



**HAL**  
open science

# Prévention, diagnostic précoce et traitement du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes vivant avec le VIH : apport de la tomodensitométrie thoracique sans injection de produit de contraste

Alain Makinson

► **To cite this version:**

Alain Makinson. Prévention, diagnostic précoce et traitement du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes vivant avec le VIH : apport de la tomodensitométrie thoracique sans injection de produit de contraste. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2015. Français. NNT : 2015MONTT021 . tel-01342175

**HAL Id: tel-01342175**

**<https://theses.hal.science/tel-01342175>**

Submitted on 5 Jul 2016

**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.

**Délivrée par l'Université de Montpellier**

**Préparée au sein de l'école doctorale Sciences Chimiques et  
Biologiques pour la Santé et de l'unité de recherche UMI233/  
INSERM U1175, Institut de Recherche pour le Développement,  
911, avenue Agropolis, BP 64501F-34394 Montpellier cedex 5**

**Spécialité : Ecole Doctorale 168 Sciences Chimiques et  
Biologiques pour la Santé**

**Présentée par Alain MAKINSON**

**PREVENTION, DIAGNOSTIC PRECOCE ET TRAITEMENT  
DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE CHEZ LES  
PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH : APPORT DE LA  
TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE SANS  
INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE.**

**PREVENTION, EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
LUNG CANCER IN PEOPLE LIVING WITH HIV :  
CONTRIBUTION OF CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY  
WITHOUT CONTRAST INJECTION**

**Soutenue le 27 novembre 2015 devant le jury composé de**

|  |                    |
|--|--------------------|
| Pr <b>Bernard MILLERON</b> , IFCT/Université de Franche-Comté                    | Examineur          |
| Dr <b>Dominique COSTAGLIOLA</b> , UMR S 1136, INSERM/ Sorbonne<br>Universités    | Rapporteur         |
| Pr <b>Tristan FERRY</b> , INSERM U1111, Université Claude Bernard Lyon1          | Rapporteur         |
| Pr <b>Jean-Louis PUJOL</b> , Laboratoire Epsilon/ Université Montpellier         | Président          |
| Pr <b>Jacques Reynes</b> , UMI233 IRD, INSERM U1175/<br>Université Montpellier   | Directeur de thèse |
| Pr <b>Vincent Le Moing</b> , UMI233 IRD, INSERM U1175/ Université<br>Montpellier | Directeur de thèse |



## **Dédicaces et remerciements**

A ma femme, Mélina, et à mes enfants adorés, Solal et Nathanael, pour notre amour et le fruit de cet amour,

A la mémoire de mon grand-père, Moïse Goldman, pour tout ce qu'il m'a transmis,

A ma famille dispersée, aux quatre coins du monde,

A mes amis d'ici et d'ailleurs, en témoignage de mon immense affection et souvenirs de bonheur,

A mes collègues, de l'Institut de Recherche et du Développement, de la clinique Beau Soleil, et du Département des Maladies Infectieuses et Tropicales, pour toutes ces années de travail, d'amitié, de partage et d'échange,

Au Pr Eric Delaporte, pour son soutien, sa confiance, sa disponibilité et son accueil à l'Institut de Recherche et du Développement,

A mes collègues du CHRU de Montpellier et aux membres du « Club Neurologie »,

Aux membres de l'ANRS qui ont fait que ce projet puisse se concrétiser,

A mes amis et collègues de la commission médicale du Montpellier Hérault Rugby, pour leur confiance et pour cette année très forte en émotions,

A toutes les équipes médicales et paramédicales, infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, psychologues de la clinique Beau Soleil et du Département des Maladies Infectieuses du centre hospitalier de Montpellier que j'ai pu admirer pour leur dévouement quotidien auprès des malades,

Aux patients, que j'essaie de soigner au mieux depuis toutes ces années.

A Mr le Pr Bernard Milleron.

Vous contribuez largement, en tant que président honoraire de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique et expert reconnu dans le dépistage du cancer du poumon, à la dynamique de recherche actuelle sur cette thématique en population générale à risque. Votre présence en tant que président de jury pour cette thèse est un immense honneur pour moi.

A Mme Dominique Costagliola.

C'est une grande fierté et un immense honneur pour moi que vous ayez accepté d'être rapporteur de cette thèse. Vous avez grandement contribué à la mise en place et à l'exploitation des études d'observation françaises dans le domaine de l'infection par le VIH et des morbidités émergentes dans cette population à l'ère des combinaisons antirétrovirales.

A Mr le Pr Tristan Ferry.

Votre présence au sein de ce jury comme rapporteur témoigne de l'intérêt des cliniciens s'occupant des personnes vivant avec le VIH dans l'émergence de nouvelles morbidités dans cette population à l'ère des combinaisons antirétrovirales, et de la nécessité pour l'optimisation des soins apportés à ces sujets d'une prise en charge globale. Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements pour accepter de juger ce travail.

A Mr le Pr Jean-Louis Pujol.

La richesse et la diversité de vos travaux en oncologie thoracique sont un exemple et un encouragement pour ceux qui se destinent à l'étude de ce cancer. Vous êtes aussi président honoraire du Conseil Scientifique de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Vous m'avez toujours encouragé à écrire et concrétiser ce travail. Je suis très honoré de votre présence comme examinateur au sein de ce jury.

A Mr le Pr Jacques Reynes.

Vous m'avez fait la confiance et l'honneur de m'accepter parmi vos élèves, et vous avez toujours été un maître et une source d'inspiration pour moi. Je vous dois une grande part de ma formation clinique et scientifique au cours de toutes ces années d'internat, des quatre années de clinicat, en tant que médecin d'étude clinique et maintenant praticien. Je vous exprime ici toute ma gratitude et ma profonde admiration.

A Mr le Pr Vincent Le Moing

Tu m'as accepté parmi tes élèves et tu m'as fait confiance pour écrire et diriger ce projet, enfin en grande partie concrétisé. J'ai aussi énormément progressé sous ton tutorat, et ces années passées avec toi ont été riches en science et en émotions. Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude et ma profonde admiration.

**« L'Art est grand mais l'esprit de l'homme pénètre toujours plus avant » Maimonide.**

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RESUME .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>RESUME EN FRANÇAIS .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>RESUME EN ANGLAIS .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>1. INTRODUCTION .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2. EPIDEMIOLOGIE DU CBP CHEZ LES PVVIH EN FRANCE .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>2.1 MORBI-MORTALITE DES CANCERS DANS LA POPULATION GENERALE EN FRANCE .....</b>  | <b>15</b> |
| 2.1.1 ORIGINE DES DONNEES DE MORTALITE DUES AU CANCER EN FRANCE .....   | 15        |
| 2.1.2 TAUX DE MORTALITE FRANÇAISE PAR CANCER .....  | 15        |
| 2.1.3 TAUX D'INCIDENCE DES CANCERS EN FRANCE .....  | 16        |
| <b>2.2 MORBI-MORTALITE DES CANCERS CHEZ LES PVVIH EN FRANCE .....</b>   | <b>21</b> |
| 2.2.1 MORTALITE DES PVVIH .....   | 21        |
| 2.2.1.1 Risque de cancers chez les PVVIH .....  | 23        |
| 2.2.1.2 Cancers et PVVIH : vieillissement précoce ou accéléré .....   | 24        |
| 2.2.1.3 Evolution de l'incidence des cancers à l'ère des CART chez les PVVIH .....  | 26        |
| 2.2.2 L'INFECTION PAR LE VIH COMME FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITE PAR CANCER .....  | 27        |
| <b>2.3 EPIDEMIOLOGIE DU CBP CHEZ LES PVVIH .....</b>  | <b>28</b> |
| 2.3.1 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DU CBP CHEZ LES PVVIH .....   | 28        |
| 2.3.2 IMMUNODEPRESSION ET CBP .....   | 31        |
| <b>3. TRAITEMENT DU CBP CHEZ LES PVVIH .....</b>  | <b>34</b> |
| <b>3.1 TRAITEMENT ET PRONOSTIC DU CBP CHEZ LES PVVIH .....</b>  | <b>34</b> |
| 3.1.1 UNE SURVIE POTENTIELLEMENT PLUS COURTE CHEZ LES PVVIH .....   | 34        |
| 3.1.2 FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DU CBP CHEZ LES PVVIH .....   | 34        |
| 3.1.3 TRAITEMENT ACTUEL DES CBP CHEZ LES PVVIH .....  | 35        |
| 3.1.4 INTERACTIONS ET TOXICITES ADDITIVES ENTRE CYTOTOXIQUES ANTINEOPLASIQUES ET ANTIRETROVIRAUX : MISE AU POINT .....          | 41        |
| 3.1.5 COHORTE DE CBPNPC CHEZ LES PVVIH: SURVIE ET ANALYSE DES TOXICITES .....   | 53        |
| <b>4. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE POUR LE DEPISTAGE DU CBP CHEZ LES PVVIH- LES LECONS DE L'ETUDE ANRS EP48 HIV-CHEST .....</b> | <b>63</b> |
| <b>4.1 PRINCIPES DE LA TOMODENSITOMETRIE FAIBLE DOSE .....</b>  | <b>63</b> |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| <b>4.2</b>  | <b>INTERET DU DEPISTAGE DU CBP PAR TDM THORACIQUE FAIBLE DOSE .....</b>  | <b>64</b>  |
| 4.2.1       | IMPACT SUR LA SURVIE GLOBALE ET LA DIMINUTION DE DECES PAR CBP D'UN DEPISTAGE DU CBP PAR TDM THORACIQUE FAIBLE DOSE..... | 64         |
| 4.2.2       | RECHERCHE DES MEILLEURS CRITERES POUR ETRE ELIGIBLE A UN DEPISTAGE DU CBP .....  | 67         |
| <b>4.3</b>  | <b>UN NOMBRE IMPORTANT DE FAUX POSITIFS SUR LES TDM DE DEPISTAGE .....</b>   | <b>69</b>  |
| 4.3.1       | FAUX POSITIFS SUR LES TDM DE DEPISTAGE DU CBP.....   | 69         |
| <b>4.4</b>  | <b>FREQUENCE, DUREE ET MODALITES DE SUIVI DES NODULES SIGNIFICATIFS DANS UN DEPISTAGE .....</b>                          | <b>72</b>  |
| <b>4.5</b>  | <b>IMAGERIES SUPPLEMENTAIRES ET TAUX DE COMPLICATION DES PROCEDURES DIAGNOSTIQUES .....</b>                              | <b>74</b>  |
| <b>4.6</b>  | <b>EFFET DES PROGRAMMES DE DEPISTAGE DU CBP PAR TDM SUR LE SEVRAGE TABAGIQUE .....</b>                                   | <b>76</b>  |
| <b>4.7</b>  | <b>SURDIAGNOSTIC ET DEPISTAGE DU CBP .....</b>   | <b>78</b>  |
| <b>4.8</b>  | <b>TDM FAIBLE DOSE ET RISQUE DE CANCERS RADIO-INDUITS .....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>4.9</b>  | <b>DEPISTAGE, ANXIETE ET MODIFICATION DE LA QUALITE DE VIE .....</b>   | <b>79</b>  |
| <b>4.10</b> | <b>DEPISTAGE DU CBP PAR TDM THORACIQUE FAIBLE DOSE EN FRANCE .....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>4.11</b> | <b>DIAGNOSTIC PRECOCE DU CBP CHEZ LES PVVIH : APPORT DE L'ETUDE ANRS EP48 HIV CHEST .....</b>                            | <b>80</b>  |
| <b>4.12</b> | <b>DEPISTAGE DU CBP: UNE OPPORTUNITE POUR EVALUER D'AUTRES PATHOLOGIES THORACIQUES .....</b>                             | <b>107</b> |
| 4.12.1      | EVALUATION DE LA CALCIFICATION CORONAIRE ET DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE SUR LES TDM THORACIQUES FAIBLE DOSE .....         | 107        |
| 4.12.1.1    | Score calcique dans les études de dépistage publiées.....  | 107        |
| 4.12.1.2    | Score calcique et PVVIH dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST .....   | 108        |
| 4.12.2      | EVALUATION SUR LES TDM FAIBLE DOSE DE L'EMPHYSEME ET DE LA BRONCHIOLITE.....   | 118        |
| 4.12.2.1    | Données des études publiées .....  | 118        |
| 4.12.2.2    | Prévalence de la bronchiolite et de l'emphysème dans l'étude ANRS EP48 HIV-CHEST ..                                      | 119        |
| 4.12.3      | FRACTURES VERTEBRALES ET TDM THORACIQUE FAIBLE DOSE .....  | 138        |
| 4.12.3.1    | Données de la littérature .....  | 138        |
| 4.12.3.2    | Prevalence des fractures vertébrales sur les TDM thoraciques dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST                            | 139        |
| <b>4.13</b> | <b>PERSPECTIVES DE RECHERCHE .....</b>   | <b>148</b> |
| 4.13.1      | CREATION D'UNE COHORTE DE PVVIH SOUMISES A UN DEPISTAGE DU CBP.....  | 148        |
| <b>5.</b>   | <b><u>REDUCTION DU RISQUE TABAGIQUE ET IMPACT SUR LA SANTE .....</u></b>   | <b>149</b> |
| <b>5.1</b>  | <b>FLEAU DU TABAGISME CHEZ LES PVVIH .....</b>   | <b>149</b> |
| <b>5.2</b>  | <b>PREVALENCE ELEVEE DU TABAGISME CHEZ LES PVVIH .....</b>   | <b>149</b> |
| 5.2.1       | TABAGISME ET MORTALITE .....   | 149        |
| 5.2.2       | TABAGISME ET RISQUE DE CANCERS .....   | 151        |
| 5.2.3       | TABAGISME ET EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES.....   | 152        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 5.2.4      | TABAGISME ET RISQUE DE BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO).....   | 153        |
| 5.2.4.1    | Prévalence, risque de mortalité et facteurs de risque de la BPCO.....   | 153        |
| 5.2.4.2    | Prévalence de la bronchiolite et de l'emphysème dans l'étude ANRS EP48 HIV-CHEST.....   | 155        |
| 5.2.4.3    | Le VIH comme facteur de risque indépendant du syndrome obstructif : étude de type<br>exposé/non exposé à l'infection par le VIH ..... | 162        |
| 5.2.5      | TABAGISME ET RISQUE D'INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE CHEZ LES PVVIH.....  | 163        |
| 5.2.6      | TABAGISME ET LE RISQUE D'OSTEOPOROSE.....   | 163        |
| <b>5.3</b> | <b>EFFETS BENEFIQUES SUR LA SANTE DU SEVRAGE TABAGIQUE .....</b>  | <b>163</b> |
| 5.3.1      | IMPACT SUR LE TAUX DE MORTALITE GLOBAL DU SEVRAGE TABAGIQUE .....   | 164        |
| 5.3.2      | IMPACT DU SEVRAGE SUR LA DIMINUTION DES RISQUES DE CANCERS, CARDIO-VASCULAIRES ET D'AUTRES<br>MORBIDITES .....                        | 164        |
| 5.3.3      | SEVRAGE TABAGIQUE .....   | 167        |
| 5.3.3.1    | Nicotine et addiction.....  | 167        |
| 5.3.3.2    | Les armes thérapeutiques pour le sevrage du tabac .....   | 170        |
| 5.3.3.2.1  | Les armes non médicamenteuses.....  | 170        |
| 5.3.3.2.2  | Les armes médicamenteuses .....   | 170        |
| <b>5.4</b> | <b>LE CANNABIS, UN FACTEUR DE RISQUE DE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE PROBABLE .....</b>  | <b>172</b> |
| 5.4.1      | CARACTERISTIQUES TOXIQUES COMMUNES DE LA FUMEE DE CANNABIS ET DE TABAC .....  | 172        |
| 5.4.2      | IMPACT DU CANNABIS INHALE SUR LA SANTE.....   | 173        |
| 5.4.2.1    | Syndrome obstructif.....  | 173        |
| 5.4.2.2    | Cannabis inhalé et risque de CBP .....  | 173        |
| <b>6.</b>  | <b><u>CONCLUSION.....</u></b>   | <b>174</b> |
| <b>7.</b>  | <b><u>ANNEXE DEFINITION D'INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUE ET LEXIQUE STATISITIQUE .....</u></b>   | <b>177</b> |
| <b>8.</b>  | <b><u>REFERENCES.....</u></b>   | <b>180</b> |
| <b>9.</b>  | <b><u>PUBLICATIONS ANNEXES SUR LE SUJET .....</u></b>   | <b>199</b> |
| <b>10.</b> | <b><u>SYNTHESE DES PUBLICATIONS ET PRESENTATIONS ORALES EN RAPPORT AVEC LA THESE ..</u></b>   | <b>205</b> |
| 10.1       | PUBLICATIONS PARUES DANS DES REVUES A COMITE DE LECTURE .....   | 205        |
| 10.2       | PUBLICATIONS SOUMISES DANS DES REVUES A COMITE DE LECTURE.....  | 205        |
| 10.3       | MANUSCRITS EN COURS D'ECRITURE .....  | 206        |
| 10.4       | PRESENTATIONS CONGRES (INTERVENTIONS ET DISCUSSIONS ORALES DE CONGRES) .....  | 206        |
| 10.5       | RAPPORTS D'EXPERT .....   | 206        |



10.6 SYNTHÈSE DES PUBLICATIONS ACCEPTÉES ..... 207

# Résumé

## *Résumé en Français*

Cette thèse présente nos travaux sur la prévention, le dépistage, le diagnostic précoce, et traitement du cancer broncho-pulmonaire (CBP) chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). La finalité de cette synthèse est d'améliorer la prise en charge des PVVIH atteint de ce cancer, mais aussi de développer des axes de recherche après une évaluation rigoureuse de la bibliographie.

Nos recherches soulignent tout d'abord que la prise en charge thérapeutique des PVVIH atteintes d'un CBP doit être identique à celle de la population générale, l'infection par le VIH ne constituant finalement qu'une comorbidité supplémentaire. Toutefois, une spécificité de la prise en charge de ce cancer chez les PVVIH est la survenue de complications potentiellement létales secondaires aux interactions et effets toxiques additifs entre les antirétroviraux et les médicaments cytotoxiques. Ce danger nécessite une bonne coordination des équipes oncologiques et infectiologiques, probablement par le biais de réunions de concertation pluridisciplinaires spécifiques, ainsi qu'une bonne connaissance des pharmacocinétiques et pharmacodynamies des produits administrés.

Notre étude ANRS EP48 HIV CHEST, qui était une étude transversale multicentrique, a inclus 442 PVVIH à risque de développer un CBP, en raison (principalement) d'un tabagisme > 20 paquets-années, un âge > 40 ans, ainsi qu'un nadir en lymphocytes TCD4 < 350 cellules/  $\mu$ l. Cette étude a rempli son objectif principal, qui était de démontrer la faisabilité du dépistage du CBP chez les PVVIH en France par TDM thoracique. Le diagnostic d'un nombre important de CBP de stades localisés, et donc guérissables, apporte probablement un bénéfice essentiel aux patients inclus. Le fait qu'aucune complication grave n'ait été engendrée par les explorations diagnostiques, et que la prévalence de nodules significatifs soit dans l'intervalle des résultats d'études en population générale, sont des éléments rassurants. Nos travaux, ainsi que d'autres données de la littérature de prévalence de ce cancer en fonction des âges, font apparaître que l'âge limite de dépistage par TDM faible dose pourrait être de 45 ans chez les PVVIH.

Comme en population générale, l'apport du TDM thoracique ne se limite pas au diagnostic de CBP. Il permet d'augmenter l'efficacité du diagnostic précoce de comorbidités ayant un impact sur la qualité de vie et/ou la survie par : 1) le diagnostic des tassements vertébraux, pour la majorité asymptomatique, en rapport avec une prévalence élevée de l'ostéoporose fracturaire dans cette population, 2) l'évaluation de l'emphysème et de la bronchiolite du fumeur, 3) une estimation des calcifications coronaires, qui est associée aux événements cardio-vasculaires.

Ce travail a également pour intérêt d'illustrer l'épidémiologie des complications actuelles des PVVIH sous traitement antirétroviral efficace et exposées à une intoxication tabagique. La BPCO, l'emphysème, le CBP, l'athérosclérose coronaire ont une prévalence élevée dans cette population et sont des enjeux importants de santé. Cette épidémiologie rapproche la population des PVVIH de la population générale mais avec des particularités liées, aux antécédents de déficit immunitaire et de traitements antirétroviraux toxiques, et à la prévalence plus élevée des comportements à risque. Pour certaines complications cependant (emphysème, bronchiolite, score calcique), l'absence d'association avec les variables immuno-virologiques souligne la primauté des facteurs comportementaux dans la survenue de ces complications.

Ainsi, l'ensemble de ces travaux qui s'articulent principalement autour de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST souligne que la réduction des risques liée aux facteurs d'exposition (tabagisme surtout, et probablement cannabis) est une priorité chez les PVVIH à l'ère des combinaisons antirétrovirales.

**Mots-clés :** cancer broncho-pulmonaire ; dépistage ; diagnostic précoce ; infection VIH ; tabagisme ; TDM ; scanner

**Key words :** lung cancer ; screening ; early diagnosis ; HIV infection ; smoking ; tomography

## ***Résumé en Anglais***

This thesis is an analysis of our on-going or published works on the theme of prevention, early diagnosis, screening, and treatment of subjects living with HIV with lung cancer. The ultimate objective of this work is to improve care and prevention of lung cancer in people living with HIV (PLWHIV), and to promote research in lung cancer in this population.

Our work underscores that lung cancer treatment in PLWHIV should be identical to treatments administered for lung cancer in the general population. HIV is an additional comorbidity to be taken into account, but never a contraindication for optimal therapy. However, there exist specificities in management of PLWHIV with lung cancer, including the propensity for drug-to-drug interactions and additive toxicity between cytotoxic compounds for chemotherapy and antiretroviral therapy, with potentially lethal effects. Managing these toxicities implies optimal cooperation between oncologists and specialists in HIV, as well as good knowledge of pharmacokinetics and pharmacodynamics of these different compounds.

The ANRS EP48 HIV CHEST Study in a cross-sectional, multicentre study, which included 442 subjects at lung cancer risk, primarily due to their age (> 40 years), smoking hazard (> 20 pack-years), as well as a CD4 cell nadir count < 350 cells/ $\mu$ l. This study showed feasibility of lung cancer screening with chest Computed Tomography (CT) in PLWHIV. The early diagnosis of localized lung cancers, potentially curable, suggests clinical benefits for most participants with cancer. Also, the facts that no serious adverse events occurred with invasive diagnostic procedures and that the prevalence of positive nodules was in the range of those found in lung cancer screening studies in the general population are reassuring. Also, our work, combined with data from previous epidemiological studies, support a lower age limit for screening lung cancer with chest CT in PLWHIV at risk than in the general population, starting as early as 45 years.

As in the general population, the impact of lung cancer screening with chest CT is not limited to the diagnosis of early stage lung cancers. The diagnosis of other morbidities, such as vertebral fractures, generally asymptomatic, emphysema, bronchiolitis, and coronary calcifications, have a probable positive impact on quality of life and a benefit in survival if managed adequately.

Our works also illustrate the epidemiology of complications in PLWHIV under antiretroviral therapy and exposed to smoking hazards. Chronic obstructive pulmonary diseases, emphysema, lung cancer, coronary atherosclerosis have high prevalence in this subpopulation of PLWHIV. The epidemiology of these emerging morbidities is close to the epidemiology in the smoking general population, but specificities exist, due to the presence of chronic immunodeficiency, antiretroviral toxicities, and an increased prevalence of behavioural risks in PLWHIV in comparison with the general population. However, some complications are not associated with HIV-related and

immunological factors, such as prevalence of emphysema, coronary calcifications, and bronchiolitis, underscoring the major impact of behavioural hazards in the occurrence of these complications.

Taken together, our work highlights the importance of reducing health hazards in PLWHIV, primarily smoking and probably cannabis, to reduce the emergence of these new life-threatening morbidities in the era of highly active antiretroviral therapy.

# 1. Introduction

Ce travail est né d'un cas clinique marquant. En 2005, nous avons accueilli dans le service des Maladies Infectieuses du CHRU de Montpellier un homme de 43 ans, vivant avec le VIH, pour une dyspnée progressive. L'observance de son traitement antirétroviral était bonne, ainsi que son bilan immuno-virologique. Il avait par ailleurs une intoxication tabagique, estimée à 20 paquets-années, sevrée depuis deux ans. Il présentait une orthopnée modérée, progressive, subaiguë, et des douleurs sternales qui irradiaient à l'épaule gauche. Son score OMS de Performance Status de l'OMS, estimé initialement à 2 à l'admission, s'est rapidement dégradé vers un score de 3. Le bilan étiologique mettait en évidence, à l'échographie, un épanchement péricardique avec compression du ventricule droit, ainsi qu'un nodule pulmonaire suspect, des adénopathies nécrotiques localisées dans le médiastin, et une métastase surrénalienne droite à la tomодensitométrie thoracique et abdominale. L'analyse histologique du nodule pulmonaire confirma la présence d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique, de stade IV. L'aggravation progressive des signes cardiaques, malgré un traitement par cytotoxique antinéoplasique (gemcitabine en intraveineuse), a justifié l'instauration de soins de confort par morphine et midazolam en pousse seringue électrique. Il décéda quelques jours plus tard.

Suite à ce cas, nous avons mené une recherche bibliographique, qui nous a conduit à faire plusieurs constats :

- le cancer broncho-pulmonaire (CBP) était de plus en plus prévalent chez les PVVIH, avec quelques études suggérant une incidence accrue par rapport à la population générale,
- le traitement des CBP se heurtait en pratique à une double appréhension : la crainte de cumuler les effets indésirables des cytotoxiques anticancéreux avec ceux des antirétroviraux et la crainte des interactions médicamenteuses, et d'autre part celle de favoriser des infections opportunistes en raison de l'immunodéficience des sujets,
- il existait donc un risque réel de sous-traiter ces sujets atteints de CBP, avec pour conséquences une perte de chance et une diminution de la qualité de vie,
- enfin, le nombre d'études cliniques évaluant la prévention, le dépistage/diagnostic et le traitement de ce cancer dans cette population était limité, en raison de l'exclusion des PVVIH des études en population générale, et de la prise de conscience récente de l'émergence de ce cancer dans cette population.

C'est pourquoi plusieurs pistes de travail furent envisagées au fil du temps :

- la réalisation d'une revue de la littérature sur les interactions et les effets toxiques additifs médicamenteux entre cytotoxiques antinéoplasiques utilisés dans le CBP et les antirétroviraux,
- la constitution d'une cohorte rétrospective de PVVIH atteintes de CBP destinée à analyser les facteurs pronostiques de survie ainsi qu'une analyse des interactions et effets toxiques médicamenteux,
- la conception et la réalisation d'une « enquête de faisabilité du diagnostic précoce des CBP par TDM thoracique faible dose sans injection de produit de contraste dans une population infectée par le VIH et tabagique chronique », (étude ANRS EP48 HIV-CHEST), suite aux premiers résultats encourageants de cohortes de dépistage du CBP par TDM faible dose en population générale (Henschke et al. 2006),
- enfin, une évaluation « épidémiologique » des comportements à risque, dont le tabac et la consommation de cannabis, des PVVIH consultant dans le service des Maladies Infectieuses, et une sensibilisation de l'équipe médicale au repérage précoce et à l'intervention brève (RPIB) vis-à-vis de ces comportements.

La conduite de ces différents projets ne pouvait se concevoir qu'en étudiant, à la lumière des connaissances déjà acquises en population générale, les spécificités de ce cancer chez les PVVIH. Cette thèse est donc d'abord une synthèse bibliographique des travaux réalisés ou en cours autour de la prévention, du dépistage, du diagnostic précoce, et du traitement du CBP dans cette population. Elle présente notamment une analyse de l'apport du TDM thoracique dans le diagnostic précoce de ce cancer dans cette population à partir des données de l'étude HIV CHEST que nous avons conçue et coordonnée.

Ainsi, nous présenterons l'épidémiologie du CBP chez les PVVIH à la lumière des données de mortalité et d'incidence en population générale. Dans un deuxième temps, nous décrirons le traitement de ce cancer chez les PVVIH. Ensuite, nous montrerons l'apport de la TDM thoracique sans injection de produit de contraste pour le dépistage de ce cancer chez les PVVIH, en insistant sur les « leçons » de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST. Enfin, nous insisterons sur le bénéfice attendu sur la réduction de la mortalité d'un sevrage réussi du tabac. Les résultats de nos travaux de recherche sont développés au sein des différents chapitres, et les articles publiés ou soumis sont intégrés au sein des différents chapitres. Les termes surlignés en gras dans le texte sont définis dans le lexique.

## **2. EPIDEMIOLOGIE DU CBP CHEZ LES PVVIH EN FRANCE**

Il est essentiel de décrire tout d'abord les principales caractéristiques épidémiologiques des cancers, dont le CBP, en population générale, afin de mieux comprendre l'épidémiologie des cancers, dont le CBP chez les PVVIH. En effet, le vieillissement de la population des PVVIH, suite à l'augmentation de leur espérance de vie lié aux combinaisons antirétrovirales (CART), explique en grande partie l'augmentation de l'incidence des cancers non classant SIDA, dont le CBP, dans cette population.

Par conséquent, nous présenterons dans ce chapitre, des données de taux de mortalité et d'incidence des principaux cancers en France dans la population générale, puis chez les PVVIH. Nous aborderons dans un second temps le sur-risque potentiel de certains cancers chez les PVVIH par rapport à la population générale, ainsi que les causes potentielles de ce sur-risque. Enfin, nous décrirons spécifiquement l'épidémiologie du CBP chez les PVVIH.

### ***2.1 Morbi-mortalité des cancers dans la population générale en France***

#### **2.1.1 Origine des données de mortalité dues au cancer en France**

En France, les données de mortalité dues au cancer sont fournies par différents organismes. La surveillance épidémiologique des cancers est assurée par un réseau de partenaires coordonnés par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) qui s'appuie en particulier sur les registres de cancers, en collaboration étroite avec le CépiDc-Inserm. Les missions essentielles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) sont en effet de fournir des statistiques annuelles sur les causes médicales de décès en France (540 000 décès par an), et de diffuser les données et les résultats d'études sur les causes de décès. D'autre part, les registres des cancers, regroupés au sein du réseau Francim, assurent l'enregistrement exhaustif de nouveaux cas de cancers dans une zone géographique délimitée (en général le département) et couvrent actuellement environ 20 % de la population française. Leurs données sont centralisées au sein d'une base commune gérée par le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon. En 2009, la France métropolitaine dispose d'un réseau de 25 registres qualifiés par le Comité Nationale des Registres (CNR).

#### **2.1.2 Taux de mortalité française par cancer**

Concernant la mortalité globale, plusieurs données sont à souligner. L'espérance de vie était de 85 ans pour les femmes et de 78,7 ans pour les hommes en 2013



([http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age3d.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm)). De façon générale, entre 1990 à 2009, les effectifs annuels de décès sont restés stables, alors que les taux standardisés par âge de décès ont diminué de 28 %, reflet de l'augmentation de l'espérance de vie chez les hommes et chez les femmes (Aouba et al. 2012). L'ampleur de cette diminution du taux standardisé de mortalité a varié selon les causes de décès (tableau 1). Les baisses les plus marquées ont concerné les maladies de l'appareil circulatoire (-44 %), respiratoire (-42 %), digestif (-38 %) et les morts violentes (-39 %).

Le taux de décès standardisé par cancer s'est également réduit depuis les années 90, mais moins nettement et selon un rythme différent en fonction du sexe (globalement -21 % pour les hommes et -11 % pour les femmes, cf. tableau 1). Malgré cette diminution, le cancer est devenu, au cours des années 2000, la première cause de décès en France (30 % des décès en 2009), devant les maladies cardiovasculaires (27 %) et les morts violentes (7 %). La baisse des taux a concerné la plupart des types de cancers, avec une très forte ampleur pour le cancer de l'estomac et, chez les hommes, pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Elle a été plus modérée pour les hémopathies malignes, cancers du sein, du colon, de l'utérus, de l'ovaire, du rein, de la vessie et de la thyroïde. Les seules exceptions notables à cette tendance générale à la baisse des taux de décès par cancer, concernent le cancer du pancréas, de la peau, du foie et du cerveau. On note également la progression très forte du CBP chez les femmes, dont le taux de décès a presque doublé depuis les années 90, en rapport avec une augmentation de la prévalence du tabagisme féminin. L'évolution des taux de mortalité par cancer standardisés à la population-monde entre 1990, 2000 et 2012 est présentée par la figure 1.

### **2.1.3 Taux d'incidence des cancers en France**

L'évolution du taux d'incidence des cancers en France est secondaire à un ensemble de facteurs : le sexe, l'exposition à des intoxications cancérigènes, le vieillissement de la population, et l'instauration de campagnes de dépistage de certains cancers. En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 355 000 en France (Binder-Foucard et al. 2014). L'évolution des taux d'incidence n'était pas linéaire sur l'ensemble de la période 1980-2012. Après une augmentation continue depuis 1980, l'incidence du cancer chez l'homme a diminué entre 2005 et 2012. Cette diminution récente est en grande partie liée à la baisse de l'incidence du cancer de la prostate depuis 2005 (l'augmentation initiale était due à l'utilisation large du taux de PSA dans le dépistage de ce cancer), mais aussi à une diminution des consommations de tabac et d'alcool chez les hommes (figure 2). Chez la femme, on observe une stabilisation de l'incidence des cancers essentiellement due à la diminution de l'incidence du cancer du sein contrebalancée par une augmentation des cancers liés aux conduites à risque, tel le tabagisme (figure 2). L'incidence standardisée sur la population mondiale par cancer solide en 1990, 2000 et 2012 en France est détaillée chez les hommes et chez les femmes dans la figure 3.

Il existe une augmentation du taux d'incidence des cancers avec l'âge dans la population générale (figure 4). Avec le vieillissement de la population, le nombre des cancers ne va cesser de croître. En effet, l'âge est souvent un facteur de risque essentiel de survenue de certains cancers(Aouba et al. 2012).

| Causes de décès par cancer  | Effectifs décès en 2009 |        |        | Taux décès en 2009 <sup>1</sup> |       |       | Variation taux décès <sup>2</sup><br>(1990-2009) |       |       | Sexe Ratio <sup>3</sup> |      |
|-----------------------------|-------------------------|--------|--------|---------------------------------|-------|-------|--|-------|-------|-------------------------|------|
|                             | Total                   | H      | F      | Total                           | H     | F     | Total  | H     | F     | 1990                    | 2009 |
| <b>Ensemble</b>             | 159 444                 | 93 134 | 66 310 | 243,3                           | 348,6 | 171,7 | -17%   | -21%  | -11%  | 2,3                     | 2,0  |
| <b>Poumon-larynx</b>        | 30 882                  | 23 453 | 7 429  | 47,6                            | 83,0  | 20,4  | -5 %   | -20 % | 95 %  | 9,9                     | 4,1  |
| <b>Colorectal</b>           | 17 042                  | 9 012  | 8 030  | 25,7                            | 34,5  | 19,8  | -21 %  | -20 % | -24 % | 1,7                     | 1,7  |
| <b>Hémopathies malignes</b> | 12 910                  | 6 925  | 5 985  | 19,6                            | 26,7  | 15,0  | -4 %   | -1 %  | -8 %  | 1,7                     | 1,8  |
| <b>Seins</b>                | 11 788                  | 200    | 11 788 | -                               | 0,8   | 31,1  | -  | -9%   | -15%  | -                       | -    |
| <b>Pancréas</b>             | 9 075                   | 4 616  | 4 459  | 13,9                            | 16,9  | 11,5  | 17%  | 7%    | 27%   | 1,7                     | 1,5  |
| <b>Prostate</b>             | 8971                    | 8971   | -      | -                               | 38,3  | -     | -  | -33%  | -     | -                       | -    |
| <b>VADS</b>                 | 7 759                   | 6 166  | 1 593  | 12,0                            | 21,6  | 4,3   | -44 %  | -49 % | -12 % | 8,7                     | 5,0  |
| <b>Foie</b>                 | 7 678                   | 5 642  | 2 036  | 11,8                            | 20,5  | 5,2   | 8 %  | 3 %   | 19 %  | 4,6                     | 3,9  |
| <b>Vessie</b>               | 4 745                   | 3 630  | 1 115  | 7,2                             | 14,3  | 2,7   | -21 %  | -20 % | -28 % | 4,8                     | 5,3  |
| <b>Estomac</b>              | 4 621                   | 2 946  | 1 675  | 7,1                             | 11,0  | 4,3   | -51 %  | -49 % | -56 % | 2,2                     | 2,6  |
| <b>Ovaire</b>               | 3 301                   |        | 3 301  | -                               | -     | 8,8   | -  | -     | -19%  | -                       | -    |
| <b>Rein</b>                 | 3 144                   | 2 076  | 1 068  | 4,8                             | 7,7   | 2,7   | -20 %  | -17 % | -26 % | 2,5                     | 2,8  |
| <b>Cerveau</b>              | 3 135                   | 1 833  | 1 302  | 4,9                             | 6,3   | 3,7   | 7 %  | 5 %   | 8 %   | 1,8                     | 1,7  |

Tableau 1 : Effectifs et taux standardisés de décès en 2009 selon les causes de décès par cancer et le sexe, variations 1990-2009, <sup>1</sup> standardisés de décès pour 100 000 (population de référence pour la structure d'âge France 2006). <sup>2</sup> Taux de variation (%) : (taux 2009 – taux 1990)/taux 1990. A noter que les taux de 1990 ne sont pas explicités (faute de place) <sup>3</sup> Taux masculin/taux féminin. VADS : Cancers des voies aérodigestives supérieures (lèvres, bouche, œsophage). Adapté de Aouba et ses collègues(Aouba et al. 2012).

