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013; 27:1433–1441.
14. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728–736.
15. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Instit* 2011; 103:753–762.
16. van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, McDonald AM, Law M, Kaldor JM, Grulich AE. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23:2183–2190.
17. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009; 27:884–890.
18. Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, et al. Non AIDS-defining cancers in the D:A:D study: time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:471.
19. Brock MV, Hooker CM, Engels EA, Moore RD, Gillison ML, Alberg AJ, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:47–55.
20. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18:2285–2293.

21. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010; 153:452–460.
22. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranet J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011; 129:467–475.
23. Peragallo MS, Urbano F, Lista F, Sarnicola G, Vecchione A. Evaluation of cancer surveillance completeness among the Italian army personnel, by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol* 2011; 35:132–138.
24. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

**Table 1.** Characteristics of the patients at entry in each calendar period\*

	<b>Early-cART 1997-2000</b>	<b>Intermediate-cART 2001-2004</b>	<b>Late-cART 2005-2009</b>
<b>Number of HIV-1-infected patients with at least one visit during the period</b>	48914 (100)	56846 (100)	67688 (100)
<b>Age</b>	35.5 (31.1-41.5)	38.3 (33.3-44.4)	40.9 (35.0-47.2)
<b>Sex</b>			
Men	35574 (72.7)	39652 (69.8)	46212 (68.3)
Women	13340 (27.3)	17194 (30.2)	21476 (31.7)
<b>Origin</b>			
Sub-Saharan	3677 (7.5)	7015 (12.3)	10621 (15.7)
Other	45237 (92.5)	49831 (87.7)	57067 (84.3)
<b>HIV transmission group</b>			
Heterosexual	15762 (32.2)	22075 (38.8)	28797 (42.5)
MSM	18130 (37.1)	20297 (35.7)	24197 (35.8)
IDU	10837 (22.2)	9521 (16.8)	8559 (12.6)
Blood products	1145 (2.3)	1160 (2.0)	1191 (1.8)
Other or unknown	3040 (6.2)	3793 (6.7)	4944 (7.3)
<b>Hepatitis C co-infection†</b>	11555 (23.6)	11550 (20.3)	11695 (17.3)
<b>Hepatitis B antigen positivity‡</b>	3764 (7.7)	4313 (7.6)	5239 (7.7)
<b>Smoking status (available from 2005)</b>			
Non smokers			13151 (19.4)
Former smokers			4853 (7.2)
Current smokers			14668 (21.7)
Unknown			35016 (51.7)
<b>Prior AIDS events</b>	7914 (16.2)	10340 (18.2)	12941 (19.1)
<b>HIV RNA copies/mL ‖</b>	9100 (548-65000)	1085 (500-27100)	126 (50-18071)
<b>HIV RNA ≤500 copies/mL</b>	11641 (23.8)	25133 (44.2)	36441 (53.8)
<b>CD4 cells/mm<sup>3</sup>¶</b>	306 (165-470)	400 (234-595)	413 (262-597)
<b>CD4 ≥500 cells/mm<sup>3</sup></b>	10585 (21.6)	20056 (35.3)	24733 (36.5)
<b>Treatment</b>			
Naïve	2052 (4.2)	2635 (4.6)	4238 (6.3)
Previous ARV, no current ARV	3762 (7.7)	5723 (10.1)	3645 (5.4)
ARV, not cART	17615 (36.0)	4339 (7.6)	1717 (2.5)
cART**	25485 (52.1)	44149 (77.7)	58088 (85.8)
<b>Person-years of follow-up</b>			
Men	108 330	126 073	170 442
Women	39 542	52 350	79 172

\* A given patient may be followed-up in more than one period.

Data are counts (proportions) and medians (interquartile range).

Abbreviations: MSM men who have sex with men, IDU intravenous drug users, cART combination antiretroviral therapy, ARV antiretroviral drugs

† Hepatitis C antibody or RNA test results were available at least once before the end of the period for 38 913 patients (79.6%) in the early-cART period, 47 535 (83.6%) in the intermediate-cART period and 57 404 (84.8%) in the late-cART period.

‡ Hepatitis B antigen test results were available at least once before the end of the period for 37 332 patients (76.3%) in the early-cART period, 45 604 (80.2%) in the intermediate-cART period and 55 354 (81.8%) in the late-cART period.

|| HIV RNA data were available for 47 436 patients (97.0%) in the early-cART period, 55 387 patients (97.4%) in the intermediate-cART period, and 66 152 patients (97.7%) in the late-cART period

¶ CD4 cell counts were available for 48 403 patients (99.0%) in the early-cART period, 55 827 patients (98.2%) in the intermediate-cART period, and 66 753 patients (98.6%) in the late-cART period

\*\*cART is defined as boosted protease inhibitor monotherapy, whatever the protease inhibitor; dual therapy with two boosted protease inhibitors or one boosted protease inhibitor plus one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; or at least one boosted protease inhibitor or with an integrase inhibitor and/or an anti-CCR5 drug, or a combination of 3 or more drugs.

**Table 2.** Standardized incidence ratios and 95% CIs across the calendar periods, after correcting for under-reporting of non AIDS-defining cancers in the FHDH.

Cancer type		Early-cART (1997-2000)			Intermediate-cART (2001-2004)			Late-cART (2005-2009)			P-value SIR trend
		O	Oc/E	SIR (95% CI)	O	Oc/E	SIR (95% CI)	O	Oc/E	SIR (95% CI)	
Lung	Women	10	17/2.35	7.4 (4.4-11.8)	21	37/5.06	7.2 (5.1-10.0)	38	66/12.00	5.5 (4.3-7.0)	0.17
	Men	92	160/35.15	4.6 (3.9-5.3)	117	204/58.84	3.5 (3.0-4.0)	160	279/111.41	2.5 (2.2-2.8)	<10 <sup>-4</sup>
	All	102	177/37.50	4.7 (4.1-5.5)	138	241/63.90	3.8 (3.3-4.3)	198	345/123.41	2.8 (2.5-3.1)	<10 <sup>-4</sup>
Hodgkin's lymphoma	Women	11	16/1.03	15.1 (8.6-24.7)	15	21/1.51	14.2 (8.8-21.6)	24	34/2.38	14.4 (10.0-20.1)	0.82
	Men	102	144/3.72	38.6 (32.6-45.5)	83	118/4.96	23.8 (19.7-28.6)	141	201/6.49	30.9 (26.8-35.5)	0.11
	All	112	160/4.76	33.5 (28.5-39.1)	98	140/6.47	21.6 (18.2-25.5)	165	235/8.87	26.5 (23.2-30.1)	0.06
Liver	Women	4	6/0.31	18.3 (6.4-40.7)	7	10/0.61	16.4 (7.8-30.2)	32	45/1.29	35.2 (25.7-47.1)	0.04
	Men	39	55/5.27	10.5 (7.9-13.6)	82	116/10.36	11.2 (9.3-13.4)	142	201/21.38	9.4 (8.2-10.8)	0.26
	All	43	61/5.58	10.9 (8.4-14.0)	89	126/10.97	11.5 (9.6-13.7)	174	246/22.67	10.9 (9.6-12.3)	0.81
Anus	Women	1	2/0.27	8.0 (1.0-27.8)	7	15/0.48	31.3 (17.5-51.7)	15	32/1.32	24.1 (16.5-34.1)	0.36
	MSM	42	89/0.30	296.7 (238.4-365.0)	53	113/0.57	199.4 (164.3-239.8)	66	140/0.84	166.3 (139.9-196.2)	<10 <sup>-4</sup>
	Other men	9	19/0.26	73.2 (44.2-114.1)	24	51/0.53	96.1 (71.6-126.4)	30	64/0.81	78.8 (60.7-100.7)	0.90
	All	52	111/0.83	133.4 (109.7-160.7)	84	179/1.57	113.7 (97.6-131.6)	111	236/2.97	79.3 (69.5-90.1)	<10 <sup>-4</sup>

Abbreviations: cART combination antiretroviral therapy, O uncorrected observed cases, Oc corrected number of observed cases, E expected cases, SIR standardized incidence ratio, CI confidence interval, MSM men who have sex with men

**Table 3.** Age at cancer diagnosis among HIV-infected patients and the general population in France between 1997 and 2009

Cancer type	Observed age HIV+ population	Observed age General population	Observed difference (years)	Expected age general population*	Real difference (years)**	P-value***
<b>Lung</b>	49.2 (42.7-56.8)	67.5 (57.5-72.5)	-18.3	52.5 (47.5-62.5)	-3.3	<0.0001
<b>Hodgkin's lymphoma</b>	41.6 (36.3-48.2)	37.5 (27.5-57.5)	+4.1	42.5 (32.5-47.5)	-0.9	0.04
<b>Liver</b>	47.4 (42.9-54.3)	72.5 (62.5-77.5)	-25.1	57.5 (52.5-62.5)	-10.1	<0.0001
HBV and/or HCV co-infection	46.9 (42.3-52.4)	72.5 (62.5-77.5)	-25.6	57.5 (52.5-62.5)	-10.6	<0.0001
Neither HBV nor HCV co-infection	59.5 (48.3-66.5)	72.5 (62.5-77.5)	-13.0	57.5 (52.5-62.5)	+2.0	0.41
<b>Anus</b>	45.6 (39.3-50.8)	67.5 (57.5-77.5)	-21.9	47.5 (42.5-57.5)	-1.9	0.12

Age at cancer diagnosis is presented as the median (interquartile range).

\*Expected cases are adjusted for age and sex.

\*\*Real difference estimated as the difference between observed age at cancer diagnosis in the HIV-infected population and expected age at cancer diagnosis in the general population.

\*\*\*P value for the comparison of median age for cancers observed in HIV-infected individuals and expected cases in the general population.

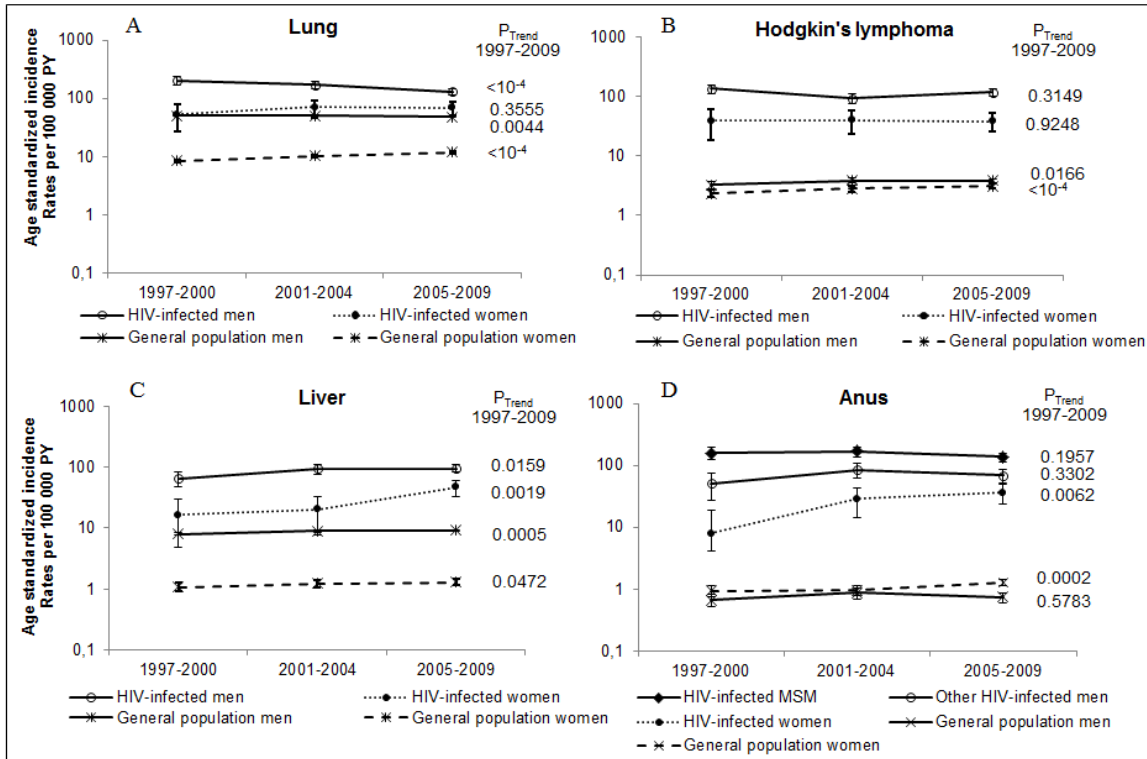
**Figure 1.** Age-standardized incidence rates and corresponding 95% CIs in the HIV-infected population after correcting for under-reporting of non AIDS-defining cancers in the FHDH and in the general population by sex and calendar period.

Standardization based on the age and sex structure of the HIV-infected population followed between 1997 and 2009

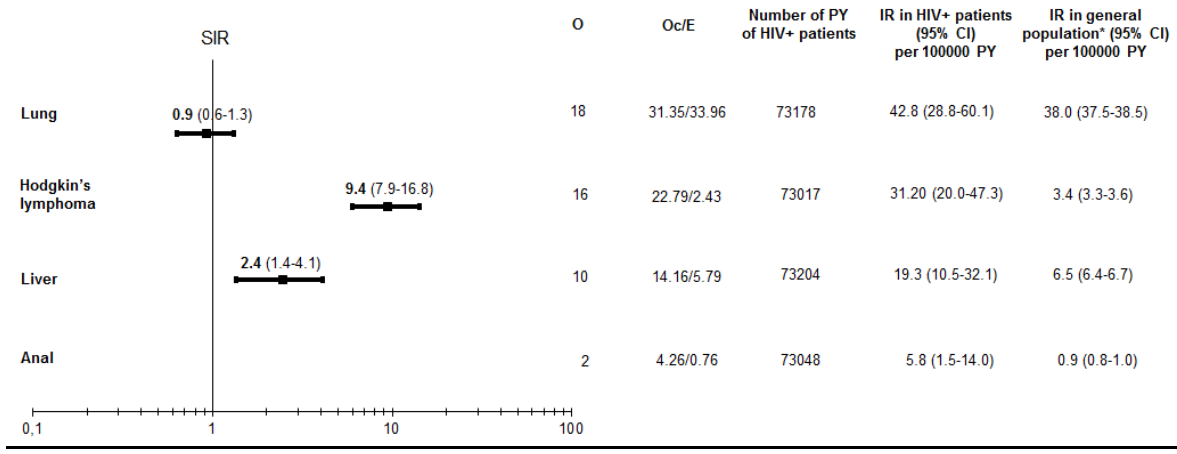
**Figure 2.** Standardized incidence ratios and 95% CIs in HIV-infected patients with CD4 cell counts  $\geq 500/\text{mm}^3$  for at least 2 years on cART, after correcting for under-reporting of non AIDS-defining cancers in the FHDH. We did not estimate the SIR for anal cancer, because of the small number of observed and expected cases.