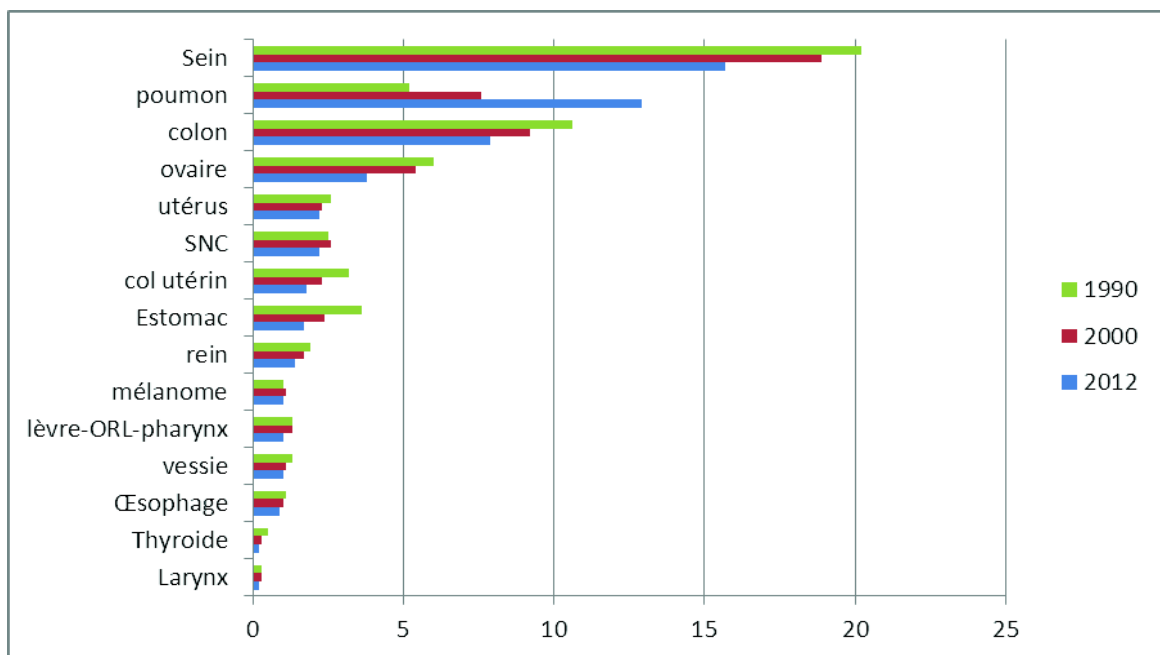
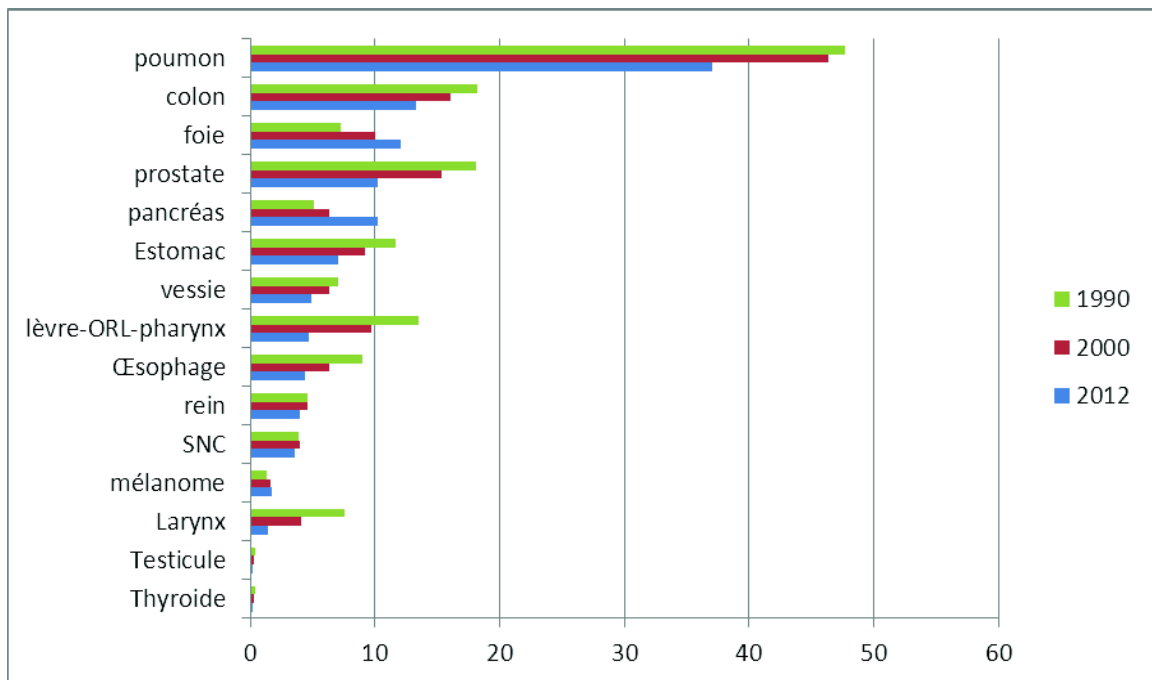


Figure 1 : Taux de mortalité standardisée population-monde de différents cancers solides en France pour 100 000 (hommes en haut, femmes en bas). On notera la diminution progressive chez les hommes et l'augmentation chez les femmes du taux standardisé des cancers induits par des facteurs comportementaux (cancer broncho-pulmonaire). SNC : système nerveux central. Adapté de Binder-Foucard et ses collègues (Binder-Foucard et al. 2014)

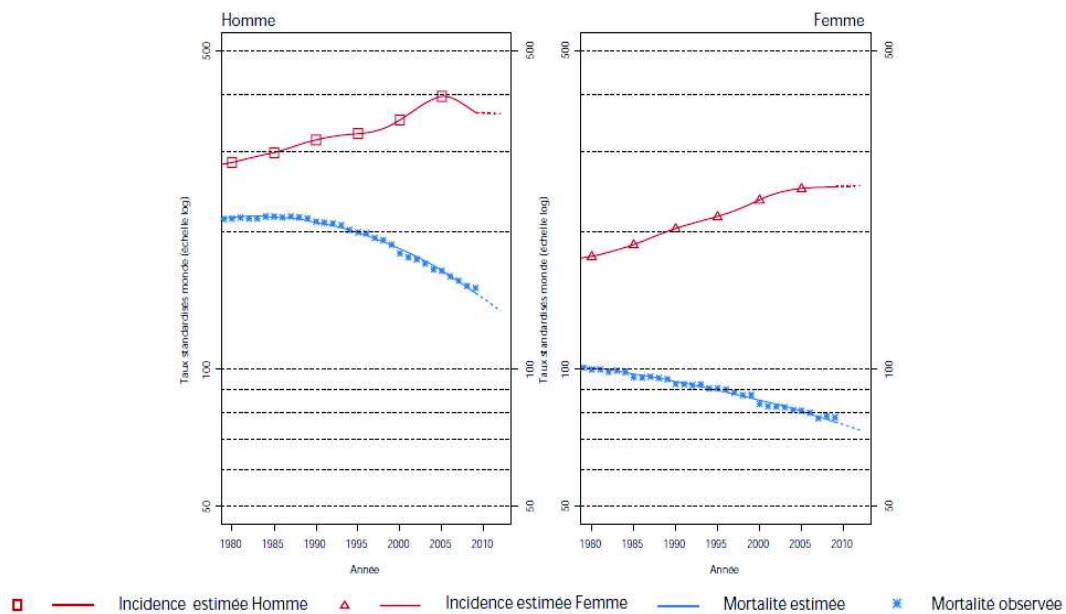


Figure 2 : Tendence chronologique des taux d'incidence (et de mortalité) tous cancers /100 000 personnes-années standardisés sur population monde (hommes à gauche, femmes à droite), adapté de Binder-Foucard et collègues(Binder-Foucard et al. 2014).

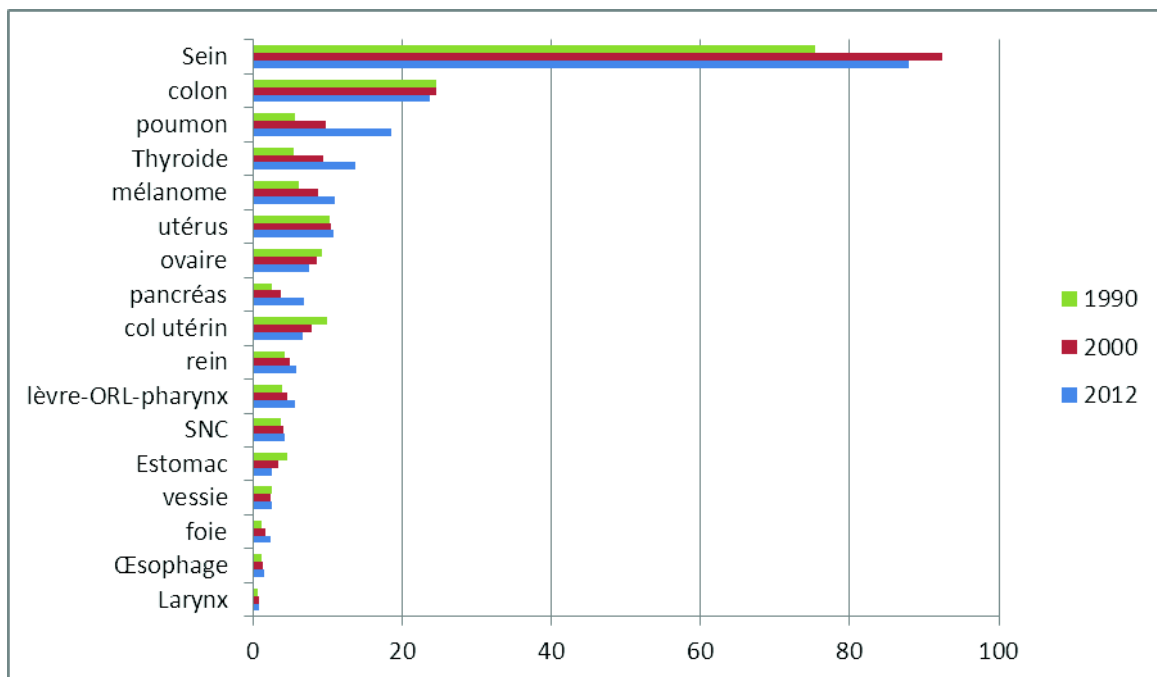
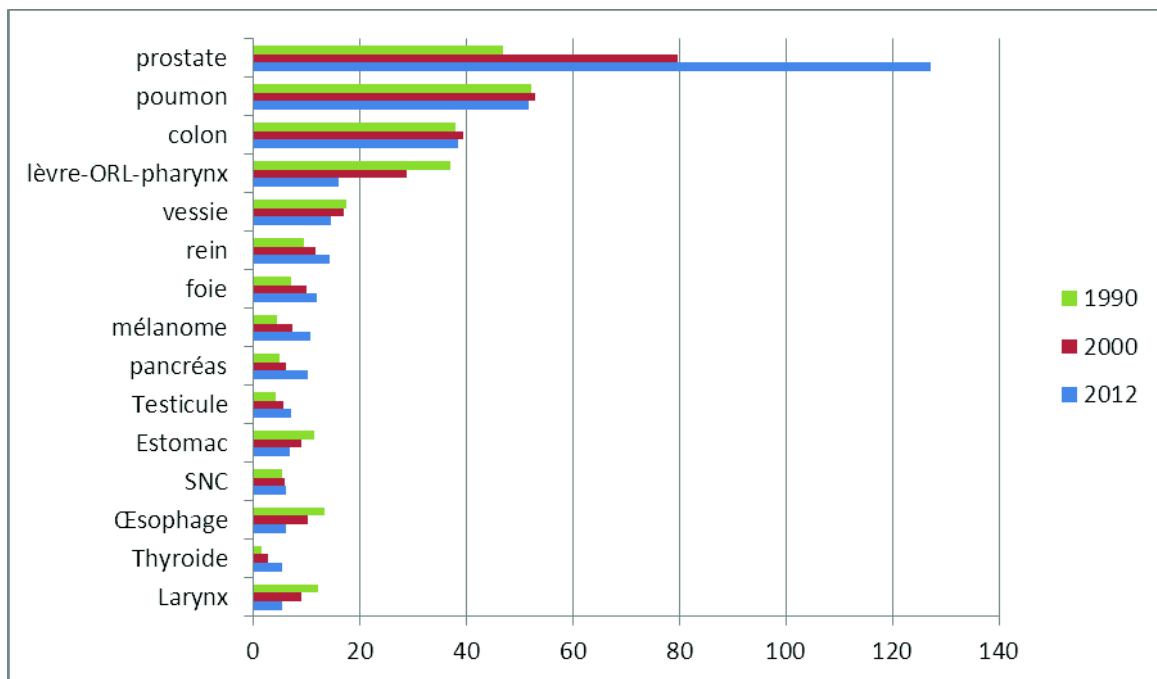
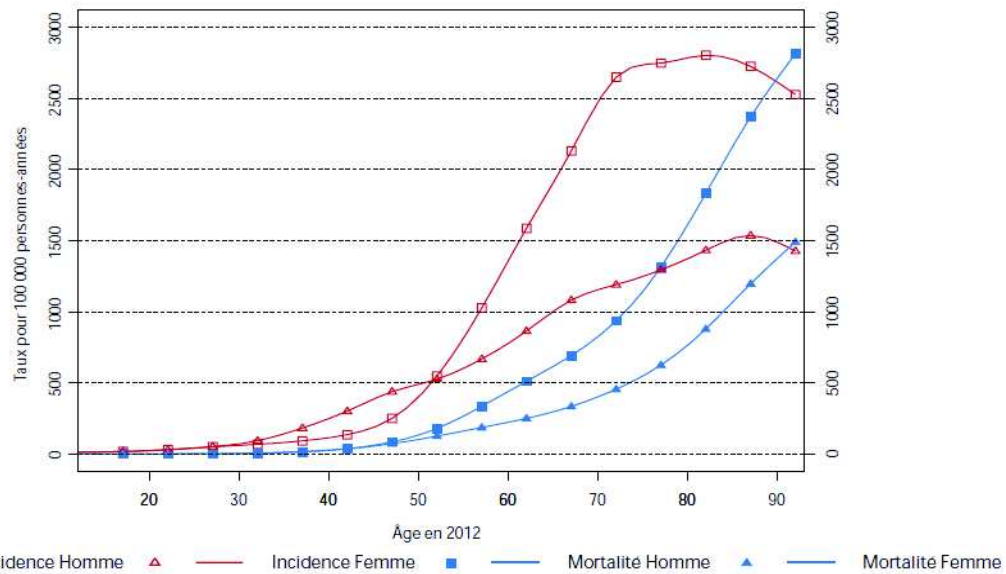


Figure 3 : Taux d'incidence standardisée (population-monde) (nb de cas/100 000 personnes) de différents cancers solides en France (hommes en haut, femmes en bas). Adapté de Binder-Foucard et collègues (Binder-Foucard et al. 2014).



**Figure 4 : incidence et mortalité par âge tout cancer en France en 2012. L'incidence subit une croissance exponentielle à partir d'un seuil d'âge et avec le vieillissement de la population. De Binder-Foucard et collègues (Binder-Foucard et al. 2013)**

## 2.2 Morbi-mortalité des cancers chez les PVVIH en France

### 2.2.1 Mortalité des PVVIH

Depuis l'avènement des CART dans les pays à forte ressource économique, l'augmentation de l'espérance de vie des PVVIH a été très importante, et les causes de mortalité et de morbidité ont connu de grands changements. L'étude transversale multicentrique française « Mortalité 2010 » (Morlat et al. 2014) a analysé les causes de mortalité dans différents centres de prise en charge hospitalière des PVVIH et les a comparées aux résultats d'études réalisées selon la même méthodologie en 2005 et 2000. Cette étude des causes impliquées dans les décès fait état, pour 2010, des pourcentages suivants : une maladie classant SIDA (25%), un cancer non classant SIDA et non Hodgkinien (22%), une maladie hépatique (11%), une maladie cardiovasculaire (10%), une infection non SIDA (9%) et le suicide (5%) (Figure 5). Dans cette étude, le CBP était la première cause de décès par cancer en 2010 (Vandenhende et al. 2015) (figure 6). Les distributions de ces causes étaient significativement différentes entre les années 2000, 2005 et 2010, même après ajustement sur l'âge et le sexe. Entre 2000 et 2010, on a observé une décroissance progressive de la proportion des causes SIDA, et une augmentation de la proportion des causes de mortalité liée aux cancers non classant SIDA, aux maladies hépatiques et aux événements cardiovasculaires. Des résultats très similaires ont été observés objectivés dans d'autres cohortes, telle que les cohortes Euro SIDA (figure 7 et 8) (Kowalska et al. 2012) ou D.A.D.(Smith et al. 2014).

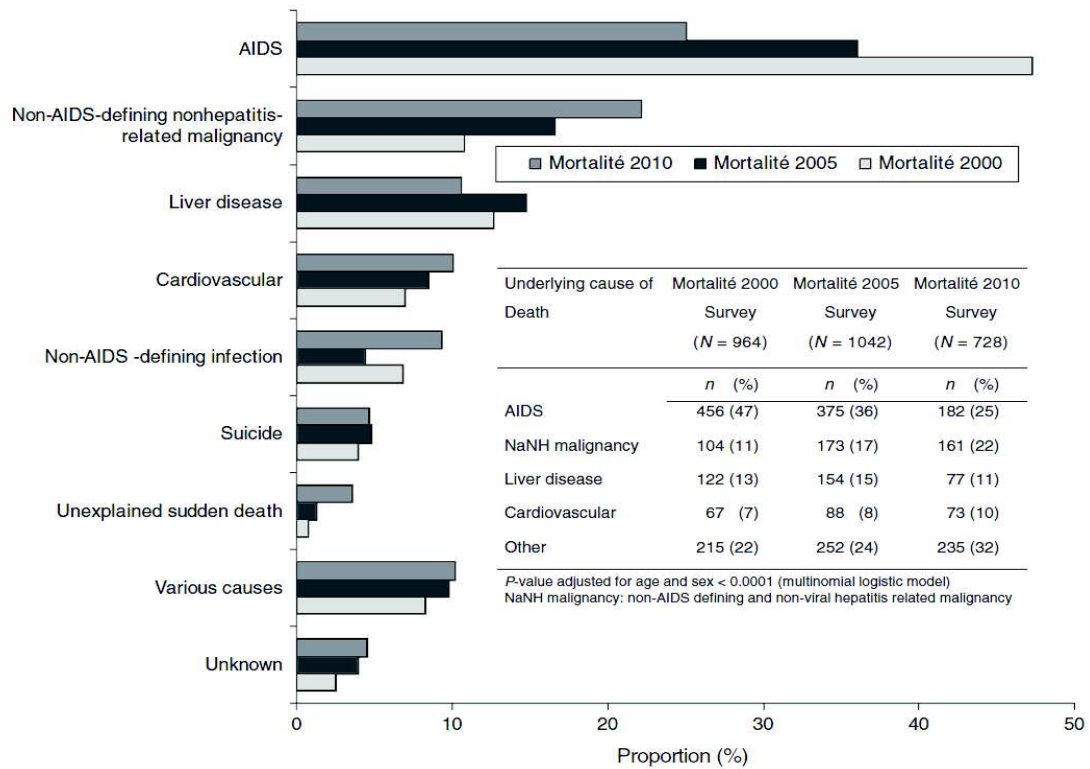


Figure 5 : Proportion des causes de mortalité en France dans la population des PVVIH en 2000 (n=964), 2005 (n=1042), et 2010 (n=728), de Morlat et collègues (Morlat et al. 2014)

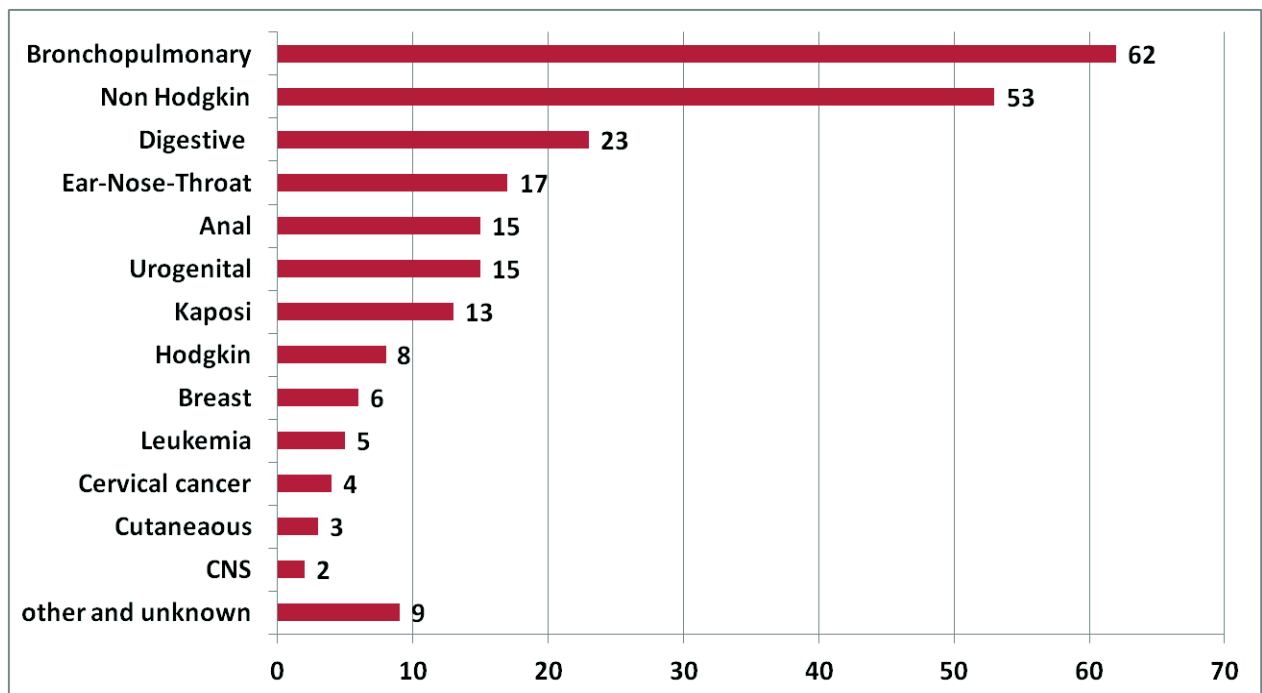


Figure 6 : Causes de mortalité par cancer dans l'étude mortalité 2010 (nb de cas). Adapté de Morlat et al. (Morlat et al. 2014)

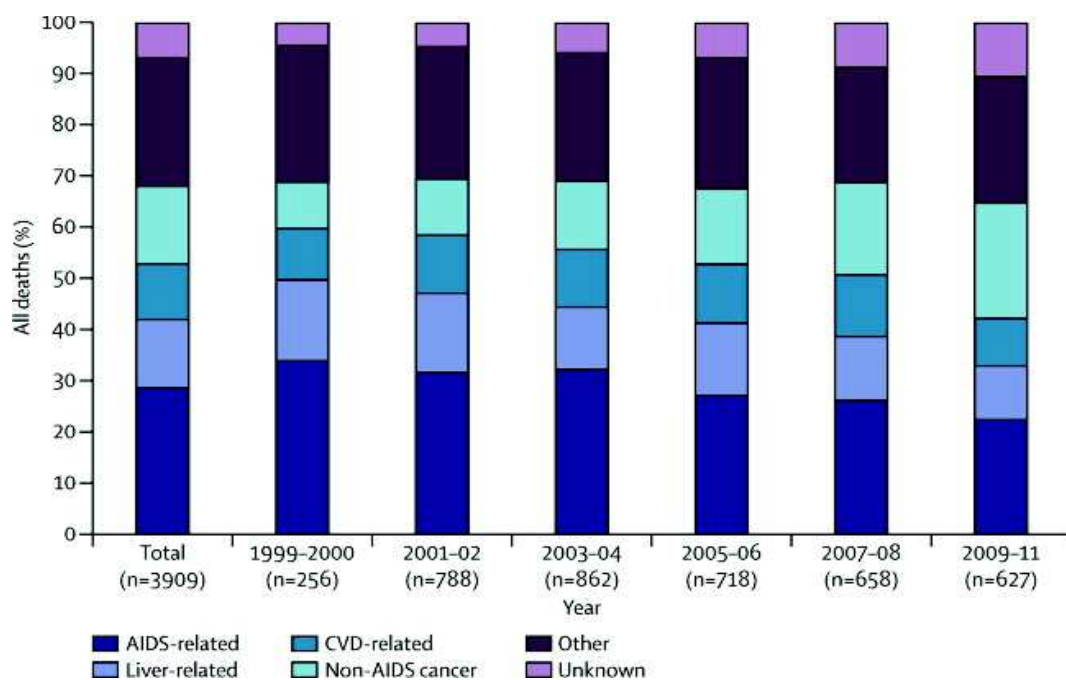


Figure 7 : Répartition des causes de décès dans la cohorte EuroSIDA en fonction des périodes calendaires. Taux standardisé stable des cancers non classant SIDA non hépatiques, induisant une augmentation du pourcentage (29%) des causes de décès par cancers non classant SIDA, en raison de la baisse de la mortalité hépatique et des complications SIDA (Smith et al. 2014).

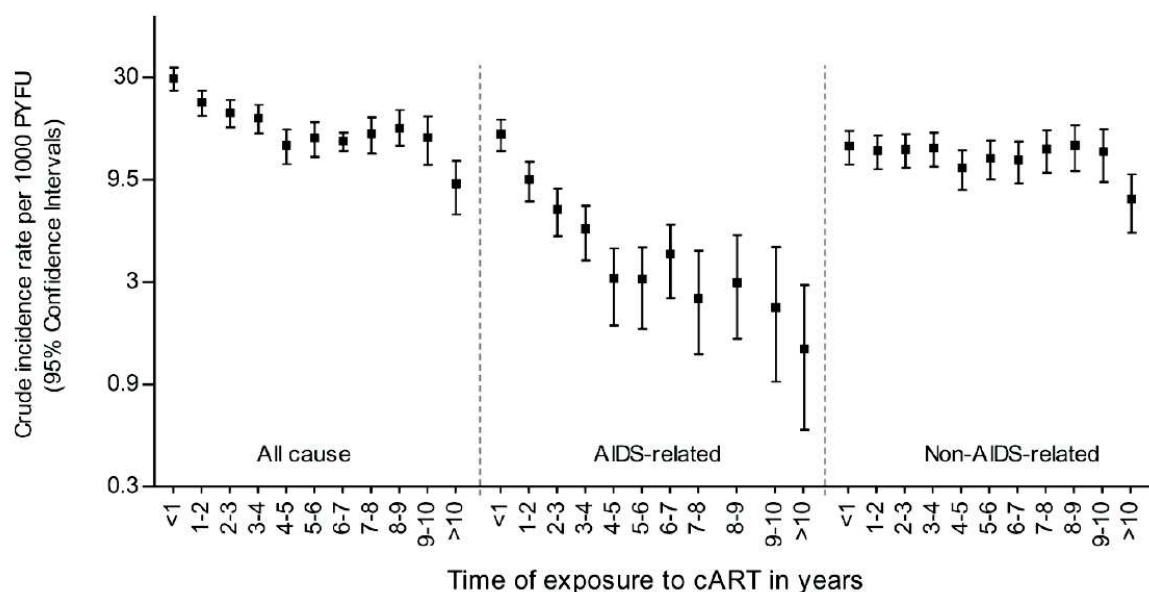


Figure 8 : Durée de traitement antirétroviral et taux de mortalité brute (/1000 personnes-années) dans la cohorte EuroSIDA pour toutes causes, causes SIDA et causes non-SIDA (Kowalska et al. 2012). On observe une diminution de l'incidence des complications classant SIDA après la mise en route des traitements antirétroviraux, et la relative stabilité avec le temps de l'incidence des complications non SIDA. Ce phénomène, associée à une couverture antirétrovirale large des populations PVVIH, explique la prépondérance des causes non SIDA dans la mortalité des PVVIH.

### 2.2.1.1 Risque de cancers chez les PVVIH

Les cancers classant SIDA et certains cancers non classant SIDA présentent une augmentation du risque de survenue chez les PVVIH, avec un **ratio d'incidence standardisé (RIS)** élevé par rapport



à la population générale (tableau 2). Si l'augmentation du risque des cancers viro-induits, qu'ils soient classant SIDA (cancer du col, lymphomes non Hodgkiniens et sarcome de Kaposi) ou non classant SIDA (maladie de Hodgkin, cancer de l'anus, hépato-carcinome) peut s'expliquer en grande partie par un contrôle immunitaire diminué des virus pro-oncogènes, d'autres cancers non classant SIDA à risque élevé ne sont pas viro-dépendants. C'est le cas par exemple du CBP, dont le RIS varie généralement entre 2 et 3, mais aussi du myélome (tableau 2). Une immunovigilance antitumorale réduite chez les PVVIH pourrait en être un facteur favorisant. D'autres cancers non viro-induits, tels que la prostate ou le sein, ont même un **RIS** significativement plus faible par rapport à la population générale.

| Etude (1 <sup>er</sup> auteur)  | Engels                  | Dal Maso                | Grulich                 | Van Leeuwe                 | Robbins                  | Hleyhel                    |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| N sujets (PA)   | 317 428                 | 21 951                  | 444 172                 | 53 877                     | 275 975                  |                            |
| Pays  | USA                     | Italie                  | Méta-analyse*           | Australie                  | USA                      | France                     |
| Période   | 1996-2002               | 1997-2004               | 1980 à 2002**           | 2000-2004                  | 2006-2010                | 2005-2009                  |
| <b>Ratio d'incidence standardisé (RIS) (IC 95%) des différents cancers selon les études</b> |                         |                         |                         |                            |                          |                            |
| <b>Kaposi</b>   | <b>3640</b> (3330-3980) | <b>572</b> (508-641)    | <b>3640</b> (3326-3976) | <b>2701</b> (2180-3309)    | <b>793</b> (727- 863)    | <b>304,5</b> (273,9-337,6) |
| <b>LMNH</b>   | <b>22,6</b> (20,8-24,6) | <b>93,4</b> (83,9-104)  | <b>76,7</b> (39,4-149)  | <b>12,65</b> (10,49-15,11) | <b>10,0</b> (9,4, 10,7)  | <b>9,1</b> (8,3-10,7)      |
| <b>Col utérus</b>   | <b>5,3</b> (3,6-7,6)    | <b>41,5</b> (28-59,3)   | <b>5,82</b> (2,9-11,3)  | ?                          | <b>3,7</b> (2,8, 4,8)    | <b>5,4</b> (4,0-7,0)       |
| <b>Hodgkin</b>  | <b>13,6</b> (10,6-17,1) | <b>20,7</b> (14,6-28,5) | <b>11,0</b> (8,4-14,4)  | <b>7,37</b> (3,68-13,18)   | <b>10</b> (8,5, 11,7)    | <b>26,5</b> (23,2-30,1)    |
| <b>Cancer anus</b>  | <b>19,6</b> (14,2-26,4) | <b>44,0</b> (21,8-78,9) | <b>28,7</b> (21,6-38,3) | <b>32,11</b> (19,33-50,14) | <b>31,8</b> (28,2, 35,6) | <b>79,3</b> (69,5-90,1)    |
| <b>Hépatocarcinome</b>  | <b>3,3</b> (2-5,1)      | <b>6,4</b> (3,7-10,5)   | <b>5,2</b> (3,3-8,2)    | <b>2,96</b> (1,19-6,10)    | <b>3,4</b> (2,9, 4,0)    | <b>10,9</b> (9,6-12,3)     |
| <b>Myélome</b>  | <b>2,2</b> (1,1-3,9)    | <b>3,9</b> (1-10)       | <b>2,7</b> (2,1-3,4)    | -                          | -                        | -                          |
| <b>CBP</b>  | <b>2,6</b> (2,1-3,1)    | <b>4,1</b> (2,9-5)      | <b>2,7</b> (1,9-3,8)    | <b>1,10</b> (0,62-1,82)    | <b>1,9</b> (1,7-2,1)     | <b>2,8</b> (2,5-3,1)       |
| <b>Prostate</b>   | 0,5 (0,4-0,7)           | -                       | 0,70 (0,55-0,89)        | 0,27 (0,11-0,52)           | 0,5 (0,4-0,6)            | -                          |
| <b>Sein</b>   | 0,8 (0,5-1,2)           | 0,6 (0,2 - 1,4)         | 1,03 (0,89-1,20)        |                            | 0,5 (0,4-0,7)            | -                          |
| <b>Colorectal</b>   | 1,0 (0,7-1,4)           | 1,4 (0,7 - 2,7)         | 0,92 (0,78-1,08)        | 0,38 (0,16-0,75)           | 0,8 (0,7-1,0)            | -                          |

Tableau 2 : Ratio d'Incidence Standardisé (RIS) (IC95%) dans des études de comparaison de registres de cancers et de PVVIH. (D'après (Engels et al. 2006),(Dal Maso et al. 2009), (Grulich et al. 2007), (Bedimo et al. 2009), (van Leeuwen et al. 2009), (Robbins et al. 2014), (Hleyhel et al. 2013; Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014)

### 2.2.1.2 Cancers et PVVIH : vieillissement précoce ou accéléré

Toute comparaison d'âges de survenue de cancers entre deux populations distinctes (par exemple PVVIH et population générale) doit prendre en considération les différences de répartition des structures d'âges (Shiels, Pfeiffer, and Engels 2010) (figures 9). La méthode de **standardisation directe** est appropriée. Si certaines études suggèrent que la survenue de certains cancers non classant SIDA est plus précoce chez les PVVIH par rapport à la population générale, les résultats sont parfois

contradictoires. La comparaison dans la base de données hospitalière française avec les registres de cancers en population générale des âges de survenue de 4 cancers non classant SIDA entre 1997 et 2009 a objectivé un âge significativement plus jeune pour le CBP (-3,3 ans), la maladie de Hodgkin (-0,9 ans) et l'hépatocarcinome secondaire à l'infection VHB et/ou VHC (-10,6 ans) chez les PVVIH (Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014). Une étude américaine réalisée à partir de registres de PVVIH et de cancers en population générale a aussi estimé que l'âge observé de survenue était plus précoce de quelques années pour les cancers de l'anus (-3 ans), du larynx (-4 ans), du poumon (-4 ans), et le myélome (-5 ans) (tableau 3)(Shiels, Pfeiffer, and Engels 2010). Dans cette étude, la maladie de Hodgkin survenait de façon significativement plus tardive chez les PVVIH. Les facteurs confondants insuffisamment contrôlés, tels que les facteurs comportementaux (tabagisme et autre), sont aussi une des limites de ces études. Par contre, une autre étude de données des vétérans américains de PVVIH ou non, appariée sur l'âge, la zone géographique et l'ethnie (Althoff et al. 2015), a objectivé que l'âge médian de survenue des cancers non classant SIDA n'était pas significativement différent dans ces deux populations. Les deux populations de cette étude avaient des caractéristiques démographiques, comportementales et un accès aux soins semblables.

Le débat est encore vif concernant un éventuel vieillissement accéléré chez les PVVIH, correspondant à une survenue plus précoce des pathologies associées au vieillissement (dont les cancers), soit d'un vieillissement accentué, correspondant à une prévalence plus élevée de facteurs de risque de cancers dans toutes les classes d'âge, sans forcément modifier, dans ce dernier cas, l'âge médian de survenue.

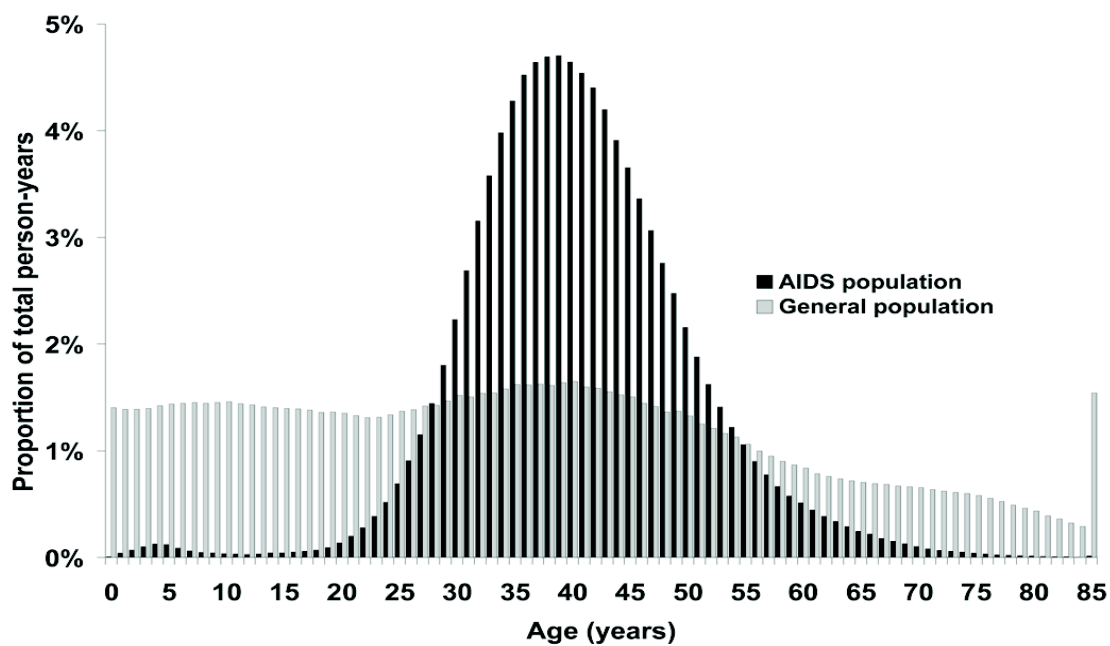


Figure 9 : Répartition des classes d'âge de la population sida et de la population générale aux USA en 200X (figure issue de l'article de Shiels et al. (Shiels, Pfeiffer, and Engels 2010). Les structures d'âge entre population des PVVIH

et population générale doivent toujours être prises en considération lors de l'analyse de survenue de cancers dans ces deux populations. La méthode de standardisation directe est adéquate (Shiels, Pfeiffer, and Engels 2010).

**Age in years at cancer diagnosis, by category of cancer**

| Cancer type                 | Observed in the general population |     | Observed in the AIDS population |  | Expected in the general population |  | p-value* |
|-----------------------------|------------------------------------|-----|---------------------------------|--|------------------------------------|--|----------|
|                             | Median                             | N   | Median                          | 25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile | Median                             | 25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile |          |
| Oral cavity and pharynx     | 63                                 | 137 | 49                              | (44, 57)                                       | 50                                 | (44, 56)                                       | 0.40     |
| Esophagus                   | 69                                 | 36  | 50.5                            | (45, 58.5)                                     | 54                                 | (48, 60)                                       | 0.50     |
| Stomach                     | 72                                 | 36  | 49.5                            | (44, 58)                                       | 51                                 | (44, 59)                                       | 0.50     |
| Colon                       | 73                                 | 61  | 52                              | (44, 62)                                       | 52                                 | (46, 61)                                       | 0.53     |
| Rectum                      | 69                                 | 52  | 46                              | (39, 52.5)                                     | 51                                 | (45, 58)                                       | 0.007    |
| Anus                        | 62                                 | 282 | 42                              | (37, 48)                                       | 45                                 | (40, 51)                                       | <0.001†  |
| Liver                       | 66                                 | 98  | 49                              | (45, 55)                                       | 50                                 | (45, 55)                                       | 0.53     |
| Pancreas                    | 71                                 | 21  | 51                              | (49, 57)                                       | 53                                 | (46, 60)                                       | 0.59     |
| Larynx                      | 65                                 | 72  | 48                              | (44, 55.5)                                     | 52                                 | (47, 59)                                       | 0.003    |
| Lung                        | 70                                 | 605 | 50                              | (44, 56)                                       | 54                                 | (47, 61)                                       | <0.001†  |
| Soft tissue including heart | 58                                 | 26  | 40.5                            | (34, 52)                                       | 43                                 | (37, 50)                                       | 0.42     |
| Melanoma                    | 60                                 | 74  | 46                              | (39, 54)                                       | 45                                 | (39, 53)                                       | 0.45     |
| Breast                      | 62                                 | 110 | 44.5                            | (38, 53)                                       | 46                                 | (41, 52)                                       | 0.177    |
| Ovary                       | 63                                 | 13  | 42                              | (37, 44)                                       | 46                                 | (40, 53)                                       | 0.025    |
| Vulva                       | 70                                 | 12  | 41.5                            | (38, 56)                                       | 44                                 | (39, 50)                                       | 0.39     |
| Prostate                    | 68                                 | 176 | 58.5                            | (53.5, 63.5)                                   | 58                                 | (52, 64)                                       | 0.40     |
| Testis                      | 34                                 | 33  | 35                              | (33, 39)                                       | 38                                 | (34, 42)                                       | 0.018    |
| Penis                       | 68                                 | 16  | 49.5                            | (38.5, 54.5)                                   | 48                                 | (43, 56)                                       | 0.58     |
| Urinary bladder             | 73                                 | 23  | 48                              | (41, 58)                                       | 54                                 | (47, 62)                                       | 0.069    |
| Kidney and renal pelvis     | 66                                 | 47  | 49                              | (43, 54)                                       | 50                                 | (44, 57)                                       | 0.171    |
| Brain                       | 56                                 | 16  | 43                              | (38, 52)                                       | 45                                 | (38, 52)                                       | 0.61     |
| Thyroid                     | 47                                 | 22  | 43.5                            | (36, 52)                                       | 43                                 | (37, 49)                                       | 0.72     |
| Hodgkin lymphoma            | 37                                 | 226 | 42                              | (36, 47)                                       | 40                                 | (34, 46)                                       | <0.001†  |
| Myeloma                     | 70                                 | 45  | 47                              | (40, 52)                                       | 52                                 | (46, 59)                                       | 0.004    |

**Tableau 3 : Âge de survenue des différents cancers classant non SIDA. Registres de personnes HIV/ SIDA par rapport à un registre de cancer en population générale aux USA (figure issue de l'article de Shiels et al.) (Shiels, Pfeiffer, and Engels 2010). La colonne « expected in the general population » indique l'âge médian prédit de survenue des différents cancers si la population générale avait la même structure d'âge que la population des PVVIH.**

### 2.2.1.3 Evolution de l'incidence des cancers à l'ère des CART chez les PVVIH

Shiels et ses collègues ont comparé des registres nord-américains de cancers (population générale) et d'infection VIH/SIDA (Shiels et al. 2011). Si au fil des années calendaires, les incidences des différents cancers classant SIDA étaient en nette diminution, les incidences des différents cancers non classant SIDA étaient plus stables. Cette stabilité était expliquée en grande partie par le vieillissement de la population des PVVIH. La même équipe a montré, dans une autre étude, une diminution du RIS de la plupart des cancers classant et de certains cancers non classant SIDA (tableau 4) avec le temps (Robbins et al. 2014). Des résultats assez similaires ont été présentés en France dans

la base hospitalière française (Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014): les **RIS** du CBP et du cancer de l'anus avaient décreu, alors que ceux de la maladie de Hodgkin et du foie sont restés stables, ce qui pourrait traduire une amélioration de l'immunité, une réduction des risques dans les deux populations de façon différentielle (tabagisme), ou encore une efficacité des stratégies de dépistage de lésions précancéreuses pour le cancer de l'anus par l'examen proctologique chez les PVVIH.

| Cancer            | Ratio d'incidence standardisé (IC95%) |             |           |             |           |             |
|-------------------|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|                   | 1996-2000                             |             | 2001-2005 |             | 2006-2010 |             |
| <b>Kaposi</b>     | 2895                                  | (2724-3073) | 1214      | (1133-1300) | 793       | (727-863)   |
| <b>LNH</b>        | 26.8                                  | (25.6-28.1) | 13.2      | (12.5-13.9) | 10.0      | (9.4-10.7)  |
| <b>Cervical</b>   | 8.1                                   | (6.7-9.6)   | 6.2       | (5.2-7.3)   | 3.7       | (2.8-4.8)   |
| <b>Anus</b>       | 33.0                                  | (28.0-38.7) | 32.5      | (28.9-36.5) | 31.8      | (28.2-35.6) |
| <b>Sein</b>       | 0.7                                   | (0.5-0.9)   | 0.7       | (0.6-0.9)   | 0.5       | (0.4-0.7)   |
| <b>Colorectal</b> | 1.0                                   | (0.8-1.2)   | 0.9       | (0.8-1.1)   | 0.8       | (0.7-1.0)   |
| <b>Hodgkin</b>    | 11.6                                  | (9.8-13.5)  | 11.1      | (9.7-12.7)  | 10.0      | (8.5-11.7)  |
| <b>Foie</b>       | 3.7                                   | (2.7-4.9)   | 3.6       | (3.0-4.3)   | 3.4       | (2.9-4.0)   |
| <b>CBP</b>        | 3.4                                   | (3.1-3.7)   | 2.4       | (2.2-2.6)   | 1.9       | (1.7-2.1)   |
| <b>Prostate</b>   | 0.5                                   | (0.4-0.6)   | 0.5       | (0.4-0.6)   | 0.5       | (0.4-0.6)   |

Tableau 4 : Evolution du ratio d'incidence standardisé de différents cancers classant ou non SIDA (comparaison avec des registres USA) (Robbins et al. 2014) IC : intervalle de Confiance. LNH : Lymphome Non Hodgkinien. CBP : cancer broncho-pulmonaire.

## 2.2.2 L'infection par le VIH comme facteur de risque de mortalité par cancer

L'équipe de Engels a récemment analysé les 14 cancers les plus fréquents dans 6 états des USA en comparant des registres de sujets VIH/SIDA avec des registres de cancers entre 1996 et 2010 (Coghill et al. 2015). Le critère de jugement principal était la mortalité secondaire au cancer. Le modèle de Cox était ajusté sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'année du diagnostic de cancer, le stade et l'administration d'un traitement. L'analyse a inclus 1 816 461 sujets avec un cancer, dont 6 459 (0,36%) étaient infectés par le VIH. Dans la sous-analyse 2004-2010, la mortalité par type de cancer dans le groupe VIH était significativement plus élevée pour les cancers colorectaux (HR : 2,01, IC95% 1,49-2,71), pancréas (HR : 1,71, IC95% 1,27-2,31), CBP (HR : 1,38, IC95% 1,21-1,56), et sein (HR 3,42, IC95% 2,35-5,01). Dans cette étude, l'infection par le VIH était associée à la mortalité pour

les cancers suivants : cancer colo-rectal (HR : 1,40, IC95% 1,09-1,80), pancréas (HR : 1,85, IC95% 1,34-2,54), CBP (HR : 1,28, IC95% 1,14-1,44), mélanome (HR : 1,93, IC95% 1,14-3,27), sein (HR : 2,64, IC95% 1,86-3,73), et col (HR : 1,67, IC95% 1,17-2,37). Cette augmentation de la mortalité dans certains cancers et l'infection par le VIH comme facteur de risque de mortalité sont interprétées par les auteurs comme le reflet d'une sous-estimation des stades chez les PVVIH, des différentiels de traitement et/ou d'une corrélation entre l'immunosuppression et la progression tumorale.

Dans une étude récente de la base de données hospitalières françaises (FHDH), la survie à 5 ans des lymphomes non Hodgkiniens, du lymphome de Hodgkin et du cancer anal étaient en augmentation entre les périodes 1992-1996, 1997-2000, après ajustement, alors que la survie n'augmentait pas pour les cancers du foie et du poumon (Hleyhel et al. 2015). En 2005-2009, la survie continuait à augmenter pour les sarcomes de Kaposi, les lymphomes non Hodgkiniens, les lymphomes de Hodgkin et les cancers du foie, alors que la survie restait non différente aux périodes antérieures pour les cancers du poumon et de l'anus. En ce qui concerne la comparaison des taux de survie par cancer chez les PVVIH et la population générale entre 2001 et 2004, celle-ci semble diminuée pour les cancers hématologiques chez les PVVIH (même si le pronostic s'améliore de période en période), mais similaire pour les cancers solides, dont le cancer du poumon (19% de survie à 5 ans chez les PVVIH dans la période calendaire 2005-2009). Cette étude est importante, car elle montre que la diminution globale de la mortalité par cancer chez les PVVIH n'est pas seulement due à une diminution de l'incidence de nombreux cancers grâce à l'avènement des antirétroviraux, mais aussi, pour certains cancers, à une amélioration de la survie après diagnostic.

## ***2.3 Epidémiologie du CBP chez les PVVIH***

### **2.3.1 Epidémiologie et facteurs de risque du CBP chez les PVVIH**

En 2010, le CBP était la première cause de mortalité par cancer en France chez les PVVIH (Morlat et al. 2014). Dans les études de comparaison de registres de cancers en population générale et de PVVIH, le **RIS** du CBP chez les PVVIH par rapport à la population générale était généralement entre 2 et 4 (tableau 2) (Engels et al. 2006; Dal Maso et al. 2009; Grulich et al. 2007; Bedimo et al. 2009; van Leeuwen et al. 2009; Robbins et al. 2014; Hleyhel et al. 2013; Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014). Cet excès de risque est en partie expliqué par une intoxication tabagique plus élevée en durée et en quantité chez les PVVIH, en particulier chez les anciens usagers de drogue par voie intraveineuse (UDIV) et les Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) (Tron et al. 2014). Sans tabagisme, il n'y a pratiquement pas de CBP chez les PVVIH, comme l'attestent les prévalences proches de 100% du tabagisme dans les études de cas (tableau 5) (Tirelli et al. 2000; Frisch et al. 2001; Spano et al. 2004; Lavole et al. 2006; Brock et al. 2006; Chaturvedi et al. 2007; Clifford et al. 2012; Makinson et al. 2011; Sigel et al. 2012; Hoffmann et

al. 2013; Lee, Moore, and Steliga 2013; Pakkala et al. 2012; Rengan et al. 2012). Certaines études ont cependant montré que le risque de développer un CBP chez les PVVIH était plus élevé qu'en population générale même après prise en compte du tabagisme dans les deux populations (Sigel et al. 2012; Chaturvedi et al. 2007; Kirk et al. 2007), possiblement par le biais, entre autres, de pneumopathies récurrentes chez les PVVIH (Shebl et al. 2010; Hessol et al. 2015), et/ou par le biais d'une réduction de l'immunovigilance antitumorale par l'immunodépression induite par le VIH (cf chapitre 2.3.2). D'autres études n'ont cependant pas mis en évidence l'infection par le VIH comme un facteur associé au CBP (Levine et al. 2010). On notera qu'il ne semble pas y avoir de lien entre le traitement antirétroviral et le risque de CBP (Bruyand et al. 2015).

La prédominance des hommes par rapport aux femmes pour le CBP reflète à la fois l'épidémiologie en population générale (qui dépend essentiellement de la prévalence du tabagisme dans les deux sexes), mais aussi de la répartition des sexes dans l'épidémiologie du VIH dans les pays à forte ressource économique, qui touche majoritairement des hommes (tableau 5). L'âge de survenue des CBP chez les PVVIH semble plus précoce que dans la population générale, mais cette constatation est liée à la répartition des âges dans la population des PVVIH, et ne serait en fait que de quelques années lorsqu'on standardise les deux populations (Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014; Shiels, Pfeiffer, and Engels 2010). La répartition des types histologiques semble peu différente de celle de la population générale. Comme en population générale, le diagnostic est posé majoritairement au cours de stades avancés de la maladie (Brock et al. 2006; Sigel et al. 2012).

|                                  | Tirelli<br>(1) | Frisch<br>(2) | Spano<br>(3)  | Lavole<br>(4) | Brock<br>(5)  | Chaturvedi<br>(6) | Clifford<br>(7) | Makinson<br>(8) | Sigel<br>(9)  | Hoffman<br>(10)  | Lee<br>(11)   | Pakkala<br>(12) | Rengan<br>(13) |
|----------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|----------------|
| <b>Sujets, n</b>                 | 36             | 808           | 22            | 49            | 92            | 393               | 68              | 52              | 457           | 72               | 174           | 80              | 322            |
| <b>Age<br/>(médiane)</b>         | 38             | -             | 45            | 46            | 46            | -                 | -               | 48              | 51            | 55,5             | ≥65           | 52              | ≥ 65           |
| <b>Années<br/>d'étude</b>        | 1986-<br>1998  | 1978-<br>1996 | 1993-<br>2002 | 1996-<br>2007 | 1986-<br>2004 | 1980-<br>2002     | 1985-<br>2010   | 1996-<br>2009   | 1997-<br>2008 | 2000-<br>2010    | 1998-<br>2007 | 1995-<br>2008   | 2000-<br>2005  |
| <b>Prévalence<br/>tabagisme</b>  | 34/36          | ?             | 21/22         | 49/49         | 92/92         | ?                 | 96%             | 51/52           | 317/3<br>36   | 71/72            | ?             | 80/80           | ?              |
| <b>Ratio<br/>H/F (≈)</b>         | 8/1            | 6/1           | 6/1           | 6/1           | 2/1           | 6/1               | 4/1             | 4/1             | 50/1          | 11/1             | 2/1           | 4/1             | ?              |
| <b>AdénoK<br/>(%)</b>            | 39             | 28            | 36,5          | 52            | 48            | 28,1              | ?               | 71              | 36            | 39               | ?             | 38              | ?              |
| <b>Epiderm<br/>oïde (%)</b>      | 33             | 32            | 50            | 23            | 17            | 17,2              | ?               | 27              | 30            | 36               | ?             | 29              | ?              |
| <b>Stades I-<br/>II (%)</b>      | 16             | ?             | 25            | 23            | 13            | ?                 | ?               | 10              | 25            | 34 (I-IIIa)      | 33            | 19              | 35             |
| <b>Stades<br/>III-IV<br/>(%)</b> | 84             | ?             | 75            | 77            | 86            | ?                 | ?               | 90              | 68            | 65 (IIIb-<br>IV) | 67            | 78              | 65             |

**Tableau 5: série de cas de CBP chez les PVVIH, et principaux caractéristiques. 1) Tirelli et al. (Tirelli et al. 2000) (2) Frisch et al. (Frisch et al. 2001) (3) Spano et al (Spano et al. 2004) (4) Lavole et al. (Lavole et al. 2006) (5) Brock et al. (Brock et al. 2006) (6) Chaturvedi et al. (Chaturvedi et al. 2007) (7) Clifford et al. (Clifford et al. 2005) (8) Makinson et al. (Makinson et al. 2011) (9) Sigel AIDS 2012 (10) Hoffman et al. (Hoffmann et al. 2013) (11) Lee et al. (Lee, Moore, and Steliga 2013)(12)Pakkala et al. (Pakkala et al. 2012)(13) Rengan et al.(Rengan et al. 2012)**

Si le risque de CBP est plus élevé chez les PVVIH, cet excès de risque semble toutefois diminuer avec le temps depuis l'avènement des combinaisons antirétrovirales. Une étude nord-américaine de registres de cancers et d'infections par le VIH a montré un déclin significatif de 2,8% du taux standardisé de l'incidence du CBP entre 1996 et 2010, associé à un déclin significatif entre les mêmes périodes de l'estimation du **RIS** de 4,4% (Robbins et al. 2014). L'étude de 84 504 PVVIH de la base de la FHDH a montré que le risque de CBP était en diminution depuis l'avènement des CART, avec un RIS dans la période 1997-2000 de 4.7 IC95% (4.1–5.5), dans la période 2000-2004 de 3.8 IC95% (3.3–4.3), et dans la période 2005-2009 de 2.8 IC95% (2.5–3.1) (Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014). Les explications possibles de cette réduction du RIS du CBP chez les PVVIH sont multiples :

- un taux médian de CD4 en augmentation chez les PVVIH grâce aux recommandations de traitement antirétroviral de plus en plus précoce, et donc une amélioration sous-jacente de l'immunité anti-tumorale,

- une diminution, comme en population générale, de la prévalence du tabagisme actif. Les prévalences de tabagisme actif entre différentes études transversales en France semblent en diminution au cours des années. L'étude VESPA-2 (2011) d'analyse des conditions de vie des PVVIH suivies à l'hôpital en France montrait un tabagisme actif de 37,5% (Tron et al. 2014), à mettre en perspective avec des taux de consommation active entre 40 et 50% quelques années plus tôt (Duval et al. 2008). Cette évolution est à mettre en perspective avec une prévalence plus faible mais à une diminution moins importante de la consommation tabagique en population générale,
- et une réduction de l'incidence des pneumopathies récurrentes chez les PVVIH, dont le lien avec le CBP est connu (Shebl et al. 2010; Hessol et al. 2015).

### 2.3.2 Immunodépression et CBP

Les CBP, contrairement à de nombreux cancers dont le risque est accru dans cette population, ne sont pas associés à des virus oncogènes (Stebbing et al. 2010). La défaillance de l'immunité anti-tumorale, et son corollaire d'activation immunitaire chronique, majorée par le tabagisme, sont peut-être l'une des explications de l'augmentation du risque et d'un éventuel comportement plus agressif de ce cancer chez les PVVIH.

Les études épidémiologiques rapportent une forte corrélation entre le degré d'immunodépression et la survenue du CBP chez les PVVIH. Une méta-analyse a montré un **RIS** significativement plus élevé de ce cancer et du même ordre de grandeur chez les transplantés d'organes solides et les PVVIH au stade SIDA par rapport à la population générale (Grulich et al. 2007). Dans la base de la FHDH, l'analyse de 52 278 sujets avait montré une association de type dose-dépendante entre la survenue de ce cancer et le dernier taux de CD4 avant le diagnostic (Guiguet et al. 2009). Les odd ratios (OR) variaient de 8.5 IC95% (4.3–16.7) pour les sujets avec des CD4 entre 1 et 50 cellules/ $\mu$ l, à 2,2 IC95% (1.3–3.6) pour la strate des CD4 entre 350 et 500 cellules/ $\mu$ l en comparaison avec les sujets ayant des CD4 > 500 cellules/ $\mu$ l. Une autre étude de la même équipe (Hleyhel and Cancer Risk Group of the French Hospital Database on 2014) a objectivé un **RIS** significativement différent pour les sujets avec un taux de CD4 < 500 cellules/ $\mu$ l seulement par rapport aux données d'incidence de cancer des registres de cancers français FRANCIM. Dans cette étude, le **RIS** de CBP chez les PVVIH par rapport à la population générale était de 2.8, IC95% (2.5–3.1).

De nouvelles données cliniques et fondamentales dans les CBP non à petites cellules (CBPNPC) soulignent aussi l'importance de l'immunité dans le contrôle des cellules cancéreuses, soit par la résolution rapide d'un microenvironnement inflammatoire propice au développement de cellules cancéreuses, soit par la suppression des cellules malades par l'immunité cellulaire. La présence d'un infiltrat cellulaire et inflammatoire chronique autour des cellules cancéreuses témoigne le plus souvent d'un échec du contrôle de la maladie par l'immunité innée, en lien avec des mécanismes d'inhibition



de différentes cellules de l'immunité innée, telles les cellules Natural Killers (NK), et/ou un échec du contrôle de la maladie par l'immunité acquise, telle l'activation des lymphocytes T régulateurs (Bremnes et al. 2011). D'autre part, l'infiltration du stroma tumoral par les cellules TCD8 est un facteur indépendant de survie globale et de survie sans progression des CBPNPC, indépendamment du stade d'extension (Donnem et al. 2015). Ainsi, l'activation immunitaire chronique aboutirait à des lésions tissulaires, des altérations protéiques et des lésions de l'ADN secondaires aux stress oxydatifs.

Les cellules tumorales ont de nombreuses stratégies pour tromper le système immunitaire (figure 10). Les cellules cancéreuses peuvent diminuer l'expression du complexe d'histocompatibilité et supprimer ainsi la présentation d'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes, inhibant la reconnaissance des cellules malades par les cellules T (Davies 2014). Les cellules cancéreuses induisent aussi un environnement immunosuppresseur en recrutant des cellules T régulateurs ( $T_{reg}$ ) et des cellules myéloïdes suppresses de la moelle, par le biais de la sécrétion de cytokines immunorégulatrices et immunosuppressives (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13 et TGF- $\beta$ ). Enfin, la dérégulation de points-clefs (« checkpoints ») du système immunitaire, qui incluent l'expression de PD-L1 et PD-L2 par les cellules tumorales induit des signaux d'inactivation aux cellules TCD8 ou de surexpression de cellules TCD4 $_{reg}$ .

Des essais de phase I/II et, très récemment, de phase III viennent corroborer ces constatations immunologiques (figure 11). La vaccinologie thérapeutique induit une puissante réponse cellulaire dans les CBPNPC avec quelques résultats cliniques positifs en termes de survie sans progression (Bolonaki et al. 2007). Encore plus prometteurs sont les inhibiteurs des « checkpoints » immunitaires PD-1 ou PD-L1, qui renforcent l'immunité cellulaire antitumorale TCD8, tel que le nivolumab (IgG4 PD-L1 inhibiteur) ou le pembrolizumab. Le nivolumab a été associé à une survie sans progression tumorale très prometteuse dans une étude de phase I de CBPNPC très avancés et pré-traités (17,1% de réponse complète ou partielle) (Gettinger et al. 2015), et dans une étude de phase II de CBPNPC épidermoïdes avancés et pré-traités (Rizvi et al. 2015). Le pembrolizumab a montré des résultats similaires dans une étude de phase I (Garon et al. 2015). Deux études randomisées de phase III ont été présentées pour l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde pulmonaire, après échec ou toxicité d'une première ligne à base de sel de platine (Brahmer et al. 2015a). Dans l'étude CheckMate-017 (Brahmer et al. 2015b) (sujets avec carcinome épidermoïde), la survie globale était améliorée de 41% en comparaison au docetaxel (hazard ratio, 0,59; 95% CI, 0,44 à 0,79), et dans CheckMate-057 (CBNPC sans élément épidermoïde), la survie était améliorée de 27% (présentation congrès 2015 de l'ASCO, Paz-Ares L, et al. ASCO 2015. Abstract LBA109). Le risque de mortalité baissait de 57% parmi les sujets avec un taux de PD-L1  $\geq$  5%, uniquement dans l'étude des sujets atteints d'un adénocarcinome. Cette association entre le taux de cellules avec un récepteur de PD-L1 et la survie n'était pas mise en évidence pour les carcinomes épidermoïdes.

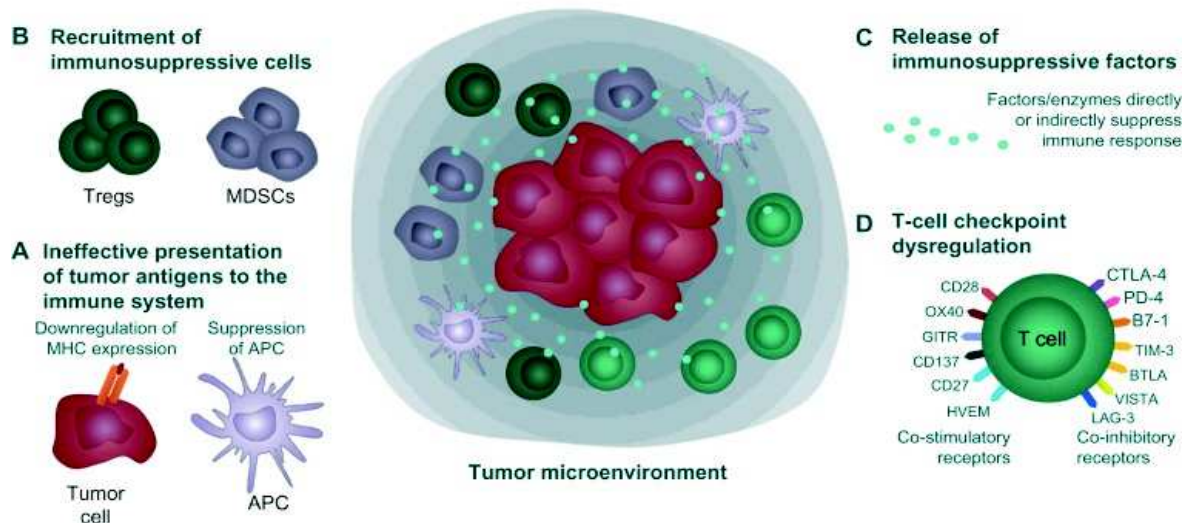


Figure 10 : Evasion immunitaire ou stratégies immunosuppressives utilisées par les cellules cancéreuses (Davies 2014). APC, antigen-presenting cells; IL, interleukin; MDSCs, myeloid-derived suppressor cells; MHC, major histocompatibility complex; Tregs, T-regulatory cells.

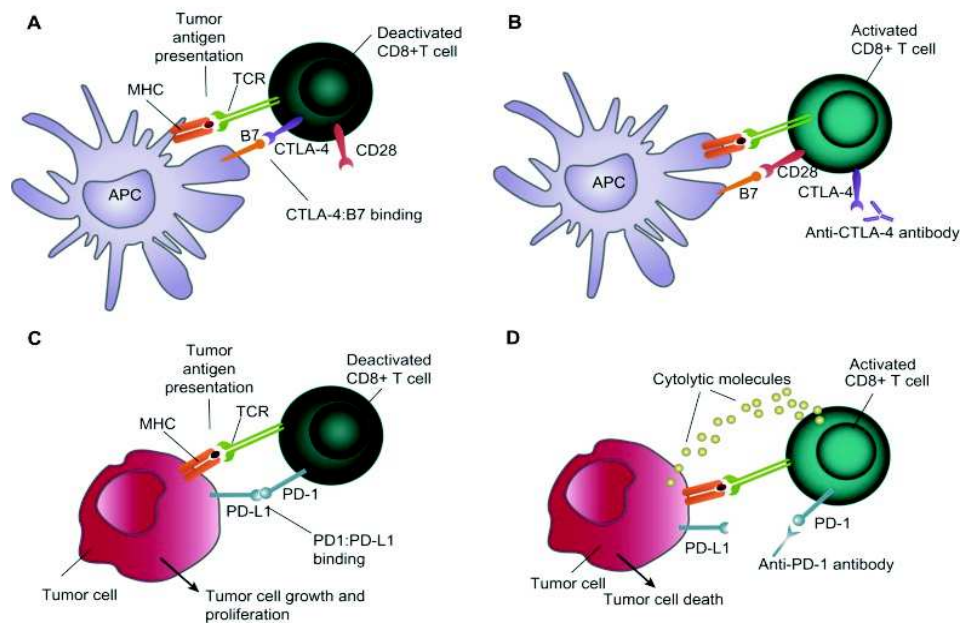


Figure 11 : Immunothérapies dans le cancer broncho-pulmonaire. A) les cellules présentatrices d'antigènes présentent les antigènes tumoraux et les molécules de surface B7 (CD80/CD86) aux cellules T CD8+. CTLA-4 et CD28 sont exprimés sur les cellules T et sont en concurrence pour se fixer à B7. CTLA-4 a une affinité plus forte que CD28 pour B7, et la liaison CTLA-4-B7 induit une désactivation de la cellule T. C) Les anticorps anti CTLA4 empêchent la liaison CTLA-4-B7, et permettent ainsi la liaison B7-CD28 ce qui induit une activation des cellules T. D) Les anticorps anti-PD-1 (ou anti PD-1) inhibent la liaison PD-L1 et PD-1 et restaure l'activation cellulaire T et la lyse tumorale.

## **3. TRAITEMENT DU CBP CHEZ LES PVVIH**

### ***3.1 Traitement et pronostic du CBP chez les PVVIH***

#### **3.1.1 Une survie potentiellement plus courte chez les PVVIH**

Des études exposées (PVVIH)/non exposées (personnes n'étant pas infectée par le VIH) ont rapporté un pronostic plus mauvais du CBP chez les PVVIH, avec des survies médianes, tous stades confondus, inférieures à celles de la population générale (Bedimo et al. 2009; Brock et al. 2006; Sigel et al. 2013; Marcus et al. 2015; Shiels et al. 2010). Dans certaines de ces études, l'infection par le VIH était un facteur indépendant de mortalité (Sigel et al. 2013; Shiels et al. 2010; Marcus et al. 2015). Cependant, d'autres études sont nécessaires, puisque le nombre de patients dans ces études était relativement faible, que le recueil des données était parfois rétrospectif et les âges d'inclusion parfois élevés ( $\geq 65$  ans pour les registres nord-américains SEER), et qu'il existait une hétérogénéité clinique entre les PVVIH et les sujets non infectés, en particulier concernant l'état général et le stade tumoral. Dans les études positives, le sur-risque de mortalité lié au VIH était faible. De plus, l'une de ces études mettait en évidence de façon surprenante une médiane de survie élevée de 20 mois chez les personnes sans infection par le VIH (versus 6 mois chez les PVVIH), ne donnait aucune information sur la poursuite du tabagisme après diagnostic du cancer, facteur pronostique important, et s'étendait sur une large période calendaire (1996-2007) (Sigel et al. 2013). Dans cette étude, la survie à 5 ans était respectivement de 9% (IC95% : 6–13%) et 23% (IC95%: 21–26%) chez les PVVIH et sans infection, et une analyse de sensibilité limitée à la période calendaire 2002-2007 objectivait des résultats similaires. Lors de la comparaison de la survie stade par stade entre PVVIH ou non, le statut VIH n'était plus associé à la survie dans plusieurs études nord-américaines (Brock et al. 2006; Rengan et al. 2012; D'Jaen et al. 2010). Enfin, dans certaines études, il a été mis en évidence une insuffisance de traitement anticancéreux des PVVIH dans le CBPNPC, expliquant en partie son pronostic défavorable dans cette population (Suneja et al. 2015), même si une partie de la surmortalité pourrait s'expliquer par un nombre plus important de comorbidités chez les PVVIH (Lee, Moore, and Steliga 2013).