Abbreviations: O uncorrected observed cases, Oc corrected number of observed cases, E expected cases, PY person-years, SIR standardized incidence ratio

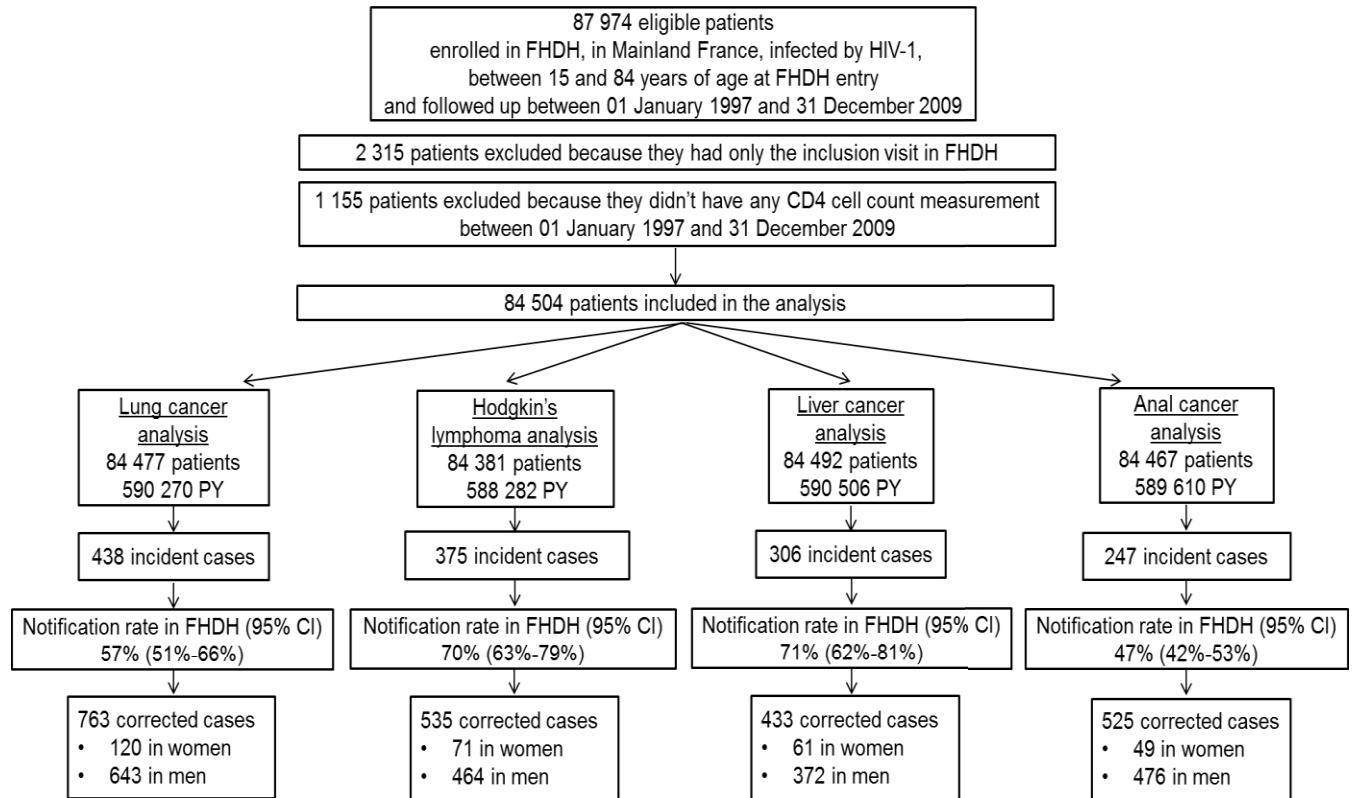
\*Incidence rate standardized for the age and sex structure of the HIV-infected population 1997-2009







**Supplementary Figure 1.** Flowchart of patients' inclusion in the study.



Abbreviations: FHDH, French Hospital Database on HIV; HIV-1, human immunodeficiency virus type 1; PY, person-years; CI, confidence interval

**Supplementary Table 1.** Standardized incidence rates in the HIV-infected and general population and corresponding 95% confidence intervals (per 100 000 person-years), and the excess incidence rates and corresponding 95% confidence intervals (per 100 000 person-years) in HIV-infected individuals relative to the general population across calendar periods, after correcting for under-reporting of non AIDS-defining cancers in the FHDH.

<b>Cancer type</b>			<b>Early-cART 1997-2000</b>	<b>Intermediate-cART 2001-2004</b>	<b>Late-cART 2005-2009</b>
<b>Lung</b>	<b>Women</b>	<b>HIV+</b>	52.8 (26.7-79.0)	70.1 (47.3-93.0)	69.0 (52.2-85.9)
		<b>General population</b>	8.4 (7.8-9.0)	10.3 (9.7-10.9)	12.0 (11.5-12.5)
		<b>Excess IR</b>	44.4 (18.3-70.6)	59.8 (37.0-82.7)	57.1 (40.2-74.0)
	<b>Men</b>	<b>HIV+</b>	200.9 (168.4-233.5)	170.4 (146.8-193.9)	129.3 (113.8-144.8)
		<b>General population</b>	50.6 (49.3-52.0)	50.3 (49.0-51.5)	48.4 (47.4-49.4)
		<b>Excess IR</b>	150.3 (117.7-182.9)	120.1 (96.5-143.7)	80.9 (65.3-96.4)
<b>Hodgkin's lymphoma</b>	<b>Women</b>	<b>HIV+</b>	39.1 (18.2-59.9)	40.0 (22.9-57.0)	38.3 (25.2-51.4)
		<b>General population</b>	2.4 (2.0-2.7)	2.8 (2.4-3.1)	3.1 (2.8-3.4)
		<b>Excess IR</b>	36.7 (15.9-57.6)	37.2 (20.1-54.2)	35.1 (22.0-48.2)
	<b>Men</b>	<b>HIV+</b>	133.1 (109.6-156.6)	92.4 (75.6-109.1)	115.5 (98.8-132.2)
		<b>General population</b>	3.3 (2.8-3.7)	3.9 (3.5-4.3)	3.81 (3.5-4.2)
		<b>Excess IR</b>	129.9 (106.3-153.4)	88.5 (71.8-105.3)	111.7 (95.0-128.4)
<b>Liver</b>	<b>Women</b>	<b>HIV+</b>	16.3 (2.6-30.1)	20.4 (7.7-33.1)	46.7 (33.0-60.5)
		<b>General population</b>	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (1.1-1.4)	1.3 (1.2-1.5)
		<b>Excess IR</b>	15.3 (1.5-29.0)	19.1 (6.4-31.9)	45.4 (31.7-59.1)
	<b>Men</b>	<b>HIV+</b>	65.5 (47.4-83.5)	93.9 (76.7-111.1)	94.5 (81.2-107.8)
		<b>General population</b>	8.0 (7.6-8.4)	8.98 (8.5-9.4)	9.1 (8.8-9.5)
		<b>Excess IR</b>	57.5 (39.4-75.5)	84.9 (67.7-102.1)	85.4 (72.1-98.7)
<b>Anus</b>	<b>Women</b>	<b>HIV+</b>	8.0 (0.0-18.9)	29.4 (14.4-44.4)	36.9 (23.9-50.0)
		<b>General population</b>	1.0 (0.8-1.1)	1.0 (0.8-1.1)	1.3 (1.2-1.5)
		<b>Excess IR</b>	7.1 (0-17.9)	28.4 (13.4-43.4)	35.6 (22.6-48.7)
	<b>MSM</b>	<b>HIV+</b>	161.8 (126.3-197.4)	170.9 (139.2-202.6)	138.2 (114.7-161.7)
		<b>General population</b>	0.7 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.1)	0.8 (0.6-0.9)
		<b>Excess IR</b>	161.1 (125.6-196.7)	170.0 (138.3-201.7)	137.4 (113.9-160.9)
	<b>Other men</b>	<b>HIV+</b>	52.0 (27.5-76.5)	86.4 (62.5-110.4)	69.9 (51.6-88.3)
		<b>General population</b>	0.7 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.1)	0.8 (0.6-0.9)
		<b>Excess IR</b>	51.3 (26.8-75.9)	85.5 (61.6-109.5)	69.2 (50.8-87.5)

The excess incidence rate was estimated as the difference between the standardized incidence rates between HIV-infected patients and the general population. Abbreviations: cART combination antiretroviral therapy, MSM men who have sex with men

**Supplementary Table 2:** Standardized incidence ratios of lung cancer, Hodgkin's lymphoma, liver and anal cancers from different published studies.

**Lung cancer:**

Study	Country	Cancer certification	Periods	SIR (95% CI)
FHDH	France		1997-2000	4.7 (4.1-5.5)
			2001-2004	3.8 (3.3-4.3)
			2005-2009	2.8 (2.5-3.1)
Patel et al. Ann Intern Med 2008	USA		1996-1999	3.8 (2.8-5.0)
			2000-2003	3.6 (2.8-4.6)
Silverberg et al. AIDS 2009	USA	Confirmed with medical records	1996-1999	3.9 (2.1-7.1)
			2000-2003	1.1 (0.6-1.9)
			2004-2007	2.1 (1.4-3.2)
Robbins et al. AIDS 2014	USA	Record linkage	1996-2000	3.4 (3.1-3.7)
			2001-2005	2.4 (2.2-2.6)
			2006-2010	1.9 (1.7-2.1)
Powles et al. JCO 2008	UK	Cancers checked by oncologists and collected in a separate HIV cancer database	1996-2001	3.1 (1.3-6.1)
			2002-2007	2.4 (1.1-4.4)
Franceschi et al. Br J Cancer 2010	Switzerland	Record linkage	1997-2001	2.8 (1.3-5.1)
			2002-2006	2.6 (1.3-4.6)
Van Leeuwen et al. AIDS 2009	Australia	Record linkage	1996-1999	1.2 (0.5-2.5)
			2000-2004	1.1 (0.6-1.8)

**Hodgkin's lymphoma:**

Study	Country	Cancer certification	Periods	SIR (95% CI)
FHDH	France		1997-2000	33.5 (28.5-39.1)
			2001-2004	21.6 (18.2-25.5)
			2005-2009	26.5 (23.2-30.1)
Patel et al. Ann Intern Med 2008	USA		1996-1999	16.6 (11.5-24.0)
			2000-2003	17.9 (12.6-25.5)
Silverberg et al. AIDS 2009	USA	Confirmed with medical records	1996-1999	43.3 (12.1-155.4)
			2000-2003	28.6 (11.8-68.9)
			2004-2007	12.0 (6.4-22.8)
Robbins et al. AIDS 2014	USA	Record linkage	1996-2000	11.6 (9.8-13.5)
			2001-2005	11.1 (9.7-12.7)
			2006-2010	10.0 (8.5-11.7)
Powles et al. JCO 2008	UK	Cancers checked by oncologists and collected in a separate HIV cancer database	1996-2001	11.1 (4.8-21.8)
			2002-2007	32.4 (20.3-49.0)
Franceschi et al. Br J Cancer 2010	Switzerland	Record linkage	1997-2001	21.0 (10.8-36.8)
			2002-2006	28.1 (14.9-48.2)
Van Leeuwen et al. AIDS 2009	Australia	Record linkage	1996-1999	17.3 (10.2-27.3)
			2000-2004	7.4 (3.7-13.2)

## Liver cancer:

Study	Country	Cancer certification	Periods	SIR (95% CI)
FHDH	France		1997-2000	10.9 (8.4-14.0)
			2001-2004	11.5 (9.6-13.7)
			2005-2009	10.9 (9.6-12.3)
Patel et al. Ann of Intern Med 2008	USA		1996-1999	10.2 (6.5-16.1)
			2000-2003	7.0 (4.6-10.7)
Silverberg et al. AIDS 2009	USA	Confirmed with medical records	1996-1999	3.3 (0.9-11.7)
			2000-2003	4.5 (1.7-11.4)
			2004-2007	2.4 (1.3-4.3)
Robbins et al. AIDS 2014	USA	Record linkage	1996-2000	3.7 (2.7-4.9)
			2001-2005	3.6 (3.0-4.3)
			2006-2010	3.4 (2.9-4.0)
Powles et al. JCO 2008	UK	Cancers checked by oncologists and collected in a separate HIV cancer database	1996-2001	5.9 (0.7-21.4)
			2002-2007	7.0 (1.9-17.9)
Franceschi et al. Br J Cancer 2010	Switzerland	Record linkage	1997-2001 2002-2006	10.7 (4.2-22.2) 6.1 (1.9-14.3)
Van Leeuwen et al. AIDS 2009	Australia	Record linkage	1996-1999 2000-2004	4.8 (1.3-12.2) 3.0 (1.2-6.1)

## Anal cancer:

Study	Country	Cancer certification	Periods	SIR (IC 95%)
FHDH	France		1997-2000	133.4 (109.7-160.7)
			2001-2004	113.7 (97.6-131.6)
			2005-2009	79.3 (69.5-90.1)
Patel et al. Ann Intern Med 2008	USA		1996-1999	48.2 (32.4-71.6)
			2000-2003	59.4 (44.0-80.3)
Silverberg et al. AIDS 2009	USA	Confirmed with medical records	1996-1999	159.9 (38.0-672.5)
			2000-2003	122.9 (49.1-307.8)
			2004-2007	94.0 (33.2-266.3)
Robbins et al. AIDS 2014	USA	Record linkage	1996-2000	33.0 (28.0-38.7)
			2001-2005	32.5 (28.9-36.5)
			2006-2010	31.8 (28.2-35.6)
Powles et al. JCO 2008	UK	Cancers checked by oncologists and collected in a separate HIV cancer database	1996-2001	109.9 (56.8-191.9)
			2002-2007	141.4 (90.6-210.3)
Franceschi et al. Br J Cancer 2010	Switzerland	Record linkage	1997-2001 2002-2006	112 (57.8-197) 49.9 (18.0-109)
Van Leeuwen et al. AIDS 2009	Australia	Record linkage	1996-1999 2000-2004	36.4 (16.7-69.1) 32.1 (19.3-50.1)

## **Analyses de sensibilité pour l'estimation des SIRs :**

### **1) Utilisation des estimations nationales de l'incidence en France plutôt que les estimations de l'incidence obtenue directement à partir des 20 registres**

Les données d'incidence en population générale utilisées dans le cadre de cette thèse correspondent aux données provenant des registres régionaux de cancer. Cependant, la zone géographique couverte par les registres ne peut pas être considérée comme nécessairement représentative de la France. Or, outre ces données, le réseau FRANCIM a publié en 2013 une mise à jour de l'estimation nationale des incidences des cancers dans la population générale en France entre 1980 et 2012 (Binder-Foucard et al. 2013). Dans ce travail, la méthode utilisée est fondée sur le rapport incidence/mortalité étant donné que la mortalité est disponible au niveau département et national. Ces estimations corrigées portent sur 19 localisations cancéreuses y compris le col de l'utérus, le poumon et le foie. Les estimations nationales de l'incidence du cancer du canal anal n'ont pas été publiées. Dans un deuxième rapport (Monnereau et al. 2013), la mise à jour a concerné l'incidence des hémopathies malignes, y compris le lymphome non Hodgkinien et la maladie de Hodgkin. Pour les hémopathies malignes, l'incidence a été directement estimée à partir d'une modélisation de l'incidence de la zone registre et non à partir du rapport incidence/mortalité classiquement utilisé car le codage des données de mortalité ne permettant pas de distinguer aussi précisément les différentes hémopathies malignes.

Donc, afin d'explorer d'éventuels biais liés à la seule utilisation des données provenant des registres régionaux, les SIRs ont été ré-estimés en utilisant les estimations nationales de l'incidence pour les cancers du poumon et du foie (Binder-Foucard et al. 2013) pour lesquels les estimations nationales corrigées sont disponibles. Pour la maladie de Hodgkin, les SIR ont été ré-estimés en utilisant les estimations nationales de l'incidence obtenue en modélisant l'incidence de la zone registre (Monnereau et al. 2013). Les SIRs estimés en utilisant les données de l'incidence de la population générale régionales et nationales sont présentés dans le tableau 17. Le tableau 17 montre qu'utiliser les seules données provenant des registres modifie très légèrement le nombre de cas attendus des trois cancers et induit par conséquent une légère modification des SIRs qui ne remet pas cependant en cause nos résultats.

**Tableau 17 :** Ratios d'incidence standardisés des cancers du poumon et du foie et de la maladie de Hodgkin au cours des périodes en utilisant d'une part les données d'incidence de la population générale provenant des registres régionaux et d'autre part les données des estimations nationales de l'incidence.

		<b>cART précoce (1997-2000)</b>		<b>cART intermédiaire (2001-2004)</b>		<b>cART tardive (2005-2009)</b>	
		<b>Oc/E</b>	<b>SIR (IC à 95%)</b>	<b>Oc/E</b>	<b>SIR (IC à 95%)</b>	<b>Oc/E</b>	<b>SIR (IC à 95%)</b>
<b>Poumon</b>	<b>En utilisant les données des registres régionaux</b>	177/37,50	4,7 (4,1-5,5)	241/63,90	3,8 (3,3-4,3)	345/123,41	2,8 (2,5-3,1)
	<b>En utilisant les estimations nationales</b>	177/38,75	4,6 (3,9-5,3)	241/65,87	3,7 (3,2-4,1)	345/128,07	2,7 (2,4-3,0)
<b>Foie</b>	<b>En utilisant les données des registres régionaux</b>	61/5,58	10,9 (8,4-14,0)	126/10,97	11,5 (9,6-13,7)	246/22,67	10,9 (9,6-12,3)
	<b>En utilisant les estimations nationales</b>	61/5,25	11,6 (8,9-14,9)	126/9,84	12,8 (10,7-15,3)	246/21,47	11,5 (10,1-13,0)
<b>Maladie de Hodgkin</b>	<b>En utilisant les données des registres régionaux</b>	160/4,76	33,5 (28,5-39,1)	140/6,47	21,6 (18,2-25,5)	235/8,87	26,5 (23,2-30,1)
	<b>En utilisant les estimations nationales</b>	160/4,98	32,1 (27,3-37,4)	140/5,77	24,2 (20,4-28,6)	235/8,17	28,8 (25,2-32,7)

## 2) En excluant les cas de cancer du canal anal qui n'ont pas été validés

Les cas de cancer du canal anal enregistrés dans la FHDH entre 1997 et 2008 avaient été validés sur la base des comptes-rendus histologiques dans le cadre du travail de Piketty et al. (Piketty et al. 2012). En revanche, les cas incidents codés C21 ont été retenus en 2009. Une analyse de sensibilité a été réalisée en limitant la période d'étude à 1997-2008 et en incluant uniquement les cas validés de ce cancer. Le tableau 18 montre les SIRs du cancer du canal anal dans la période la plus récente avant et après exclusion des cas codés C21 incidents de 2009. En incluant uniquement les cas de cancer du canal anal validés sur la base des comptes-rendus histologiques, les SIRs estimés sur la période récente étaient légèrement inférieurs. Cependant la tendance des SIRs est restée inchangée.