#### **3.1.2 Facteurs pronostiques de survie du CBP chez les PVVIH**

Les études qui analysent les facteurs associés à la survie dans le CBP chez les PVVIH sont peu nombreuses, généralement rétrospectives, et de faibles effectifs. Quelques facteurs pronostiques spécifiques à l'infection par le VIH ont été identifiés : la poursuite de la CART après le diagnostic (Lavole et al. 2009) (Makinson et al. 2011), un taux de lymphocytes TCD4  $\geq 200$  cellules/ $\mu$ l (Makinson et al. 2011) (Hoffmann et al. 2013) (Lavole et al. 2009) ou  $\geq 350$  cellules/ $\mu$ l (Hoffmann et al. 2013). D'autres facteurs pronostiques identiques à ceux retrouvés en population générale ont aussi

été mis en évidence : un meilleur état général (PS <2) (Lavole et al. 2009) (Makinson et al. 2011) (Hoffmann et al. 2013), un amaigrissement modéré (Lavole et al. 2009) et un stade localisé (Lavole et al. 2009) (Hoffmann et al. 2013).

### **3.1.3 Traitement actuel des CBP chez les PVVIH**

Il n'existe aucune recommandation spécifique sur le traitement des CBP chez les PVVIH. Ces sujets sont le plus souvent exclus des essais cliniques et les données dont on dispose sont issues de petites séries rétrospectives. L'essai « IFCT-1001 CHIVA », dont le promoteur est l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), est un essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine-pemetrexed chez des PVVIH atteints de CBNPC non-épidermoïde de stade III (non irradiable ou non opérable) ou IV. Le choix du doublet de chimiothérapie repose sur l'absence d'interaction attendue avec les antirétroviraux et sur le meilleur profil de toxicité comparé à d'autres associations. A l'heure actuelle, c'est la seule étude qui évaluera la réponse et la toxicité de cette combinaison dans une cohorte de 65 PVVIH.

En pratique, il est recommandé que les standards thérapeutiques de la population générale soient appliqués chez les PVVIH, même s'il existe des particularités de traitement liées à l'infection par le VIH, dues par exemple aux interactions médicamenteuses et aux effets additifs entre traitements antirétroviraux et chimiothérapies. Le groupe d'experts de prise en charge du VIH, dans le chapitre « Cancers », détaille ainsi les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers (dispositifs d'annonce, réunions de concertation pluridisciplinaire et prise en charge de la douleur), les règles de base à appliquer pour la prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer, les interactions médicamenteuses entre les traitements pour le cancer et le traitement antirétroviral, les modalités de prise en charge et de dépistage des cancers les plus fréquents (<http://www.sante.gouv.fr/rapport-2013-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-vivant-avec-le-vih.html>). Pour le groupe d'experts, l'infection par le VIH n'est plus qu'une comorbidité supplémentaire, et ne doit en aucun cas limiter les thérapeutiques anticancéreuses requises pour les sujets non infectés par le VIH.

Les stratégies thérapeutiques des CBNPC et des CBP à petites cellules ont récemment été actualisées par l'institut National du Cancer (INCA) (<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>). Le site de la National Cancer Institute est aussi d'une aide précieuse (<http://www.cancer.gov/>). Pour le CBP, les standards de la population générale dépendent de l'évaluation initiale du stade TNM (Groome et al. 2007; Goldstraw et al. 2007). En fonction de cette évaluation, il est retenu une chirurgie seule, une chimiothérapie post-chirurgicale, une radiochimiothérapie néo-adjuvante ou, en cas d'atteinte locorégionale étendue non opérable (IIIb) ou de stades d'emblée métastatique IV, une chimiothérapie. Le stade TNM et les stades des CBNPC sont décrits dans les tableaux 6 et 7.

| TUMEUR PRIMITIVE (T) |  |
|----------------------|--|
| TX                   | Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchoalvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie   |
| T0                   | Pas d'évidence de tumeur primitive   |
| Tis                  | Carcinome <i>in situ</i>   |
| T1                   | Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche  |
| T1a                  | Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension  |
| T1b                  | Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension  |
| T2                   | Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : - atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène - invasion de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet   |
| T2a                  | Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension  |
| T2b                  | Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension  |
| T3                   | Tumeur > 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe |
| T4                   | Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint  |

| ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N) |   |
|-----------------------------|---|
| NX                          | Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués   |
| N0                          | Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale  |
| N1                          | Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct            |
| N2                          | Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaires  |
| N3                          | Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux |

| MÉTASTASES À DISTANCE (M) |   |
|---------------------------|---|
| MX                        | La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée   |
| M0                        | Absence de métastase à distance   |
| M1                        | Présence de métastase(s) à distance   |
| M1a                       | Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin |
| M1b                       | Métastase à distance  |

Tableau 6 : Stade TNM du Cancer Broncho-pulmonaire non à Petites cellules.

| Stades            | Classification TNM  |
|-------------------|---|
| <b>Stade IA</b>   | <b>Tout T1N0M0</b>  |
| <b>Stade IB</b>   | <b>T2aN0M0</b>  |
| <b>Stade IIA</b>  | <b>T1N1M0</b><br><b>T2bN0M0</b><br><b>T2aN1M0</b>                           |
| <b>Stade IIB</b>  | <b>T2bN1M0 et T3N0M0</b>  |
| <b>Stade IIIA</b> | <b>T3N1M0</b><br><b>Tout N2M0 sauf T4</b><br><b>T4N0M0</b><br><b>T4N1M0</b> |
| <b>Stade IIIB</b> | <b>Tout N3M0</b><br><b>T4N2M0</b>   |
| <b>Stade IV</b>   | <b>Tout M1</b>  |

Tableau 7 : Classification en stades (pronostiques) du Cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules.

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si l'échantillon est suffisamment riche en cellules tumorales, pour les patients ne relevant pas d'un traitement locorégional en cas de CBNPC de type indéterminé ou d'adénocarcinome, ou en cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs. La recherche systématique des mutations et translocations suivantes EGFR, KRAS, B Raf, HER2 et ALK est recommandée (réalisée selon les modalités de chaque plateforme INCa). L'interprétation du résultat de biologie moléculaire devra tenir compte du pourcentage de cellules tumorales.

Pour les sujets ayant un adénocarcinome de stades cliniques I et II, opérables, le standard thérapeutique est l'exérèse anatomique et le curage ganglionnaire hilair et médiastinal. La chimiothérapie postopératoire (adjuvante) systématique chez tous les patients en état de la recevoir est indiquée pour les stades IIA, IIB et IIIA. L'utilisation d'un protocole contenant du cisplatine et de la vinorelbine est privilégiée (4 cycles), si possible dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical. En cas de contre-indication documentée au cisplatine (âge, PS, comorbidités...), une chimiothérapie par carboplatine paclitaxel pourra être réalisée.

Pour les CBNPC de formes localement avancées (stades IIIA et IIIB), l'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur. La discussion de la résecabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). En cas de CBNPC de stades IIIA résecables chez des patients médicalement opérables, deux attitudes peuvent être proposées :

- soit une chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire hilair et médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine
- soit une chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire

Le traitement de première ligne des stades IV est détaillé dans les figures 12 et 13. En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou ALK, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, il n'y a pas d'indication d'inhibiteur de tyrosine Kinase (ITK) de l'EGFR ou ALK en première ligne, le patient devant être traité par chimiothérapie. On réalise 4 à 6 cures, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cures en cas de stabilité, sans dépasser 6 cures en cas de réponse. La décision d'un traitement de maintenance après 4 à 6 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités et de la stratégie thérapeutique ultérieure. A noter un choix préférentiel de la combinaison platine et paclitaxel pour les adénocarcinomes et les personnes > 70 ans, ainsi que pour les épidermoïdes métastatique. Pour les combinaisons comportant du pemetrexed et un sel de platine, l'AMM en première ligne a été restreint aux « non-épidermoïdes » et la restriction aux sous types histologiques étendue à la seconde ligne.

L'administration de pemetrexed permet la réalisation de 4 cures au lieu de 6 et, en cas de réponse, de poursuivre avec un traitement d'entretien en monothérapie du même produit.

Les autres molécules de troisième génération ayant à ce jour montré un bénéfice en première ligne de traitement sont la gemcitabine, d'autres taxanes (docétaxel) et la vinorelbine. Le risque de toxicité est comparable entre ces différentes molécules, néanmoins les manifestations toxiques peuvent être qualitativement différentes. La place de l'immuno-modulateur, nivolumab (Anticorps monoclonal humain IgG4 anti-PD-1), est réservée pour le traitement en monothérapie des patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine. Un score OMS de 0 à 1 est requis. La place du nivolumab dans le traitement des adénocarcinomes reste à définir, mais une positivité des cellules tumorales à l'expression des récepteurs Pd-1 est requise. Ainsi, le choix parmi ces molécules s'appuie sur les antécédents et les comorbidités connues du patient ainsi que sur le profil de tolérance spécifique de chaque molécule.

## CARCINOME NON ÉPIDERMOÏDE MÉTASTATIQUE

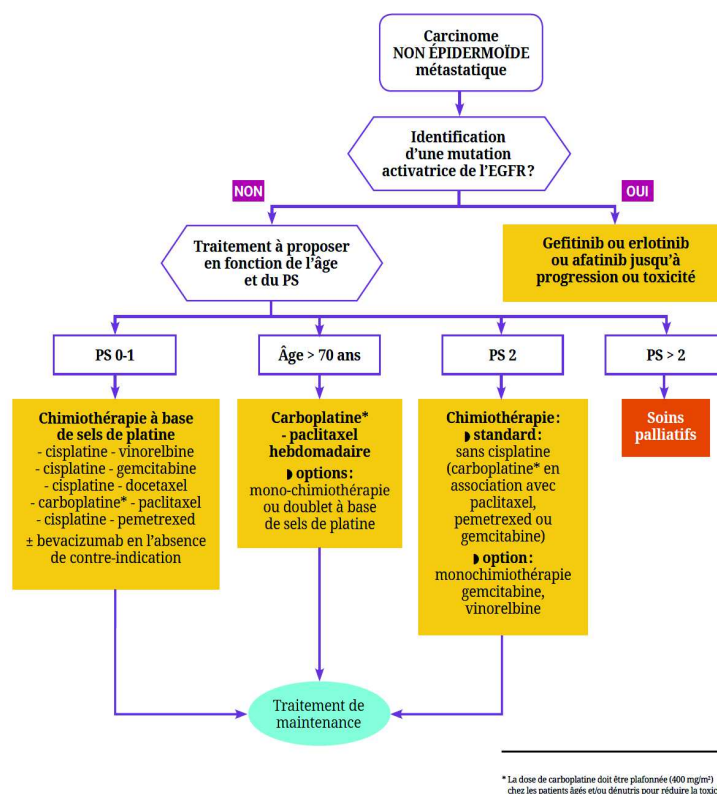


Figure 12 : Traitement des CBNPC non épidermoïdes de stades IV, selon les recommandations de l'institut National du Cancer (INCA) (<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>) (dernière consultation 15 juillet 2015)

## CARCINOME ÉPIDERMOÏDE MÉTASTATIQUE

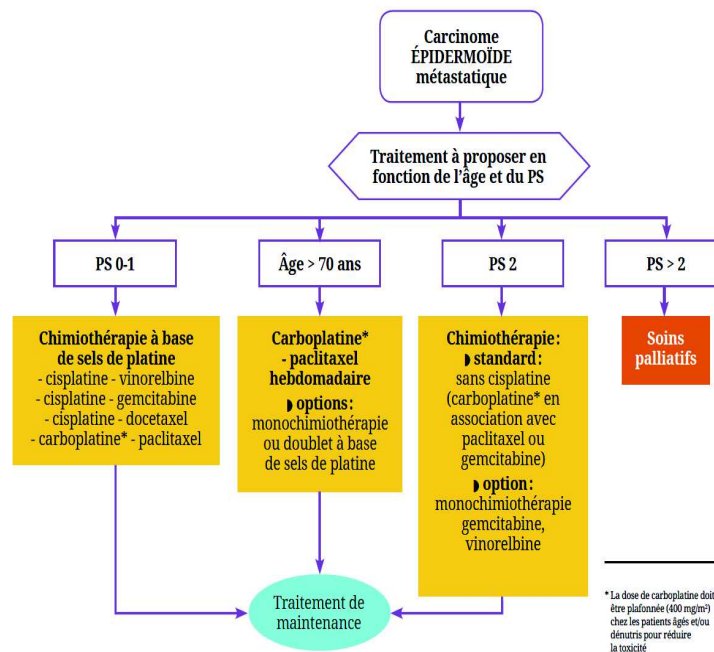


Figure 13 : Traitement des CBNPC épidermoïdes de stades IV, selon les recommandations de l'institut National du Cancer (INCA) (<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>) (dernière consultation 15 juillet 2015)

Les CBP à petites cellules font parties des tumeurs neuroendocrines (TNE) pulmonaires. Ces TNE regroupent un spectre large de pathologies (<http://www.nccn.org>). Les critères OMS 2004 ont individualisé les TNE comme :

- les TNE de haut grade (CBP à petites cellules et TNE à larges cellules),
- les TNE de grade intermédiaire (carcinoïdes atypiques) ou
- les TNE de faible grade (carcinoïdes typiques).

Les CBP à petites cellules et à larges cellules de haut grade sont des tumeurs indifférenciées avec des pronostics défavorables. La stratégie thérapeutique des CBP à petites cellules est détaillée ci-dessous. Les stratégies de traitement des CBP à larges cellules sont les mêmes que pour les CBNPC, mais une littérature de plus en plus riche tend à supposer que les traitements pour les CBP à petites cellules seraient plus efficaces. Les grades intermédiaires et de bas grades, généralement de formes localisées, doivent bénéficier d'un traitement radical par chirurgie si possible.

Les CBP à petites cellules représentent actuellement 15 à 20% des tumeurs bronchiques primitives. Il s'agit d'une urgence thérapeutique. La classification TNM est la même que les CBNPC, ainsi que la classification par stade. Les stratégies de chimiothérapie pour CBP à petites cellules



reposent sur les sels de platine associés à l'étoposide (figures 14 et 15), ou-bien le topotecan en deuxième ligne.

## TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES CBPC DES STADES I À III

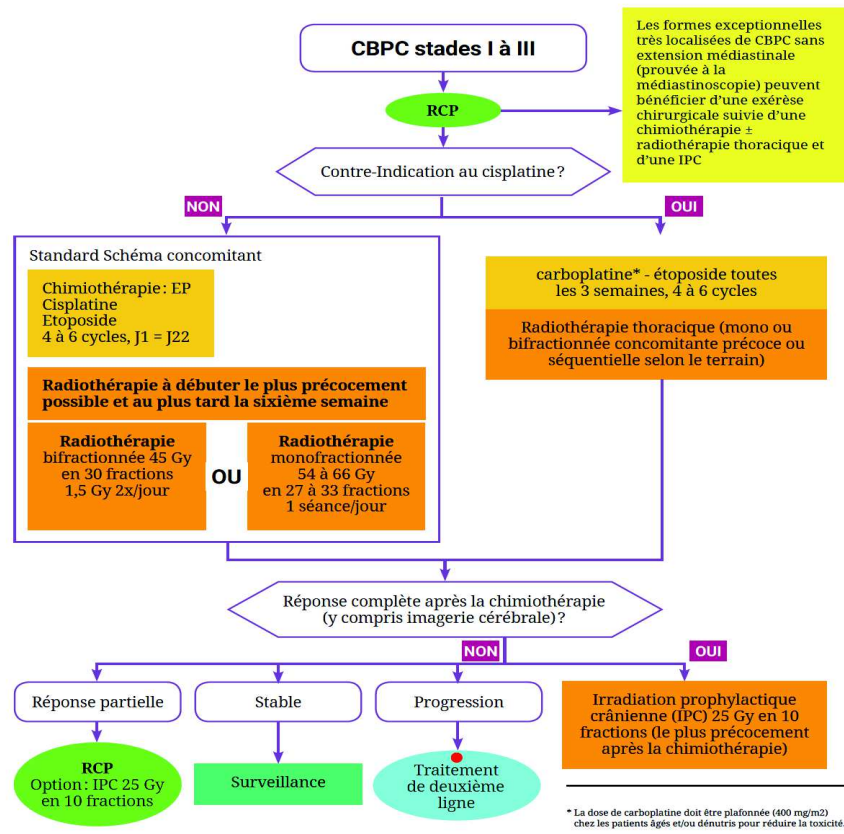


Figure 14 : Traitement de 1ere ligne des CB à petites cellules, stades I à III, selon les recommandations de l'institut National du Cancer (INCA) (<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>) (dernière consultation 15 juillet 2015). IPC : irradiation prophylactique cérébrale.

## TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES CBPC STADES IV

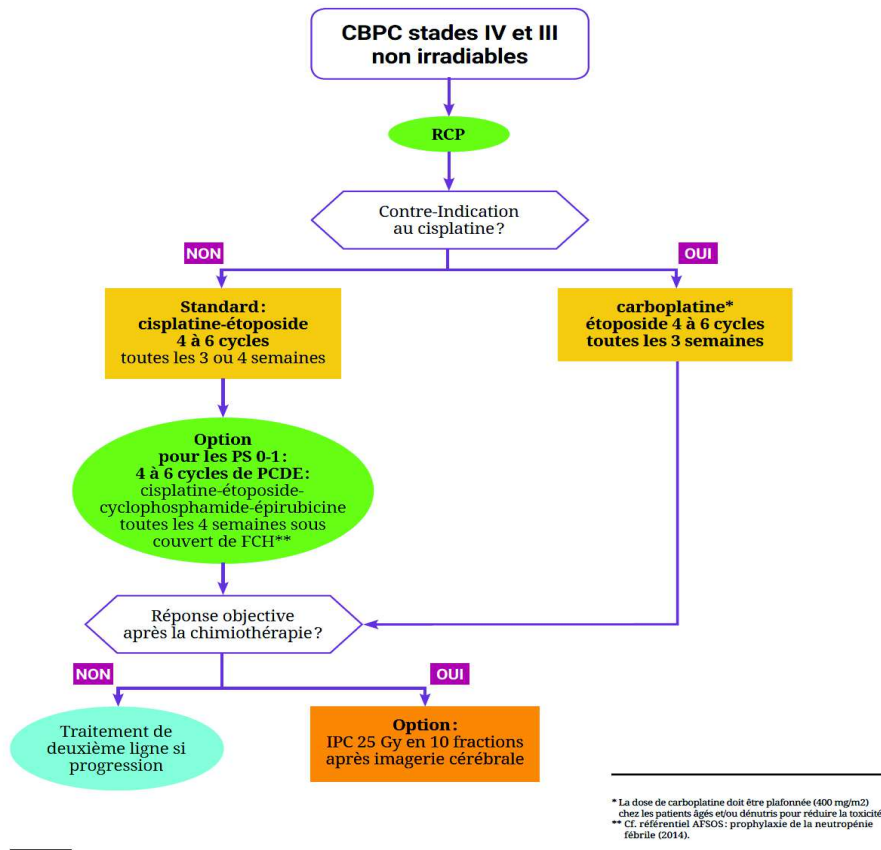


Figure 15 : Traitement de 1ere ligne des CB à petites cellules de stade III non irradiables et de stade IV selon les recommandations de l'institut National du Cancer (INCA) (<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>) (dernière consultation 15 juillet 2015).

### 3.1.4 Interactions et toxicités additives entre cytotoxiques antinéoplasiques et antirétroviraux : mise au point

L'article correspondant à ce chapitre a été publié en 2010 dans le « Journal of Thoracic Oncology » (Makinson et al. 2010). Cette mise au point sur les interactions et les toxicités additives entre cytotoxiques antinéoplasiques et antirétroviraux se voulait un outil pratique et transversal pour les oncologues thoraciques et les médecins référents de l'infection par le VIH pour la prise en charge des PVVIH atteintes de CBP, dans le but de maintenir l'efficacité maximale de la chimiothérapie tout en assurant le contrôle virologique et en réduisant les risques de toxicité. Nous insistons sur l'adaptation des traitements antirétroviraux par rapport aux cytotoxiques antinéoplasiques choisis, et non l'inverse. L'originalité de ce travail réside aussi dans le fait qu'il représentait la deuxième publication sur le sujet à l'époque (Deeken, Pantanowitz, and Dezube 2009).

Dans cet article, nous détaillons les stratégies de traitement de l'infection par le VIH par CART et les différentes classes de traitements disponibles, en insistant sur leurs effets potentiels inducteurs (inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase) ou inhibiteurs (inhibiteurs de protéases, et leur booster, le ritonavir) sur de nombreux cytochromes CYP450 ou les Pgp, ainsi que leurs effets toxiques les plus fréquents (tableau 1 de l'article). Nous y décrivons dans une autre partie les différentes options de chimiothérapies anticancéreuses, avec leurs voies de métabolisation et leurs principaux effets secondaires. Un tableau synthétise les interactions potentielles entre chimiothérapies et traitements antirétroviraux, ainsi que des effets additifs toxiques (même toxicité cumulée) par classe de molécules anticancéreuses (tableau 2 de l'article). Des cas d'interactions et des toxicités de sujets atteints de différents cancers publiés sont ensuite résumés, et enfin, dans une dernière partie, les perspectives de recherche et de traitement sont proposées. Cette dernière partie souligne aussi la rareté et la faiblesse des données publiées, consistant surtout en des séries de cas.

## Interactions Between Cytotoxic Chemotherapy and Antiretroviral Treatment in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Lung Cancer

Alain Makinson, MD,\*‡ Jean-Louis Pujol, MD, PhD,§ Vincent Le Moing, MD,\*  
Helene Peyriere, PharmD,‡|| and Jacques Reynes, MD, PhD\*‡

**Abstract:** Interactions between combination antiretroviral therapy (CART) and lung cancer treatment are emerging clinical concerns. Among the reasons for that, one can observe the longer survival of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients since introduction of CART and the epidemiologic rising of lung cancer, mainly adenocarcinomas, in this population. In addition, the higher relative risk of lung cancer in HIV-infected patients compared with general population has been recently demonstrated. Patients' demography and disease characteristics differ from the general lung cancer population, although most cases occur in patients with a smoking history: HIV-infected subjects are generally younger and diagnosis frequently made at locally advanced or metastatic stages. The choice of cytotoxic chemotherapy and antiretroviral therapy is essential in the context of lung cancer (1) to minimize potential interactions and life-threatening toxicities particularly through cytochrome P450 interaction, (2) to implement adequate prevention of foreseeable toxicity, and (3) to fully reinforce antineoplastic and antiretroviral efficacy. Pharmacokinetics data and clinical cases pinpoint to potential life-threatening interactions between protease inhibitors/ritonavir and taxanes, vinca alkaloids, as well as the anilinoquinazolines erlotinib and gefitinib and irinotecan. Optimal choice of chemotherapy and CART in HIV-infected patients with lung cancer is an individualized multidisciplinary decision, involving clinical and antiretroviral history, and predicting potential adverse events and interactions.

**Key Words:** Antiretroviral therapy, HIV, Chemotherapy, Interaction, Cytochrome, Lung cancer.

(*J Thorac Oncol.* 2010;5: 000–000)

\*Infectious Diseases Department, Gui de Chauliac Hospital, University of Montpellier 1; ‡UMR 145, University of Montpellier 1; §Thoracic Oncology Unit, CHRU Montpellier; and ||Medical Pharmacology Department, Lapeyronie Hospital, CHRU Montpellier, France.

Disclosure: The authors declare no conflicts of interest.

Address for correspondence: Jean-Louis Pujol, MD, PhD, Oncologie Thoracique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: jl-pujol@chu-montpellier.fr

Copyright © 2010 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/10/0504-0001

Despite highly active combination antiretroviral therapy (CART), the incidence of some non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cancers in human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects is significantly increased compared with non-HIV-infected subjects in resource rich settings.<sup>1,2</sup> Among these non-AIDS cancers, lung cancer is the first cause of mortality in the HIV-infected population, and the increased incidence persists in comparison with the non-HIV-infected population<sup>1,3–7</sup> even after adjusting for age, sex,<sup>1,3,7</sup> and smoking history.<sup>5</sup> In comparison with the general population, age at diagnosis of lung cancer seems much younger in the HIV-infected population, 45 years versus 62 years,<sup>8</sup> and stage of discovery much more advanced (stage III or IV for most subjects).<sup>8–10</sup> HIV-related immunodeficiency may be an additional risk factor for lung cancer.<sup>2,11</sup> According to four retrospective studies, proportions of histologic types are similar to those diagnosed in non-HIV-infected population, the majority being non-small cell lung cancers (NSCLC), mainly adenocarcinoma (31–52% of all cases) and epidermoid carcinoma (17–50% of all cases), whereas small cell lung cancer (SCLC) (1–14% of all cases) and bronchioloalveolar carcinoma (~2%) are less frequent.<sup>5,9,10,12</sup> As in the non-HIV-infected population, there seems to be a shift to an increased frequency of adenocarcinoma, potentially associated with specific cellular and angiogenesis biologic pathways.

There are no specific recommendations for the management of lung cancers in the HIV-infected population. In the general population, patients with advanced NSCLC are usually treated with a combination of a platinum drug (cisplatin or carboplatin) and a third generation non-platinum drug (docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, or vinorelbine) resulting in a slight increase in survival and relief of cancer-related symptoms.<sup>13</sup> Strategies aiming to further improve survival of patients with advanced NSCLC include the addition of targeted drugs to cytotoxic chemotherapy, such as epidermal growth factor receptor (EGFR) or anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies,<sup>14,15</sup> and pursuing maintenance therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy.<sup>16</sup> Patients with SCLC are treated with a first-line combination of chemotherapy including cisplatin or carboplatin and etoposide,<sup>17</sup> and a second-line irinotecan or topotecan-based chemotherapy.

When managing lung cancer in HIV-infected subjects, CART, through cytochrome P (CYP) 450-related induction or inhibition, may increase or decrease concentrations of antineoplastic compounds, potentially intensifying antineoplastic adverse events or diminishing their efficacy. Of note, antineoplastic drugs have no effect on concentrations of antiretroviral drugs. Pursuing or initiating CART during chemotherapy in HIV-infected patients with lung cancer should nevertheless be recommended as a retrospective study suggested that absence of CART was an independent predictor of poor response to chemotherapy in NSCLC, aside other well-known factors such as performance status and advanced stage lung disease.<sup>18</sup> Similarly, the use of CART in the HIV-infected population during chemotherapy for other cancers, such as Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's (NHL) and Hodgkin's Lymphoma, has been shown to improve survival,<sup>19–28</sup> through immune restitution<sup>21,26,27</sup> and decrease in the risk of opportunistic infections.<sup>23</sup>

### OBJECTIVE OF THIS REVIEW

The objective of this review is to describe interactions between antineoplastic drugs administered for lung cancer and antiretroviral therapy. As published cases and studies are scarce, some of these interactions can only be assumed from pharmacokinetic (PK) data of respective drugs. The choice of cytotoxic chemotherapy and antiretroviral therapy is essential in the context of lung cancer to (1) minimize potential interactions and life-threatening toxicities, (2) implement adequate prevention of foreseeable toxicity, and (3) fully reinforce antineoplastic and antiretroviral efficacy.

### STRATEGY AND STANDARD OF CARE OF HIV-INFECTION IN PATIENTS WITH LUNG CANCER DIAGNOSIS

Antiretroviral regimens combine compounds from six available classes: nucleoside reverse transcription inhibitors (NRTI), nonnucleosidic reverse transcription inhibitors (NNRTI), protease inhibitors (PI), integrase inhibitors, the fusion inhibitor enfuvirtide, and the CCR5 coreceptor antagonists. Details of hepatic metabolism, potential CYP450-mediated interactions, and main toxicities of antiretroviral drugs of these six classes are summarized in Table 1. The aim of antiretroviral treatment is to provide durable virologic, immunologic, and clinical benefits, while minimizing toxicities and drug resistance.<sup>29</sup> These goals are best achieved if the HIV viral load is persistently undetectable (<20 copies/ml) and TCD4 more than 500 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>30</sup> Optimal timing of CART initiation is a subject of debate, but recent data sustains treatment at earlier stages of CD4 decline.<sup>29</sup> Briefly, in antiretroviral naive patients, therapy should be initiated for all asymptomatic HIV-infected patients with a CD4 level less than 350 cells/mm<sup>3</sup>. To reduce the burden of non-AIDS diseases in HIV-infected persons, HIV-infected patients with comorbidities, such as hepatitis B or C coinfection, HIV-associated nephropathy, and cardiovascular risk factors (tobacco smoking, dyslipidemia) are good candidates for earlier treatment. Initial selection of an antiretroviral regimen depends on the HIV susceptibility to different antiretroviral

compounds and classes. Two NRTIs (usually tenofovir or abacavir + emtricitabine or lamivudine) plus either an NNRTI (usually efavirenz) or a PI with ritonavir are the most common initial therapies. Screening for the presence of the HLAB57\*01 haplotype is recommended to identify patients at risk for abacavir-hypersensitivity reaction, which is potentially lethal and associates symptoms such as fever, rash, and asthenia. Single agent switches to decrease toxicity and avoid adverse drug interactions in HIV patients under CART in virological success are possible provided the potency of the new regimen is maintained. Raltegravir, an integrase inhibitor, maraviroc, a R5 coreceptor inhibitor inhibiting HIV-entry, etravirine, a second generation NNRTI, and the fusion inhibitor enfuvirtide have potent antiretroviral inhibition provided they are associated with at least one and at best two fully active agents.

Two situations are most frequently encountered when lung cancer is diagnosed in a HIV-infected patient: either both are diagnosed concomitantly as a result of an HIV screening test or lung cancer diagnosis is established in a known HIV-infected patient. Both will need the administration of a CART selected to optimize antineoplastic efficacy and reduce potential antineoplastic drug toxicities.

### GENERAL MECHANISM OF INTERACTION BETWEEN ANTIRETROVIRAL THERAPY AND CYTOTOXIC CHEMOTHERAPY

Antiretroviral therapy interacts with CYP450 enzymes in one of three ways: by acting as a substrate, through inhibition, or induction. Inhibition of CYP450 tends to be rapid, resulting in immediately increased plasma concentrations of concomitant drugs metabolized by the same isoenzyme. Enzyme induction occurs more slowly, resulting in increased clearance of concomitant medications metabolized through the CYP450 a few days after their introduction.

#### NRTIs

NRTIs are neither a substrate nor an inducer or inhibitor of the CYP450 enzymatic complex. Drug-drug interactions with antineoplastic agents are not expected through this pathway. However, a potentialization of toxicities may exist, as different drugs may have the same targets.

#### NNRTIs

NNRTIs are metabolized via the CYP450 enzyme system: nevirapine is a substrate of CYP3A4, and efavirenz is a substrate of CYP3A4 and 2B6. Nevirapine and efavirenz induce CYP3A4, resulting in increased clearance of drugs metabolized by this enzyme, such as taxanes, vinca alkaloids, etoposide, and erlotinib. Etravirine, a second generation NNRTI, which may still be active against efavirenz or nevirapine HIV resistance, is primarily metabolized by the CYP3A4. Etravirine is a moderate inducer of CYP3A4.

#### PIs

All PIs inhibit CYP450 3A4, but ritonavir is the most potent inhibitor in the class, even at low doses, allowing ritonavir-mediated boosting of PI-containing regimens (PI/r).<sup>31,32</sup> Ritonavir is a potent inhibitor of the P-glycoprotein

**TABLE 1.** Main Antiretroviral Compounds with Their Hepatic Metabolism, Effect on CYP450 Enzymatic Inhibiting or Inducer, and Main Toxicities

| Antiretroviral Drug         | Hepatic Metabolism                     | Effect on CYP450 Subfamilies                                  | Main Toxicities  |
|-----------------------------|--|---|--|
| <b>NRTIs</b>                |  |   |  |
| Abacavir                    | None                                   | None  | Hypersensitivity reaction  |
| Didanosine                  | None                                   | None  | Pancreatitis, Neuropathy   |
| Emtricitabine               | None                                   | None  | Lactic acidosis or hyperlactatemia, lipodystrophia                       |
| Lamivudine                  | None                                   | None  | Good tolerance   |
| Stavudine                   | None                                   | None  | Good tolerance   |
|                             |  |   | Pancreatitis, neuropathy   |
|                             |  |   | Lactic acidosis or hyperlactatemia, myalgia, hepatitis, lipodystrophia   |
| Zidovudine                  | None                                   | None  | Anemia and neutropenia   |
|                             |  |   | Myalgia, lipodystrophia,   |
| Tenofovir                   | None                                   | None  | Fanconi syndrome; renal insufficiency                                    |
|                             |  |   | Hypophosphoremia   |
| <b>NNRTIs</b>               |  |   |  |
| Nevirapine                  | CYP3A4 primarily                       | CYP3A4 inducer  | Hepatitis  |
|                             |  |   | Rash (10–15%), Steven-Johnson syndrome, Lyell syndrome, DRESS            |
| Efavirenz                   | CYP3A4 primarily                       | CYP3A4 and CYP2B6 inducer                                     | Neurological symptoms (transient): insomnia, nightmares, dizziness       |
|                             | CYP2B6                                 | CYP2C9 CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor                           | Depression, rash   |
| Etravirine                  | Primarily CYP3A4<br>CYP2C9 and CYP2C19 | Moderate CYP3A4 inducer<br>Minor CYP2C9 and CYP2C19 inhibitor | Rash, DRESS  |
| <b>PIs<sup>a</sup></b>      |  |   |  |
| Saquinavir                  | CYP3A4 primarily                       | CYP3A4 inhibitor  | Intestinal intolerance, nausea   |
| Ritonavir                   | CYP3A4 primarily<br>CYP2D6             | CYP3A4 inhibitor  | Dyslipidemia (boosting dose)   |
| Indinavir                   | CYP3A4                                 | CYP3A4 inhibitor  | Renal Lithiasis (frequent), intestinal intolerance                       |
| Nelfinavir                  | CYP3A4, CYP2C19/C9<br>and CYP2D6       |   | Diarrhea   |
| Fosamprenavir               | CYP3A4 primarily                       | CYP3A4 inhibitor  | Digestive intolerance, diarrhea  |
|                             |  |   | Dyslipidemia   |
| Lopinavir/r                 | CYP3A4                                 | CYP3A4 and CYP2D6 inhibitor,<br>CYP1A2 inducer                | Diarrhea, intestinal intolerance (frequent) Hyperlipidemia (chronic use) |
| Atazanavir                  | CYP3A4 primarily                       | CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 and<br>glucoronidation inhibitor       | Unconjugated hyperbilirubinemia  |
| Darunavir                   | CYP3A4                                 | CYP3A4 inhibitor  | Intestinal intolerance, rash (usually transient)                         |
| Tipranavir                  | CYP3A4                                 | CYP3A4 inducer  | Intestinal intolerance, transaminase increase,<br>dyslipidemia           |
| <b>Integrase Inhibitors</b> |  |   |  |
| Raltegravir                 | UGT1A1                                 | None  | Hepatitis, myalgia (mild and rare)                                       |
| Elvitegravir                | CYP3A4                                 | CYP3A4 inhibition via ritonavir boost                         |  |
| <b>CCR5 antagonists</b>     |  |   |  |
| Maraviroc                   | CYP3A4 primarily<br>CYP2C9 and CYP3A5  | None  | Cytolytic hepatitis, nausea, diarrhea                                    |
| Vicriviroc                  | CYP3A4                                 | None  |  |
| <b>Fusion antagonist</b>    |  |   |  |
| Enfuvirtide                 | None                                   | None  | Injection site reactions (frequent)                                      |

HLAB\*5701 testing is mandatory before introduction of abacavir therapy.