**Tableau 18 :** Ratios d'incidence standardisés du cancer du canal anal dans la période des cART tardive avant et après exclusion des cas incidents en 2009.

	cART tardive (2005-2009)			cART tardive (2005-2008)		
	O	Oc/E	SIR (IC à 95%)	O	Oc/E	SIR (IC à 95%)
<b>Femmes</b>	15	32/1,32	24,1 (16,5-34,1)	12	26/0,96	26,7 (17,4-39,3)
<b>HSH</b>	66	140/0,84	166,3 (139,9-196,2)	58	123/0,61	201,3 (167,4-240,2)
<b>Autres hommes</b>	30	64/0,81	78,8 (60,7-100,7)	25	53/0,59	90,6 (67,9-118,4)
<b>Tous</b>	111	236/2,97	79,3 (69,5-90,1)	95	202/2,16	93,7 (81,2-107,6)

Abréviations : O nombre de cas observés, Oc/E nombre de cas observés corrigé/nombre de cas attendus, SIR rapport d'incidence standardisé, HSH Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes



### 3) En ne corrigeant pas les données pour la sous-notification

Afin d'étudier un éventuel biais lié à la correction du nombre de cas observé des cancers non classant SIDA pour la sous-notification dans FHDH, les SIRs ont été estimés pour les quatre cancers non classant SIDA étudiés sans corriger pour la sous-notification. Les résultats des SIRs sans tenir compte de la sous-notification des cancers dans la FHDH (Tableau 19) ont montré un excès de risque pour les cancers étudiés quelle que soit la période d'étude, même sans la correction pour la sous-notification.

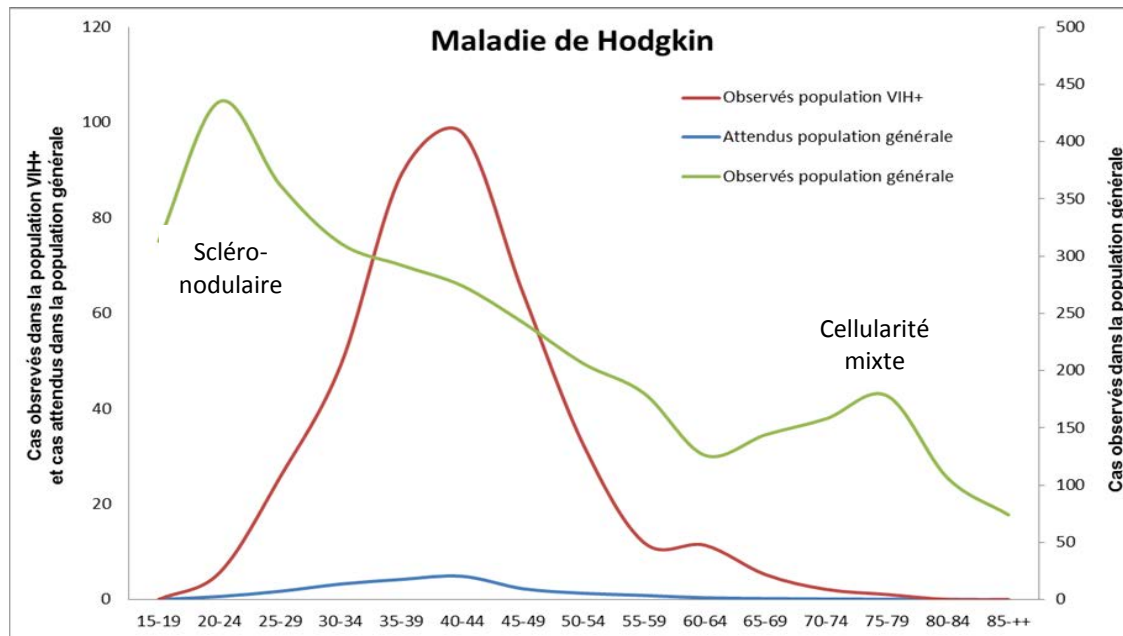
**Tableau 19 :** Rapports d'incidence standardisés pour les cancers non classant SIDA étudiés au cours des périodes sans la correction pour la sous notification de cancer dans FHDH.

Type de cancer		cART précoce (1997-2000)		cART intermédiaire (2001-2004)		cART tardive (2005-2009)	
		O/E	SIR (IC à 95%)	O/E	SIR (IC à 95%)	O/E	SIR (IC à 95%)
<b>Poumon</b>	<b>Femmes</b>	10/2,36	4,2 (2,0-7,8)	21/5,06	4,2 (2,6-6,3)	38/12,01	3,2 (2,2-4,3)
	<b>Hommes</b>	92/35,25	2,6 (2,1-3,2)	117/58,86	2,0 (1,6-2,4)	160/111,49	1,4 (1,2-1,7)
	<b>Tous</b>	102/37,61	2,7 (2,2-3,3)	138/63,93	2,2 (1,8-2,6)	198/123,50	1,6 (1,4-1,8)
<b>Maladie de Hodgkin</b>	<b>Femmes</b>	11/1,04	10,6 (5,3-19,0)	15/1,51	9,9 (5,6-16,4)	24/2,38	10,1 (6,5-15,0)
	<b>Hommes</b>	102/3,73	27,3 (22,3-33,2)	83/4,96	16,7 (13,3-20,7)	141/6,50	21,7 (18,3-25,6)
	<b>Tous</b>	113/4,77	23,7 (19,5-28,5)	98/6,47	15,1 (12,3-18,5)	165/8,88	18,6 (15,9-21,7)
<b>Foie</b>	<b>Femmes</b>	4/0,31	12,9 (3,5-33,0)	7/0,61	11,6 (4,6-23,8)	32/1,29	24,9 (17,0-35,1)
	<b>Hommes</b>	39/5,29	7,4 (5,3-10,1)	83/10,37	8,0 (6,4-9,9)	142/21,40	6,6 (5,6-7,8)
	<b>Tous</b>	43/5,60	7,7 (5,6-10,4)	90/10,97	8,2 (6,6-10,1)	174/22,69	7,7 (6,6-8,9)
<b>Canal anal</b>	<b>Femmes</b>	1/0,27	3,7 (0,1-20,8)	7/0,48	14,7 (5,9-30,3)	15/1,32	11,3 (6,3-18,7)
	<b>HSH</b>	42/0,30	139,2 (100,3-188,1)	53/0,57	93,7 (72,2-122,5)	67/0,85	79,3 (61,4-100,7)
	<b>Autres hommes</b>	9/0,26	34,3 (15,6-65,1)	24/0,53	45,2 (28,9-67,2)	30/0,81	37,0 (25,0-52,9)
	<b>Tous</b>	52/0,83	62,5 (46,7-82,0)	84/1,57	53,4 (42,6-66,1)	112/2,98	37,6 (31,0-45,2)

## **Différence d'âge au diagnostic et type histologique pour la maladie de Hodgkin**

En population générale, l'âge au diagnostic de la maladie de Hodgkin a une distribution bimodale qui reflète la fréquence de diagnostic de deux formes distinctes de la maladie de Hodgkin (parmi les quatre connues) : la forme scléro-nodulaire qui touche préférentiellement les sujets jeunes, et la forme à cellularité mixte qui s'observe plus chez les sujets âgés. Or, la distribution d'âge au diagnostic des cas attendus en population générale présente un seul pic, ceci reflète la faible proportion de personnes infectées par le VIH ayant un âge entre 15 et 29 ans (9%) et supérieure à 55 ans (10%). Chez les individus infectés par le VIH, la plupart des cas de la maladie de Hodgkin sont de la forme à cellularité mixte (Biggar et al. 2006). Donc le seul pic observé dans la distribution de l'âge au diagnostic chez les personnes infectées par le VIH pourrait mieux correspondre à la survenue à un âge plus jeune du sous-type à cellularité mixte qu'à la survenue de la forme scléro-nodulaire à un âge plus avancé, comparativement à la population générale.

**Figure 5.** La distribution d'âge au moment du diagnostic de la maladie de Hodgkin chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la cohorte FHDH et dans la population générale (1997-2009).



## ***Chapitre 4. Résultats sur l'évolution au cours du temps de la survie après un cancer chez les personnes infectées par le VIH dans la cohorte FHDH-ANRS CO4***

L'évolution temporelle de la survie après un diagnostic de cancer a été étudiée entre 1992 et 2009 chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la base de données FHDH-ANRS CO4. Les patients ayant un diagnostic de cancer et au moins une mesure de taux de CD4 dans les 12 mois précédant le diagnostic ont été inclus. Les taux de survie à 5 ans ont été estimés pour chaque cancer étudié, en utilisant l'estimateur de Kaplan Meier selon la période de diagnostic (1992-1996, 1997-2000, 2001-2004 et 2005-2009). Pour évaluer l'effet de la période calendaire sur l'évolution de la survie, des modèles de Cox à risques proportionnels ont été d'abord ajustés sur la période calendaire de diagnostic de cancer, le sexe et l'âge au diagnostic de cancer. Afin de tester si l'évolution temporelle de la survie après cancer est expliquée par l'évolution des caractéristiques des personnes infectées par le VIH, les modèles ont été ajustés, en plus de l'âge et le sexe, sur les caractéristiques des patients qui ont pu évoluer au cours du temps et qui sont connues pour être associées à la survie chez les personnes infectées par le VIH. Ces variables étaient l'origine géographique et le groupe de transmission du VIH, la région de prise en charge, la co-infection par le VHB et le VHC, le statut SIDA et le taux de CD4 au diagnostic de cancer. Pour les cas de cancers diagnostiqués en 2001-2004, les taux de survie à 5 ans ont été comparés aux taux de survie standardisés sur l'âge et le sexe estimés en population générale à partir des données de survie fournies par le réseau FRANCIM de registres de cancers en France à l'exception du SK pour lequel il n'y a pas d'estimation dans FRANCIM. Les analyses ont inclus 979 SK viscéraux, 2760 SK non viscéraux, 2339 LNH, 461 cas de maladie de Hodgkin, 446 cancers du poumon, 312 cancers du foie et 257 cancers du canal anal.

Cette étude a fait l'objet d'un article en vue d'une soumission :

Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL, Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Spano JP, Costagliola D, Grabar S. **Survival Trends After Cancer Diagnosis Among HIV-Infected Individuals Between 1992-2009. Results From FHDH-ANRS CO4.**

Ce travail a montré que la survie après un diagnostic de SK viscéral, de SK non-viscéral et de LNH s'est améliorée avec l'avènement des cART puis au cours de la période des cART. L'amélioration de la survie après le diagnostic de SK non-viscéral est expliquée par l'augmentation de la proportion des patients ayant un taux de CD4 restauré. Pour la maladie de Hodgkin et le cancer du foie, la survie n'a pas changé significativement avec l'avènement des cART, mais elle s'est améliorée au cours de la période des cART. La survie après un diagnostic de cancer du poumon est restée stable au cours du temps. Pour le cancer du canal anal, une amélioration significative de la survie a été observée entre la période pré-cART et la période précoce des cART, suivie par une survie stable entre 1997 et 2009. Bien que la survie chez les individus infectés par le VIH diagnostiqués avec un LNH et une maladie de Hodgkin se soit améliorée au cours du temps, elle était moins bonne que dans la population générale pour les cas diagnostiqués en 2001-2004. Cette différence de survie entre les deux populations après un diagnostic d'hémopathies malignes en 2001-2004 pourrait être liée au fait que les personnes infectées par le VIH ne recevaient pas le même nombre de cycles ou les mêmes doses de chimiothérapie que les personnes non infectées par le VIH. Pour les tumeurs solides, la survie était similaire entre les deux populations.

## Survival Trends After Cancer Diagnosis Among HIV-Infected Individuals Between 1992-2009. Results From FHDH-ANRS CO4

Mira HLEYHEL<sup>1,2</sup>, Aurélien BELOT<sup>3,4,5</sup>, Anne Marie BOUVIER<sup>6</sup>, Pierre TATTEVIN<sup>7</sup>, Jérôme PACANOWSKI<sup>8</sup>, Philippe GENET<sup>9</sup>, Nathalie DE CASTRO<sup>10</sup>, Jean-Luc BERGER<sup>11</sup>, Caroline DUPONT<sup>12</sup>, Armelle LAVOLE<sup>13</sup>, Christian PRADIER<sup>14</sup>, Dominique SALMON<sup>15,16</sup>, Anne SIMON<sup>17</sup>, Valérie MARTINEZ<sup>18</sup>, Jean Philippe SPANO<sup>19</sup>, Dominique COSTAGLIOLA<sup>1,2</sup>, and Sophie GRABAR<sup>1,16,20</sup>

<sup>1</sup>INSERM, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France

<sup>2</sup>Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France

<sup>3</sup>Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, F-69003, Lyon, France

<sup>4</sup>Institut de Veille Sanitaire, Département des maladies chroniques et traumatismes, F-94410, Saint-Maurice, France

<sup>5</sup>CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie évolutive, Equipe Biostatistique-Santé, Villeurbanne, France

<sup>6</sup>INSERM UMR 866, Registre Bourguignon des cancers digestifs, FRANCIM, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, Dijon, France

<sup>7</sup>CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, Service de maladies infectieuses, Rennes, France

<sup>8</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint Antoine, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

<sup>9</sup>Centre Hospitalier d'Argenteuil, Service d'hématologie-SIDA, Argenteuil, France

<sup>10</sup>AP-HP, Hôpital Saint Louis, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

<sup>11</sup>CHU de Reims, Service de médecine interne et de pathologie infectieuse, Reims, France

<sup>12</sup>AP-HP, Hôpital Ambroise-Paré, Service de médecine interne, Boulogne, France

<sup>13</sup>AP-HP, Hôpital Tenon, Service de pneumologie, Paris, France

<sup>14</sup>CHU de Nice, Hôpital de l'Archet, Département de santé publique, Nice, France

<sup>15</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Service de médecine interne et centre de référence maladies rares, Paris, France

<sup>16</sup> Sorbonne Universités, Université Paris Descartes, Paris, France

<sup>17</sup>AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de médecine interne, Paris, France

<sup>18</sup>AP-HP, Hôpital Antoine Bécclère, Service de médecine interne – immunologie clinique, Clamart, France

<sup>19</sup> AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service d'oncologie médicale, IUC, Paris, France

<sup>20</sup>AP-HP, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Unité de biostatistique et d'épidémiologie, Paris, France

Members of the FHDH-ANRS CO4 are listed at [http://www.ccde.fr/main.php?main\\_file=fl-1171464013-677.html](http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1171464013-677.html)

## **Abstract**

With the advent of combination antiretroviral therapy, AIDS and non AIDS-defining mortality declined in HIV-infected individuals. The aim of this study was to investigate whether survival improved after cancer diagnosis between 1992 and 2009. Cancer survival trends were analyzed for the 6 most frequent cancers (visceral and non-visceral Kaposi sarcoma (KS), non-Hodgkin lymphoma (NHL), Hodgkin lymphoma (HL), lung, liver and anal). Five-year Kaplan-Meier survivals were estimated from diagnosis in four periods: 1992-1996, 1997-2000, 2001-2004 and 2005-2009. Cox proportional hazard models were used to compare survival across periods, adjusted for confounding factors. We identified 979 visceral and 2760 non-visceral KS, 2339 NHL, 461 HL, 446 lung, 312 liver and 257 anal cancers. Survival improved after visceral and non-visceral KS with the advent of cART then remained stable after visceral KS and improved after non-visceral KS during the cART period. For hematological malignancies, there was an improvement of survival after NHL and no change after HL with the advent of cART, followed by an improvement of survival after both NHL and HL during the cART period. For solid tumors, there was an improvement of survival after anal cancer and no change after lung and liver cancers with the advent of cART. During the advent of cART, survival slightly improved after liver cancer and remained stable after lung and anal cancers. For hematological malignancies, despite the increase in the tolerance and adherence to chemotherapy in HIV-infected individuals, survival remained less favorable than in the general population. For solid tumors, survival in HIV-infected individuals was close to that in the general population.

## INTRODUCTION

HIV-infected individuals are at increased risk of several types of cancers (1–3). Despite the decline in their incidence after the advent of the combination antiretroviral therapy (cART) and thereafter, AIDS-defining cancers (ADCs; Kaposi’s sarcoma (KS), non-Hodgkin lymphoma (NHL) and cervical cancer) occur with a greater risk in HIV-infected individuals than in the general population in the recent cART period (1,2). Besides, HIV-infected individuals are at a risk of non AIDS-defining cancers (NADCs) 3 to 47-fold higher for the most frequent cancers, than in the general population in the cART era (1–3).