<sup>a</sup> Lopinavir/r are systematically associated in the drug, and ritonavir is systematically associated in a low dose with another protease inhibitors (PI) to increase PI concentrations and reduce pill burden.

DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; NRTI, nucleoside reverse transcription inhibitors; NNRTI, nonnucleosidic reverse transcription inhibitors; CYP, cytochrome P450; r, ritonavir.

(P-gP) efflux pump protein.<sup>33,34</sup> P-gP is found at high levels in certain excretory and barrier tissues, driving chemotherapeutic drugs outside tissues and cells, such as vinca alkaloids, and taxanes. Antineoplastic drug interactions with PI/r through CYP450 inhibition or P-gP inhibition often overlap.

### Integrase Inhibitors

Raltegravir is primarily metabolized by glucuronidation by UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase isoform A1).<sup>35</sup> Raltegravir is neither an inducer nor an inhibitor of hepatic enzymes.<sup>36</sup> Unlike raltegravir, elvitegravir is metabolized through the CYP3A4 pathway and is enhanced by ritonavir coadministration.<sup>37</sup> Thus, interactions of ritonavir-boosted elvitegravir with antineoplastic drugs that are substrates of the CYP3A4 enzyme will potentially result in an increase in their concentrations.

### Fusion Inhibitor

The fusion inhibitor enfuvirtide is a 36-amino acid synthetic peptide that is degraded into its amino acid constituents. No significant drug interactions are expected with antineoplastic drugs.

### CCR5 Antagonists

The CCR5 antagonist maraviroc is mainly metabolized by the CYP3A4 into inactive metabolites<sup>38</sup> and is a moderate substrate of P-gP.<sup>39</sup> Vicriviroc is primarily metabolized by the CYP3A4. There is no induction or inhibition of CYP3A4 by maraviroc or vicriviroc, and they are not expected to modify CYP3A4-metabolized antineoplastic drugs concentrations.

Despite the available PK data on most antiretrovirals and antineoplastic drugs, interactions between these compounds remain highly unpredictable as: (1) PK studies addressing this issue are scarce and most are case reports; (2) interactions between a specific antiretroviral or antineoplastic drug are difficult to generalize to all drugs of the same class as each drug has different PK profiles (eg, ritonavir and atazanavir in the PI class); (3) antineoplastic drugs from a same class also have variable PK profiles; and (4) CYP450 drug metabolism may be at least in part related to genetic polymorphisms, making interactions even more unpredictable (reviewed in Ref. 40).

## DETAILED ANALYSIS OF INTERACTIONS BETWEEN CYTOTOXIC CHEMOTHERAPY USED IN LUNG CANCER AND ANTIRETROVIRAL THERAPY

Herein, we describe potential interactions between antineoplastic compounds used in NSCLC and SCLC and antiretroviral therapy (Table 2). For each compound, interactions are discussed according to PK data and Medline referenced articles. Medline referenced articles are almost exclusively case reports of increased toxicities due to interactions between antiretroviral therapy and chemotherapeutic drugs in different cancers, as reports with lung cancers have not been published. Thus, interactions reported here are liable to strong bias as they refer to varying regimens of chemotherapy in other cancers, do not have a control group and may well be secondary to intrinsic toxicity of the administered drug.

**TABLE 2.** Summary of Potential Interactions and Overlapping Toxicities Between Antiretroviral Therapy and Antineoplastic Drugs Commonly Used in NSCLC and SCLC

| Chemotherapy              | Expected Chemotherapeutic Concentration Modifications According to Antiretroviral Class |       |    |             |             |           | Expected Overlapping Toxicities with Antiretroviral Therapy According to Chemotherapeutic Agent                    |
|---------------------------|---|-------|----|-------------|-------------|-----------|--|
|                           | NRTI  | NNRTI | PI | Raltegravir | Enfuvirtide | Maraviroc |  |
| Platinum                  | ←   | ←     | ←  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV<br>Potential nephrotoxicity and tenofovir dose adaptation with renal insufficiency |
| Taxanes                   | ←   | ↓     | ↑  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV<br>Neurological toxicity with d4T, DDI   |
| Vincaalkaloids            | ←   | ↓     | ↑  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV  |
| Etoposide                 | ←   | ↓     | ↑  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV  |
| Gemcitabine               | ←   | ←     | ←  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV<br>TDF potential nephrotoxicity and TDF dose adaptation with renal insufficiency   |
| Pemetrexed                | ←   | ←     | ←  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV  |
| Bevacizumab and cetuximab | ←   | ←     | ←  | ←           | ←           | ←         | None   |
| Erlotinib and gefitinib   | ←   | ↓     | ↑  | ←           | ←           | ←         | None   |
| Topotecan                 | ←   | ←     | ←  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV  |
| Irinotecan                | ←   | ↓     | ↑  | ←           | ←           | ←         | Hematological toxicity with ZDV  |

ZDV, Zidovudine; ABC, Abacavir; TDF, Tenofovir; D4T, stavudine; DDI, Didanosine; CYP, cytochrome P; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer.

**TABLE 3.** Antineoplastic and Antiretroviral Expected Interactions, with Suggested Measures of Prophylaxis

| Chemotherapy           | Suggested Measures Concerning Specific Antiretroviral Compounds  | Suggested Measures Concerning Chemotherapeutic Compounds <sup>a</sup>                                    |
|------------------------|--|--|
| <b>Platinum</b>        |  |  |
| NRTI                   | Avoid ZDV, D4T and DDI; cautious use of TDF and cisplatin  | Close monitoring of renal function with TDF  |
| NNRTI                  | None expected  | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen                       |
| PI                     | None expected  |  |
| Raltegravir            | None expected  |  |
| Enfuvirtide            | None expected  |  |
| CCR5 inhibitors        | None expected  |  |
| <b>Taxanes</b>         |  |  |
| NRTI                   | Avoid use of ZDV, D4T, and DDI   | Avoid taxane use if PI or NNRTI essential  |
| NNRTI                  | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or maraviroc<br>If NNRTI essential, consider etravirine | Close monitoring of neurological adverse events with DDI   |
| PI                     | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or maraviroc  | Consider taxane dose reduction if PI co-administered   |
| Raltegravir            | None expected  | Consider systematic G-CSF if PI  |
| Enfuvirtide            | None expected  | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen                       |
| CCR5 inhibitors        | None expected  |  |
| <b>Vinca alkaloids</b> |  |  |
| NRTI                   | Avoid use of ZDV, D4T and DDI  | Avoid vinorelbine if PI or NNRTI essential   |
| NNRTI                  | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or maraviroc<br>If NNRTI essential, consider etravirine | Consider vinorelbine dose reduction if PI essential  |
| PI                     | Consider switching PI/r to raltegravir, enfuvirtide and/or maraviroc                                       | Consider G-CSF systematic administration if PI   |
| Raltegravir            | None expected  | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen                       |
| Enfuvirtide            | None expected  |  |
| CCR5 inhibitors        | None expected  |  |
| <b>Etoposide</b>       |  |  |
| NRTI                   | Avoid use of ZDV, D4T and DDI  | Close hematological monitoring particularly with PI  |
| NNRTI                  | Consider maintaining NNRTI <sup>b</sup>  | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen                       |
| PI                     | Consider maintaining PI/r use <sup>b</sup>   |  |
| Raltegravir            | None expected  |  |
| Enfuvirtide            | None expected  |  |
| CCR5 inhibitors        | None expected  |  |
| <b>Gemcitabine</b>     |  |  |
| NRTI                   | Hematological toxicity with ZDV; avoid D4T and DDI   | Close monitoring of renal insufficiency  |
| NNRTI                  | None expected  | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen                       |
| PI                     | None expected  |  |
| Raltegravir            | None expected  |  |
| Enfuvirtide            | None expected  |  |
| CCR5 inhibitors        | None expected  |  |
| <b>Pemetrexed</b>      |  |  |
| NRTI                   | Hematological toxicity with ZDV; avoid use of D4T and DDI  | Administration of folic acid, particularly if cotrimoxazole used for opportunistic infection prophylaxis |
| NNRTI                  | None expected  | Close monitoring of hematological toxicities   |
| PI                     | None expected  | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen                       |
| Raltegravir            | None expected  |  |
| Enfuvirtide            | None expected  |  |
| CCR5 inhibitors        | None expected  |  |

*(Continued)*



**TABLE 3. (Continued)**

| Chemotherapy              | Suggested Measures Concerning Specific Antiretroviral Compounds   | Suggested Measures Concerning Chemotherapeutic Compounds                           |
|---------------------------|---|--|
| Bevacizumab and cetuximab |   |  |
| NRTI                      | None expected   | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen |
| NNRTI                     | None expected   |  |
| PI                        | None expected   |  |
| Raltegravir               | None expected   |  |
| Enfuvirtide               | None expected   |  |
| CCR5 inhibitors           | None expected   |  |
| Erlotinib and gefitinib   |   |  |
| NRTI                      | None expected; avoid use of D4T and DDI   | Close monitoring of gefitinib and erlotinib adverse events if PI used              |
| NNRTI                     | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or CCR5 inhibitors If NNRTI essential, consider etravirine | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen |
| PI                        | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or CCR5 inhibitors   |  |
| Raltegravir               | None expected   |  |
| Enfuvirtide               | None expected   |  |
| CCR5 inhibitors           | None expected   |  |
| Topotecan                 |   |  |
| NRTI                      | Avoid use of ZDV, DDI and D4T   | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen |
| NNRTI                     | None expected   |  |
| PI                        | None expected   |  |
| Raltegravir               | None expected   |  |
| Enfuvirtide               | None expected   |  |
| CCR5 inhibitors           | None expected   |  |
| Irinotecan                |   |  |
| NRTI                      | Avoid use of ZDV, DI and D4T  | Preferred use of topotecan for second line SCLC therapy if PI or NNRTI maintained  |
| NNRTI                     | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or CCR5 inhibitors If NNRTI essential, consider etravirine | Alternative third line regimen for NSCLC if PI or NNRTI maintained                 |
| PI                        | Consider switching to raltegravir, enfuvirtide and/or CCR5 inhibitors   | Consider G-CSF if PI maintained  |
| Raltegravir               | None expected   | Systematic consultation of HIV-caring physician for optimal antiretroviral regimen |
| Enfuvirtide               | None expected   |  |
| CCR5 inhibitors           | None expected   |  |

We suggest systematically avoiding use of zidovudine, stavudine and didanosine as they are intrinsically more toxic than other NRTIs and may have adverse effect enhanced by other chemotherapy. HLA B57\*01 testing could be systematically realized to eventually switch to Abacavir when necessary.

<sup>a</sup> Suggested antiretroviral combinations must be discussed according to virological resistance profiles to antiretroviral classes, history of antiretroviral therapy, and potential interactions or overlapping toxicities.

<sup>b</sup> Numerous case reports of good tolerance.

ZDV, Zidovudine; TDF, Tenofovir; D4T, stavudine; DDI, Didanosine; CYP, cytochrome P; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer, NRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; HIV, human immunodeficiency virus.

## Platinum

Platinum-based regimens are the corner stone of chemotherapy in all stages of NSCLC and SCLC.<sup>41,42</sup> As platinum derivatives are not degraded by the CYP450 enzyme pathway, metabolic interactions with CART are not expected. However, cumulative toxicity is theoretically possible: nephrotoxicity of tenofovir and cisplatin may be additive, as both compounds have tubular toxicity,<sup>43</sup> and hematopoietic depression may be increased with zidovudine administration.

No data reporting toxicity of cisplatin and CART have been published, though excessive myelosuppression with zidovudine and renal toxicity with tenofovir are probably underreported. Concerning other malignant diseases, nine patients with anal cancer under CART and treated by concomitant chemoradiotherapy with cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 2 for three cycles every 3 weeks) and 5-fluorouracil showed complete response at the end of treatment, with a mean follow-up time of 36 months (range 12–60 months).<sup>44</sup>

Only three patients had reduced chemotherapy doses because of mild hematological toxicity, and one subject was switched to carboplatin due to nephrotoxicity. Details of CART were not available, but PI-based combinations with two NRTIs were the standard of treatment at the time of the study.

### Taxanes

Docetaxel is extensively metabolized by the CYP3A subfamily CYP3A4/5. In mice, ritonavir administration increases docetaxel plasma levels 50 fold.<sup>45</sup> Paclitaxel is mainly metabolized by CYP2C8, with a minor contribution of CYP3A4.<sup>46,47</sup> P-gP inhibition by PIs, particularly ritonavir, probably participates in taxane accumulation.

Two life-threatening neutropenia in two HIV-infected patients with refractory Kaposi's sarcoma treated with paclitaxel and PI-based CART (lopinavir/r or indinavir/r) resulted in drastic reductions of taxane doses.<sup>48</sup> One patient actually died of bacterial infection. Severe mucitis and febrile neutropenia were described in another case of Kaposi's sarcoma treated with paclitaxel and a combination of saquinavir, delarvidine, and didanosine.<sup>49</sup> A HIV-infected woman treated with docetaxel and trastuzumab for a metastatic breast cancer and a nelfinavir-based CART died of febrile neutropenia.<sup>50</sup> However, in a PK case report in a HIV-1-infected patient with Kaposi's sarcoma, paclitaxel PK at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> was not modified by the introduction of indinavir/saquinavir/r and nevirapine.<sup>50</sup>

### Vinca Alkaloids

Vinorelbine is mainly eliminated unchanged through the feces, but is partly transformed to 4-Odesacetyl-vinorelbine by the CYP 3A4. Thus, CYP3A4 inhibition by most PIs may increase vinorelbine toxicity. To our knowledge, there are no published data revealing interactions between vinorelbine and CART. However, life-threatening adverse effects of other vinca alkaloids, such as vinblastine and vincristine, have been described in patients under CART. Twenty-four patients with AIDS-related NHL receiving cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) and CART had higher grade 3 or 4 autonomic neuropathy when compared with 80 AIDS-related NHL patients with CHOP alone (17% versus 0%).<sup>23</sup> Anemia and increased use of colony stimulating factor (CSF) was also significantly more frequent in the CHOP plus CART group (33% versus 7% for grades 3 and 4 anemia; 92% versus 66% for CSF administration). In a cohort of 81 HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma under CART (with at least one PI) and treated with 3 weekly CHOP-rituximab, grades 3 to 4 neutropenia (43% of all 426 cycles), and infections (10% of all cycles) were very frequent.<sup>51</sup> One case report described a life-threatening febrile neutropenia at each cycle when standard lopinavir/r based CART and ABVD (vinblastine dosage of 6 mg/m<sup>2</sup>) were administered in a HIV-infected patient with stage IV Hodgkin's disease.<sup>52</sup>

### Etoposide

Etoposide is primarily oxidized by CYP3A4 and in a minor way by CYP2E1 and 1A2. Interactions with NNRTIs and PIs are thus expected. However, as the oxidized metab-

olites still have a cytotoxic effect, the degree in which these interactions may increase or reduce adverse events and efficacy are unknown. To our knowledge, there are no publications concerning etoposide toxicity in HIV-infected individuals with NSCLC or SCLC. A phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (with filgrastim) in patients with HIV-associated NHL included 96 patients: 43 were under didanosine monotherapy (pre-CART group) and 55 patients had CART.<sup>53</sup> Details of CART were not given, but most patients were under PI-based regimens. Patients under CART had increased survival rates ( $p = 0.039$ ), and paradoxically fewer grade 4 thrombocytopenia (31% versus 52%;  $p = 0.033$ ) and anemia (9% versus 27%;  $p = 0.021$ ). Wang et al.<sup>54</sup> observed similar hematological adverse events in a retrospective study of eight HIV-positive and 14 HIV-negative subjects with similar age characteristics treated for a Burkitt's lymphoma by CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose Methotrexate, Ifosfamide, Etoposide, and high dose cytarabine). Mucitis, a possible effect of etoposide, was however more prevalent in the HIV-infected group. Etoposide has also been widely administered in HIV-associated Castelman's disease, with no mention of major adverse effects, despite PI or PI/r-based CART.<sup>55,56</sup>

### Gemcitabine

Gemcitabine is rapidly metabolized in the liver, kidneys, blood, and other tissues by the cytidine deaminase, independently of CYP450. No CYP450-mediated interactions are expected with antiretroviral therapy.

### Pemetrexed

Pemetrexed is primarily eliminated through renal glomerular and tubular secretion. Cumulative toxicities with NRTIs, such as renal toxicity with tenofovir, hematological toxicity with zidovudine, or coadministration of cotrimoxazole (as both inhibit folate-dependant pathways), should be monitored. Hitherto, there is no report of severe interaction in HIV-infected patients, but the increased use of pemetrexed in first- and second-line regimens make surveillance of toxicity mandatory.

### Bevacizumab

No interactions of bevacizumab are expected with CART, as it is an immunoglobulin. One report of bevacizumab use in a HIV-infected patient showed no adverse event.<sup>57</sup>

### Erlotinib and Gefitinib

The anilinoquinazolines erlotinib and gefitinib undergo extensive metabolism by the CYP450 enzymes, particularly CYP3A4, CYP3A5, and CYP1A1.<sup>58</sup> The metabolism of erlotinib also involves CYP1A2, whereas gefitinib uses CYP2D6.<sup>58</sup> PIs and NNRTIs are thus expected to interact with these compounds. As erlotinib excessive concentration may induce severe skin reaction and life-threatening interstitial lung events, and gefitinib rash, acne and diarrhea, concomitant use of PI and anilinoquinazolines should not be advised.<sup>59</sup>

### Cetuximab

In a phase III trial of chemotherapy naive patients with advanced stage NSCLC randomized to cetuximab with cisplatin and vinorelbine or chemotherapy alone, cetuximab showed improved survival rates, at the cost of a grade 3 acne-like rash in 10% of patients.<sup>14</sup> Cetuximab is degraded independently from the CYP450 pathways, thus no interaction is expected with antiretroviral therapy. One HIV-infected patient under CART was treated for colorectal metastatic cancer with cetuximab/folfiri chemotherapy with acceptable tolerance and persistent virological success.<sup>60</sup>

### Topotecan and Irinotecan

Topotecan's metabolism is independent of the CYP450 pathway. Therefore, interactions with drugs metabolized through the CYP450 system are probably minor, and no published cases in HIV-infected patients have been reported. Irinotecan is primarily metabolized through the CYP3A4 pathway, and interactions with NNRTIs and PIs are expected.<sup>61,62</sup> Lopinavir/ritonavir in seven HIV-infected patients with Kaposi's sarcoma treated by irinotecan resulted in a 47% decrease of irinotecan clearance.<sup>61</sup> Though irinotecan metabolism is partly through glucuronidation by the UGT1A1 enzyme, raltegravir is neither an inducer nor an inhibitor of this enzyme, probably not modifying irinotecan drug clearance.

### MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY AND CYTOTOXIC DRUG INTERACTIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

Cytochrome-mediated interactions in HIV-infected patients between chemotherapy and CART may increase or decrease antineoplastic drug concentrations, potentially resulting in life-threatening interactions or loss of efficacy (Table 3). PIs and NNRTIs are the antiretroviral compounds that will systematically interact with cytotoxic chemotherapy through the CYP450 pathway. Thus, the use of other antiretroviral drugs metabolized independently of the CYP450 pathway, such as NRTIs, raltegravir, and enfuvirtide, or that are only substrates of this metabolic pathway, such as CCR5 antagonists, should be considered. Twice daily subcutaneous injections and common painful injection-site reactions raise some concerns on long-term tolerability of an enfuvirtide-based CART. However, NSCLC treatment guidelines are not to exceed six cycles of chemotherapy, and maintenance therapy with pemetrexed is compatible with a PI or a NNRTI-based CART, as pemetrexed is not metabolized through the CYP450 pathway; the enfuvirtide option may thus be of short duration.<sup>16</sup> Although raltegravir may be a reasonable option in most pretreated or antiretroviral naive patients with two other NRTIs,<sup>63,64</sup> a recent prospective, randomized study showed an increased risk of virological failure at 24 weeks after switching from a lopinavir/r-based CART with full virological suppression, particularly if patients had failed a pre-existing regimen.<sup>65</sup> Etravirine is a substrate of CYP450 enzymes and has mild inducing and inhibiting characteristics on CYP subfamilies. Thus, etravirine may have limited interactions with antineoplastic drugs metabolized through the CYP450 pathway and may be the preferred option if NNRTI

administration is unavoidable. Replacement of the PI/r by one of these new generation compounds should always be associated with at least one, and at best 2 other fully active antiretroviral to preserve virological response.

To avoid interactions with antiretroviral therapy, one could preferentially administrate platinum-based combinations with a third generation nonplatinum drug that is not metabolized by the CYP450 family, or that has shown good tolerance in case reports within the HIV-infected population under CART, such as gemcitabine, etoposide, or pemetrexed. This scenario is possible in a HIV-infected patient with a history of numerous treatment failures for whom a PI or NNRTI-based CART is essential for virologic success.

Potential cumulative toxicities between antiretroviral therapy and cytotoxic chemotherapy in lung cancer primarily concerns NRTIs. Zidovudine potentially enhances hematological toxicity (anemia and neutropenia), and tenofovir tubular nephrotoxicity might accumulate with other nephrotoxic drugs. Stavudine and didanosine should always be avoided, particularly with neurotoxic cytotoxic chemotherapy (eg, paclitaxel). To enlarge antiretroviral options with abacavir, HLAB57 testing could be systematically realized whenever appropriate.

In the future, studies should evaluate monitoring of antineoplastic drugs in HIV-infected subjects treated with CART, thus potentially inducing chemotherapeutic dose adjustments if PI or NNRTI administration is unavoidable. Use of last generation targeted compounds, such as erlotinib or gefitinib, should be administered to the HIV-infected patients whenever appropriate. Some EGFR tyrosine kinase inhibitors seem more efficacious in patients with NSCLC harboring histologic EGFR mutations,<sup>66,67</sup> and EGFR mutation detection may become mainstream clinical practice.<sup>68</sup> In HIV-infected populations, one could argue that systematic detection of these mutations could target candidates with the best profile for erlotinib or gefitinib response, reducing potentially serious drug interactions if antiretroviral options are limited. Finally, the systematic administration of CSF in cases of taxane or vinorelbine administration in a patient with a PI-based CART (with no possible alternative antiretroviral combination) should be investigated.

In conclusion, studies of interactions between antineoplastic drugs in lung cancers and antiretroviral therapy are scarce. PK data and clinical cases pinpoint to potential life-threatening interactions between PI/r and taxanes, vinca alkaloids, as well as EGFR tyrosine kinase inhibitors and irinotecan. Optimal choice of chemotherapy and CART in HIV-infected patients with lung cancer is an individualized multidisciplinary decision, involving clinical and antiretroviral history, and predicting potential adverse events and interactions. Urgent clinical and PK studies of interactions with chemotherapy and antiretrovirals are warranted for lung cancer and other cancers in the HIV-infected population.

### REFERENCES

- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006;20:1645–1654.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers

- in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
3. Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009; 48:633–639.
  4. Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002;16:1155–1161.
  5. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207–213.
  6. Duval X, Baron G, Garelik D, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther* 2008;13:389–397.
  7. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;52:203–208.
  8. Lavole A, Wislez M, Antoine M, et al. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer* 2006;51:1–11.
  9. Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature. *Med Oncol* 2004;21:109–115.
  10. 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.
  11. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152–1159.
  12. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736–1745.
  13. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6251–6266.
  14. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–1531.
  15. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132.
  16. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–1440.
  17. Murray N, Turrisi AT III. Review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2006;3:270–278.
  18. Lavole A, Chouaid C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:345–350.
  19. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3848–3851.
  20. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2002;98:916–922.
  21. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909–915.
  22. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004;100:2627–2636.
  23. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001;91:155–163.
  24. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 2006;17:914–919.
  25. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006;106:1560–1568.
  26. Evison J, Jost J, Ledergerber B, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS* 1999;13:732–734.
  27. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483–1491.
  28. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003;101:4653–4659.
  29. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300:555–570.
  30. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815–1826.
  31. Gazzard BG. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9:563–608.
  32. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3907–3916.
  33. Drewe J, Gutmann H, Fricker G, et al. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol* 1999;57:1147–1152.
  34. Deng L, Tatebe S, Lin-Lee YC, et al. MDR and MRP gene families as cellular determinant factors for resistance to clinical anticancer agents. *Cancer Treat Res* 2002;112:49–66.
  35. Kassahun K, McIntosh I, Cui D, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1657–1663.
  36. Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, et al. Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: in vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol* 2008;48:209–214.
  37. Mathias AA, West S, Hui J, et al. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:64–70.
  38. Hyland R, Dickens M, Collins C, et al. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:498–507.
  39. Walker DK, Abel S, Comby P, et al. Species differences in the disposition of the CCR5 antagonist, UK-427,857, a new potential treatment for HIV. *Drug Metab Dispos* 2005;33:587–595.
  40. van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2008;11:77–98.
  41. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330–353.
  42. Barlesi F, Pujol JL. Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. *Lung Cancer* 2005;49:289–298.
  43. Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther* 2003;1:47–61.
  44. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, et al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1176–1181.
  45. Bardelmeijer HA, Ouwehand M, Buckle T, et al. Low systemic exposure of oral docetaxel in mice resulting from extensive first-pass metabolism is boosted by ritonavir. *Cancer Res* 2002;62:6158–6164.
  46. Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, et al. Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res* 1994;54:5543–5546.

47. Harris JW, Katki A, Anderson LW, et al. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 alpha-hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol. *J Med Chem* 1994;37:706–709.
48. Bundow D, Abouafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:81–84.
49. Schwartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999;13:283–284.
50. Nannan Panday VR, Hoetelmans RM, van Heeswijk RP, et al. Paclitaxel in the treatment of human immunodeficiency virus 1-associated Kaposi's sarcoma—drug-drug interactions with protease inhibitors and a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: a case report study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:516–519.
51. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411–419.
52. Makinson A, Martelli N, Peyriere H, et al. Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2007;78:358–360.
53. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004;22:1491–1500.
54. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196–1205.
55. Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 2001;66:148–150.
56. Neuville S, Agbalika F, Rabian C, et al. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2005;79:337–339.
57. Baraboutis IG, Papastamopoulos V, Charitsis G, et al. First-time use of bevacizumab for aggressive, metastatic hepatocellular carcinoma in an HIV/hepatitis B virus coinfecting patient: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:472–473.
58. Li J, Zhao M, He P, et al. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res* 2007;13:3731–3737.
59. [Prescribing Information]. Melville, NY: OSI Pharmaceuticals, Inc.
60. Berretta M, Martellotta F, Simonelli C, et al. Cetuximab/targeted chemotherapy in an HIV-positive patient with metastatic colorectal cancer in the HAART era: a case report. *J Chemother* 2007;19:343–346.
61. Corona G, Vaccher E, Sandron S, et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:601–606.
62. Corona G, Vaccher E, Cattarossi G, et al. Potential hazard of pharmacokinetic interactions between lopinavir-ritonavir protease inhibitors and irinotecan. *AIDS* 2005;19:2043–2044.
63. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:339–354.
64. Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral efficacy of raltegravir as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients: 96-week data. Presented at XVII International AIDS Conference. Mexico, 2008.
65. Eron J, Andrade J, Zajdenverg R, et al. Switching from stable lopinavir/ritonavir-based to raltegravir-based combination ART resulted in a superior lipid profile at week 12 but did not demonstrate non-inferior virologic efficacy at week 24. Presented at 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 70aLB.
66. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.
67. Hirsch FR, Dziadziuszko R, Varella-Garcia M, et al. First-generation epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer: clinical impact of the epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization assay. *J Thorac Oncol* 2008;3:S138–S142.
68. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958–967.

### 3.1.5 Cohorte de CBPNPC chez les PVVIH: survie et analyse des toxicités

Cette étude a été publiée dans le « Journal of Thoracic Oncology » (Makinson et al. 2011), sous le titre « Human Immunodeficiency Virus Infection and Non-small Cell Lung Cancer. Survival and Toxicity of Antineoplastic Chemotherapy in a Cohort Study ». Il s'agit d'une étude réellement rétrospective, multicentrique, dont les objectifs principaux étaient de décrire la survie de 52 PVVIH atteintes de CBPNPC, et, au sein d'un sous-groupe de 40 sujets, la survenue de toxicités hématologiques de grade IV.

Les données étaient issues de la base Dat'Aids, formées à partir des données anonymisées du logiciel de suivi NADIS® des PVVIH de centres hospitaliers remplissant des critères de qualité et d'exhaustivité. Tous les sujets avaient un suivi d'au moins un an après leur diagnostic de cancer. Deux auteurs (AM et JCT) ont ensuite vérifié et complété les données manquantes (chimiothérapies administrées, effets indésirables par exemple), grâce à un cahier d'observation, en se rendant dans chacun des 8 centres participant à l'étude.

Un modèle de Cox a analysé les facteurs de survie. Dans la sous-étude de toxicité, dans la mesure où les traitements antirétroviral ou cytotoxique ont pu être modifiés au cours du suivi, nous avons construit la variable « association thérapeutique », définie comme l'association d'une CART et d'une chimiothérapie cytotoxique spécifique. Une modification de l'association thérapeutique se définissait par le changement ou l'arrêt d'un des composés cytotoxiques (par exemple, le pemetrexed à la place du docétaxel), ou le changement de classe de l'un des composés antirétroviraux (par exemple, un inhibiteur de l'intégrase en remplacement d'un inhibiteur de protéase), ou-bien l'ajout ou l'interruption de la zidovudine, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (pourvoyeur d'anémie).

Le critère d'évaluation dans notre étude était la présence d'une toxicité hématologique de grade 4, définie comme une neutropénie  $<500$  cellules/mm<sup>3</sup>, une anémie avec taux d'hémoglobine  $<6,5$  g/dl, ou une thrombopénie  $<20\ 000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>. Des modèles de régression logistique marginaux, qui ont pris en compte la corrélation entre les observations, ont été utilisés pour identifier les facteurs associés à une toxicité hématologique de grade 4. Outre l'ensemble des variables incluses dans l'étude princeps, nous avons analysé dans la sous-étude l'association entre la toxicité hématologique de grade IV et l'utilisation des inhibiteurs de protéases ou de la zidovudine ainsi que les variables « première ligne » ou au moins « deuxième ligne » de chimiothérapie.

Cinquante-deux sujets ont rempli les critères diagnostiques de CBPNPC (tableau 1 de l'article). La médiane de survie des sujets inclus était de 12 mois. Les facteurs associés à la survie sont présentés dans le tableau 2 de l'article : taux de lymphocytes CD4  $\geq 200$  cellules/ $\mu$ l lors du diagnostic du cancer, un bon état général (score OMS PS  $< 2$ ), et l'administration d'une CART après le

diagnostic de CBPNPC. Une tendance à une meilleure survie des PVVIH avec des stades I à II par rapport au stade IV était aussi observée.

Quarante sujets ont participé à la sous-étude sur les toxicités de grade IV (tableau 3 de l'article). Au total, 68 lignes de chimiothérapies ont été administrées. Quatorze des 68 associations thérapeutiques ont entraîné des toxicités hématologiques de grade 4 chez 13 patients (tableau 4 de l'article), dont 10 neutropénies de grade 4 avec 6 décès par choc septique. Neuf de ces associations thérapeutiques ont inclus des agents métabolisés par les cytochromes P450, parmi lesquelles sept comprenaient la co-administration d'un IP. Cinq de ces six décès sont survenus avec des associations comprenant un IP, parmi lesquelles quatre ont également inclus un composé cytotoxique métabolisé par le CYP450. En revanche, une seule toxicité hématologique de grade 4 est survenue avec une association comprenant un INNTI. Parmi les 13 associations comprenant la ZDV, cinq ont induit une toxicité de grade 4. Dans le modèle multivarié, l'utilisation des IP (OR= 5,22, IC 95 % (1,07 à 25,38)) était le seul paramètre associé à une toxicité hématologique de grade 4.

Cette étude souligne le rôle du tabagisme dans l'incidence du CBPNPC chez les PVVIH : pratiquement tous les sujets étaient fumeurs (98%). Elle met aussi en évidence la nécessité de poursuivre les CART pendant les traitements par chimiothérapie, facteur associé à la survie, ainsi que le rôle pronostique de l'immunité par l'association à une meilleure survie d'un taux de CD4>200 cellules/ $\mu$ l. L'analyse des effets indésirables de grade IV souligne aussi la nécessité d'éviter la co-administration d'IP avec des cytotoxiques métabolisés par les cytochromes P450, comme les taxanes ou les vinca-alkaloïdes, en raison des interactions par les CYP450 mais aussi par les pompes d'efflux glycoprotéine P, responsable de l'expulsion des médicaments chimiothérapeutiques, à l'extérieur des tissus et des cellules (Deng et al. 2002) (Drewe et al. 1999). L'administration de la ZDV doit aussi être prudente en raison de la survenue possible et accrue d'anémie profonde.

# Human Immunodeficiency Virus Infection and Non-small Cell Lung Cancer

## *Survival and Toxicity of Antineoplastic Chemotherapy in a Cohort Study*

Alain Makinson, MD,\*† Jean-Charles Tenon, Pharm,\* Sabrina Eymard-Duvernay, MSc,†  
Jean-Louis Pujol, MD, PhD,‡ Clotilde Allavena, MD,§ Lise Cuzin, MD,||  
Isabelle Poizot-Martin, MD, PhD,¶ Xavier de la Tribonnière, MD,# André Cabié, MD,\*\*  
Pascal Pugliese, MD,†† Jacques Reynes, MD, PhD,\*† and Vincent Le Moing, MD, PhD\*†

**Objectives:** To describe factors associated with survival in human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) and analyze toxicities induced by cytotoxic chemotherapy and antiretroviral compounds.

**Design:** Retrospective analyses of HIV-infected subjects with NSCLC enrolled in the Dat'Aids cohort. A toxicity substudy included subjects treated by at least one cycle of cytotoxic chemotherapy.

**Methods:** Survival was analyzed using Cox models. In the toxicity substudy, factors associated with grade 4 hematological toxicity of each episode of combination of antiretroviral drugs and cytotoxic chemotherapy were analyzed using marginal logistic regression models.

**Results:** Fifty-two subjects were included in the study: 42 were men, median age was 48 years, 98% were smokers, with a median of 30 pack years, median CD4 was 300 cells/ $\mu$ l, and median survival time was 12 months. CD4 levels  $\geq$ 200 cells/ $\mu$ l at NSCLC diagnosis (hazard ratio [HR] = 0.29, 95% confidence interval [CI] [0.10–0.89]), performance status less than 2 (HR = 0.32, 95% CI [0.15–0.68]) and highly active antiretroviral therapy (HR = 0.26, 95% CI [0.09–0.74]) were significantly associated with increased survival in the multivariable model. Forty subjects were included in the toxicity substudy, and 14 among 68 different combinations were complicated by a grade 4 hematological toxicity. Protease inhibitor use (odds ratio =

5.22, 95% CI [1.07–25.38]) was significantly associated with grade 4 hematological toxicity in the multivariable analyses.

**Conclusions:** In HIV-infected patients, CD4 levels at NSCLC diagnosis may be a predictive factor of survival. Use of highly active antiretroviral therapy during NSCLC chemotherapy is warranted, but protease inhibitors should be used with caution, as they may enhance severe hematological toxicities.

**Key Words:** HIV, Antiretroviral therapy, HAART, NSCLC, Lung cancer, CD4 lymphocytes, Chemotherapy, Toxicity, Interaction.

(*J Thorac Oncol.* 2011;6: 000–000)

Despite highly active antiretroviral therapy (HAART), the incidence of some non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cancers in human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects is significantly increased compared with non-HIV-infected subjects in resource-rich settings.<sup>1,2</sup> Among these cancers, lung cancer is the primary cause of mortality by non-AIDS cancers in the HIV-infected population<sup>1,3–7</sup> even after adjusting for age, sex,<sup>1,3,7</sup> and smoking history.<sup>5,8</sup> HIV-related immunodeficiency may explain in part the increased risk of lung cancer in the HIV-infected population,<sup>2,5,8,9</sup> although smoking remains the primary risk factor.

There are no specific recommendations for the management of lung cancers in the HIV-infected population. In the general population, patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) are usually treated with a combination of a platinum drug (cisplatin or carboplatin) and a third generation nonplatinum drug (docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, or vinorelbine) resulting in a slight increase in survival and relief of cancer-related symptoms.<sup>10</sup> Strategies aiming to further improve survival of patients with advanced NSCLC include the addition of targeted drugs to cytotoxic chemotherapy, such as epidermal growth factor receptor or antivascular endothelial growth factor monoclonal antibodies,<sup>11,12</sup> receptor protein kinase inhibitors,<sup>13</sup> and pursuing maintenance therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy.<sup>14</sup> The aim of antiretro-

\*Infectious Diseases Department, CHRU Montpellier, Montpellier; †UMR 233, Institut de Recherche pour le Développement, University of Montpellier 1, Montpellier; ‡Thoracic Oncology Unit, CHRU Montpellier, Montpellier; §Infectious Diseases Department, CHU Hôtel Dieu, Nantes; ||Infectious Diseases Department, CHU Purpan, Toulouse; ¶Department of Immuno-Hematology, CHU Sainte-Marguerite, Marseille; #Infectious Diseases Department, CH Tourcoing, Tourcoing; \*\*Infectious Diseases Department, CHU Fort-de-France; and ††Infectious Diseases Department, CHU Nice, Nice, France.

Disclosure: The authors declare no conflicts of interest.

Address for correspondence: Alain Makinson, MD, Département des Maladies Infectieuses, Hôpital Gui de Chauliac, CHRU Montpellier, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, Montpellier, France. E-mail: a-makinson@chu-montpellier

Copyright © 2011 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/11/0606-0001



viral treatment is to provide durable virological, immunological, and clinical benefits, while minimizing toxicities and drug resistance. Two Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase (NRTI) (usually tenofovir or abacavir + emtricitabine or lamivudine) plus either a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) (usually efavirenz) or a protease inhibitor (PI) with ritonavir are the most common initial therapies.<sup>15</sup> Raltegravir, an integrase inhibitor, maraviroc, a CCR5 coreceptor inhibitor inhibiting HIV entry, and etravirine, a second generation NNRTI, and the fusion inhibitor enfuvirtide have potent antiretroviral inhibition provided they are associated with at least one and at best two fully active agents and are usually prescribed in drug-experienced HIV-infected subjects.

When managing NSCLC in HIV-infected subjects, PIs with or without ritonavir may modify concentrations of antineoplastic compounds through CYP450 inhibition, potentially intensifying cytotoxic therapy adverse events.<sup>16</sup> Some antiretroviral compounds, such as zidovudine (ZDV), could also be responsible for additive hematological toxicities with antineoplastic drugs. Studies providing a detailed analysis of factors involved in survival and adverse events with a combination of HAART and cytotoxic chemotherapy are scarce in HIV-infected subjects. Case reports and case series of potentially lethal interactions between PI and chemotherapy in Hodgkin lymphomas,<sup>16–19</sup> Castlemann disease,<sup>20</sup> or non-Hodgkin lymphoma<sup>21,22</sup> have been published, but data, particularly concerning non-AIDS defining cancers, including NSCLC, are lacking.

The objective of our study was to describe factors associated with increased survival rates in HIV-infected subjects with NSCLC in a French cohort, the Dat'Aids cohort.<sup>23</sup> A substudy analyzed the occurrence of toxicities induced by cytotoxic chemotherapy (the toxicity substudy) and their association with specific antiretroviral classes and compounds.

## PATIENTS AND METHODS

### Collection of Patient Data

Patients were included in the study if they were HIV infected, followed in the Dat'Aids cohort and had a histological diagnosis of NSCLC. The database was frozen on November 30, 2009. To allow a sufficient follow-up, we included only patients with a diagnosis of NSCLC before November 30, 2008. All the patients who were treated with  $\geq 1$  chemotherapeutic administration were included in a toxicity substudy. Administration of HAART with chemotherapy was not mandatory for inclusion in the study.

Dat'Aids is a cohort derived from NADIS, an electronic medical record for HIV-infected patients seeking care in French public hospitals. Patients' data are recorded with no time delay in a structured database, allowing use for clinical, epidemiological, or therapeutic studies.<sup>23</sup> Between January 1996 and November 30, 2009, 20,874 subjects had their data recorded at least once in the base. All patients are included in the NADIS medical record after receiving oral information and giving written consent. The collected data and details of the networking organization have been submitted to the

French National Commission on Informatics and rights. All patients' medical records included in the study were retrospectively reviewed by two of the authors (A.M. and J.-C.T.) in each center and unit implicated in the caring of patients.

### Statistical Analysis

The primary objective was to determine factors associated with survival after NSCLC diagnosis using Cox proportional hazards models. Survival was defined by the absence of death from any cause. Variables studied were gender, age, CD4 level at NSCLC diagnosis, nadir CD4 level, a history of AIDS according to the 1993 CDC classification, viral load at diagnosis, diagnosis of adenocarcinoma or not, performance status (PS) at NSCLC diagnosis, NSCLC staging, and treatment with chemotherapy and antiretroviral therapy. NSCLC stages were reclassified according to the proposals for the revision of the tumor, node, and metastasis stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the Tumor, Node, and Metastasis Classification of Malignant Tumors of the IASLC Lung Cancer Staging Project.<sup>24,25</sup> Patients with stages I to II were pooled together, as were patients with stages IIIA and IIIB, to increase statistical power. The multivariable Cox model included all potential prognostic factors for survival with a *p* value less than 0.2 in univariate analysis.

For the toxicity substudy, as patients could have changed antiretroviral or cytotoxic therapy during their follow-up, we defined a therapeutic combination as the specific association of a defined HAART and chemotherapy type. Modification of a therapeutic combination was defined as either the changing of at least one of the cytotoxic compounds (e.g., docetaxel to pemetrexed) or a switch of one of the antiretroviral compounds from one antiretroviral class to another (e.g., PI to integrase inhibitor) or the introduction or interruption of ZDV in the backbone. The outcome variable was the presence of grade 4 hematological toxicity according to the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) clinical trial adverse event classification, defined as a grade 4 neutropenia ( $<500$  cells/mm<sup>3</sup>), a grade 4 anemia (hemoglobin level  $<6.5$  g/dl), or a grade 4 thrombocytopenia ( $<20,000$  platelets/mm<sup>3</sup>). Marginal logistic regression models, which account for correlation between observations, were used to identify factors associated with grade 4 hematological toxicity. The correlation of observations within each patient was modeled assuming exchangeable correlation for the working correlation matrix, and the variance was estimated by the sandwich estimator. In addition to all the variables listed for survival analysis, uses of PI or ZDV in HAART and first versus two or more chemotherapy lines were also studied. Variables with a *p* value less than 0.2 in the univariate approach were included in the multivariable model.

All analyses were performed using Stata 10.1 (Stata Corp, College Station, TX), and statistical significance was set at 0.05.

## RESULTS

Screening of the Dat'Aids database identified 52 subjects that met inclusion criteria between 1996 and 2008. Of

these, 42 were treated with cytotoxic chemotherapy, but two subjects were excluded from the toxicity substudy as chemotherapeutic tolerance data were not available.

### Baseline Characteristics and Patient Description

Of the 52 included subjects in the study, 42 were men (81%), median age at NSCLC diagnosis was 48 years, 98% had been or were active smokers (median of 30 pack years), median CD4 was 300 cells/ $\mu$ L, and 38 (73%) had a CD4 cells  $\geq$ 200/ $\mu$ L at NSCLC diagnosis (Table 1). Median follow-up time was 12 months (range: 0.6–83 months), and median survival was 12 months.

Forty subjects were included in the toxicity substudy. Characteristics were comparable with the main study, except for the number of subjects with a nadir level of CD4  $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L (Table 1). Patients received from one to five therapeutic combinations and overall 68 therapeutic combinations were administered: 24 with docetaxel, 16 with gemcitabine, and 12 with vinorelbine. The remaining combinations contained pemetrexed ( $n = 2$ ), etoposide ( $n = 2$ ), erlotinib ( $n = 5$ ), and gefitinib ( $n = 2$ ). Forty-five combinations were platinum-based doublets, and two had platinum-based triplets. One subject received cisplatin monotherapy. Fourteen combinations included ZDV, 21 were NNRTI based, and 20 were PI based (seven were ritonavir boosted, four also included a NNRTI, and one raltegravir). Other HAART included raltegravir + NRTI ( $n = 4$ ) and  $\geq$ 3 NRTIs ( $n = 8$ ). Fifteen combinations did not include any antiretroviral therapy.

### Factors Associated with Survival

Results of the Cox models assessing factors associated with survival in the 52 HIV-infected subjects with NSCLC are listed in Table 2. Variables included in the multivariable model were a CD4 level  $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L at NSCLC diagnosis, a PS less than 2, NSCLC stages, use of chemotherapy, and use of HAART after lung cancer diagnosis. The characteristics significantly associated with increased survival in the multivariable model were CD4 levels  $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L at NSCLC diagnosis (hazard ratio [HR] = 0.29, 95% confidence interval [CI] [0.10–0.89]), a PS less than 2 (HR = 0.32, 95% CI [0.15–0.68]), and use of HAART after NSCLC diagnosis (HR = 0.26, 95% CI [0.09–0.74]). There was a trend to an increased survival with use of cytotoxic chemotherapy in the unadjusted Cox model, but this element was no longer statistically associated with increased survival (HR: 0.95, 95% CI [0.34–3.31]) after adjustment for other prognostic factors. Stages I to II or III versus stage IV at lung cancer diagnosis was not significantly associated with overall survival in multivariate analysis, although there was a tendency for stages I to II versus IV (HR = 0.24, 95% CI [0.05–1.20],  $p = 0.08$ ). Figure 1 assembles Kaplan-Meier survival estimates according to HAART pursuit after NSCLC diagnosis, CD4 level at NSCLC diagnosis, and PS.

### Factors Associated with Grade 4 Toxicity

Overall, 14 of 68 therapeutic combinations were complicated by a grade 4 hematological toxicity in 13 patients. Characteristics and outcomes of the 14 combinations induc-

**TABLE 1.** Characteristics of Subjects Included in the Main Study (Survival Study) and the Subanalysis (Analysis on Chemotherapeutic-Induced Toxicities in HIV-Infected Subjects with NSCLC)

| Characteristics   | Total              | Toxicity Substudy |
|---|--------------------|-------------------|
| Total   | 52                 | 40                |
| Male sex, $n$ (%)   | 42 (81)            | 31 (78)           |
| Follow-up time (mo), median (range)                             | 11.9 (0.6–82.7)    | 13.3 (0.6–82.7)   |
| Median survival (mo), median                                    | 12.0               | 16.3              |
| Death outcome, $n$ (%)  | 37 (71)            | 28 (70)           |
| Age (yr), median (range)  | 48 (32–77)         | 50 (32–77)        |
| Smoker, $n$ (%)   | 51 (98)            | 39 (98)           |
| Median pack years, median (range) <sup>a</sup>                  | 30 (10–90)         | 30 (10–90)        |
| HCV coinfection, $n$ (%)  | 18 (35)            | 13 (33)           |
| PS <2 at NSCLC diagnosis, $n$ (%)                               | 34 (65)            | 29 (72)           |
| Chemotherapy, $n$ (%)   | 42 (81)            | 40 (100)          |
| Chemotherapy line, $n$ (%)                                      |                    |                   |
| 1   | —                  | 26 (65)           |
| 2   | —                  | 8 (20)            |
| $\geq$ 3  | —                  | 6 (15)            |
| Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy                            | —                  | 6 (15)            |
| Antiretroviral therapy, $n$ (%)                                 | 47 (90)            | 36 (90)           |
| PI-based antiretroviral therapy, $n$ (%)                        | 26 (50)            | 18 (45)           |
| Antiretroviral therapy during chemotherapy, $n$ (%)             | —                  | 33 (83)           |
| Number of therapeutic combinations, median (range)              | —                  | 1 (1–5)           |
| CD4 count at NSCLC diagnosis, median (range)                    | 300 (25–1551)      | 365 (37–1551)     |
| CD4 count $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L at NSCLC diagnosis, $n$ (%) | 38 (73)            | 35 (87)           |
| Nadir CD4 $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L, $n$ (%)                    | 13 (25)            | 12 (30)           |
| Viral load <200 copies/ml at NSCLC diagnosis, $n$ (%)           | 29 (56)            | 24 (60)           |
| AIDS status, $n$ (%)  | 16 (31)            | 7 (18)            |
| NSCLC histological type, $n$ (%)                                |                    |                   |
| Adenocarcinoma  | 37 (71)            | 26 (65)           |
| Squamous carcinoma  | 14 (27)            | 14 (35)           |
| Other <sup>b</sup>  | 1 (2)              | 0                 |
| Staging, $n$ (%)  |                    |                   |
| Stages I/IIA/IIB  | 2/1/1 $n = 5$ (10) | 1/1/1 $n = 3$ (8) |
| Stages IIIA/IIIB  | 6/7 $n = 13$ (25)  | 5/6 $n = 11$ (27) |
| Stage IV  | 34 (65)            | 26 (65)           |

<sup>a</sup> Precise evaluation of pack years were recorded for 41 subjects in the survival study and 32 subjects in the toxicity substudy.

<sup>b</sup> Other denotes bronchioloalveolar adenocarcinoma.

HCV, hepatitis C-virus; PS, performance status; PI, protease inhibitor; NSCLC, non-small cell lung cancer; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome.

ing grade 4 hematological toxicity are summarized in Table 3. Nine of these combinations included a CYP-metabolized agents (docetaxel  $n = 3$ , vinorelbine  $n = 5$ , and etoposide  $n = 1$ ), of which seven had a PI coadministered. In contrast, only one induced grade 4 hematological toxicity occurred in a combination with an NNRTI. Among the 13 combinations including ZDV, five combinations induced grade 4 toxicity. Ten combinations resulted in grade 4 neutropenia, and all six

TABLE 2. Factors Associated with Survival

| Characteristics               | Univariate Analyses |           |          | Multivariate Analysis |           |          |
|-------------------------------|---------------------|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|
|                               | Hazard Ratio        | 95% CI    | <i>p</i> | Hazard Ratio          | 95% CI    | <i>p</i> |
| Male sex                      | 1.06                | 0.46–2.45 | 0.89     |                       |           |          |
| Age <48 yr                    | 0.95                | 0.48–1.85 | 0.87     |                       |           |          |
| CD4 ≥200 cells/μl             | 0.47                | 0.22–0.98 | 0.044    | 0.29                  | 0.10–0.89 | 0.027    |
| Nadir CD4 ≥200 cells/μl       | 0.91                | 0.42–1.97 | 0.82     |                       |           |          |
| AIDS status                   | 1.18                | 0.58–2.42 | 0.65     |                       |           |          |
| Viral load <200 copies/ml     | 0.71                | 0.37–1.36 | 0.30     |                       |           |          |
| Adenocarcinoma                | 0.77                | 0.38–1.55 | 0.46     |                       |           |          |
| PS <2                         | 0.34                | 0.17–0.66 | 0.002    | 0.32                  | 0.15–0.68 | 0.003    |
| Stage                         |                     |           |          |                       |           |          |
| I–II                          | 0.33                | 0.08–1.38 | 0.13     | 0.24                  | 0.05–1.20 | 0.08     |
| III                           | 0.58                | 0.26–1.28 | 0.17     | 0.77                  | 0.33–1.80 | 0.55     |
| IV                            | 1.00                | —         | —        | 1.00                  | —         | —        |
| HAART                         | 0.28                | 0.10–0.74 | 0.011    | 0.26                  | 0.09–0.74 | 0.012    |
| Use of cytotoxic chemotherapy | 0.55                | 0.25–1.22 | 0.14     | 0.95                  | 0.34–3.31 | 0.92     |

PS, performance status; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy.

deaths due to hematological toxicity were secondary to septic shock occurring during a grade 4 neutropenia. Five of these six deaths occurred under combinations with a PI, of which four also included a CYP-metabolized cytotoxic compound.

Variables associated with grade 4 hematological toxicity using marginal logistic regression models are listed in Table 4. In the multivariable model, use of PI (odds ratio [OR] = 5.22, 95% CI [1.07–25.38]) was the only variable significantly associated with a grade 4 hematological toxicity. There was a trend to an increased risk of toxicity with the use of ZDV (OR = 4.24, 95% CI [0.75–23.90], *p* = 0.10).

## DISCUSSION

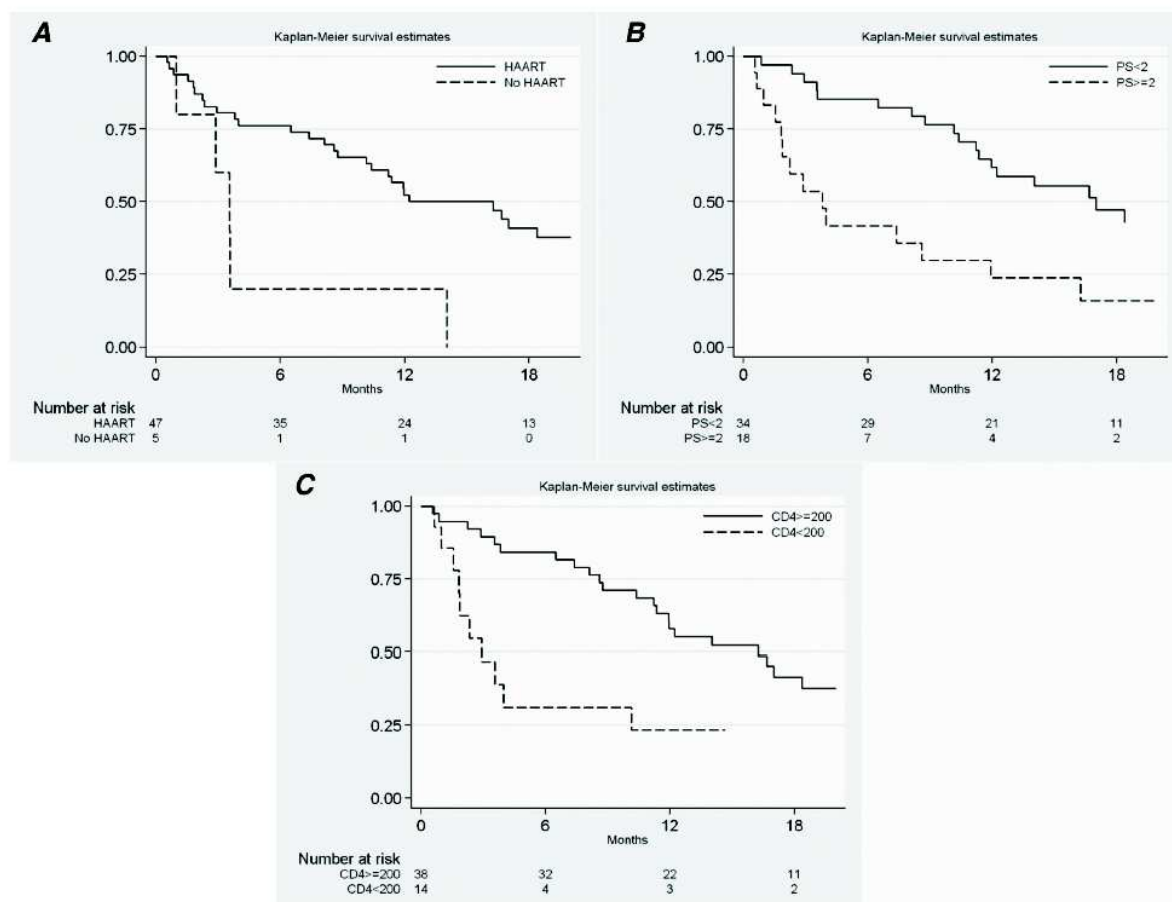
This study included subjects from a French National Database of HIV-infected patients (the Dat'Aids cohort) with NSCLC. We found that a PS less than 2, a CD4 count ≥200 cells/μl at NSCLC diagnosis, and use of HAART after NSCLC diagnosis were significantly associated with increased survival in the multivariable model. We also found that the use of a PI-containing antiretroviral regimen with cytotoxic chemotherapy was independently associated with at least one episode of hematological grade 4 toxicity. Death due to hematological toxicity was mostly observed in patients receiving a PI.

In comparison with NSCLC in the general population, NSCLC in HIV-infected patients is characterized by young age at diagnosis and an increased proportion of advanced stages III and IV at diagnosis.<sup>26–28</sup> Nearly all HIV-infected subjects with NSCLC are smokers. Histological subtypes in the HIV-infected population follow the patterns of histological subtypes in the general population, with a predominance of adenocarcinoma (31–52%) followed by carcinoid epidermoid (17–50%) and other histological subtypes.<sup>5,27–29</sup> The subjects included in our study compared well with the retrospective studies of NSCLC of the HIV-infected population in regards to the patients' baseline characteristics, advanced stages of discovery, and dismal prognosis: median age was 48 years, 71% had

adenocarcinoma, 27% squamous carcinoma, nearly all were smokers, 90% had their NSCLC discovered at advanced stages III or IV, and median survival was 12 months.

The factors associated with increased survival in our study are similar to those of a recent retrospective study of 49 HIV-infected subjects with NSCLC.<sup>26</sup> Lavole et al. also found that PS less than 2 and treatment with HAART were associated with improved survival in multivariate analyses (respectively, HR = 0.2, 95% CI [0.09–0.46] and HR = 0.4, 95% CI [0.2–0.9]). PS is a well-known prognostic factor in NSCLC and cancers in the general population<sup>30</sup> and has been highlighted as an essential prognostic factor in some cancers in the HIV-infected population.<sup>31</sup> We confirm the importance of PS as a significant survival prognostic factor in NSCLC in the HIV-infected population in our study, as well as the use of HAART, underscoring the necessity of initiating or pursuing HAART after NSCLC diagnosis whenever possible. Whether increased survival with HAART reflects immune-mediated control of the tumor needs to be further investigated, but survival seemed to be independent of opportunistic infections in our study, as they did not occur. Other studies have also confirmed enhanced survival and remission rates with a strategy of pursuing HAART with chemotherapy for non-Hodgkin<sup>22,32–36</sup> and Hodgkin lymphomas.<sup>37,38</sup>

We found that the level of CD4 ≥200 cells/μl at NSCLC diagnosis was associated with increased survival. Several studies have highlighted the role of HIV-induced immunodeficiency in the occurrence of lung cancer.<sup>8,9</sup> Guiguet et al. found in 52,278 patients followed up in the French Hospital Database on HIV cohort during 1998–2006 that the current CD4 cell count was the most predictive risk factor for lung cancer. Compared with patients with CD4 count greater than 500 cells/μl rate, ratios ranged from 2.2 (1.3–3.6) to 8.5 (4.3–16.7) for lung cancer for CD4 levels of 350–499 cells/μL and less than 50 cells/μl, respectively (*p* < 0.0001). The rapid evolution and the high proportions of advanced stage lung cancers at diagnosis in the HIV-infected



**FIGURE 1.** Kaplan-Meier survival estimates according to (A) HAART pursuit after NSCLC diagnosis, (B) PS, and (C) CD4 value at NSCLC diagnosis. HAART, highly active antiretroviral therapy; PS, performance status; NSCLC, non-small cell lung cancer.

population,<sup>5,27,28</sup> as encountered in our study, also suggest an increased tumor cell proliferation in HIV-infected patients with NSCLC potentially fostered by cellular immunodeficiency. A recent phase II clinical trial in the non-HIV-infected patients with NSCLC showed some survival benefit of cellular vaccination against tumoral cells, underscoring the importance of immunity in controlling the disease.<sup>39</sup> Similar to our study, another retrospective study of 92 HIV-infected patients with NSCLC showed, after adjustment on NSCLC stage at diagnosis, that CD4 counts levels less than 400 cells/ $\mu$ l and less than 200 cells/ $\mu$ l were significantly associated with increased mortality (respectively, HR: 1.61; 95% CI [0.82–3.16] and HR: 2.64; 95% CI [1.37–5.10]) in comparison with CD4 levels more than 400 cells/ $\mu$ l.<sup>28</sup>

Our study did not find an independent association between NSCLC stages and survival, a factor commonly associated with increased survival in the general population with NSCLC and in the HIV-infected population.<sup>26</sup> Nevertheless, NSCLC stages I to II had a trend to increased survival

in comparison with subjects with stage IV (HR = 0.24; 95% CI [0.05–1.20],  $p = 0.08$ ). These results could be partially explained by a lack of power in our study, as only five subjects (10%) were classified as stage I or II and 13 (25%) as stage III (A or B). Also, one patient staged IA and three staged IIIA did not have surgery, and one patient with stage IIIA NSCLC did not have neoadjuvant chemotherapy.

Use of cytotoxic chemotherapy was not associated with overall survival. This result could be explained not only by lack of power of our retrospective study but also because few patients did not receive chemotherapy (Table 1). Some patients received chemotherapy (such as the well-tolerated gemcitabine monotherapy) as palliative care, solely aimed to relieve symptoms. In the general population with advanced NSCLC, chemotherapy has only shown a moderate increase in survival. A meta-analysis of 16 prospective randomized trials comparing chemotherapy with best supportive care in 2714 subjects with advanced NSCLC showed only a very modest increase in the 1-year survival of 20 to 29%.<sup>40</sup>

**TABLE 3.** Characteristics and Outcomes of the 13 HIV-Infected Subjects (14 Therapeutic Combinations) with Grade 4 Hematotoxicity

| Patient | Cytotoxic Chemotherapy                  | HAART             | No. of Cycles Before Toxicity | Chemotherapy Line/No. of Lines | Stage | Type of Toxicity | Hematological Deaths |
|---------|---|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------|------------------|----------------------|
| 1       | Cisplatin + gemcitabine                 | TDF/FTC/LPV/r     | 2                             | 1/2                            | IV    | Neutropenia      | No                   |
| 1       | Docetaxel                               | TDF/FTC/LPV/r     | 1                             | 2/2                            |       | Neutropenia      | No                   |
| 2       | Docetaxel                               | LPV/r/NVP         | 1                             | 2/2                            | IIIB  | Neutropenia      | Yes                  |
| 3       | Cisplatin + etoposide                   | IDV/ZDV/3TC       | 3                             | 1/1                            | IV    | Neutropenia      | No                   |
| 4       | Cisplatin + vinorelbine                 | ZDV/3TC/EFV       | 2                             | 1/1                            | IIIB  | Anemia           | No                   |
| 5       | Cisplatin + vinorelbine                 | ZDV/3TC/SQV/r     | 1                             | 1/1                            | IV    | Neutropenia      | Yes                  |
| 6       | Cisplatin + gemcitabine                 | None              | 2                             | 1/1                            | IV    | Neutropenia      | Yes                  |
| 7       | Cisplatin + gemcitabine                 | ZDV/3TC/ABC/DDI   | 1                             | 1/4                            | IV    | Neutropenia      | No                   |
| 8       | Cisplatin + vinorelbine                 | LPV/r/ZDV/3TC/ABC | 1                             | 1/1                            | IV    | Neutropenia      | Yes                  |
| 9       | Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab | None              | 2                             | 1/1                            | IV    | Thrombopenia     | No                   |
| 10      | Cisplatin + gemcitabine                 | LPV/r/D4T/3TC     | 3                             | 1/1                            | IV    | Neutropenia      | Yes                  |
| 11      | Cisplatin + vinorelbine                 | None              | 2                             | 1/1                            | IV    | Anemia           | No                   |
| 12      | Docetaxel                               | FPV/r/ABC/3TC     | 1                             | 1/1                            | IV    | Neutropenia      | Yes                  |
| 13      | Cisplatin + vinorelbine                 | SQV/3TC/D4T       | 1                             | 1/2                            | IV    | Anemia           | No                   |

Patient 2 had first-line chemotherapy with gemcitabine and cisplatin.  
 TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine; LPV/r, lopinavir + ritonavir; NVP, nevirapine; IDV, indinavir; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; DDI, didanosine; D4T, stavudine; FPV, fosamprenavir; SQV, saquinavir; EFV, efavirenz; HAART, highly active antiretroviral therapy.

**TABLE 4.** Factors Associated with Grade 4 Hematotoxicity in the Toxicity Substudy

| Characteristics                              | Unadjusted Analyses |            |          | Adjusted Analysis |            |          |
|--|---------------------|------------|----------|-------------------|------------|----------|
|  | OR                  | 95% CI     | <i>p</i> | OR                | 95% CI     | <i>p</i> |
| Male sex                                     | 2.53                | 0.47–13.74 | 0.28     |                   |            |          |
| Age <48 yr                                   | 0.61                | 0.17–2.25  | 0.46     |                   |            |          |
| CD4 ≥200                                     | 0.52                | 0.07–3.67  | 0.51     |                   |            |          |
| Nadir CD4 ≥200                               | 0.99                | 0.24–4.11  | 0.99     |                   |            |          |
| AIDS status                                  | 0.72                | 0.13–3.92  | 0.71     |                   |            |          |
| Viral load <200 copies/ml                    | 1.12                | 0.29–4.30  | 0.87     |                   |            |          |
| Adenocarcinoma                               | 0.71                | 0.18–2.74  | 0.62     |                   |            |          |
| PS <2  | 0.26                | 0.06–1.09  | 0.066    | 0.41              | 0.07–2.56  | 0.34     |
| Stage I/II/III vs. IV                        | 0.23                | 0.04–1.19  | 0.080    | 0.32              | 0.05–2.15  | 0.24     |
| First line versus ≥ second-line chemotherapy | 3.14                | 0.76–12.97 | 0.11     | 3.00              | 0.44–20.59 | 0.26     |
| Use of PI                                    | 6.62                | 1.76–24.96 | 0.0052   | 5.22              | 1.07–25.38 | 0.041    |
| Use of ZDV                                   | 3.61                | 0.87–15.05 | 0.078    | 4.24              | 0.75–23.90 | 0.10     |

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; PS, performance status; PI, protease inhibitor; ZDV, zidovudine; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Increased survival with newer agents targeting tyrosine kinase pathways have shown enhanced survival of gefitinib versus carboplatin-paclitaxel in adenocarcinoma, particularly in East Asian and non or light smokers,<sup>13</sup> and with erlotinib in subjects with the activating mutations in the epidermal growth factor genes.<sup>41</sup> In our study, only seven combinations included gefitinib or erlotinib in second or third-line therapies, and none had epidermal growth factor receptor gene mutation screening or any favorable factor associated with increased survival in NSCLC.

In the toxicity substudy, use of PI was significantly associated in multivariate analyses with more frequent grade 4 hematological toxicity. ZDV use was not significantly associated with grade 4 toxicity, although there was a trend. These results and the detailed description of the 14 combinations that induced these grade 4 toxicities underscore two possible mechanisms of toxicity: the first through CYP450-mediated interactions between PI and CYP-metabolized cytotoxic compounds (primarily vinorelbine and docetaxel) and the second through ZDV additive hematological depletion enhanced by cytotoxic compounds. Antineoplastic agents used in NSCLC and metabolized by the CYP450 include taxanes, vinca alkaloids, etoposide, and the anilinoquinazolines erlotinib and gefitinib.<sup>16,42–44</sup> All PIs inhibit CYP450 3A4, but ritonavir is the most potent inhibitor in the class, even at low doses.<sup>45,46</sup> Ritonavir is also a potent inhibitor of the P-glycoprotein efflux pump protein, driving chemotherapeutic drugs, such as vinca alkaloids and taxanes, outside tissues and cells.<sup>47,48</sup> The frequent occurrence of grade 4 hematological toxicity early in the cycles of most CYP-450-mediated chemotherapy and PI administration during the first of chemotherapy lines line supports a toxicity mechanism through drug to drug interaction (Table 3). Case reports of life-threatening neutropenia possibly due to CYP-450-mediated interactions have been published between PI inhibitors and taxanes,<sup>49–51</sup> or vinca alkaloids.<sup>16,22,52</sup> In a recent analysis of 16 HIV-infected subjects with Hodgkin lymphoma treated by vinblastine-based chemotherapy, use of PI-containing HAART was significantly associated with grades III to IV World Health Organization neutropenia.<sup>19</sup> ZDV hematological toxicities, including anemia and neutropenia, are well-known adverse events,<sup>53</sup> and use of ZDV with chemotherapy should be avoided.<sup>54</sup> PS less than 2 was not associated with increased grade 4 hematological toxicity in the multivariable

model (OR = 0.41, 95% CI [0.07–2.56]) (Table 4). This result could be explained by a lack of power in our study, as PS is a well-known prognostic factor of cytotoxic chemotherapy tolerance in lung cancer in the general population.<sup>55</sup>

Our study has some methodological shortcomings. First, although the Dat'Aids cohort is a prospective cohort, some data had to be completed retrospectively, particularly those concerning chemotherapies and adverse events. Nevertheless, we believe that the careful study of each patient's medical record resulted in reliable information. Second, our study results were limited by the number of subjects included. We could not analyze, for instance, a potential difference in terms of toxicity of a ritonavir boosted or nonboosted PI-containing regimens. Nevertheless, although lung cancer is in most cohorts the first non-AIDS defining cancer in HIV-infected subjects,<sup>1,3–7</sup> incidence rates are relatively low, making studies with an important number of subjects difficult to carry out.

In conclusion, our study showed that PS less than 2, HAART during chemotherapy, and a CD4 level  $\geq 200$  cells/ $\mu$ l at NSCLC diagnosis were associated with increased survival in a HIV-infected population with NSCLC, mostly with advanced NSCLC stages. Subjects with NSCLC stages I to II had a better outcome than subjects with stage IV NSCLC, although this difference was not statistically significant. These results advocate the use of HAART during chemotherapy for NSCLC, and the early implementation of HAART, as severe immunological depression could enhance the risk of NSCLC and nonresponse to antineoplastic chemotherapy. Our study also underscores the importance of installing smoking interruption programs in the HIV-infected population as nearly all HIV-infected subjects with lung cancers are smokers. Our toxicity substudy also suggests that use of non-PI-based HAART may be preferred when cytotoxic chemotherapies metabolized by the CYP450 pathway are administered. The choice of chemotherapy and HAART in HIV-infected patients with NSCLC should be individualized and multidisciplinary and decided in light of the possible interactions and additive toxicities between compounds, while preserving quality of life and viral suppression. Clinical and PK studies of interactions with chemotherapy and antiretroviral drugs are warranted for NSCLC and other cancers in the HIV-infected population, as well as prospective data on survival.