Since the advent of cART in 1996, the survival has improved among HIV-infected individuals (4,5), with a decline in both the AIDS-defining and non AIDS-defining mortality rates over time (6). A part of this decrease in mortality may be explained by the improved survival of HIV-infected individuals after cancer diagnosis.

Several studies reported improved survival in HIV-infected individuals after KS (7–9) and NHL (7,9–15) diagnosis since the advent of cART. For NADCs, the few studies that examined the change in cancer survival over time showed discrepant results for Hodgkin lymphoma (HL) (16,17) and anal cancer (15,17,18), and no improvement in survival after lung cancer (15,17). Most of these studies compared survival after diagnosis between the pre-cART and the early-cART period (10–16). Recently, a study comparing the survival among cancer patients with AIDS to a group of patients without HIV infection showed that survival after a diagnosis of cancer improved in the cART era with a reduction in the survival gap between patients with AIDS and patients without AIDS from 5-fold in the pre-cART period to 3-fold in the cART period (19). Results in AIDS patients cannot be generalized to all HIV-infected patients given that patients with AIDS in the pre-cART era differs from those in the cART era. In the pre-cART era, most individuals with HIV progressed towards AIDS, while in the cART era only patients diagnosed late do. It is therefore important to examine the temporal trend in survival after cancer diagnosis in all HIV-infected individuals.

Because data on cancer survival trends in recent periods were scarce for ADCs and NADCs and not studied cancer by cancer for NADCs, we aimed to evaluate the temporal evolution of



survival after cancer diagnosis in HIV-infected individuals, by cancer type, for the six most frequent cancers, within the French Hospital Database on HIV (FHDH ANRS-CO4) from 1992 till 2009. Moreover, we compared survival in HIV-infected patients to the age and sex standardized survival in the general population in France after cancer diagnosis in 2001-2004.

## METHODS

The FHDH (20) is an open prospective cohort with inclusions on-going since 1989, including data from 70 general or university hospitals in France. The inclusion criteria are HIV type 1 (HIV-1) or HIV type 2 (HIV-2) infection and written informed consent. Among HIV-1 infected patients aged between 15 and 84 years at FHDH enrollment, followed up between 1992 and 2009, we included individuals with cancer diagnosis during this period. Patients who had no CD4 cell count measured 0-12 months prior to cancer diagnosis were excluded from the analysis. If several measurements of CD4 count were available in this period, the last one was used in the analysis.

Analyses included the six most frequent cancers among HIV-individuals (KS, NHL, HL, lung, liver, and anal cancers). Given that the prognosis of KS depends on the site of the disease being worse for the visceral form, we analyzed survival separately after visceral (mostly lung, gastrointestinal, or multiple organs) and non-visceral KS (skin, skin structures, palate, and lymph nodes). The International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) was used to code cancers before 1997 and Tenth Revision (ICD-10) thereafter (Supplementary table 1). According to cART availability, cancer diagnoses were grouped into four periods: pre- (1992-1996), early- (1997-2000), intermediate- (2001-2004) and late-cART periods (2005-2009).

Death of patients defined the event, while patients alive at the last visit to an FHDH center or 5 years from cancer diagnosis (whichever occurred earlier) were censored. Kaplan-Meier estimator was used to estimate the 5-year survival from cancer diagnosis in the four periods, and the log-rank test was used to evaluate if the differences between survivals were statistically significant. Multivariate Cox proportional hazard models were fitted to evaluate the calendar period effect on the hazards of death using the period 1997-2000 as a reference. First, we adjusted Cox models for sex and age at diagnosis. Second, to evaluate if the evolution of survival was explained by the evolution of patients characteristics over time, we also included in the model patients characteristics known to impact survival among HIV-infected individuals and that might have changed over time with the evolution of the management of the HIV infection. The variables included in these models were calendar period of cancer diagnosis, sex, age at cancer diagnosis,

origin and HIV transmission group, region of care, hepatitis C virus (HCV) co-infection, hepatitis B virus (HBV) co-infection, AIDS status and CD4 cell counts at cancer diagnosis. Additional analyses were performed during the cART period (1997-2009) with additional adjustment for the viral load measurement at cancer diagnosis, which was not available before 1997.

Finally, using t-test we compared the 5-year survival in HIV-infected individuals to the corresponding survival in the general population in France for cancers diagnosed in 2001-2004 and for which estimates were available through the French network of cancer registries (FRANCIM) (21-23). Because age and sex distributions differ between the HIV-infected and general populations (1), 5-year survival in the general population were standardized for each studied cancer, using the direct standardization method, based on age and sex structure of the HIV-infected patients diagnosed with the same cancer.

## RESULTS

Among 99 818 HIV-1-infected individuals, followed in FHDH between 1992 and 2009, 6138 cases of AIDS-defining cancers including visceral and non-visceral KS and NHL, and 1510 cases of the four studied non AIDS-defining cancers were diagnosed. We excluded 94 cancer cases (60 KS or NHL of whom 50 died and 34 with a NADC of whom 26 died) with no CD4 cell count available during the 12 months before diagnosis. The analyzes included 979 visceral KS, 2760 non-visceral KS, 2339 NHL and 1476 NADCs with an overall median follow-up of 0.7 years (interquartile range [IQR], 0.2–2.7) for cases diagnosed in 1992-1996, 3.0 years (IQR, 0.5-5.0) in 1997-2000, 3.4 years (IQR, 0.4-5.0) in 2001-2004 and 2.2 years (IQR, 0.6-4.3) in 2005-2009. The HIV-infected individuals' characteristics at cancer diagnosis are shown in Table 1. Men who have sex with men accounted for the majority of KS and anal cancer cases and intravenous drug users (IDU) for the majority of liver cancer cases. The median time since HIV diagnosis was longer for NADCs (11 years) than for ADCs (6 years). Patients with KS and NHL had the lowest nadir CD4 count and a median of CD4 count below 100 cells /mm<sup>3</sup> at diagnosis. While patients with anal cancer had the lowest nadir CD4 count among patients with NADCs, the median CD4 count at anal cancer diagnosis was within the range of CD4 count at the diagnosis of the other NADCs. The proportions of patients under cART since at least 6 months were less than 40% for KS and NHL, and more than 50% for the other cancers.

Kaplan-Meier survival distributions according to cancer diagnosis period are shown in Figure 1 after KS and NHL diagnosis and in Figure 2 after the four studied NADCs. Five-year Kaplan-Meier survival and adjusted 5-year hazard ratios (HR) of death are shown in Table 2 according to cancer diagnosis period in 1992 through 2009.

### **AIDS-defining cancers**

Between the pre- and late-cART periods, the 5-year survival significantly increased from 14% to 83% after visceral KS, from 36% to 92% after non-visceral KS and from 15% to 65% after NHL. In multivariable analyses, the 5-year HRs of death adjusted for age and sex improved significantly between the pre- and early-cART periods. The same improvement was observed

after adjustment for all the other potential confounders with a HR=2.34 for visceral KS, a HR=3.19 for non-visceral KS and a HR=1.38 for NHL in the pre-cART period compared to the early-cART period. The 5-year HRs of death adjusted for age and sex significantly improved during the cART period. After adjustment for all confounders, the 5-year adjusted HR of death remained significantly improved for non-visceral KS ( $P_{\text{trend}}=0.0312$ ) and NHL ( $P_{\text{trend}} < 0.0001$ ), and was no longer significantly improved for visceral KS, with a reduction by 2-fold in patients diagnosed with those cancers in the late-cART period compared to patients diagnosed with same cancers in the early-cART period. In the analyses restricted to the cART era and adjusted for viral load, the adjusted 5-year HRs of death remained significantly improved for both non-visceral KS ( $P_{\text{trend}}=0.0269$ ) and NHL ( $P_{\text{trend}} < 0.0001$ ).

### **Non-AIDS defining cancers**

Between the pre- and late-cART periods, the 5-year survival significantly increased from 48% to 87% after HL and from 17% to 19% after liver cancer. For lung and anal cancers, the difference in 5-year survival distributions was not statistically significant between calendar periods, with an overall 5-year survival of 16% after lung cancer and 65% after anal cancer during the whole study period.

In multivariable analyses, the 5-year HR of death after HL diagnosis didn't change significantly between the pre-cART and early-cART periods, but indicate an improvement during the cART period ( $P_{\text{trend}} = 0.0023$ ) with a HR=0.33 for cases diagnosed in the late-cART period compared to the early-cART period. For lung cancer, there was no improvement in the adjusted 5-year HR of death across calendar periods. The 5-year HR of death after liver cancer diagnosis didn't change significantly between the pre-cART and early-cART periods, but improved during the cART period ( $P_{\text{trend}} = 0.0198$ ) with a HR=0.52 for cases diagnosed in the late-cART period compared to the early-cART period. For anal cancer, a significant improvement of the 5-year HR of death was observed between the pre- and early-cART periods, with no significant change during the cART period. For the four cancers, results were similar both in the models with adjustment for age and sex and the fully adjusted models. In the analyses restricted to the cART period with adjustment for the viral load at cancer diagnosis, the adjusted 5 year HRs of death remained

significantly improved ( $P_{\text{trend}}=0.0071$ ) for HL, and was no longer significantly improved for liver cancer.

### **Comparison with the general population**

Table 3 shows 5-year survival in HIV-infected and the general population for NHL, Lung, HL, liver and anal cancers diagnosed in 2001-2004. The age and sex standardized survival after a hematological malignancy in the general population was higher than survival among HIV-infected individuals for both NHL and HL. For solid tumors, 5-year survivals in HIV-infected individuals were close to age and sex standardized survival in the general population.

## DISCUSSION

This study showed an improved survival after KS diagnosis, whether visceral or non-visceral, with the advent of cART. Survival continued to improve after non-visceral KS over the cART period until 2009, while survival after visceral KS was mainly owing to the increase in the proportion of patients with restored CD4 cell count. Survival improved with the advent of cART after NHL diagnosis, with further improvement during the cART period. For HL, while there was no improvement in survival with the advent of cART, survival improved over the cART period. For solid tumors, there was an improvement in survival only after anal cancer diagnosis between the pre- and early-cART periods. During cART period, the survival improved very modestly only after liver cancer and was stable after lung and anal cancers. For hematological malignancy cases diagnosed in 2001-2004, survival in HIV-infected individuals was less favorable than in the general population, while survival among HIV-infected individuals was similar to that in the general population for solid tumors diagnosed in 2001-2004.

The major strengths of this study were the long study period of nearly 20 years including 15 years of use of cART, the inclusion of a large number of cancer cases allowing studying survival after each cancer separately, the inclusion of all HIV-infected individuals and not only patients with AIDS, and the availability of many covariates that influence the prognosis of HIV-infected individuals. The relationship between the evolution of survival after cancer diagnosis and the evolution of cancer stage at diagnosis over time could not be evaluated because these data were not available. In the absence of organized mass screening program in France for the studied cancers, earlier diagnosis in the recent periods than in the pre-cART period is unlikely to influence our results.

The improvement in survival after KS diagnosis is consistent with other studies that reported comparison of survival after KS between the pre- and post-cART periods (7–9). Interestingly, survival improved after both visceral and non-visceral KS. During the cART period, the

improvement in survival after visceral KS diagnosis was explained by higher proportion of HIV-infected individuals with restored CD4 cell count over time.

As observed in other studies, survival after NHL diagnosis improved between the pre- and early-cART periods (9–15), and continued to improve during the cART period until 2009. For HL, survival was stable between the pre- and post-cART periods, but improved during the cART period. The stability of survival with the advent of cART found here was in contrast with the improvement showed in a study from a single institution center in France, likely because this is a center that is specialized in the treatment of lymphomas in HIV-infected individuals and that uses the same cancer treatment protocols as for non HIV-infected individuals for a long time (16). Two prior studies showed no change in survival in the cART period after NHL and HL (24,25) probably due to insufficient statistical power or to studying HL and NHL combined together. Improved survival following a hematological malignancy found here was not explained by the evolution of the characteristics of HIV-infected individuals over time but by a calendar period effect, likely related to the increased tolerance to chemotherapy and increased adherence to cancer treatment protocols in HIV-infected individuals. Despite the clear trend of improved survival following a hematological malignancy, a marked difference was observed between the HIV-infected and general population for cases diagnosed in 2001-2004, confirming the results of previous studies (15,19,24). Although the improvement in survival could be related to better access to cancer treatment over time, there is still a higher likelihood of sub-optimal management of cancer in HIV-infected individuals in the recent periods (26), related to the fact that people infected with HIV do not receive the same number of cycles or the same doses of chemotherapy than those not infected with HIV.

The survival trends after solid tumors diagnosis were different depending on cancer type. For lung cancer, our analysis based on a large number of cases (n=460) showed a stability in survival over a long period (1992-2009), with an overall survival of 15%. This result was similar to that observed by others during years 1980-2000 (15). Stability of survival after lung cancer diagnosis could be explained by the lack of significant improvement in the management of this cancer over



the study period. As in other studies (27,28), survival in HIV-infected patients was close to that in the general population for cases diagnosed in 2001-2004, reflecting a poor prognosis in both HIV-infected individuals and the general population (22).

The survival following liver cancer didn't change with the advent of cART but improved very modestly during the cART period. The improvement during the cART period was mainly explained by the increase in the proportion of patients with controlled viral load over time. To our knowledge, the evolution of survival over time after the diagnosis of liver cancer has never been assessed before. For cases diagnosed in 2001-2004, survival in HIV-infected individuals was close to that in the general population; this was in agreement with a previous study (29).

Our results on anal cancer survival confirmed those of a previous study that showed significant improvement between the pre- and early cART periods (15), as the 5-year HR of death in the current analysis was 3 fold higher in individuals diagnosed with anal cancer in 1992-1996 compared with those diagnosed with this cancer in 1997-2000. Another study showed no such change probably due to the small number of cases (n=26) (18). Nevertheless, we found a stability of the survival over the cART period, with a survival similar to that in the general population for cases diagnosed in 2001-2004 as previously shown (30).

In conclusion, we showed a marked increase in the survival among HIV-infected individuals after a diagnosis of KS mainly explained by the increasing proportion of patients with restored CD4 cell count over time for visceral KS. For other malignancies, the evolution of survival depended on cancer type. There was an improved survival after hematological malignancies (NHL and HL) diagnosis with a survival remaining poorer than that in the general population. Even if survival was different after hematological malignancies between the HIV-infected and general population for cases diagnosed in 2001-2004, there was a considerable improvement in the recent cART period suggesting that survival in HIV-infected individuals will probably

become closer to that in the general population over time. This highlights the need to optimize the treatment of hematological malignancies in HIV-infected individuals. For solid tumors, there was a modest improvement in survival after liver cancer diagnosis and stability after lung and anal cancer diagnosis over the cART period, with survival similar to that in the general population for cases diagnosed in 2001-2004, although prognosis remains poor after lung and liver cancer diagnosis.

**Acknowledgments.** We thank all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV (FHDH ANRS-CO4) and the French network of cancer registries (FRANCIM).

**Author contributions.** D. C. and S. G. designed the study. M. H. performed the statistical analyses. M. H., D. C., and S. G. interpreted the data and wrote the manuscript. All authors read and critically commented on the paper.

**Financial support.** M.H. is supported by a doctoral contract from Sorbonne Universités UPMC Paris Univ 06. The FHDH is supported by the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), INSERM, and the French Ministry of Health.

**Conflicts of interest.** All authors declare no conflict of interest, although several members of the group have, at some stage in the past, received funding from a variety of pharmaceutical companies for research, travel grants, speaking engagements or consultancy fees.

**Table 1.** HIV-infected individuals' characteristics at cancer diagnosis.

	Visceral Kaposi sarcoma (979)	Non-visceral Kaposi sarcoma (2760)	Non-Hodgkin lymphoma (2339)	Hodgkin lymphoma (461)	Lung (446)	Liver (312)	Anal (257)
<b>Year of diagnosis</b>							
1992-1996	638 (65)	1742 (63)	1088 (47)	92 (20)	36 (8)	20 (6)	8 (3)
1997-2000	176 (18)	374 (14)	516 (22)	111 (24)	107 (24)	39 (13)	54 (21)
2001-2004	90 (9)	329 (12)	359 (15)	95 (21)	131 (29)	82 (26)	83 (32)
2005-2009	75 (8)	315 (11)	376 (16)	163 (35)	172 (39)	171 (55)	112 (44)
<b>Sex</b>							
Men	926 (95)	2614 (95)	1955 (84)	398 (86)	382 (86)	265 (85)	234 (91)
Women	53 (5)	146 (5)	384 (16)	63 (14)	64 (14)	47 (15)	23 (9)
<b>HIV transmission group and origin</b>							
Men who have sex with men	718 (73)	2114 (77)	1130 (48)	221 (48)	138 (31)	72 (23)	169 (66)
Injection drug users	45 (5)	116 (4)	439 (19)	96 (21)	118 (26)	162 (52)	29 (11)
Others sub-Saharan	49 (5)	113 (4)	95 (4)	15 (3)	18 (4)	18 (6)	5 (2)
Others non-sub-Saharan	167 (17)	418 (15)	675 (29)	129 (28)	172 (39)	60 (19)	54 (21)
<b>Age (years)</b>	37 (33-44)	38 (33-45)	39 (33-46)	40 (34-46)	48 (42-56)	47 (42-53)	45 (39-50)
<b>Prior AIDS</b>							
<b>Yes</b>	846 (86)	1115 (40)	1157 (49)	150 (33)	150 (34)	113 (36)	133 (52)
<b>Time since diagnosis of HIV infection (years)</b>	4.7 (2.1-7.7)	5.5 (2.4-8.3)	6.8 (3.5-10.1)	8.1 (4.2-13.0)	9.8 (4.8-14.8)	14.2 (9.6-18.5)	13.2 (8.8-16.6)
<b>Time since diagnosis of HIV infection &lt; 6 months</b>	106 (11)	262 (9)	153 (7)	21 (5)	21 (5)	9 (3)	4 (2)
<b>Hepatitis C co-infection</b>							
Positive hepatitis C antibody and/or RNA	77 (8)	221 (8)	415 (18)	99 (21)	121 (27)	201 (64)	38 (15)
Negative	428 (44)	1485 (54)	1093 (47)	285 (62)	240 (54)	74 (24)	162 (63)
Unknown	474 (48)	1054 (38)	831 (35)	77 (17)	85 (19)	37 (12)	57 (22)
<b>Hepatitis B co-infection</b>							
Positive hepatitis B antigen	78 (8)	205 (8)	203 (9)	43 (9)	47 (10)	75 (24)	36 (14)
Negative	454 (46)	1527 (55)	1260 (54)	306 (67)	289 (65)	170 (55)	164 (64)
Unknown	447 (46)	1028 (37)	876 (37)	112 (24)	110 (25)	67 (21)	57 (22)
<b>Nadir CD4 count (cells per mm<sup>3</sup>)</b>	15 (5-75)	60 (15-208)	58 (10-170)	141 (43-254)	142 (47-259)	113 (40-202)	87 (18-173)
<b>Treatment at cancer diagnosis</b>							
Naive or Previous ARV with no current ARV	127 (13)	468 (17)	323 (14)	62 (13)	50 (11)	22 (7)	10 (4)
ARV, not cART	528 (54)	1449 (53)	1008 (43)	86 (19)	63 (14)	42 (13)	23 (9)
cART < 6months	165 (17)	365 (13)	256 (11)	51 (11)	31 (7)	14 (5)	14 (5)
cART ≥ 6months	159 (16)	478 (17)	752 (32)	262 (57)	302 (68)	234 (75)	210 (82)
<b>CD4 count at cancer diagnosis (cells per mm<sup>3</sup>)</b>	24 (6-104)	65 (16-228)	83 (16-230)	200 (97-384)	301 (161-472)	252 (131-412)	290 (170-493)
<b>HIV RNA at cancer diagnosis (Copies/mL)</b>	4250 (500-164243)	11100 (500-180000)	5800 (500-130000)	500 (500-9400)	500 (500-2370)	500 (500-1672)	500 (500-7100)

Data are presented as counts (proportions) and medians (interquartile range).

**Table 2.** Five-year Kaplan-Meier survivals (95% CI) and death Hazard Ratios (95% CI) after cancer diagnosis, detailed by cancer type

Cancer	Diagnosis period	Cases	Deaths before 5 years	Survival % (95% CI)	Death Hazard Ratio adjusted for age and sex (95% CI)	Death Hazard Ratio adjusted for all covariates* (95% CI)	Hazard Trend**
Visceral Kaposi sarcoma N=979	1992-1996	638	524	14.1 (11.4-17.1)	3.07 (2.42-3.90)	2.34 (1.82-3.01)	p<0.0001
	1997-2000	176	85	51.7 (43.8-59.1)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	90	30	64.9 (53.6-74.1)	0.68 (0.45-1.03)	0.88 (0.58-1.35)	
	2005-2009	75	12	82.6 (71.3-89.7)	0.32 (0.17-0.59)	0.42 (0.23-0.77)	
Non-visceral Kaposi sarcoma N=2760	1992-1996	1742	1022	35.8 (33.5-38.2)	4.91 (3.83-6.29)	3.19 (2.47-4.10)	p<0.0001
	1997-2000	374	67	81.0 (76.5-84.8)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	329	50	83.5 (78.8-87.3)	0.85 (0.59-1.23)	0.90 (0.63-1.31)	
	2005-2009	315	22	91.9 (87.7-94.6)	0.40 (0.25-0.65)	0.46 (0.29-0.75)	
Non-Hodgkin lymphoma N=2339	1992-1996	1088	885	14.8 (12.6-17.1)	2.04 (1.78-2.32)	1.38 (1.20-1.59)	p<0.0001
	1997-2000	516	301	37.8 (33.4-42.2)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	359	171	48.7 (43.2-54.0)	0.76 (0.63-0.91)	0.83 (0.69-1.00)	
	2005-2009	376	115	65.1 (59.3-70.2)	0.44 (0.36-0.55)	0.52 (0.42-0.65)	
Hodgkin lymphoma N=461	1992-1996	92	44	47.9% (36.9-58.1)	1.62 (1.04-2.53)	1.39 (0.88-2.18)	p<0.0001
	1997-2000	111	38	63.3% (53.1-71.8)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	95	24	72.4% (61.5-80.7)	0.67 (0.40-1.12)	0.73 (0.43-1.25)	
	2005-2009	163	17	87.2% (79.9-91.9)	0.29 (0.16-0.53)	0.33 (0.18-0.61)	
Lung N=446	1992-1996	36	28	13.2% (4.2-27.5)	1.10 (0.71-1.69)	1.08 (0.69-1.68)	p = 0.3621
	1997-2000	107	85	9.9% (4.6-17.7)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	131	94	16.7% (10.1-24.7)	0.95 (0.71-1.28)	0.92 (0.67-1.25)	
	2005-2009	172	114	16.4% (9.2-25.5)	0.78 (0.59-1.05)	0.78 (0.57-1.07)	
Liver N=312	1992-1996	20	15	16.9% (4.2-36.9)	0.79 (0.43-1.46)	0.82 (0.43-1.57)	p = 0.0206
	1997-2000	39	33	3.5% (0.3-15.2)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	82	58	14.6% (6.5-25.9)	0.70 (0.46-1.08)	0.69 (0.44-1.08)	
	2005-2009	171	110	19.2% (11.5-28.5)	0.52 (0.35-0.77)	0.52 (0.34-0.80)	
Anal N=257	1992-1996	8	4	46.9% (12.0-76.3)	2.17 (0.72-6.54)	3.22 (1.02-10.09)	p = 0.2358
	1997-2000	54	15	71.3% (56.9-81.6)	1(ref)	1(ref)	
	2001-2004	83	25	66.7% (54.7-76.2)	1.04 (0.55-2.00)	1.13 (0.59-2.18)	
	2005-2009	112	25	62.9% (47.6-74.9)	1.26 (0.63-2.50)	1.28 (0.63-2.60)	

\*Models are adjusted for sex, age, origin and HIV transmission group, HBV and HCV co-infection, AIDS status and CD4 count at cancer diagnosis.

\*\*P<sub>trend</sub> for the fully adjusted models.

**Table 3.** Five-year survival (95% CI) after cancer diagnosis in the general population and in HIV-infected individuals after cancer diagnosis in 2001-2004, in France

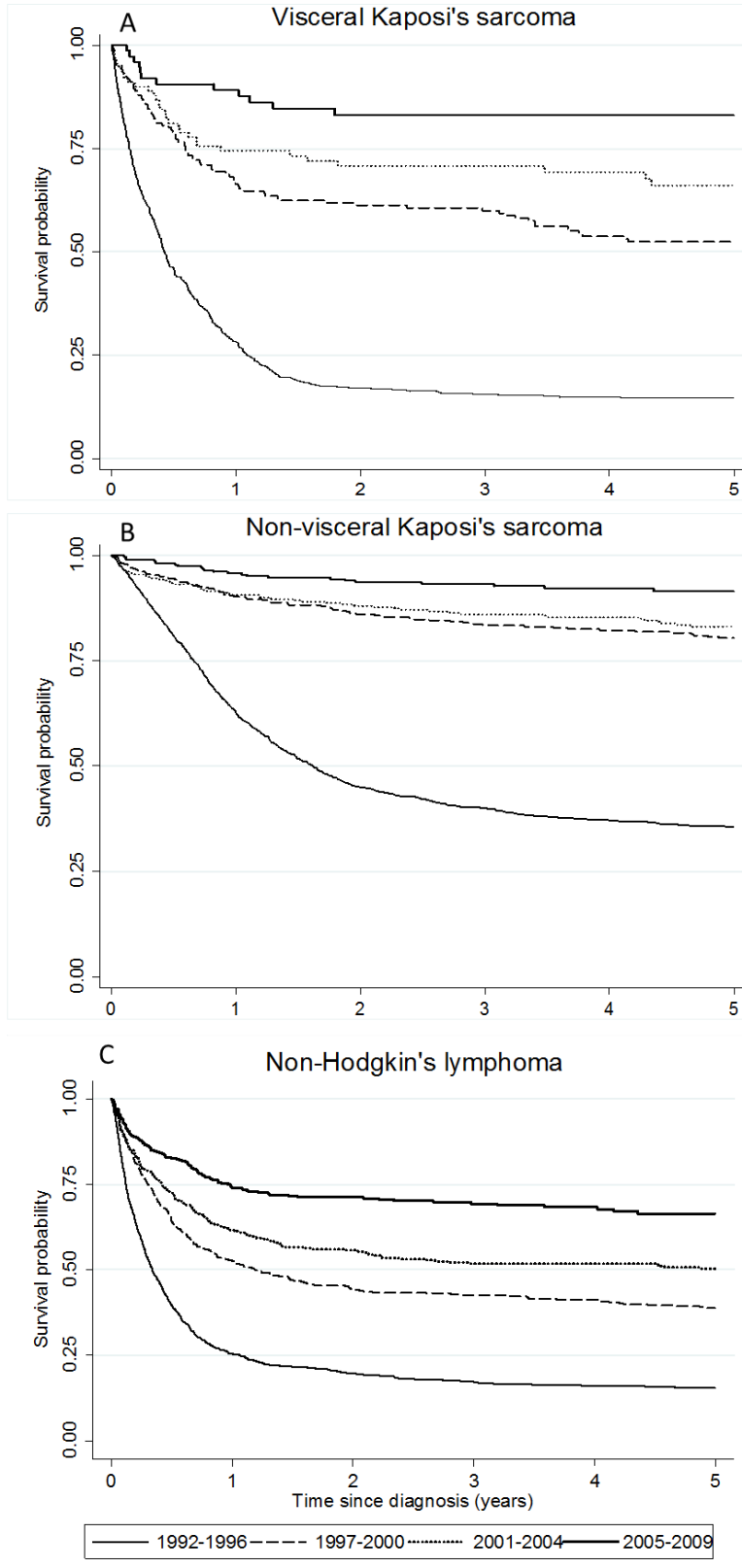
	5 year Kaplan Meier survival % (95% CI)			
	General population		HIV-infected population	P value**
	Overall survival	Age and sex standardized survival*		
<b>Non-Hodgkin lymphoma</b>	53 (52-54)	74 (72-76)	49 (43-54)	<10 <sup>-4</sup>
<b>Hodgkin lymphoma</b>	79 (75-83)	83 (79-87)	72 (62-81)	0.04
<b>Lung</b>	13 (13-14)	17 (15-18)	17 (10-25)	1.00
<b>Liver</b>	10 (9-12)	19 (15-24)	15 (7-26)	0.47
<b>Anal</b>	56 (52-61)	64 (53-76)	67 (55-76)	0.71

\*Standardization was based on age and sex structure of the HIV-infected patients diagnosed with the studied cancer

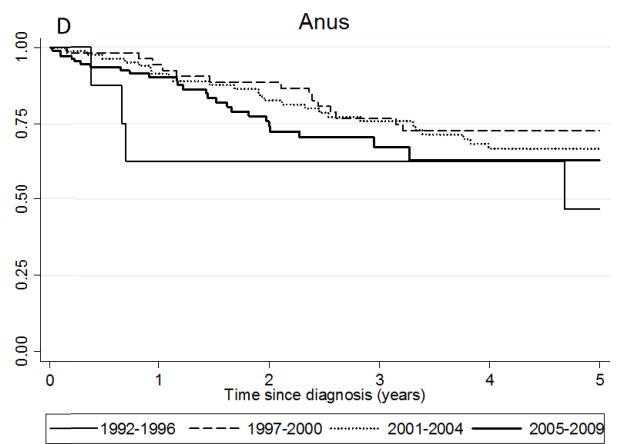
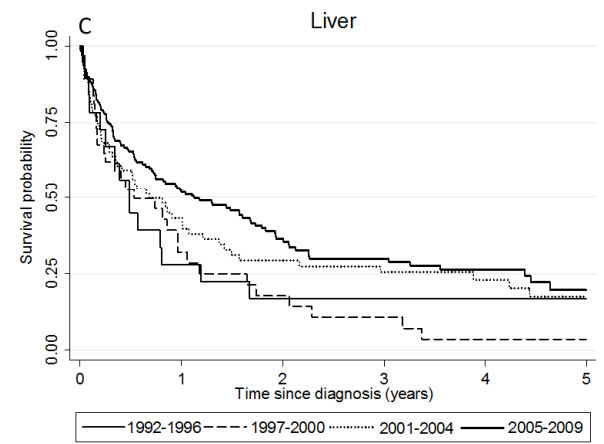
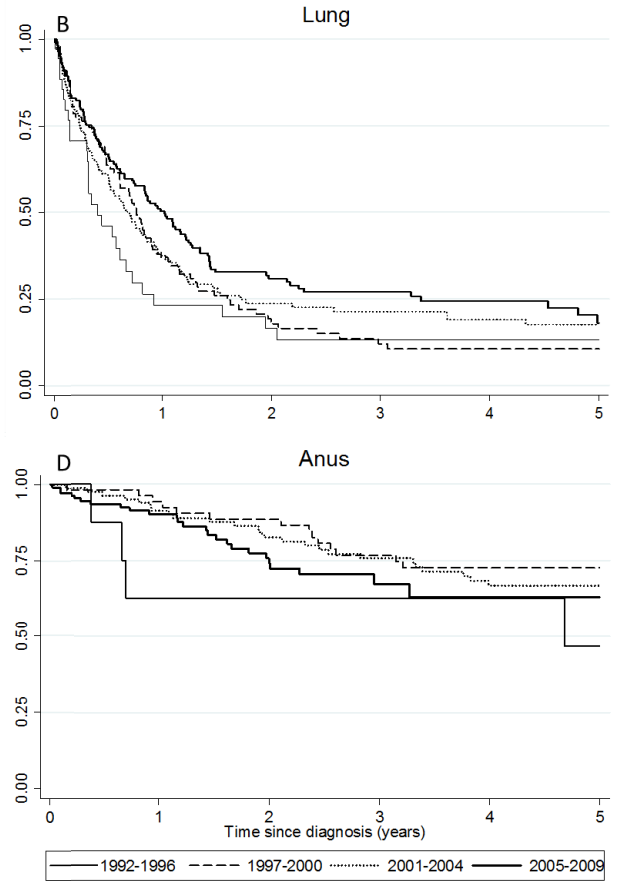
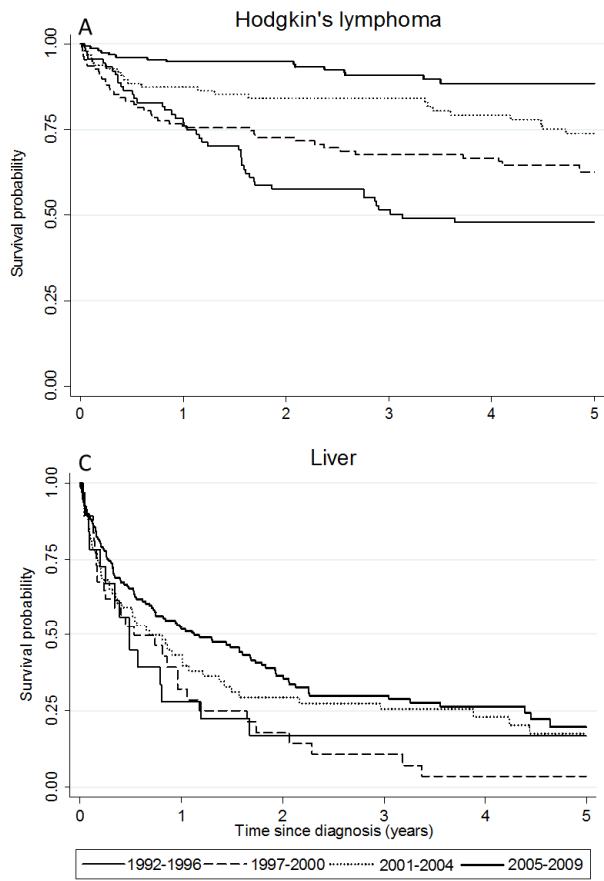
\*\*The 5-year survivals in HIV-infected individuals were compared to the corresponding age and sex standardized survivals in the general population in France using t-tests.