#### ACKNOWLEDGMENTS

*Groupe Dat'Aids: S. Brégigéon, P. Enel, O. Faucher, A. Menard, V. Obry-Roguet, I. Poizot-Martin (Marseille); M. Barone, L. Cuzin, B. Marchou, (Toulouse); L. Bentz, E. Cua, J. Cottalorda, J. Durant, S. Ferrando, R. Garraffo, T. Lavrut, A. Leplatons, V. Mondain, I. Perbost, S. Pillet, C. Pradier, B. Prouvost-Keller, P. Pugliese, S. Pugliese, V. Rahelinirina, P.-M. Roger, M. Vassallo, P. Dellamonica, and specifically for this study: J. Mouroux, C. Marquette, F. Peyrade, J. Otto, M. Poudenx (Nice); C. Allavena, E. Billaud, C. Biron, B. Bonnet, S. Bouchez, D. Boutoille, C. Brunet-François, N. Feuillebois, C. Guerbois, T. Jovelin, O. Mounoury, P. Morineau, F. Raffi, V. Reliquet (Nantes); F. Ajana, I. Alcaraz, V.*

*Baclet, Ph. Choisy, S. Dassonneville, H. Gueroumi, M. Marien, H. Melliez, B. Riff, X. de la Tribonnière, M. Valette, N. Viguet, Y. Yazdanpanah, (Tourcoing); and R. Agher, C. Duvivier, C. Katlama, M.-A. Valantin (Paris).*

#### REFERENCES

- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006;20:1645–1654.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009;48:633–639.
- Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002;16:1155–1161.
- Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207–213.
- Duval X, Baron G, Garelik D, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antiviral Ther* 2008;13:389–397.
- Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, et al. 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;52:203–208.
- Sigel K, Wisnivesky J, Justice A, et al. HIV infection is an independent risk factor for lung cancer CROI 2010, February 16–19, 2010, abstract 30.
- Guiguet M, Boue F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152–1159.
- Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6251–6266.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–1531.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–1440.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010;304:321–333.
- Makinson A, Martelli N, Peyriere H, et al. Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2007;78:358–360.
- Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984–1988.
- Martin P, Leonard JP, Coleman M, et al. Durable complete remissions in HIV-associated Hodgkin lymphoma after treatment with only one cycle of chemotherapy complicated by sepsis. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:247–249.
- Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, et al. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2010;24:2408–2412.
- Kotb R, Vincent I, Duloust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006;76:269–271.

21. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood* 2004;104:2943–2946.
22. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001;91:155–163.
23. Pugliese P, Cuzin L, Cabie A, et al. A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. *HIV Med* 2009;10:504–511.
24. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694–705.
25. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–714.
26. Lavole A, Chouaid C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:345–350.
27. Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV Infection and review of the literature. *Med Oncol* 2004;21:109–115.
28. 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.
29. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736–1745.
30. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 2010;5:620–630.
31. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009;114:1306–1313.
32. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909–915.
33. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006;106:1560–1568.
34. Evison J, Jost J, Ledergerber B, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS* 1999;13:732–734.
35. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483–1491.
36. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003;17:1521–1529.
37. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 2006;17:914–919.
38. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125:455–462.
39. Bolonaki I, Kotsakis A, Papadimitraki E, et al. Vaccination of patients with advanced non-small-cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide. *J Clin Oncol* 2007;25:2727–2734.
40. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617–4625.
41. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958–967.
42. Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, et al. Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res* 1994;54:5543–5546.
43. Harris JW, Katki A, Anderson LW, et al. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 alpha-hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol. *J Med Chem* 1994;37:706–709.
44. Li J, Zhao M, He P, et al. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res* 2007;13:3731–3737.
45. Gazzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008;9:563–608.
46. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3907–3916.
47. Drewe J, Gutmann H, Fricker G, et al. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol* 1999;57:1147–1152.
48. Deng L, Tatebe S, Lin-Lee YC, et al. MDR and MRP gene families as cellular determinant factors for resistance to clinical anticancer agents. *Cancer Treat Res* 2002;112:49–66.
49. Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:81–84.
50. Schwartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999;13:283–284.
51. Nannan Panday VR, Hoetelmans RM, van Heeswijk RP, et al. Paclitaxel in the treatment of human immunodeficiency virus 1-associated Kaposi's sarcoma—drug-drug interactions with protease inhibitors and a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: a case report study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:516–519.
52. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411–419.
53. Moyle G, Sawyer W, Law M, et al. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther* 2004;26:92–97.
54. Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med* 2008;9:336–388.
55. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–98.

## 4. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE POUR LE DEPISTAGE DU CBP CHEZ LES PVVIH- LES LECONS DE L'ETUDE ANRS EP48 HIV-CHEST

### 4.1 Principes de la Tomodensitométrie faible dose

Les rayons X sont des ondes électromagnétiques produites par la décélération d'électrons hors du noyau atomique. Ils sont produits par le tube de Coolidge. Les rayons X envoyés par le scanner à travers un corps sont absorbés de façon différentielle en fonction des composants du corps, ce qui engendre un profil d'atténuation différent. Le détecteur numérique recueille l'intensité du faisceau du rayon X atténué de la source et ce détecteur convertit les rayons X en signal électrique, grâce à un scintillateur et une photodiode. En tournant la source de rayons X sur différents plans autour d'un objet ou d'un corps, on peut cartographier ces différentes structures internes et mesurer à chaque instant les degrés d'atténuation (figure 16). L'acquisition hélicoïdale permet, grâce à la rotation continue du tube et au déplacement continu de la table « patient » de décrire ainsi un mouvement d'hélice par rapport au patient, ainsi que l'acquisition de l'image en une seule apnée avec un balayage continu de l'ensemble d'un volume.

Les paramètres qui influencent la dose en rayon X du patient sont le Kilovoltage et les milliampères. Le kilovoltage est la tension du tube de Coolidge ajusté par le générateur qui conditionne l'énergie des photons et le noircissement de l'image (influence sur le contraste). Les milliampères sont l'intensité du courant qui conditionne la quantité de rayonnement reçue au récepteur (influence sur le bruit).

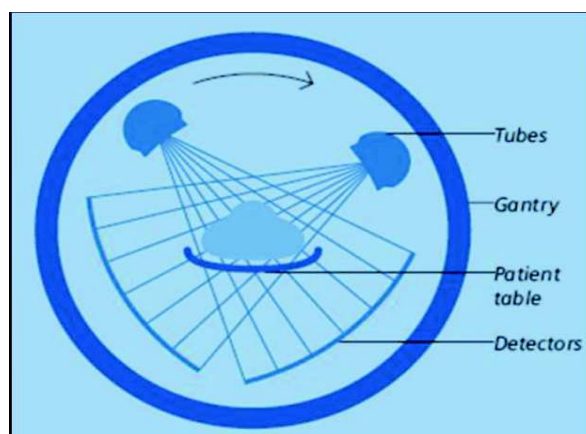


Figure 16 : Principe du scanner.

Les rayons X peuvent avoir dans le corps les mêmes mécanismes d'atténuation que dans le tube de Coolidge. Ainsi, le patient devient une source de rayons X par effet photoélectrique



(fluorescence), et par effet Compton. L'atténuation d'un composant se mesure en unité Hounsfield (UH), qui correspond à une comparaison de l'atténuation du composant par rapport à celui de l'eau :

Atténuation en UH =  $1000 \times (\mu - \mu_{\text{eau}}) / \mu_{\text{eau}}$ .

Il faut donc que tous les scanners soient bien calibrés par rapport à la densité de l'eau pour pouvoir être comparés entre eux. Ainsi, selon cette formule, l'atténuation de l'eau est de 0 UH, de l'air -1000 UH, de la graisse de -80 à -120 UH et de l'os de plusieurs centaines d'UH. L'atténuation va aussi dépendre de l'énergie envoyée qui dépendra de l'énergie en kilovoltage du tube, autre paramètre qui doit être identique si l'on désire comparer les imageries de différentes acquisitions de tomodensitométrie. Les TDM thoraciques de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST n'ayant pas été « calibrées » entre les différents centres, seuls des scores semi-quantitatifs visuels pour évaluer différentes densités ont pu être réalisés.

Les électrons libres formés par les rayons X envoyés par le tube de Coolidge au sein du corps peuvent muter directement l'ADN du sujet, ou ioniser des molécules d'eau pour former des dérivés réactifs de l'oxygène toxiques. La plupart des lésions induites sont réparées, mais la persistance des lésions sur l'ADN peut induire une perte du fonctionnement cellulaire, une nécrose cellulaire ou un développement tumoral.

Ainsi, on définit la dose absorbée qui correspond à l'énergie cédée par les rayonnements ionisants dans la matière par unité de masse. L'unité de dose absorbée est le gray (Gy). Un sous-multiple fréquemment utilisé en radiologie est le milligray (mGy). La dose efficace mesure l'impact sur les tissus biologiques d'une exposition à un rayonnement ionisant. Il se définit comme la dose absorbée, à savoir l'énergie reçue par unité de masse, corrigée de facteurs sans dimension prenant en compte, d'une part, la dangerosité relative du rayonnement considéré (ici le rayon X) et, d'autre part, la sensibilité du tissu irradié. L'unité est le Sievert, et un sous-multiple fréquemment utilisé en radiologie est le millisievert (mSv). Les estimations de la dose efficace moyenne au cours des TDM thoraciques faibles doses varient entre 0.6 à 1.1 mSv par examen, à mettre en perspective des doses de 10 à 20 mSv pour les TDM diagnostiques classiques. La dose moyenne estimée des TDM thoraciques faibles doses dans l'étude du National Lung Screening Trial (NLST) était de 1,5 mSv (Aberle et al. 2011)

## ***4.2 Intérêt du dépistage du CBP par TDM thoracique faible dose***

### **4.2.1 Impact sur la survie globale et la diminution de décès par CBP d'un dépistage du CBP par TDM thoracique faible dose**

On dispose depuis 2011 de l'étude NLST, une étude randomisée Nord-Américaine de dépistage du CBP par TDM faible dose, millimétrique, sans injection de produit de contraste, réalisée

de façon annuelle pendant 3 ans contre trois radiographies annuelles. Cette étude a montré une diminution de la mortalité globale de 6,7% IC95%, (1,2-13,6), et une diminution des décès par CBP de 20% (247 contre 309/100 000 personnes-années) dans le bras TDM faible dose (figure 17). Les sujets inclus étaient tous des fumeurs ou des anciens fumeurs (sevrés depuis moins de 15 ans), de 30 paquets-années ou plus, d'un âge compris entre 55 et 74 ans. Ils ont été inclus entre août 2002 et 2004 et suivis jusqu'au 31 décembre 2009. La médiane de suivi était de 6,5 ans. En tout, 53 454 sujets ont été randomisés. La majorité des sujets avaient entre 55 et 59 ans ( $\approx$ 43%) (31% entre 60 et 64 ans), 59% des sujets étaient des hommes. Environ 48% des sujets étaient des fumeurs actifs.

Dans le bras TDM faible dose, 40% des 1040 CBP diagnostiqués étaient de stades IA, versus 21,1% dans le bras radiographie thoracique, ce qui explique probablement la différence de survie. La répartition des autres stades est semblable pour les autres stades, sauf pour le stade IV dans lequel la proportion est plus faible dans le bras TDM faible dose (20,7% versus 36,1%). Les types histologiques sont pour majorité des adénocarcinomes pulmonaires (36,3% et 35,2% dans les bras TDM et radiographie thoracique respectivement), puis épidermoïde (23,2% versus 22,1%). Enfin, le nombre de carcinome à petites cellules, tumeur de développement rapide, est plus faible dans le bras dépisté par TDM que radiographie (13,1% versus 17,1%). Les principales causes de mortalité sont reproduites dans le tableau 8.

D'autres études randomisées sont en cours, principalement en Europe (van Klaveren et al. 2009; Pedersen et al. 2009; Baldwin et al. 2011), mais la plupart n'auront pas la puissance suffisante pour remettre en doute le bénéfice de survie et de diminution de la mortalité par CBP objectivée dans l'étude de la NLST, en dehors de l'étude NELSON (van Iersel et al. 2007). En effet, l'étude « NELSON » a inclus un nombre suffisant de sujets pour démontrer une éventuelle réduction de la mortalité par CBP de 25% ou plus pour les sujets qui auront un TDM thoracique faible dose versus une surveillance clinique simple. Les résultats sont attendus en 2016. Ainsi, si le principe du dépistage du CBP paraît acquis pour le moment, de nombreuses questions restent encore en suspens avant que le dépistage puisse être appliqué en pratique quotidienne. Deux études italiennes (« DANTE » et « ITALUNG ») n'ont pas montré de bénéfices en terme de survie globale ou de diminution du nombre de décès par CBP, mais ces études manquaient réellement de puissance (Infante et al. 2015) (Infante et al. 2008; Lopes Pegna et al. 2013).

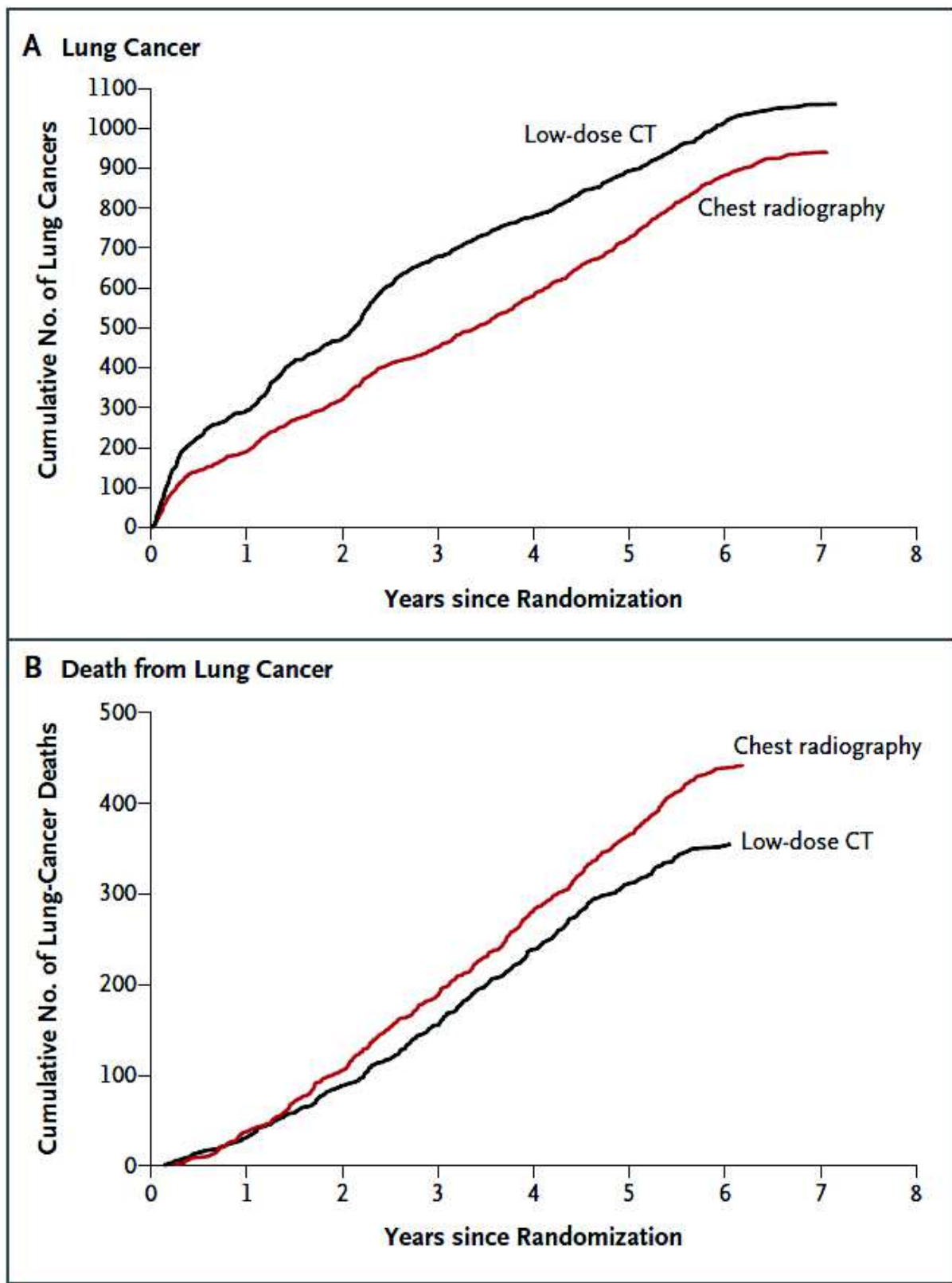


Figure 17 : Nombre cumulé de cancers pulmonaires (A) et de décès par cancer broncho-pulmonaire (B). Issu de (Aberle et al. 2011)

| Cause de décès                                  | TDM faible dose  | Radiographie thoracique | Total            |
|---|------------------|-------------------------|------------------|
| <b>CBP</b>                                      | 427/1865 (22,9%) | 503/1991 (25,3%)        | 930/3856 (24,1%) |
| <b>Autre néoplasie</b>                          | 416/1865 (22,3%) | 442/1991 (22,2%)        | 858/3856 (22,3%) |
| <b>Complications cardiovasculaires</b>          | 486/1865 (26,1%) | 470/1991 (23,6%)        | 956/3856 (24,8%) |
| <b>Complications respiratoires</b>              | 175/1865 (9,4%)  | 226/1991 (11,4%)        | 401/3856 (10,4%) |
| <b>Complications médicales ou chirurgicales</b> | 12/1865 (0,6%)   | 343/1991 (17,2%)        | 692/3856 (17,9%) |

Tableau 8 : Principales causes de mortalité dans l'étude NLST, en fonction des bras de randomisation. CBP : cancer broncho-pulmonaire. Issu de (Aberle et al. 2011)

#### 4.2.2 Recherche des meilleurs critères pour être éligible à un dépistage du CBP

Les meilleurs critères d'inclusion dans une stratégie de dépistage du CBP sont ceux qui permettent de sélectionner une population cible dans laquelle la prévalence du CBP serait élevée, avec un faible nombre de nodules de taille significative faussement positifs, et dans laquelle un examen « normal » ou sans nodule significatif, n'engendrerait qu'un très faible nombre de faux négatifs. Il faut cependant que la population ciblée, en contrepartie d'une prévalence élevée, ne soit pas trop « fragile » pour pouvoir réaliser les gestes diagnostiques et thérapeutiques invasifs.

Actuellement, dans les pays (ou systèmes) où le dépistage du CBP chez les personnes à risque est une réalité, les critères d'éligibilité ont été largement inspirés des critères d'inclusion de l'étude NLST (Gould 2014). Cependant, l'efficacité d'une stratégie de dépistage du CBP pourrait être améliorée par un meilleur choix de la population cible, sélectionnée selon des critères qui restent encore à définir. Ainsi, les différents critères d'inclusion des études randomisées en cours en Europe, sélectionnant des sujets de profils différents, permettront en partie de répondre à cette question (tableau 9).

D'autres approches méthodologiques pour mieux définir la population cible ont aussi été publiées :

- L'utilisation de score prédictif clinique de survenue de CBP à 5 ans, tel le score de Liverpool (Liverpool Lung predictive score), a montré des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) intéressantes et une meilleure discrimination qu'une évaluation du risque sur le seul tabagisme (Raji et al. 2012).

- Une étude a évalué l'efficacité du dépistage en fonction du quintile de risque de mortalité par CBP dans lequel était situé le sujet pour le CBP (Kovalchik et al. 2013). Les variables du modèle de prévision du risque de décès par CBP, calculé à partir des données de l'étude NLST pour les sujets ayant eu une stratégie de dépistage par radiographie thoracique, comportaient l'âge, l'IMC, l'intoxication tabagique mesurée en paquet-années, le nombre d'années de sevrage, la présence d'un emphysème, et la présence d'un CBP chez un parent du 1<sup>er</sup> degré. Ce modèle a été validé dans l'étude « PLCO », qui a dépisté des sujets à risque de CBP par radiographie thoracique (Oken et al. 2005) (figure 18). En fonction des quintiles, il existait une décroissance significative du nombre de participants avec des TDM faussement positives pour un diagnostic de CBP : 1648 pour le 1<sup>er</sup> quintile, 181 pour le 2<sup>ième</sup> quintile, 147 pour le 3<sup>ième</sup> quintile, 64 pour le 4<sup>ième</sup> quintile, et 65 pour le 5<sup>ième</sup> quintile. Dans cette étude, 88% des décès évités par CBP étaient des sujets qui appartenaient aux quintiles 3 à 5. Les 20% de sujets à faible risque (quintile 1) ne représentaient que 1% des CBP diagnostiqués.

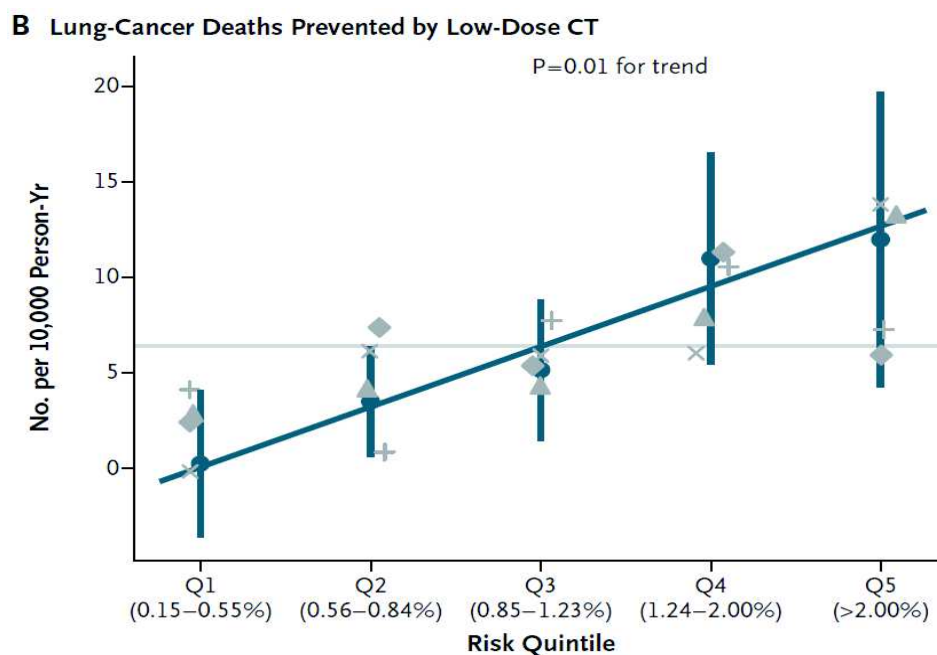


Figure 18 : Mortalité par CBP évitée en fonction du quintile de risque de CBP selon un modèle calculé à partir des sujets de NLST, et validé dans la cohorte PLCO. Pour les sujets du premier quintile, le nombre de CBP évité pour 10 000 personnes-années est proche de 0 (Kovalchik et al. 2013)

- L'US Task Force, à partir de modélisations mathématiques issues des données des études « NLST », « PLCO », « SEER » et du U.S. Smoking History Generator, a estimé que le meilleur

rapport d'efficacité (nombre de décès par CBP évités)/risque (nombre de scanner, faux positifs, sur-diagnostic et mortalité par irradiation) d'une stratégie de dépistage par TDM faible dose, était prévisible pour des sujets avec un tabagisme  $\geq 30$  paquets-années (possiblement sevré depuis moins de 15 ans), et âgés de 55 à 80 ans (de Koning et al. 2014).

Ainsi, une stratégie visant à cibler les personnes les plus à risques pour le dépistage pourrait aboutir à une meilleure rentabilité de celui-ci. Comme nous l'avons montré plus haut, la population des PVVIH fait partie des populations les plus à risque.

La seule étude de dépistage du CBP chez les PVVIH à risque effectuée à ce jour a été réalisée à Baltimore (USA), et souligne l'importance du choix des critères d'éligibilité pour l'efficacité d'une stratégie de dépistage du CBP par TDM faible dose (Hulbert et al. 2014). Dans cette étude, les sujets ont eu 5 TDM thoraciques faible dose annuelles. Les critères d'inclusion étaient l'absence de symptômes évocateurs d'une tumeur pulmonaire, un âge  $\geq 25$  ans, un tabagisme  $\geq 20$  paquet-années actif ou sevré depuis moins de 15 ans. Cette étude a inclus 224 sujets d'âge médian de 48 ans EIQ (44-53 ans), majoritairement des hommes (72%), d'origine Afro-américaine pour 90%. De plus, 89% étaient des fumeurs actifs, avec une médiane de consommation de 34 paquet-années. Aussi, 40 % et 29% des sujets avaient respectivement une histoire de consommation de marijuana et de cocaïne, et 58% un antécédent d'UDIV. La médiane du nadir de CD4 était de 179 cellules/ $\mu$ l, la médiane du dernier taux de CD4 de 400 cellules/ $\mu$ l, et 59% avaient une charge virale  $< 400$  copies/ml. Aucun CBP ne fut dépisté, probablement en raison du faible nombre de sujets inclus, mais surtout de l'âge très jeune d'une grande partie des sujets.

### ***4.3 Un nombre important de faux positifs sur les TDM de dépistage***

#### **4.3.1 Faux positifs sur les TDM de dépistage du CBP**

Dans l'étude NLST, un TDM thoracique faible dose engendrait un suivi ou une procédure diagnostique s'il visualisait un nodule non calcifié significatif ( $> 4$  mm), une adénopathie jugée significative ou un épanchement pleural (Aberle et al. 2011). L'algorithme de suivi des nodules est montré dans la figure 19 (Aberle, Abtin, and Brown 2013). En conséquence, un grand nombre de nodules a été dépisté, engendrant de nombreuses procédures de suivi, un surcoût, des doses supplémentaires de rayons X irradiant, et des procédures diagnostiques potentiellement dangereuses pour le participant, alors que plus de 96% de ces nodules n'étaient pas des cancers (faux positifs). Ainsi, après la 1<sup>ère</sup> TDM thoracique faible dose dans l'étude NLST chez 26 309 sujets, 7191 sujets (27,3%) avaient une image interprétée comme significative, et « seulement » 270 de ces sujets ont eu un diagnostic de cancer (3,8%) (Aberle et al. 2011). Parmi les CBP entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> TDM, 18 CBP ont eu lieu au cours de la 1<sup>ère</sup> année alors que des images significatives n'avaient pas été détectées initialement. La sensibilité (nombres de tests positifs parmi les sujets avec un CBP) était

évaluée à 93,8% (270/288), IC95% (90,6-96,3), et la spécificité (nombres de tests négatifs parmi les sujets ayant eu une TDM sans CBP au terme du suivi), évaluée à 73,4% (19 043/25 594 sujets), IC95% (72,8-73,9). La valeur prédictive positive (VPP) du test n'était que de 3,8%, IC95% (3.3-4.2), mais augmentait à 52,9% IC95% (48.4-57.4) lorsqu'on évaluait la probabilité que le sujet ait un cancer sachant qu'une indication de biopsie était retenue. La valeur prédictive négative (VPN) du test était élevée : 99,9%, IC95% (99.86-99.94) (Aberle et al. 2011). On retrouve cette proportion importante de faux positifs lors des dépistages par TDM faible dose dans toutes les études. Elle dépend en grande partie du profil démographique et comportemental des populations incluses, de la définition d'un nodule positif, ainsi que des algorithmes de suivi des nodules.

Le groupe « NELSON » a choisi de définir la positivité d'un nodule indéterminé en deux temps, dans le but de réduire le nombre de nodules significatifs. La positivité d'un nodule indéterminé repose sur le temps de doublement volumétrique du nodule. Les sujets inclus dans « NELSON » ont systématiquement un scanner de dépistage (ou une surveillance clinique) à l'inclusion, à un an, puis à trois ans. Les sujets ont entre 50 et 75 ans, sont à haut risque de CBP en raison d'un tabagisme de plus de 15 cigarettes par jour pendant plus de 25 ans, ou 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans, possiblement sevrés depuis moins de 10 ans (Horeweg et al. 2013). Les sujets avec un nodule >500 mm<sup>3</sup> sont évalués pour une biopsie immédiate et les sujets avec un volume <50mm<sup>3</sup> ne seront revus que pour le prochain scanner du protocole.

- Pour les sujets avec un nodule indéterminé, (volume entre 50-500 mm<sup>3</sup>), une TDM de suivi à 3 mois était réalisée, et les nodules avec un temps de doublement <400 jours avaient une indication de biopsie après évaluation multidisciplinaire (Horeweg et al. 2013; van Klaveren et al. 2009). Pour les autres, une nouvelle TDM était réalisée à 1 an.
- Les sujets ayant un nodule initial <50mm<sup>3</sup> mais montrant à la TDM à un an une croissance  $\geq 25\%$  (ou un temps de doublement <400 jours) avaient une biopsie diagnostique proposée après évaluation multidisciplinaire, avec éventuelle TDM de réévaluation de la croissance du nodule à 3 mois. Si le nodule dépisté était stable ou le temps de doublement du nodule par rapport à la première TDM était > 600 jours, le dépistage était considéré comme négatif. Si le temps de doublement était estimé entre 400 et 600 jours, une troisième TDM était réalisée à 2 ans de l'inclusion, et si le temps de doublement était < 400 jours, le nodule était considéré comme positif.

Cette stratégie de dépistage et de suivi des nodules a engendré un taux de faux positifs très faible. Ainsi, après le 1<sup>er</sup> round, le taux de scanner positif était seulement de 2,6%, dont 35,5% était des CBP, après le deuxième round, 1,8% des TDM étaient positives, dont 42% étaient des CBP, et après le troisième round, 2,4% étaient positives, dont 45,5% étaient des CBP. En fonction des résultats de l'étude NELSON, cet algorithme fondé sur le temps de doublement pourrait être celui retenu pour le dépistage en population en France (Couraud et al. 2013).

La formule permettant d'estimer le temps de doublement d'un nodule est (Horeweg et al. 2013):  
Temps de doublement =  $\ln 2 \times \Delta t / \ln (V2/V1)$  ; où V1 : volume du nodule sur la 1<sup>ère</sup> TDM ; V2 : volume du nodule sur 2<sup>ème</sup> TDM ;  $\Delta t$  : temps (jours) entre les examens en jours.

Deux études ont exploré la prévalence de nodules sur les TDM chez les PVVIH. Les résultats semblent rassurants, puisque la prévalence des nodules significatifs était dans l'intervalle de celle retrouvée dans les études en population générale (Hulbert et al. 2014; Sigel et al. 2014). Dans l'étude de Baltimore (Hulbert et al. 2014), un nodule était considéré comme positif si son diamètre était  $\geq 4$  mm : 14% des sujets inclus avaient un nodule significatif, aucun n'avait de cancer (cf. plus haut). Une autre étude a analysé 160 TDM standardisées des cohortes « EXHALE » et « VACS » (Sigel et al. 2014). La médiane d'âge des PVVIH était de 58 ans, EIQ (50-59), 98% était des hommes, 72% d'origine Afro-américaine, et 64 % et 21% des sujets étaient fumeurs actuels ou sevrés respectivement. La médiane de consommation de tabac était de 24 paquets-années, 84% des sujets étaient sous antirétroviraux, la médiane de la CV était de 48 copies/ml, et 86% des sujets avaient un taux de CD4  $\geq 200$  cellules/ $\mu$ l. Dans cette étude, 29% des sujets présentaient au moins un nodule ayant les critères de positivité selon les critères « NLST » et 3 (2%) avaient un CBP.



|                  | Nelson            | Danish   | Italung | Depiscan | Dante  | UKLS                         | MILD   |
|------------------|-------------------|----------|---------|----------|--------|------------------------------|--------|
| Pays             | Belgique-Hollande | Danemark | Italie  | France   | Italie | Royaume-Unis                 | Italie |
| N prévu          | 15 600            | 4104     | 3206    | 1000     | 2400   | 32000                        | -      |
| Age              | 50-75             | 50-70    | 55-69   | 50-75    | 60-74  | 50-75                        | 50-75  |
| Tabagisme (PA)   | >15-18.75         | ≥20      | ≥20     | ≥15      | ≥20    | ≥5% risque (Liverpool score) | ≥20    |
| Sevrage (années) | <10               | <10      | <10     | <15      | <10    |                              | <10    |
| Bras contrôle    | -                 | -        | -       | RX       | RX X1  | -                            |        |
| Nombre de rounds | 3                 | 5        | 4       | 3        | 5      | 1                            | NR     |
| N inclus         | 15 822            | 4104     | 3206    | 765      | 2472   | -                            | -      |

Tableau 9 : Principales études randomisées de diagnostic précoce de CBP en population générale. PA : paquets-années, BL : Base Line ; NS : nodules solides, nodules non solides.

#### ***4.4 Fréquence, durée et modalités de suivi des nodules significatifs dans un dépistage***

Depuis les publications du groupe « ELCAP », il a été retenu que les nodules de petits diamètres ne nécessitaient pas de procédures de suivi ou diagnostiques immédiates (Henschke et al. 2004). Selon cette étude, les nodules de taille inférieure à 5 mm, si cancéreux, se révéleront au cours de la prochaine TDM annuelle, sans impact sur la survie, mais avec une réduction des procédures complémentaires de plus de 50% (Henschke et al. 2004). Une étude plus récente a évalué la probabilité d’avoir un CBP dans les deux ans en fonction du diamètre, volume et temps de doublement du nodule visualisé sur la première TDM thoracique faible dose (Horeweg et al. 2014). La probabilité qu’un nodule soit un cancer était :

- faible pour les diamètres  $\leq 5$  mm (0,4%, IC95% (0,2-0,7)) ou les volumes  $\leq 100$  mm<sup>3</sup> (0,6% IC95% (0,4-0,8)), et ces probabilités étaient non différentes de la probabilité d’avoir un cancer dans les deux ans pour les sujets sans nodules.
- intermédiaire (nécessitant une deuxième TDM à 3 mois) pour les nodules de volume entre 100-300 mm<sup>3</sup> (2,4% IC 95% (1,7-3,5)) ou un diamètre entre 5-10 mm (1,3%, IC95% (1,0-1,8)). Le temps de doublement volumétrique permettait d’affiner ces probabilités : 0,8% (95% CI 0,4-1,7) si le temps de doublement était  $\geq 600$  jours, 4,0% (1,8-8,3) pour un temps de doublement entre 400 et 600 jours, et 9,9% (6,9-14,1) si ce temps était  $\leq 400$  jours.

- élevée pour les participants avec un nodule  $\geq 300$  mm<sup>3</sup>, (16,9%, IC95% (14,1–20,0), ou un diamètre  $\geq 10$  mm (15,2%, IC95% (12,7–18,1).

Plusieurs études ont tenté de modifier les algorithmes de suivi des nodules pour réduire le suivi des faux positifs, et ainsi réduire les coûts et les risques inhérents à des explorations :

- La stratégie « NELSON » de suivi volumétrique des nodules de volumes intermédiaires (détaillée ci-dessus) et sur les scanners ultérieurs permettrait des mesures plus précises, et moins de procédures diagnostiques (van Klaveren et al. 2009). La sensibilité et la spécificité du dépistage par TDM par cette stratégie, ainsi que des valeurs prédictives positives et négatives étaient hautes : sensibilité=94.6%, spécificité=96.4%, VPP=35.7%, et VPN=99.9%.

- Un suivi annuel versus biennal par TDM thoracique faible dose n'a pas montré de différence de mortalité à 5 ans, mais l'étude manquait de puissance (Pastorino et al. 2012). Le nombre médian de TDM thoracique par sujet était de 3 pour la stratégie biennale versus 5 pour les TDM thoraciques annuels.

- Le groupe « IELCAP » (Henschke et al. 2013) a étudié l'impact sur le délai de diagnostic du CBP si les seuils de significativité des nodules sur le premier scanner étaient augmentés (n=21 136 sujets) (figure 20). Si le seuil des nodules jugés significatifs avait été  $> 7$  mm, le diagnostic de CBP aurait été décalé de 8 mois au maximum chez 3 sujets seulement, mais avec une réduction du pourcentage des examens avec un nodule positif de 16% à 7,1%, IC 95% (6.7-7.4%), et une réduction du nombre d'examen ultérieurs de 56%. Ainsi, les auteurs proposaient de réaliser des études avec des seuils de positivité de nodule de 7 ou 8 mm au moins.

- Différents scores ont été développés, à partir de données démographiques et TDM, pour calculer la probabilité qu'un nodule soit un nodule cancéreux (McWilliams et al. 2013). Un modèle issu de la cohorte « PanCan » (Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study), validé dans la cohorte « BCAA » (British Columbia Cancer Agency) incluait les variables suivantes : l'âge, le sexe féminin, un antécédent familial de CBP, le diamètre du nodule, la présence d'emphysème, la localisation du nodule (lobes supérieurs), le type de nodule (solide, partiellement solide, non solide), le nombre et la forme spiculée des nodules. Ce modèle présentait une bonne discrimination entre nodule cancéreux ou non, avec une courbe ROC  $> 0,90$ , même pour les nodules  $< 10$  mm.