**Figure 1.** Kaplan-Meier survival curves following diagnosis of Kaposi sarcoma and Non-Hodgkin lymphoma stratified by calendar period of cancer diagnosis

**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves following diagnosis of the four studied non AIDS-defining cancers (Hodgkin lymphoma, lung, liver, anal) stratified by calendar period of cancer diagnosis







**Supplementary table 1:** Codes of cancers in FHDH according to ICD-9 and ICD-10

	<b>FHDH</b>	
	<b>ICD-9 ≤ 1996</b>	<b>ICD-10 &gt;1997</b>
<b>Kaposi sarcoma</b>	176.x	C46.x
<b>Non-Hodgkin lymphoma (NHL)</b>	200.x	C83.3, C83.4, C83.7, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9
<b>Lung</b>	162.x	C33.x, C44.x
<b>Hodgkin lymphoma</b>	201.x	C81.x
<b>Liver</b>	155.x	C22.x
<b>Anal</b>	Validated cases between 1992 and 2008 and C21.x in 2009	

**Supplementary table 2:** Five-year Kaplan Meier survivals (95% CI) and death Hazard Ratios (95% CI) after cancer diagnosis in analysis restricted to the combination antiretroviral therapy period (1997-2009), detailed by cancer type

Cancer	Diagnosis period	Cases	Deaths	Survival % (95% CI)	Death Hazard Ratio adjusted for age and sex (95% CI)	Death Hazard Ratio adjusted for all covariates except viral load* (95% CI)	Hazard Trend*	Death Hazard Ratio adjusted for all covariates including viral load** (95% CI)	Hazard Trend**
Visceral Kaposi sarcoma	1997-2000	176	85	51.7 (43.8-59.1)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	90	30	64.9 (53.6-74.1)	0.68 (0.45-1.05)	1.03 (0.66-1.59)		1.00 (0.64-1.56)	
	2005-2009	75	12	82.6 (71.3-89.7)	0.33 (0.18-0.60)	0.56 (0.30-1.04)	P = 0.1618	0.62 (0.33-1.18)	P = 0.3233
Non-visceral Kaposi sarcoma	1997-2000	374	67	81.0 (76.5-84.8)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	329	50	83.5 (78.8-87.3)	0.84 (0.58-1.22)	0.95 (0.65-1.38)		0.95 (0.65-1.40)	
	2005-2009	315	22	91.9 (87.7-94.6)	0.41 (0.25-0.66)	0.52 (0.32-0.86)	P = 0.0312	0.50 (0.30-0.84)	P = 0.0269
Non-Hodgkin lymphoma	1997-2000	516	301	37.8 (33.4-42.2)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	359	171	48.7 (43.2-54.0)	0.75 (0.62-0.91)	0.83 (0.68-1.00)		0.85 (0.70-1.04)	
	2005-2009	376	115	65.1 (59.3-70.2)	0.44 (0.36-0.55)	0.54 (0.43-0.67)	P <0.0001	0.58 (0.46-0.73)	p<0.0001
Hodgkin lymphoma	1997-2000	111	38	63.3% (53.1-71.8)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	95	24	72.4% (61.5-80.7)	0.70 (0.42-1.17)	0.73 (0.42-1.26)		0.79 (0.45-1.39)	
	2005-2009	163	17	87.2% (79.9-91.9)	0.32 (0.18-0.58)	0.33 (0.18-0.62)	P = 0.0023	0.36 (0.19-0.69)	P = 0.0071
Lung	1997-2000	107	85	9.9% (4.6-17.7)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	131	94	16.7% (10.1-24.7)	0.94 (0.70-1.26)	0.88 (0.65-1.20)		0.88 (0.64-1.20)	
	2005-2009	172	114	16.4% (9.2-25.5)	0.77 (0.58-1.04)	0.75 (0.55-1.02)	p = 0.1739	0.72 (0.51-1.00)	p = 0.1330
Liver	1997-2000	39	33	3.5% (0.3-15.2)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	82	58	14.6% (6.5-25.9)	0.70 (0.45-1.08)	0.71 (0.45-1.12)		0.72 (0.46-1.14)	
	2005-2009	171	110	19.2% (11.5-28.5)	0.51 (0.34-0.76)	0.55 (0.35-0.85)	p = 0.0198	0.67 (0.42-1.06)	P = 0.2237
Anal	1997-2000	54	15	71.3% (56.9-81.6)	1(ref)	1(ref)		1(ref)	
	2001-2004	83	25	66.7% (54.7-76.2)	1.03 (0.54-1.96)	1.09 (0.57-2.11)		1.13 (0.58-2.20)	
	2005-2009	112	25	62.9% (47.6-74.9)	1.23 (0.623-2.44)	1.23 (0.60-2.49)	p = 0.8472	1.35 (0.64-2.84)	p = 0.7239

\*Models are adjusted for sex, age, origin and HIV transmission group, HBV and HCV co-infection, AIDS status and CD4 count at cancer diagnosis and the  $P_{trend}$  for the corresponding models.

\*\* Models are adjusted for sex, age, origin and HIV transmission group, HBV and HCV co-infection, AIDS status, CD4 count and viral load at cancer diagnosis and the  $P_{trend}$  for the corresponding models.

## References

1. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger J-L, Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, 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. *Clin Infect Dis* 2013;**57**:1638–47.
2. 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**:881–90.
3. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A Meta-Analysis of the Incidence of Non-AIDS Cancers in HIV-Infected Individuals: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;**52**:611–22.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun J N, Phillips A N, Lundgren J D, for the EuroSIDA Study Group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *The Lancet* 1998;**352**:1725–30.
5. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:853–60.
6. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, Calmy A, Bernasconi E, Schmid P, Flepp M, Kowalska J, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;**14**:195–207.
7. Grabar S, Lanoy E, Allavena C, Mary-Krause M, Bentata M, Fischer P, Mahamat A, Rabaud C, Costagliola D, on behalf of the Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med* 2008;**9**:246–56.
8. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K, the CASCADE Collaboration. Kaposi Sarcoma Incidence and Survival Among HIV-Infected Homosexual Men After HIV Seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**:784–92.
9. Pipkin S, Scheer S, Okeigwe I, Schwarcz S, Harris DH, Hessol NA. The effect of HAART and calendar period on Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: results of a match between an AIDS and cancer registry. *AIDS* 2011;**25**:463–71.
10. Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, Helm EB, Hoelzer D, Brodt HR. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 2001;**41**:105–16.

11. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM; National HIV Surveillance Committee. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;**29**:388–95.
12. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 2006;**106**:128–35.
13. Robotin MC, Law MG, Milliken S, Goldstein D, Garsia RJ, Dolan GM, Kaldor JM and Grulich AE. Clinical features and predictors of survival of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in a population-based case series in Sydney, Australia. *HIV Med* 2004;**5**:377–84.
14. Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, Di Gennaro G, Nasti G, Tavio M, Bernardi D, Simonelli C, Tirelli U. Improvement of Systemic Human Immunodeficiency Virus—Related Non-Hodgkin Lymphoma Outcome in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:1556–64.
15. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, Kahn A, Schymura MJ, Sackoff J, Virgo P, Pfeiffer RM. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;**39**:293–99.
16. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette M-G, Mortier E, Meignin V, Oksenhendler E. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;**17**:81–87.
17. Hessel NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Non-AIDS-Defining Cancers among Adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007;**165**:1143–53.
18. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;**37**:1563–65.
19. Maso LD, Suligoï B, Franceschi S, Braga C, Buzzoni C, Polesel J, Zucchetto A, Piselli P, Falcini F, Caldarella A, Zanetti R, Vercelli M, et al. Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986-2005: a population-based estimation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;**66**:428–35.
20. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, Boyer L, Cabié A, Cotte L, De Truchis P, Duval X, Duvivier C, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; in press.
21. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007*. Institut de veille sanitaire; 2013.

22. Jooste V, Grosclaude P, Remontet L, Launoy G, Baldi I, Molinié F, Arveux P, Bossard N, Bouvier A-M, Colonna M and the French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer* 2013;**132**:2370-77.
23. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, Lapôtre-Ledoux B, Iwaz J, Tretarre B, Maynadié M, and the French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer* 2013;**132**:2378-87.
24. Chao C, Xu L, Abrams D, Leyden W, Horberg M, Towner W, Klein D, Tang B, Silverberg M. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;**24**:1765-70.
25. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, Mayer KH, Moore RD, et al. Temporal Trends in Presentation and Survival for HIV-Associated Lymphoma in the Antiretroviral Therapy Era. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013;**105**:1221-29.
26. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, Copeland GE, Gonsalves L, Hakenewerth AM, Macomber KE, Melville SK, Engels EA. Cancer Treatment Disparities in HIV-Infected Individuals in the United States. *J Clin Oncol* 2014;**32**:2344-50.
27. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;**27**:459-68.
28. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, Nelson M, Shah P, Cox S, Gazzard B, Bower M. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer* 2003;**89**:457-59.
29. Lim C, Goutte N, Gervais A, Vullierme M-P, Valla DC, Degos F, Farges O. Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;**61**:581-87.
30. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener M-O, Bonnet M, Allal AS, Ciernik F. HIV-Specific Differences in Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: A Multicentric Cohort Study of HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2550-57.

## ***Chapitre 5. Discussion générale***

Les cancers constituent une part importante de la morbidité et la mortalité chez les personnes infectées par le VIH avec une forte prévalence des facteurs de risque traditionnels de cancer dans cette population et un rôle essentiel des facteurs liés à l'infection par le VIH. L'étude ONCOVIH a recensé les nouveaux diagnostics de cancers en 2006 en France chez les personnes infectés par le VIH (Lanoy et al. 2011). Dans cette étude, l'incidence globale était de 14 pour 1 000 PA, dont 61% de cancers non classant SIDA. Mon travail de thèse a eu pour objectif d'étudier l'évolution au cours du temps de l'incidence et du risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale, d'étudier le risque de cancer dans un groupe de patients sous traitement avec une immunité restaurée, de comparer l'âge au diagnostic de cancer entre les deux populations infectée par le VIH et générale, et d'étudier l'évolution temporelle de la survie après un diagnostic de cancer. Cette thèse a porté sur les trois cancers classant SIDA (SK, LNH et cancer du col de l'utérus) et sur les quatre cancers non classant SIDA les plus fréquents (poumon, maladie de Hodgkin, foie et canal anal).

Dans ce chapitre de discussion générale, des points méthodologiques en lien avec mes travaux sont discutés dans une première partie. Ensuite, les résultats sont discutés dans une deuxième partie, avec une comparaison avec des travaux de la bibliographie récente, avant de clôturer avec les enjeux futurs de la recherche sur VIH et cancer.

### ***5.1. Discussion méthodologique***

#### **Standardisation et population de référence**

La méthode de standardisation indirecte permet de comparer les taux de morbidité dans une population exposée à un facteur de risque potentiel à ceux d'une population de référence et le ratio d'incidence standardisé (SIR) permet d'approximer le risque relatif (RR) de la morbidité chez les exposés versus chez les non exposés (Bouyer et al. 2009). La méthode de

standardisation indirecte a été souvent utilisée dans les études pour évaluer l'effet de l'exposition VIH ou du SIDA sur le risque de cancer. Comme pour toute méthode de standardisation, le choix de la population de référence est délicat et influe les résultats obtenus. Dans beaucoup d'études, la population de référence n'est pas une population non-infectée par le VIH clairement identifiée par une sérologie VIH négative, mais la « population générale » qui comprend un mélange à la fois de personnes non-infectées et de personnes infectées par le VIH. Dans la plupart des cas, le SIR fournit une bonne approximation du RR. Mais, lorsque la prévalence du VIH dans la population générale est élevée et/ou l'incidence du cancer chez les personnes infectées par le VIH par rapport aux personnes non-infectées est élevée, le SIR tend à sous-estimer le RR (Jones et Swerdlow 1998; Chaturvedi et al. 2008). Dans notre travail, les données d'incidence disponibles pour les analyses en population générale étaient issues des registres régionaux du réseau FRANCIM. Les estimations des SIRs que nous avons réalisées ont pu être biaisées, sous-estimant les RR notamment pour le sarcome de Kaposi et le cancer du canal anal en raison des forts sur-risques observés chez les patients VIH+ et les HSH pour ces 2 pathologies en comparaison à la population générale. Deux méthodes ont été utilisées par Chaturvedi et al. (Chaturvedi et al. 2008) pour évaluer cette sous-estimation. La première consistait à estimer les SIR en utilisant comme référence la population générale avant l'apparition de l'épidémie du SIDA, c.-à-d. entre 1973 et 1979. La deuxième méthode consistait à exclure les cas de cancers survenant chez des patients au stade SIDA des cas de cancers de la population générale. Dans notre travail, l'évaluation de la sous-estimation du sur-risque par ces deux méthodes n'était pas possible car les données d'incidence en population générale ne sont pas disponibles pour la période pré-SIDA et car l'information sur l'infection par le VIH n'est pas renseignée dans FRANCIM. A contrario, puisque le réseau FRANCIM ne couvre pas les régions françaises qui ont une forte prévalence d'infection à VIH comme les régions parisienne et Provence-Alpes-Côte d'Azur, la part des données de patients infectés par le VIH dans l'estimation de l'incidence de la population générale est vraisemblablement faible minimisant la sous-estimation du RR par le SIR pour ces deux cancers.

Pour les cancers du poumon, du foie et la maladie de Hodgkin, j'ai réestimé les SIRs en utilisant les données d'incidence nationale publiées par le réseau FRANCIM en 2013, qui sont obtenues



en corrigeant les données des registres pour le rapport incidence/mortalité pour les cancers du poumon et du foie (Binder-Foucard et al. 2013) et en modélisant l'incidence de la zone registre pour la maladie de Hodgkin (Monnereau et al. 2013). Pour ces trois cancers, nos estimations faites à partir des données d'incidence nationale et non plus avec les seules données des registres ont montré une légère modification des SIRs (Tableau 17) qui ne remet pas en cause mes résultats principaux suggérant que le biais est plus que modeste pour ces cancers.

D'autre part, le choix de la population de référence a un impact sur la possibilité d'ajuster sur les facteurs de confusion en fonction de la disponibilité ou non des données individuelles de la population de référence et des indicateurs disponibles. Lorsque la population générale est utilisée comme population de référence, les RR sont le plus souvent uniquement ajustés sur l'âge, le sexe et parfois la race car ce sont des données dont on connaît la distribution dans la population de référence. Cependant l'utilisation d'une population de référence qui correspondrait à une cohorte de personnes non infectées par le VIH ou à une cohorte en population générale permettrait d'ajuster sur d'autres facteurs de risque de cancer en fonction de leur disponibilité et d'évaluer l'effet propre de l'infection par le VIH sur le risque de cancer. En France, la cohorte Constances ([www.constances.fr](http://www.constances.fr)) est une cohorte en population générale qui pourra être utilisée comme population de référence. Cette cohorte est constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, consultants des Centres d'examens de santé de la Sécurité sociale.

### **Sous-notification**

Au cours de ce travail de thèse, je me suis intéressée au problème de la sous-notification des cancers. Grâce à l'étude ONCOVIH réalisée en 2006 (Lanoy et al. 2011), nous avons mis en évidence que les taux de notification des cancers non classant SIDA dans la FHDH, étaient plus faibles que ceux des cancers classant SIDA. Nous avons donc corrigé le nombre de cas des cancers non classant SIDA en fonction de la sous-notification estimée dans la FHDH pour chaque cancer. A ma connaissance, c'est la première fois que cette approche est utilisée.

Cependant, le fait d'utiliser des taux de notification estimés en 2006 peut être une limite de l'étude. En effet, la notification des cas de cancers dans la FHDH pourrait avoir changé au cours du temps pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les campagnes de sensibilisation et les travaux de recherche sur cancer et infection à VIH peuvent avoir attiré l'attention des professionnels de santé sur ces pathologies, et conduire à l'augmentation de sa déclaration dans la FHDH (biais de notification). Un changement dans le système de soin au cours du temps qui modifie la prise en charge des patients peut avoir un impact sur l'évolution temporelle du diagnostic et de la déclaration des pathologies. Pour la maladie de Hodgkin et les cancers du poumon et du foie, il n'y pas eu d'évolution notable de la sensibilisation ou des pratiques de diagnostic au cours de la période des cART qui aurait pu modifier la notification de ces trois cancers. En revanche, pour le cancer du canal anal, on peut penser que l'amélioration du suivi médical et la sensibilisation au dépistage des populations à risque comme les HSH a pu induire une augmentation de la notification au cours du temps.

Certaines études prennent en compte le biais de notification en croisant les données de cohortes d'individus infectés par le VIH ou des registres du VIH avec les données des registres de cancer. Le croisement se réalise en utilisant un algorithme utilisant des données individuelles telles que le nom, le numéro de sécurité sociale, le sexe, la date de naissance, la date de décès, etc. Cette méthode permet d'identifier la totalité des cas de cancers survenant chez les personnes infectées par le VIH et d'assurer une notification complète des cas. Une telle approche n'était pas possible en France car les régions les plus atteintes par l'affection à VIH (Ile de France et PACA) ne disposent pas de registres de cancers.

### **Importance de considérer les différents cancers séparément**

Mes différents travaux ont montré clairement que l'évolution temporelle des incidences comme de la survie ainsi que l'âge au diagnostic et le risque de cancer chez les personnes avec un taux de CD4 restauré sont très variés selon le type de cancer. Il convient donc de ne pas regrouper les cancers en une seule entité de « cancers classant » ou de « cancers non-classant », mais de les considérer séparément. Dans certaines études, les cancers sont étudiés regroupés pour cacher des

problèmes de puissance statistiques liés au faible nombre de cas. Mais cela peut biaiser les résultats et compliquer leur interprétation d'autant que la notification est différente selon le type de cancer (cf. ci-dessus). Une meilleure alternative à ce problème est de travailler par cancer dans le cadre de collaborations de cohorte.

## **5.2. Discussion des résultats**

### **5.2.1. Evolution temporelle de l'incidence et du sur-risque de cancer**

Comme Robbins et al. (Robbins et al. 2014), l'ont décrit, trois facteurs peuvent expliquer les tendances évolutives au cours du temps des taux d'incidence du cancer dans une sous-population de la population générale (par exemple la sous-population des personnes infectées par le VIH). Le premier facteur est l'évolution de la structure démographique de la sous-population infectée par le VIH. Le deuxième facteur est le changement d'incidence dans la population générale sous-jacente. Troisièmement, un changement du RR de cancer pour cette sous-population par rapport à la population générale modulé principalement par un changement des facteurs de risque de cancer dans la sous-population infectée par le VIH par rapport à la population générale.

#### **Cancers classant SIDA**

Les résultats de l'évolution temporelle de l'incidence et du sur-risque des cancers classant SIDA entre 1992-2009 sont résumés dans le tableau 20. Chez les personnes infectées par le VIH suivies au sein de la FHDH, j'ai montré que l'incidence de SK et de LNH a continué à baisser au cours de la période des cART, comme dans une étude récente publiée aux Etats Unis depuis la nôtre (Robbins et al. 2014), avec un risque, sur la période 2005-2009, 300 fois plus élevé pour le SK et 9 fois plus élevé pour le LNH que le risque en population générale. La baisse d'incidence du SK et des LNH au sein de la population infectée par le VIH était si nette et si importante qu'elle a entraîné une diminution du RR au cours du temps en comparaison à la population générale, indépendamment de tout autre facteur. Pour le cancer du col de l'utérus, j'ai montré une baisse

de l'incidence au cours du temps et notamment au cours de la période des cART, également observée dans l'étude de Robbins et al. (Robbins et al. 2014), avec un risque restant toutefois 5 fois plus élevé que celui chez les femmes en population générale sur la période la plus récente. Cette baisse de l'incidence des cancers classant SIDA, les trois étant liés à un agent infectieux, peut s'expliquer par une amélioration au cours du temps du contrôle du système immunitaire sur les virus responsables du développement de ces cancers suite à la mise à disposition des cART.

**Tableau 20** : L'évolution des taux d'incidence standardisés et des SIRs des cancers classant SIDA étudiés dans la population infectée par le VIH suivie dans la FHDH et dans la population générale en France entre **1992-2009** selon le sexe et le groupe de transmission

Type de cancer		Incidence Population VIH+	Incidence Population générale	SIR	
<b>Sarcome de Kaposi (SK)</b>	HSH	Baisse	Baisse	Baisse	Baisse globale
	Autres hommes	Baisse	Baisse	Baisse	
	Femmes	Baisse	Baisse	Baisse	
<b>Lymphome non Hodgkinien (LNH)</b>	Hommes	Baisse	Augmentation	Baisse	Baisse globale
	Femmes	Baisse	Augmentation	Baisse	
<b>Col de l'utérus</b>	Femmes	Baisse	Baisse	Baisse	Baisse globale

### **Cancers non classant SIDA**

Le tableau 21 résume nos résultats sur l'évolution des taux d'incidence standardisés chez les personnes infectées par le VIH et dans la population générale entre 1997 et 2009 ainsi que l'évolution des SIRs des cancers non classant SIDA étudiés selon le sexe et le groupe de transmission.

**Tableau 21** : L'évolution des taux d'incidence standardisés et des SIRs des cancers non classant SIDA étudiés dans la population infectée par le VIH suivie dans la FHDH et dans la population générale en France entre **1997-2009** selon le sexe et le groupe de transmission

Type de cancer		Incidence Population VIH+	Incidence Population générale	SIR	
<b>Poumon</b>	Hommes	Baisse	Baisse	Baisse	Baisse globale
	Femmes	Pas de changement	Augmentation légère	Pas de changement	
<b>Maladie de Hodgkin</b>	Hommes	Pas de changement	Augmentation légère	Pas de changement	Pas de changement global
	Femmes	Pas de changement	Augmentation légère	Pas de changement	
<b>Foie</b>	Hommes	Augmentation	Augmentation	Pas de changement	Pas de changement global
	Femmes	Augmentation	Augmentation légère	Augmentation	
<b>Canal anal</b>	HSH	Pas de changement	Pas de changement	Baisse	Baisse globale
	Autres hommes	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement	
	Femmes	Augmentation	Augmentation	Pas de changement	

L'évolution temporelle de l'incidence de cancer du poumon dans la population générale est différente selon le sexe. L'augmentation de l'incidence chez les femmes et sa baisse chez les hommes est principalement due à la modification des habitudes de consommation de tabac. En effet alors qu'il y eu une diminution du tabagisme chez les hommes, il y a une augmentation chez les femmes (Beck et al. 2011). Cette modification de consommation de tabac a également pu se produire chez les hommes infectés par le VIH. En revanche, l'incidence chez les femmes infectées par le VIH est restée stable au cours du temps. Dans l'ensemble, la baisse du SIR observée au cours de la période des cART est en accord avec une étude aux Etats Unis incluant 4 140 cas et une période de suivi entre 1997 et 2010 (Robbins et al. 2014). La baisse du SIR peut s'expliquer par une diminution plus rapide de la prévalence de tabagisme chez les hommes infectés par le VIH que chez les hommes dans la population générale. Cette baisse pourrait aussi refléter l'amélioration du contrôle immunitaire due à l'augmentation de l'utilisation des cART et la diminution de l'incidence des pneumonies récurrentes et de la tuberculose associées au risque de cancer du poumon (Shebl et al. 2010; Shiels et al. 2011a), passant de 2,4 (IC à 95% : 1,9-2,9) pour 1000 PA en 1997 à 0,9 (IC à 95% : 0,6-1,1) en 2009 pour les pneumonies récurrentes et de 4,9 (IC à 95% : 4,2-5,6) pour 1000 PA en 1997 à 2,3 (IC à 95% : 1,9-2,7) en 2009 pour la tuberculose dans la FHDH.

Bien que l'incidence de la maladie de Hodgkin ait légèrement augmenté dans la population générale en France, elle est restée stable chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la FHDH au cours de la période des cART. Par conséquent, le risque chez les personnes infectées par le VIH comparé au risque dans la population générale n'a pas changé entre 1997 et 2009. Robbins et al. (Robbins et al. 2014) ont montré une baisse de l'incidence et du risque relatif en comparaison avec la population générale. En effet l'association entre le risque de la maladie de Hodgkin et le taux de CD4 n'est pas linéaire, et le risque le plus élevé est chez les personnes ayant une immunodépression modérée (Guiguet et al. 2009; Bohlius et al. 2011). D'autre part, une différence dans la mise à disposition des cART dans les pays, et de légères différences dans la définition de périodes d'études, peuvent modifier la proportion de personnes infectées par le VIH les plus à risque de la maladie de Hodgkin et, par conséquent, les différences dans les tendances observées dans les différentes études.

L'incidence de cancer du foie a augmenté chez les hommes et chez les femmes dans la population générale entre 1997-2009. Selon Binder-Foucard et al., cette augmentation peut s'expliquer par une augmentation de l'incidence des maladies chroniques du foie et par l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cirrhose, qui laissent plus de temps au cancer pour se développer (Binder-Foucard et al. 2014). De même, l'incidence du cancer du foie a augmenté au cours de la période des cART chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la FHDH. L'augmentation de l'incidence de ce cancer dans la population infectée par le VIH et dans la population générale a induit une stabilité du RR chez les personnes infectées par le VIH comparativement à la population générale au cours du temps. L'augmentation de l'incidence dans la population infectée par le VIH peut être attribuée à l'exposition prolongée au VHC qui a une forte prévalence dans cette population. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude récente de Robbins et al. (Robbins et al. 2014).

Pour le cancer du canal anal, des études publiées aux Etats Unis ont suggéré que l'augmentation de l'incidence au cours du temps dans la population générale a été fortement influencée par l'épidémie du VIH chez les hommes (Shiels et al. 2012; Robbins et al. 2014) et qu'en supprimant

les cas survenant chez les hommes infectés par le VIH, la courbe d'incidence dans la population générale serait plus aplatie (Shiels et al. 2012). Cependant, cette augmentation n'a pas été observée chez les hommes dans la population générale en France, car il n'y a pas de registres de cancers dans les régions françaises qui ont la plus forte prévalence de l'infection à VIH (région parisienne et Provence-Alpes-Côte d'Azur). Bien que le RR global ait baissé au cours du temps en comparaison avec la population générale, je n'ai pas mis en évidence, comme d'autres études (Robbins et al. 2014), une baisse de l'incidence au cours de la période des cART chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la FHDH. J'ai montré une stabilité de l'incidence chez les hommes et une augmentation de celle-ci chez les femmes. L'incidence élevée du cancer du canal anal peut être liée à la possibilité de développer un cancer chez les patients ayant eu des néoplasies intra-épithéliales promues par une immunodépression profonde, qui survivent plus longtemps à la période des cART (Costagliola 2013).

### ***5.2.2. Risque de cancer et restauration du taux de CD4***

L'association entre cancers et l'immunodépression qui a été montrée par de nombreux travaux (Guiguet et al. 2009), permet de suggérer que le risque de cancer en comparaison avec la population générale diminue quand le taux de CD4 au diagnostic augmente. Silverberg et al. avec les données de la Kaiser Permanente (KP) ont été les seuls avec nous à explorer cette hypothèse (Silverberg et al. 2011). Les résultats de nos deux études concernant les sur-risques de cancer chez les personnes avec un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  sont synthétisés dans le tableau 22 pour les cancers classant SIDA et dans le tableau 23 pour les cancers non classant SIDA.

Cependant, des différences méthodologiques existent entre mon étude et celle de Silverberg et al. qui méritent d'être soulignées. Une première différence réside dans la définition de la restauration immunitaire définie par un taux de CD4 récent  $\geq 500/\text{mm}^3$  par Silverberg et al., alors qu'elle est définie par un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  depuis au moins deux ans sous cART dans mon étude, avec la prise en compte d'une charge virale récente contrôlée pour les cancers classant SIDA. Une autre différence est le choix de la population de référence. Dans Silverberg et al., la

population de référence est un groupe de personnes non infectées par le VIH suivies dans le même système d'assurance médicale que les personnes infectées par le VIH. La disponibilité des données individuelles pour les deux groupes de sujets a permis de fournir des RRs ajustés sur des facteurs de risques de cancer tels que la consommation de tabac et de l'alcool et le surpoids. Dans mon étude, la population de référence était la population générale en France, et l'estimateur calculé était le SIR ajusté seulement sur l'âge et le sexe.

Mes résultats étaient similaires à ceux de Silverberg et al pour le SK, le cancer du poumon et la maladie de Hodgkin et différents pour le LNH et le cancer du foie. Pour le cancer du foie, le risque non accru (RR=1) dans Silverberg et al. et élevé dans la FHDH (RR=2,5) peut s'expliquer par une proportion plus élevée de personnes co-infectées par le VHB et le VHC dans la FHDH que dans la KP, respectivement 7,9 versus 4,6% pour la co-infection par le VHB et 19,0 versus 7,7% pour la co-infection par le VHC.

**Tableau 22** : Risque de cancers classant SIDA chez les personnes infectées par le VIH ayant un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$

	<b>Sarcome de Kaposi (SK)</b>	<b>Lymphome non Hodgkinien (LNH)</b>	<b>Col de l'utérus</b>
Risque relatif chez VIH+ avec taux de CD4 récent $\geq 500/\text{mm}^3$ en comparaison avec VIH-Kaiser Permanente (Silverberg et al. 2011)	59,9 (39,3–91,5)	3,9 (2,5–6,0)	-
SIR chez VIH+ avec taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ depuis au moins 2 ans avec une charge virale contrôlée en comparaison avec la population générale FHDH-ANRS CO4	35,4 (18,3-61,9)	1,0 (0,4-1,8)	-



**Tableau 23** : Risque de cancers non classant SIDA chez les personnes infectées par le VIH ayant un taux de CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$

	<b>Maladie de Hodgkin</b>	<b>Canal anal</b>	<b>Poumon</b>	<b>Foie</b>
Risque relatif chez VIH+ avec taux de CD4 récent $\geq 500/\text{mm}^3$ en comparaison avec VIH-Kaiser Permanente (Silverberg et al. 2011)	13,5 (7,2–25,1)	33,8 (17,8–64,3)	1,2 (0,7–1,9)	1,0 (0,4–2,4)
SIR chez VIH+ avec taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ depuis au moins 2 ans en comparaison avec la population générale FHDH-ANRS CO4	9,4 (7,9-16,8)	-	0,9 (0,6-1,3)	2,4 (1,4-4,1)

### 5.2.3. Age au diagnostic

L'effet de l'infection par le VIH sur l'âge au diagnostic de cancer n'est pas uniforme. Il dépend du type de cancer, de sa physiopathologie et de la prévalence des facteurs de risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH et dans la population générale. Grâce à la méthodologie appliquée pour la 1<sup>ère</sup> fois par Shiels dans le contexte de l'infection à VIH, nous avons pu estimer les différences réelles d'âge au diagnostic de cancer entre la population infectée par le VIH et la population générale en tenant compte des structures d'âge et de sexe des populations sous-jacentes. Nos résultats et ceux de Shiels et Sigel sont présentés dans le tableau 23.

Parmi les cancers non classant, mes résultats diffèrent de ceux de Shiels et al. pour le cancer du foie. Ces résultats s'expliquent vraisemblablement par la différence de prévalence de la co-infection par le VHB et le VHC. En effet, la petite différence (-1 an), non significative, d'âge au diagnostic du cancer du foie dans Shiels et al. était similaire à celle observée dans le groupe de patients non co-infectés ni par le VHB ni par le VHC dans la FHDH (-2 ans). Par opposition,

chez les personnes co-infectées par le VHB et/ou le VHC, la différence d'âge au diagnostic était très importante de -10 ans par rapport à la population générale. Ce résultat est en faveur d'une accélération de la progression de la maladie du foie vers le développement d'un cancer chez les personnes co-infectées par le VIH et les virus des hépatites (Graham et al. 2001).

Pour le SK, le cancer du poumon, et le cancer du col de l'utérus, la petite différence d'âge au diagnostic observée n'est pas en faveur de l'hypothèse de vieillissement accéléré, mais pourrait plutôt s'expliquer soit par un diagnostic précoce du cancer soit par une acquisition précoce des virus oncogènes chez les personnes infectées par le VIH en comparaison avec la population générale. Pour le LNH, l'âge au diagnostic plus jeune de 11 ans chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale dans mon étude pourrait être en faveur d'un processus d'accélération de développement du cancer lié à l'infection à VIH.

**Tableau 23 :** Différence réelle d'âge au diagnostic de cancer entre les personnes infectées par le VIH ou au stade SIDA et les personnes non infectées par le VIH.

<b>Cancer</b>	<b>FHDH-ANRS CO4</b>	<b>Shiels et al. Ann Intern Med 2010</b>	<b>Sigel et al. AIDS 2012 (VACS)</b>
<b>Sarcome de Kaposi</b>	-2 ans ( $p < 10^{-4}$ )		
<b>Lymphome non Hodgkinien</b>	-11 ans ( $p < 10^{-4}$ )		
<b>Col de l'utérus</b>	-3 ans ( $p < 10^{-4}$ )		
<b>Poumon</b>	-3 ans ( $p < 10^{-4}$ )	-4 ans ( $p < 10^{-3}$ )	-2 ans ( $p < 10^{-3}$ )
<b>Maladie de Hodgkin</b>	-1 an ( $p = 0,04$ )	+2 ans ( $p < 10^{-3}$ )	
<b>Foie</b>			
<b>Co-infection VHB et/ou VHC</b>	-11 ans ( $p < 10^{-4}$ )		
<b>Ni VHB ni VHC</b>	+2 ans ( $p = 0,41$ )		
<b>Tous</b>	-10 ans ( $p < 10^{-4}$ )	-1 an ( $p = 0,53$ )	
<b>Canal anal</b>	-2 ans ( $p = 0,12$ )	-3 ans ( $p < 10^{-3}$ )	

#### ***5.2.4. Evolution temporelle de la survie après le diagnostic d'un cancer***

Le tableau 24 résume les résultats de mon étude sur l'évolution temporelle de la survie après un diagnostic de cancer dans la FHDH et sur la comparaison avec la survie en population générale. La survie s'est améliorée au cours du temps après un diagnostic de SK. Pour le SK viscéral, l'amélioration de la survie est expliquée par une proportion plus importante de patients ayant un taux de CD4 élevé au cours du temps. Pour les hémopathies malignes, la prise en charge s'améliore au cours du temps chez les personnes infectées par le VIH avec vraisemblablement une amélioration de la tolérance et de l'adhérence aux chimiothérapies. Cependant, pour les cas diagnostiqués en 2001-2004, la survie était encore moins bonne chez les personnes infectées par le VIH qu'en population générale. Ceci peut s'expliquer par une différence des traitements anticancéreux délivrés aux patients infectés par le VIH versus non-infectés pour un cancer. Suneja et al. (Suneja et al. 2014) ont en effet montré récemment que pour certains cancers dont les hémopathies, les personnes infectées par le VIH sont plus susceptibles de ne pas être traités pour le LNH que les patients non infectés ou que si elles étaient traitées, elle recevaient des protocoles de chimiothérapie différents et potentiellement moins efficaces que dans la population générale. Au total, même si la survie était différente entre les personnes infectées par le VIH et la population générale pour les cas d'hémopathies malignes diagnostiqués en 2001-2004, mes résultats montrent que globalement la survie continue de s'améliorer sur la période la plus récente des cART, suggérant qu'elle pourra s'approcher de celle en population générale à l'avenir.

Concernant les tumeurs solides, le pronostic des cancers du poumon et du foie, est resté médiocre dans les deux populations infectées par le VIH et la population générale même sur la période récente des cART. Pour le cancer du canal anal, la survie s'est améliorée avec l'avènement des cART pour rejoindre celle en population générale durant la période post cART. En noter que Suneja et al. (Suneja et al. 2014) n'avait pas mis en évidence de différence entre les proportions des patients qui n'ont pas reçu de traitement pour le cancer du canal anal selon qu'ils sont ou non infectés par le VIH, ce qui suggère que lorsque le traitement du cancer est similaire,

les personnes infectées par le VIH peuvent avoir une survie similaire à celle en population générale.

**Tableau 24 :** Tendances temporelles de la survie après un diagnostic de cancer chez les personnes infectées par le VIH suivies dans la FHDH-ANRS CO4 et comparaison de la survie chez les personnes infectées par le VIH à celle en population générale pour les cas diagnostiqués en 2001-2004.

Cancer	Evolution temporelle de la survie avec l'avènement des cART*	Evolution temporelle de la survie au cours de la période des cART*	Evolution temporelle de la survie au cours de la période des cART avec ajustement sur la CV*	Comparaison de la survie avec la population générale
SK viscéral	Amélioration	Stabilité	Stabilité	-
SK non viscéral	Amélioration	Amélioration	Amélioration	
LNH	Amélioration	Amélioration	Amélioration	Moins bonne
Maladie de Hodgkin	Stabilité	Amélioration	Amélioration	Moins bonne
Poumon	Stabilité	Stabilité	Stabilité	Similaire
Foie	Stabilité	Amélioration modeste	Stabilité	Similaire
Canal anal	Amélioration	Stabilité	Stabilité	Similaire

\*Modèles de Cox ajustés pour les facteurs de confusion

### **5.3. Enjeux futurs de la recherche sur cancer et VIH**

Actuellement, les recommandations (Morlat et al. 2013) préconisent une prise en charge rapide par l'utilisation des traitements antirétroviraux dès le diagnostic de l'infection à VIH. Aussi, parmi les futurs enjeux de recherche, il sera important d'étudier l'effet de la mise sous traitement précoce des personnes infectées par le VIH sur le risque de cancer. Etant donné que les personnes infectées par le VIH vivent de plus en plus long, avec des niveaux de CD4 au-delà de 500/mm<sup>3</sup> et sur des périodes prolongées, on peut s'attendre à un risque de cancer qui tend vers le risque observé en population générale au cours du temps.

De plus, puisque les personnes infectées par le VIH auront une immunité moins altérée, l'enjeu sera de les traiter pour les cancers avec des traitements mieux tolérés et plus compatibles avec les antirétroviraux. Avec une prise en charge des cancers qui pourra devenir similaire à celle en population générale au cours du temps, il sera nécessaire d'évaluer si la survie chez les personnes infectées par le VIH ayant un diagnostic de lymphomes est équivalente à celle en population générale.

Sur le plan méthodologique, concernant le choix de la population de référence, de futurs travaux de recherche devraient pouvoir comparer les données d'incidence et de survie de cancer dans la population infectée par le VIH à celles d'une population de référence qui sera une population de personnes non-infectées par le VIH, comme la cohorte en population (Constances) ou les données de SNIIRAM qui est la base de données nationale de l'assurance maladie en France.

Enfin, les résultats de mon travail s'appliquent essentiellement à des pays avec une bonne couverture médico-sociale permettant une meilleure prise en charge de l'infection à VIH et un accès au soin facilité. Il serait intéressant de conduire ces mêmes travaux de recherche dans d'autres contextes de prise en charge.

## ***Bibliographie***

- Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg MJ, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(4):405-413.
- Alshafie MT, Donaldson B, Oluwole SF. Human immunodeficiency virus and lung cancer. *Br J Surg* 1997;84(8):1068-1071.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372(9635):293-299.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1387-1396.
- Armstrong AW, Lam KH, Chase EP. Epidemiology of classic and AIDS-related Kaposi's sarcoma in the USA: incidence, survival, and geographical distribution from 1975 to 2005. *Epidemiol Infect* 2013;141(1):200-206.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868-871.
- Beck F, Guignard R, Richard J, Wilquin J, Peretti-Watel P. Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du baromètre santé, France, 2010. *Bull Épidémiologique Hebd* 2011;(20-21):230-233.
- Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ, et al. Trends in AIDS-Defining and Non-AIDS-Defining Malignancies among HIV-Infected Patients: 1989–2002. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1380-1384.
- Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(2):203-208.
- Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schoni-Affolter F, et al. Risk Factors for Anal Cancer in Persons Infected With HIV: A Nested Case-Control Study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):877-884.

- Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98(8):2339-2344.
- Biggar RJ, Engels EA, Ly S, Kahn A, Schymura MJ, Sackoff J, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(3):293-299.
- Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006;108(12):3786-3791.
- Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA, HIV/AIDS Cancer Match Study. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(12):962-972.
- Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p.
- Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Dépidémiologie Santé Publique* 2014;62(2):95-108.
- Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995;60(2):183-189.
- Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood* 2011;117(23):6100-6108.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):633-639.
- Borges ÁH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013;27(9):1433-1441.
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stucker I, Stengel B, et al. *Epidémiologie Principes et méthodes quantitatives*. Lavoisier. 2009.
- Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(3):371-375.

- Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(5):1563-1565.
- Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47(4):527-537.
- Breslow N, Day N. *Statistical methods in cancer research*. Lyon: IARC Scientific Publications; 1987.
- Brock MV, Hooker CM, Engels EA, Moore RD, Gillison ML, Alberg AJ, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):47-55.
- Brown G, Mood A. On median tests for linear hypotheses. *Proc Second Berkeley Symp Math Stat Prob* 1951;159-166.
- Bruyand M, Thiébaud R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sasco AJ, Mercié 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. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1109-1116.
- Bruyand M, Dabis F, Vandenhende M-A, Lazaro E, Neau D, Leleux O, et al. HIV-induced immune deficiency is associated with a higher risk of hepatocarcinoma, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 1998–2008. *J Hepatol* 2011;55(5):1058-1062.
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010;24(10):1549-1559.
- Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F, et al. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of northern Italy, 1999-2009: Cancers in HIV-infected patients in Brescia, Italy. *HIV Med* 2013;14(8):481-490.
- Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;30(25):305-308.



- Centers for Disease Control (CDC). Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34(25):373-375.
- Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36 Suppl 1:1S-15S.
- Centers for Disease Control (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control* 1992;41(RR-17):10-19.
- Chao C, Xu L, Abrams D, Leyden W, Horberg M, Towner W, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;24(11):1765-1770.
- Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21(2):207-213.
- Chaturvedi AK, Mbulaiteye SM, Engels EA. Underestimation of relative risks by standardized incidence ratios for AIDS-related cancers. *Ann Epidemiol* 2008;18(3):230-234.
- Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of Human Papillomavirus-Associated Cancers Among Persons With AIDS. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009;101(16):1120-1130.
- Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(4):451-455.
- Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, Helm EB, Hoelzer D, Brodt HR. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 2001;41(1-2):105-16.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, on behalf of the Swiss HIV Cohort Study, Dal Maso L, Keiser O, et al. Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):425-432.
- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fätkenheuer G, May M, et al. Incidence and risk

- factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009;14(8):1065-1074.
- Costagliola D. Risk of cancers in HIV infection. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2013;31(5):275-276.
- Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 2009;23(1):41-50.
- Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* 2010;24(4):535-543.
- D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(4):491-499.
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24(10):1537-1548.
- Demopoulos BP, Vamvakas E, Ehrlich JE, Demopoulos R. Non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(5):589-592.
- Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 2006;106(1):128-135.
- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM; National HIV Surveillance Committee. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):388-395.
- Duval X, Baron G, Garelik D, Villes V, Dupré T, Leport C, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther* 2008;13(3):389-397.
- Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1204-1210.

- Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006 a;24(9):1383-1388.
- 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 b;20(12):1645-1654.
- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123(1):187-194.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2011;306(17):1891-1901.
- Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 2008;99(5):800-804.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010;103(3):416-422.
- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1500-1510.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285(13):1736-1745.
- Gérard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette M-G, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(1):81-87.
- Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *The Lancet* 1998;351(9119):1833-1839.
- Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Temporal Trends in Presentation and Survival for HIV-Associated Lymphoma in the Antiretroviral Therapy Era. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013;105(16):1221-1229.

- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3408-3414.
- Grabar S, Lanoy E, Allavena C, Mary-Krause M, Bentata M, Fischer P, et al. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med* 2008;9(4):246-256.
- Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):562-569.
- 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. *The Lancet* 2007;370(9581):59-67.
- Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999;13(7):839-843.
- Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007*. Institut de veille sanitaire; 2013.
- Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J-M, 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):1152-1159.
- Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3447-3453.
- Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Non-AIDS-Defining Cancers among Adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007;165(10):1143-1153.
- International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(22):1823-1830.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
- Jones ME, Swerdlow AJ. Bias in the standardized mortality ratio when using general population rates to estimate expected number of deaths. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):1012-1017.

- Jooste V, Grosclaude P, Remontet L, Launoy G, Baldi I, Molinié F, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer* 2013;132(10):2370-2377.
- Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F, et al. Immunodeficiency as a Risk Factor for Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV-1-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2011;52(12):1458-1465.
- Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45(1):103-110.
- Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011;129(2):467-475.
- Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012; 41(1):433-445.
- Lim C, Goutte N, Gervais A, Vullierme M-P, Valla DC, Degos F, et al. Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(5):581-587.
- Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007;21(6):685-692.
- Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K, et al. Kaposi Sarcoma Incidence and Survival Among HIV-Infected Homosexual Men After HIV Seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(11):784-792.
- Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals: *AIDS* 2008;22(4):489-496.
- Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; Epub ahead of print.
- 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):840-847.

- Maso LD, Suligoï B, Franceschi S, Braga C, Buzzoni C, Polesel J, et al. Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986-2005: a population-based estimation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(4):428–435.
- Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Minkoff H, Levine AM, Henry D, et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. *Cancer* 2009;115(3):524-530.
- Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(5):527-533.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *The Lancet* 1998;352(9142):1725-1730.
- Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2013. p. 88. Accessed 1 July 2014. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>.
- Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer* 2013;132(10):2378-2387.
- 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):1181-1191.
- Morlat P et le groupe d'experts. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat. Ed. La documentation Française ; 2013.
- Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener M-O, et al. HIV-Specific Differences in Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: A Multicentric Cohort Study of HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2550–2557.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-860.
- Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ, Worrell JA, Carozza SE. AIDS-Related Bronchogenic Carcinoma Fact or Fiction? *CHEST J* 1998;113(1):154-161.

- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-736.
- Peragallo MS, Urbano F, Lista F, Sarnicola G, Vecchione A. Evaluation of cancer surveillance completeness among the Italian army personnel, by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol* 2011;35(2):132-138.
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(10):1203-1211.
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier A-M, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4360-4366.
- Pipkin S, Scheer S, Okeigwe I, Schwarcz S, Harris DH, Hessol NA. The effect of HAART and calendar period on Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: results of a match between an AIDS and cancer registry. *AIDS* 2011;25(4):463-471.
- Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, Nelson M, Shah P, Cox S, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer* 2003;89(3):457-459.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(2):301-306.
- Polesel J, Franceschi S, Suligo B, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2010;127(6):1437-1445.
- Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and the Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers in People With HIV Infection. *J Clin Oncol* 2009;27(6):884-890.
- Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18(17):2285-2293.
- Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A d'Arminio, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010;116(22):5306-5315.

- 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):881-890.
- Robotin MC, Law MG, Milliken S, Goldstein D, Garsia RJ, Dolan GM, et al. Clinical features and predictors of survival of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in a population-based case series in Sydney, Australia. *HIV Med* 2004;5(5):377-384.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- Sahasrabudde VV, Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States: Hepatocellular Carcinoma and AIDS. *Cancer* 2012;118(24):6226-6233.
- Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1–12.
- Schulz TF. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int J Cancer* 2009; 125:1755–1763.
- Schwarcz L, Chen M-J, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS* 2013;27(4):597-605.
- Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer* 2010;116(23):5507-5516.
- Shebl FM, Engels EA, Goedert JJ, Chaturvedi AK. Pulmonary Infections and Risk of Lung Cancer Among Persons With AIDS: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(3):375-379.
- 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):611-622.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at Cancer Diagnosis Among Persons With AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010;153(7):452-460.
- Shiels MS, Albanes D, Virtamo J, Engels EA. Increased Risk of Lung Cancer in Men with Tuberculosis in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 a;20(4):672-678.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011 b;103(9):753-762.



- Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, Li J, Goedert JJ, Morton LM, et al. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA* 2011 c;305(14):1450-1459.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(20):1591-1598.
- Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012;26(8):1017-1025.
- Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause: *AIDS* 2009;23(17):2337-2345.
- 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):2551-2559.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):1026-1034.
- Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1337-1345.
- Spaccaferri G, Cazein F, Lièvre L, et al. Estimation de l'exhaustivité de la surveillance des cas de sida par la méthode capture-recapture, France, 2004–2006. *Bull épidémiol Hebd* 2010; 313–315.
- Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26:4834–4842.
- Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;27(3):459–468.
- Suneja G, Shiels MS, Angulo R, Copeland GE, Gonsalves L, Hakenewerth AM, et al. Cancer Treatment Disparities in HIV-Infected Individuals in the United States. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2344-2350.
- Supervie V, Costagliola D. The spectrum of engagement in HIV care in France: strengths and gaps. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, 2013. Abstract 1030.

- Thirion X, Sambuc R, San Marco JL. Anonymity in epidemiological surveys: study and initiation of a new method. *Rev Épidémiologie Santé Publique* 1988;36(1):36-42.
- Twigg L, Knox S. Impact of antiretroviral therapy on lung immunology and inflammation. *Clin Chest Med* 2013; 34(2): 155–164.
- Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, Di Gennaro G, Nasti G, et al. Improvement of Systemic Human Immunodeficiency Virus—Related Non-Hodgkin Lymphoma Outcome in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1556-1564.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-2831.
- 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):2183-2190.
- Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14(4):195-207.
- Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, et al. Non-AIDS defining cancers in the D: A: D Study-time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):471.