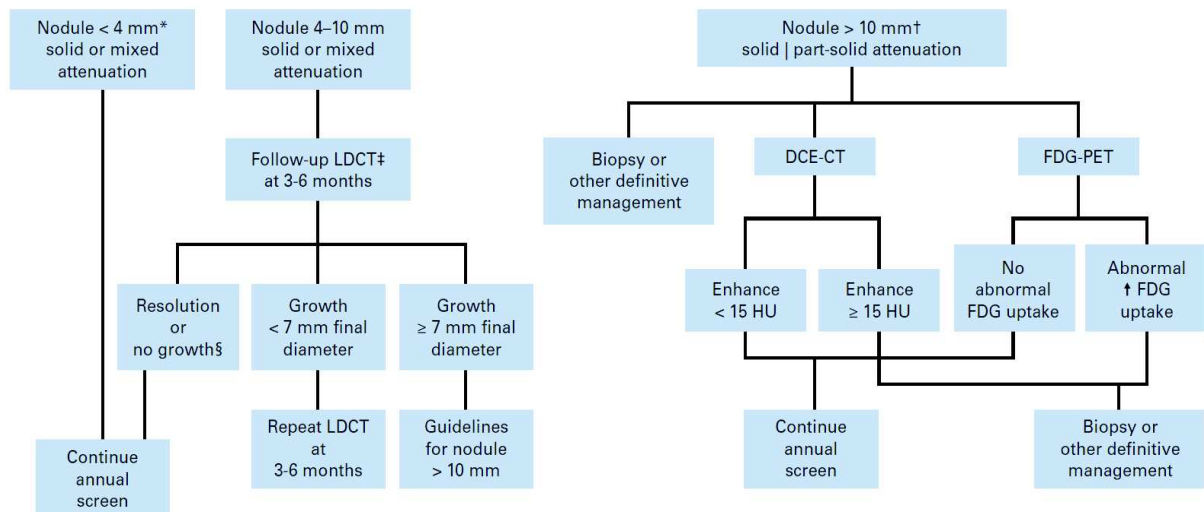


Figure 19 : Algorithme décisionnel de suivi et de procédure diagnostique des nodules suspects dans l'étude de la NLST. Figure issue de l'article de Aberle et al. (Aberle, Abtin, and Brown 2013).

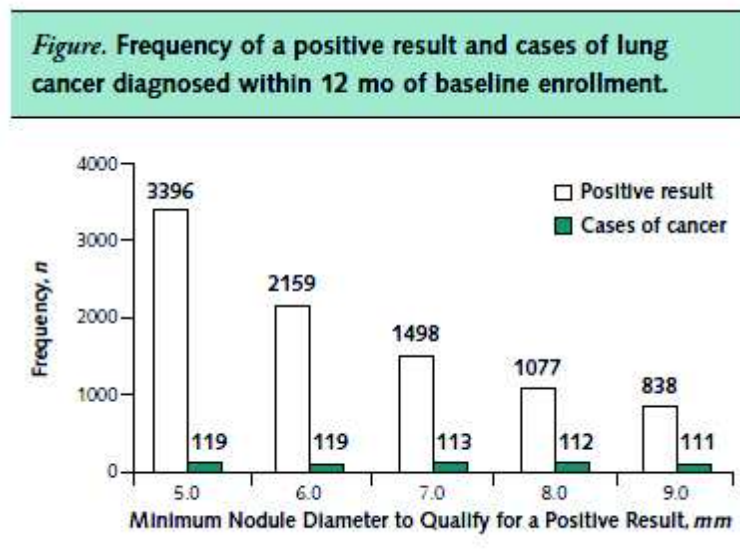


Figure 20 : Taille des nodules et incidence des Cancers broncho-pulmonaires dans les 12 mois dans l'étude I-ELCAP ; figure issue de l'article de Henschke et al. (Henschke et al. 2013) Des 119 cancers diagnostiqués dans l'année qui a suivi le premier scanner, 8 sujets présentaient sur le premier scanner un nodule qui mesurait de 5 à <9 mm.

#### 4.5 Imageries supplémentaires et taux de complication des procédures diagnostiques

Les procédures diagnostiques chez les personnes ayant au moins une image significative après la première TDM thoracique faible dose dans l'étude de la NLST sont détaillées dans le tableau 10(Aberle et al. 2011). La majorité (80,5%) des sujets sans CBP avec des images significatives sur la 1<sup>ère</sup> TDM a eu au moins une imagerie supplémentaire, engendrant un surcoût et une irradiation qui se révélaient « inutiles ». Une minorité de ces sujets a eu au moins un geste invasif sans diagnostic de

CBP. Le tableau 11 montre les complications graves liées aux différentes procédures diagnostiques. Cependant, le pourcentage est beaucoup plus faible lorsqu'on rapporte le taux de complication grave ou de mortalité à l'ensemble de la population incluse dans la stratégie scanner thoracique faible dose, respectivement 84/26 722 (0,0031%), 16/26 722 (0,0006%). Une meilleure définition des populations cibles, des nodules à suivre, et d'algorithme de suivi de ces nodules, ainsi que le recours systématique à des centres experts pour le dépistage et la prise en charge de ces nodules permettront probablement de réduire le nombre de procédures diagnostiques et les risques inhérents d'événements indésirables graves en pratique clinique.

|  | <b>Cancer broncho-pulmonaire</b> |              | <b>Total (n=7049)</b> |
|--|----------------------------------|--------------|-----------------------|
|  | Oui (n=270)                      | Non (6779)   |                       |
| <b>Au moins une procédure diagnostique</b> | 270 (100%)                       | 6099 (90%)   | 6369 (90,4%)          |
| <b>Imageries supplémentaires</b>           | 258 (95,6%)                      | 5459 (80,5%) | 5717 (81,1%)          |
| <b>Radiographie thoracique</b>             | 112 (41.5%)                      | 1172 (17.3)  | 1284 (18.2)           |
| <b>TDM thoracique</b>                      | 181 (67.0)                       | 4972 (73.3)  | 5153 (73.1)           |
| <b>TEP-Scan</b>                            | 171 (63.3)                       | 557 (8.2)    | 728 (10.3)            |
| <b>Biopsie percutanée</b>                  | 98 (36.3)                        | 57 (0.8)     | 155 (2.2)             |
| <b>Bronchoscopie</b>                       | 158 (58.5)                       | 148 (2.2)    | 306 (4.3)             |
| <b>Procédure chirurgicale</b>              | 207 (76.7)                       | 90 (1.3)     | 297 (4.2)             |
| <b>Médiastinoscopie ou médiastinotomie</b> | 48 (17.8)                        | 12 (0.2)     | 60 (0.9)              |
| <b>Thoracoscopie</b>                       | 44 (16.3)                        | 38 (0.6)     | 82 (1.2)              |
| <b>Thoracotomie</b>                        | 156 (57.8)                       | 41 (0.6)     | 197 (2.8)             |
| <b>Autres procédures</b>                   | 46 (17.0)                        | 122 (1.8)    | 168 (2.4)             |

Tableau 10 : Procédures de suivis pour les 7049 sujets avec un nodule significatif dans l'étude de la NLST (Aberle et al. 2011)

|     |  | Cancer broncho-pulmonaire confirmé              |               |                      | Cancer broncho-pulmonaire non confirmé          |               |                      |
|-----|--|---|---------------|----------------------|---|---------------|----------------------|
|     |  | Thoracotomie, Thoracoscopie ou médiastinoscopie | Bronchoscopie | Biopsie à l'aiguille | Thoracotomie, thoracoscopie ou médiastinoscopie | Bronchoscopie | Biopsie à l'aiguille |
| TDM | Dépistage positif                        | 509 (100.0)                                     | 76 (100.0)    | 33 (100.0)           | 164 (100.0)                                     | 227 (100.0)   | 66 (100.0)           |
|     | Complication majeure                     | 71 (13.9)                                       | 2 (2.6)       | 0                    | 9 (5.5)   | 2 (0.9)       | 0                    |
|     | Décès <60 jours après procédure invasive | 5 (1.0)   | 4 (5.3)       | 1 (3.0)              | 2 (1.2)   | 4 (1.8)       | 0                    |
| RT  | Dépistage positif                        | 189 (100.0)                                     | 46 (100.0)    | 29 (100.0)           | 45 (100.0)                                      | 46 (100.0)    | 24 (100.0)           |
|     | Complication majeure                     | 22 (11.6)                                       | 1 (2.2)       | 0                    | 1 (2.2)   | 0             | 0                    |
|     | Décès <60 jours après procédure invasive | 4 (2.1)   | 5 (10.9)      | 1 (3.4)              | 0   | 0             | 0                    |

Tableau 11 : Taux de complication des procédures diagnostiques au cours de l'étude de la « NLST ». TDM : TDM faible dose. RT : Radiographie Thoracique. (Aberle et al. 2011)

#### 4.6 Effet des programmes de dépistage du CBP par TDM sur le sevrage tabagique

Une des craintes du dépistage organisé est d'encourager les sujets à poursuivre leur intoxication tabagique en les rassurant par l'absence de lésions ou de nodules visibles (ou décrites). Une des sous-études du groupe « NELSON » a même montré un taux d'abstinence tabagique prolongée plus faible chez les personnes ayant eu un TDM thoracique par rapport à ceux ayant un suivi clinique (14,5% versus 19,1%, OR= 1.40, IC 95% 1.01-1.92)(van der Aalst et al. 2010). Cependant, la majorité des études mettaient en évidence que la participation *per se* aux études a un effet bénéfique quelque soit la stratégie de dépistage par TDM ou bras contrôle, sans différentiel en terme de réussite entre les sujets (Ashraf et al. 2014; van der Aalst et al. 2011; Anderson et al. 2009; Styn et al. 2009; Tammemagi et al. 2014).

La réalisation d'un dépistage et les consultations qui s'ensuivent sont des moments clés pour expliquer les effets néfastes du tabac sur la santé et renforcer/déclencher la prise de conscience et la

motivation nécessaire pour se sevrer. L'importance de la communication des résultats est soulignée dans certaines études, dans lesquelles la proportion de sujets qui réussissent à se sevrer du tabac augmente lorsque les sujets consultaient systématiquement un médecin pour une analyse des anomalies visualisées sur la TDM (Anderson et al. 2009) (Styn et al. 2009) (Townsend et al. 2005) ou aux résultats de la TDM précédente (Tammemagi et al. 2014). La motivation est l'élément clef du sevrage. Une étude du groupe « DLCST » a montré que les personnes sevrées à 5 ans avaient à l'inclusion de l'étude de dépistage plus de chances d'être motivées par rapport aux personnes qui ont repris ou poursuivi leur intoxication tabagique (Ashraf et al. 2014).

En résumé, il ressort de ces études un bénéfice sur le sevrage, induit par les contacts répétés avec les équipes médicales (et donc un probable accès à une information sur les risques liés au tabac), sans qu'il y ait de différence majeure de succès entre les groupes TDM et contrôle. Il semblerait cependant que le diagnostic d'anomalies sur la TDM, ou la présence d'images suspectes de cancers accentue les chances de réussite du sevrage.

Chez les PVVIH, à la différence de la population générale, les sujets sont déjà inscrits dans un suivi médical, et ont probablement bénéficié de l'information et d'une prise en charge du risque tabagique au cours du suivi de l'infection par le VIH avant la réalisation d'un scanner. Cependant, il y a un manque important de données, et des études spécifiques sont donc nécessaires.

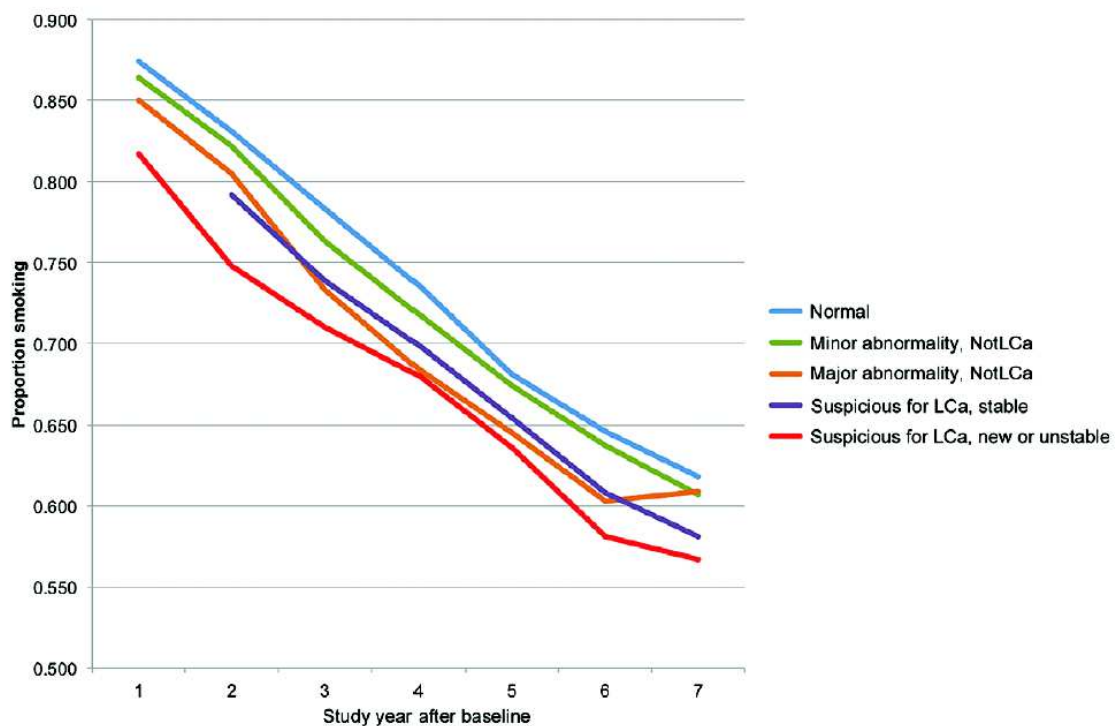


Figure 21 : Evolution de la proportion de tabagiques dans l'étude randomisée de la NLST, dans le « bras » TDM faible dose, en fonction de la présence d'une anomalie à l'imagerie ou d'une suspicion de cancer. A 3 ans, 23,5% des

sujets étaient considérés comme abstinents (pas de cigarette  $\geq 7$  jours ou moins de 20 cigarettes  $\leq 1$  mois) (Tammemagi et al. 2014).

#### 4.7 Surdiagnostic et dépistage du CBP

Un « surdiagnostic » est un CBP diagnostiqué grâce à un dépistage organisé et qui n'aurait jamais causé de symptômes ou de décès (figure 22). Deux scénarios sont plausibles dans le contexte du dépistage par TDM :

- 1) diagnostic d'un cancer indolent, à temps de doublement extrêmement faible ou
- 2) survenue chez un sujet avec un cancer d'un événement mortel compétitif.

Dans les études randomisées évaluant les stratégies de dépistage du CBP par TDM thoracique, on met en évidence un nombre initial toujours plus important de CBP chez les sujets ayant une TDM par rapport aux sujets contrôles. Théoriquement, en l'absence de « surdiagnostic », et après plusieurs années de suivi, le nombre de cancers dans le groupe contrôle devrait progressivement rejoindre le nombre de CBP du groupe dépisté. Cette constatation n'est pas observée, et ce différentiel correspond au « surdiagnostic »<sup>95,96,167,168</sup> (Lindell et al. 2007; Patz et al. 2014. Une étude ancillaire « NLST » a estimé que la probabilité qu'un cancer soit du surdiagnostic était de 18.5%, IC95% (5.4%-30.6%) {Patz, 2014 #316})<sup>168</sup>.

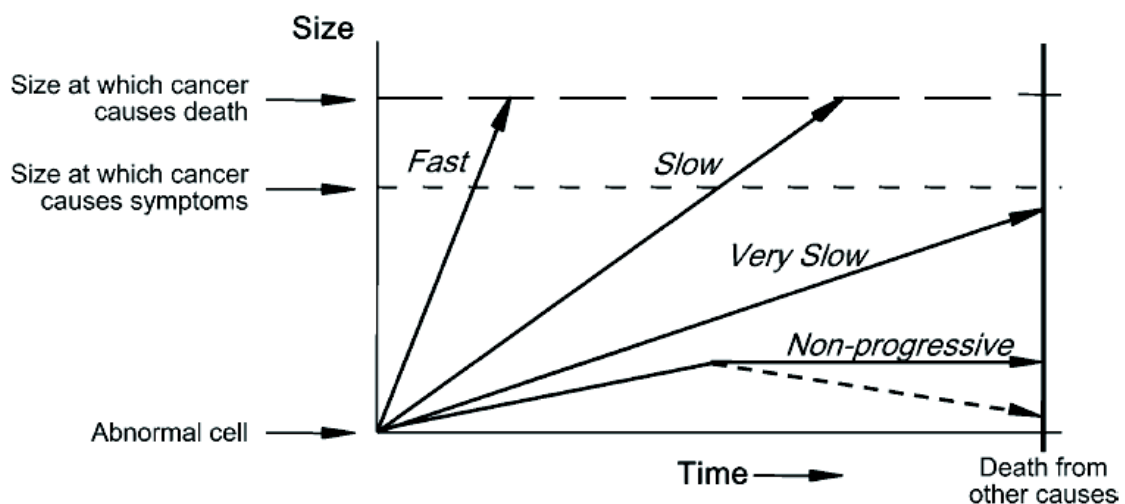


Figure 22 : Délai de diagnostic de cancers en fonction du temps de doublement de la tumeur et de l'utilisation d'un test de diagnostic précoce (Welch and Black 2010)

#### 4.8 TDM faible dose et risque de cancers radio-induits

Le risque de cancer induit par la radiographie est certain lorsqu'on dépasse le seuil d'irradiation de 500 mSv. Entre 0 et 200/500 mSV, on ne sait pas si la dose reçue est réellement "cancérogène",

alors que des millions de personnes dans le monde recevront au cours de leur existence cette dose cumulée. Il existe une interaction entre l'âge et le risque d'induction du CBP, en grande partie due aux effets synergiques du risque d'induction du cancer avec le tabac et les rayons X. L'excès de risque de ce cancer est maximal vers 50 ans (figure 23) (Brenner 2004).

Les estimations de la dose efficace moyenne au cours des TDM thoraciques faibles doses varient entre 0.6 à 1.1 mSv par examen, à mettre en perspective des doses de 10 à 20 mSv pour les TDM diagnostiques classiques. La dose moyenne au cours de l'étude de la NLST était de 1,5 mSv par exemple (Aberle et al. 2011). La population incluse dans les études de dépistage du CBP est assez vulnérable aux phénomènes d'irradiation en raison de son âge et de son statut de fumeurs. Les investigateurs d'« Italung » ont estimé que la dose efficace sur 4 ans est entre 3.3 à 5.8 mSv en prenant en compte les explorations induites par des nodules suspects. Les auteurs ont prédit que cette dose provoquerait 11.7 à 20.5 cancers radio-induits mortels pour 100 000 sujets dépistés sur 4 ans entre l'âge de 50-70 ans (Mascalchi et al. 2002). Dans tous les cas, le bénéfice du dépistage semble supérieur aux risques de cancers radio-induits (Brenner 2004).

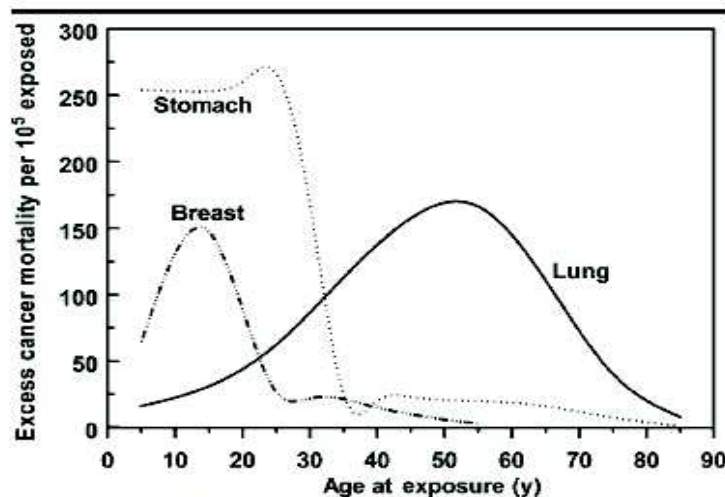


Figure 2. Graph shows estimated excess cancer mortality by age at exposure in a stationary population that has U.S. mortality rates and that is exposed to a radiation dose of 50 mSv (16). Estimates are shown for respiratory cancers, digestive cancers, and female breast cancers. Note the different age dependence for lung cancer incidence.

Figure 23 : Risque de cancers radio-induits, en fonction de l'âge d'exposition et dans le cadre d'une dose d'irradiation par rayon X de 50 mSv (Brenner 2004).

#### 4.9 Dépistage, anxiété et modification de la qualité de vie

Le groupe « NELSON » a mis en évidence une augmentation transitoire de l'anxiété selon une échelle validée (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory) après un résultat indéterminé (nodules à explorer) : de 4,0% (avant la 1<sup>ère</sup> TDM), à 7,8% 2 mois après, puis 4.5% à 2 ans de l'inclusion (van den Bergh et al. 2011). Il n'y avait pas de différence significative sur l'échelle de la qualité de vie



entre les sujets avec ou sans nodule. Des résultats très proches ont été mis en évidence dans une étude de la cohorte Pittsburgh Lung Screening Study (PLSS) (Byrne, Weissfeld, and Roberts 2008). Les résultats d'une sous-étude de la NLST sont encore plus rassurants : seuls les sujets avec un cancer diagnostiqué présentaient une différence significative mesurée de qualité de vie et d'anxiété (Gareen et al. 2014).

#### ***4.10 Dépistage du CBP par TDM thoracique faible dose en France***

La Haute Autorité de Santé (HAS) a été sollicitée par des professionnels de l'Intergroupe Français de Cancérologie Thoracique (IFCT), la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF), la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société d'Imagerie Thoracique (SIT) pour une « évaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique non injecté faiblement dosé ». La fin de la procédure d'examen de la requête avec émission de recommandations par la HAS est prévue pour septembre-octobre 2015.

De nombreux groupes d'experts français sont favorables à un dépistage individuel dans certaines conditions et après avoir informé les sujets des avantages et des risques (Couraud et al. 2013). Ces groupes d'experts préconisent comme population cible les sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs ou avec antécédents de tabagisme de 30 PA. Ces sujets doivent être informés des avantages de l'arrêt du tabac. Les responsables de ces groupes d'experts rappellent néanmoins que beaucoup de questions restent non résolues et indiquent « être unanimement en faveur d'une évaluation rigoureuse et d'un suivi de ces propositions de mise en œuvre, de l'incidence du CBP et de l'évolution des cas positifs, du sur-diagnostic, de l'efficacité réelle du dépistage en termes de mortalité spécifique ou globale, de la fréquence et des résultats des examens conduits après un dépistage positif. ». Les auteurs suggèrent de proposer en France un dépistage individuel et « opportuniste » du CBP chez les sujets éligibles par scanner faible dose lors de la « consultation par un clinicien formé et chez les personnes volontaires, prêtes à s'engager dans une démarche de sevrage tabagique ». (Couraud et al. 2013)

#### ***4.11 Diagnostic précoce du CBP chez les PVVIH : apport de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST***

Le manuscrit, dont l'intitulé en anglais est « Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. The ANRS EP48 HIV CHEST Study » a été accepté pour publication dans la revue AIDS, et, au moment de la dernière relecture de cette thèse est sous presse. Cette étude a aussi été présentée en discussion orale de poster au congrès de la CROI 2015 (cf annexe, chapitre 7). C'est le manuscrit princeps de notre travail sur la faisabilité et l'efficacité du diagnostic précoce du CBP par TDM thoracique, financé par l'ANRS. L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et les effets indésirables d'une stratégie de diagnostic précoce du CBP chez les PVVIH à risque.

Cette étude était multicentrique (13 centres radiologiques). Tous les sujets inclus avaient une TDM thoracique faible dose à l'inclusion, et étaient suivis pendant 2 ans. Les critères d'inclusion étaient :

1) une infection par le VIH avec un nadir du taux de lymphocytes TCD4 < 350 cellules/  $\mu$ L, un taux actuel de CD4  $\geq$  100 cellules/  $\mu$ L,

2) un âge  $\geq$  40 ans, et

3) un tabagisme estimé  $\geq$  20 paquets-années, possiblement sevré dans les 3 dernières années de l'inclusion.

Les critères immunologiques étaient motivés par la volonté d'augmenter la probabilité de diagnostiquer des CBP en raison d'un passé d'immunodépression relativement profonde (Guiguet et al. 2009), et de réduire, par un taux de CD4 actuel minimal, le nombre de faux positifs infectieux.

Les critères d'exclusion étaient :

1) un diagnostic de cancer ou de pathologie classant SIDA évolutifs,

2) une infection pulmonaire dans les deux derniers mois,

3) une grossesse ou un allaitement, ou

4) une contre-indication à une chirurgie thoracique.

Les procédures radiologiques étaient réalisées dans 13 centres hospitalo-universitaires. La dose médiane effective de rayons était de 2,97 mSv, EIQ (1,99-4,49), ce qui est légèrement supérieur aux cibles des TDM faible dose recherchées actuellement, inférieures à 2 mSv. Cependant, cette dose est à comparer aux doses utilisées pour les scanners thoraciques diagnostiques, de l'ordre de 8 mSv. Un seul radiologue de chaque centre lisait les TDM, dispositif justifié par le fait que l'étude devait être une étude « vraie vie ». Il n'y avait pas de lecture centralisée. Un algorithme décisionnel de suivi des nodules (figure S1 supplémentaire de l'article), largement inspiré du groupe I-ELCAP, était proposé par le protocole, sans être imposé. Brièvement, un nodule positif était défini par un diamètre  $\geq$  5 mm si solide, ou  $\geq$  8 mm si non solide. Une image endobronchique ou une adénopathie significative étaient aussi considérées comme positive. Le diagnostic de cancer était histologique, après réalisation d'une biopsie de l'image suspecte.

Le critère de jugement principal était le nombre de CBP diagnostiqués histologiquement. Les critères de jugement secondaire étaient les stades de découverte des CBP, le nombre de procédures

diagnostiques réalisées, la description des effets indésirables induits par les procédures diagnostiques, et la description des caractéristiques des sujets avec un diagnostic de CBP.

Pour une prévalence attendue de CBP de 3%, l'inclusion de 400 sujets était nécessaire pour diagnostiquer 12 cancers, IC95% (5-19). Avec un taux de perdus de vue estimé à 10%, l'inclusion de 450 sujets était nécessaire.

Entre février 2011 et juin 2012, 442 sujets ont été inclus avec une TDM thoracique (cf. diagramme de flux de l'article). Brièvement, l'âge médian était de 49,8 ans, 84% des sujets étaient des hommes, le taux médian de CD4 actuel était de 574 cellules/ $\mu$ L, la médiane de nadir CD4 de 168 cellules/ $\mu$ L, et la consommation médiane de tabac était de 30 paquet-années. De plus, 35% des sujets avaient un antécédent de consommation de cannabis. Le suivi médian après inclusion était de 24,4 mois, EIQ (22,8-26,4).

Un CBP a été diagnostiqué chez 10 sujets, dont 9 avaient une image suspecte visible sur la TDM à l'inclusion (tableau 2 de l'article). Huit sujets ont eu une preuve histologique de leur CBP : 7 sujets avaient un adénocarcinome et un sujet avait un carcinome épidermoïde. Un sujet a présenté un cancer anaplasique à petites cellules 88 semaines après son inclusion, alors que la TDM thoracique à l'inclusion était normale. Un sujet avait un CBP probable, et a été traité par radiothérapie stéréotaxique, sans preuve histologique. Seulement deux sujets avaient plus de 55 ans. Concernant les stades au diagnostic de CDP, 4 sujets avaient un stade IA, un sujet un stade IB, un sujet un stade IIA, et deux sujets un stade IV. Le sujet avec un cancer à petites cellules était d'emblée de stade étendu. Ainsi, la prévalence de CBP diagnostiqué par TDM thoracique dans notre étude était de 2,03%, IC95% (0,90-3,80), et le nombre de sujets nécessaires pour détecter un CBP avec la procédure de 49 sujets, IC95% (26-111).

Parmi les 442 TDM à l'inclusion, 94 sujets (21%) avaient des images significatives. Dix-huit procédures diagnostiques chez 15 sujets ont été réalisées. En dehors des 8 diagnostics histologiques de CBP, un lymphome de MALT, une tumeur d'Abrikossof, et un granulome à Mycobactérium Xenopi ont été mis en évidence. Chez 4 sujets, les explorations invasives n'ont pas engendré de diagnostic histologique. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave.

Pendant le suivi des sujets, il y eu 12 événements cardiovasculaires (2,7%), 37 événements infectieux, dont 15 broncho-pneumopathies ou exacerbation de BPCO, 13 diagnostics de cancer, dont 6 ont une association avec le tabagisme (Agudo et al. 2012). Cinq sujets sont décédés pendant le suivi : deux des conséquences de leur CBP, un d'une infection pulmonaire grave, un d'une mort subite et un d'un accident de moto. Des 368 sujets fumeurs à l'inclusion, 74 (20%) avaient cessé de fumer à la visite de fin de suivi. Un dépistage de nodules positifs n'était pas associé à un sevrage à la dernière visite.

Les résultats de cette étude sont compatibles avec notre hypothèse statistique de risque plus important de CBP chez les PVVIH. Cette augmentation du risque s'explique en partie par le rôle potentiel de l'immunodépression chronique dans la physiopathologie de ce cancer (Guiguet et al. 2009) (Hleyhel et al. 2015). D'autre part, il se peut que la prévalence plus élevée observée dans notre étude soit aussi favorisée par l'inclusion de sujets avec un nadir de CD4 bas. Un deuxième résultat important est le fait que seulement deux des cancers sont survenus à des âges supérieurs à 55 ans, le plus jeune des cas survenant à 45 ans. Par conséquent, si, nous avons appliqué les critères d'inclusion des sujets à risque pour un dépistage utilisés dans l'étude NLST (55-70 ans), huit sujets n'auraient pas eu de diagnostic précoce. Ainsi, en nous appuyant sur notre étude, les données épidémiologiques (Robbins et al. 2015), et les résultats négatifs de l'étude de Baltimore (Hulbert et al. 2014), nous proposons que le dépistage du CBP chez les PVVIH soit réalisé à partir de l'âge de 45 ans, si cet examen venait à être validé pour cette indication en France.

D'autres données intéressantes proviennent de notre étude :

- comme mentionné dans le paragraphe sur les faux positifs au TDM thoracique de dépistage, la prévalence d'images positives et de nodules significatifs se situe dans l'intervalle du taux documenté dans les études de dépistage en population générale (Hulbert et al. 2014; Sigel et al. 2014).
- le nombre de procédures diagnostiques a été faible (18 procédures seulement), sans effet indésirable objectif.
- enfin, cette étude a permis de démontrer la faisabilité du diagnostic/dépistage du CBP chez les PVVIH en France, avec un faible nombre d'examen invasifs et un taux acceptable d'images positives.

**Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers**

Alain MAKINSON,<sup>1,2,3</sup> Sabrina EYMARD-DUVERNAY,<sup>1</sup> François RAFFI,<sup>4</sup> Sophie ABGRALL,<sup>5,6</sup> Sébastien BOMMART,<sup>7,8</sup> David ZUCMAN,<sup>9</sup> Florent VALOUR<sup>10</sup>, Antoine ChERET,<sup>11</sup> Isabelle POIZOT-MARTIN,<sup>12,13</sup> Claudine DUVIVIER,<sup>14,15,16</sup> Jean-Marc MAUBOUSSIN,<sup>17</sup> Fabrice BONNET<sup>18</sup> Pierre TATTEVIN,<sup>19</sup> Jacques REYNES,<sup>1,2</sup> Vincent LE MOING<sup>1,2</sup>; for the ANRS EP48 HIV CHEST study Team.

<sup>1</sup>University Montpellier, UMI233-IRD/U1175-INSERM, Montpellier, <sup>2</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, Montpellier University Hospital, Montpellier, <sup>3</sup>Department of internal medicine, Clinique Beau-Soleil, Montpellier, <sup>4</sup>CMTT, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, <sup>5</sup>AP-HP, Avicenne Hospital, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, F-93000, Bobigny, <sup>6</sup>AP-HP, Antoine Béclère Hospital, Department of Internal Medicine, F-92140 Clamart, <sup>7</sup>Medical Imaging Department, Lapeyronie Hospital, University Hospital Montpellier, Montpellier, <sup>8</sup>PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM U1046, CNRS UMR 9214 Montpellier, <sup>9</sup>AP-HP, HIV Department, Foch Hospital Suresnes, <sup>10</sup> Infectious and Tropical Disease Unit, University Hospital de la Croix Rousse, Lyon, <sup>11</sup>Infectious Diseases Department, Tourcoing Hospital, Tourcoing, <sup>12</sup>Aix-Marseille University, APhM Sainte-Marguerite Hospital, Immuno-Hematology Clinic, Marseille, <sup>13</sup>Inserm U912 (SESSTIM), Marseille, <sup>14</sup>EA 7327, Paris Descartes University-Sorbonne Paris Cité, Paris, <sup>15</sup>AP-HP, Necker-Enfants malades Hospital, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Infectiology Centre Necker-Pasteur, Paris, <sup>16</sup>IHU Imagine, Paris, <sup>17</sup>Infectious and Tropical Diseases Unit, Nîmes University Hospital, Nîmes, <sup>18</sup>Internal Medicine and Infectious Diseases Department, University Hospital Bordeaux, INSERM U897, Bordeaux, <sup>19</sup>Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pontchaillou University Hospital, Rennes. All in France.

**Keywords:** Computed Tomography, screen, HIV, lung cancer, smoking

**Running head:** lung cancer screening in HIV-smokers.

**Running head:** lung cancer screening in HIV-smokers.

Corresponding author: Alain Makinson, Infectious and Tropical Diseases Department, Montpellier University Hospital, UMI233-IRD/U1175-INSERM, France; e-mail: [a-makinson@chu-montpellier.fr](mailto:a-makinson@chu-montpellier.fr).  
Tel: 0033467337705. Fax number: 0467337709.

**Words:** 3045 words

## **Abstract**

**Objective:** Lung cancer screening with chest computed tomography (CT) is beneficial in smokers aged 55 to 74 years. We studied the risks, benefits and feasibility of early lung cancer diagnosis with CT in HIV-infected smokers.

**Design and setting:** French, multicenter, single round chest CT study in France, realized between February 2011 and June 2012.

**Participants:** Subjects were HIV-infected smokers  $\geq 40$  years,  $\geq 20$  pack-years, with a CD4 T-lymphocyte nadir count  $< 350/\mu\text{L}$ .

**Intervention:** Single chest CT with a proposed standardized work up algorithm of positive images.

**Main outcome measure:** The outcome was the number of histologically proven lung cancers diagnosed by CT with a 2-year follow-up.

**Results:** Median age of the 442 included subjects was 49.8 years, 81.6% were under 55 years, 84% were men, median smoking was 30 pack-years, median nadir and last CD4 cell counts were 168 and  $574/\mu\text{L}$ , respectively, and 90% of subjects had a plasma HIV RNA  $< 50$  copies/mL. A positive image at baseline was reported in 94 (21%) subjects, and 15 (3.4%) subjects had 18 invasive procedures with no serious adverse events. Lung cancer was diagnosed in 10 subjects (6 at early stages), of which 9 (2.0%, 95% CI: 0.9-3.8) were CT detected, and 8 in subjects  $< 55$  years.

**Conclusions:** Early lung cancer diagnosis with CT in HIV-infected smokers was feasible, safe, and yielded a significant number of cancers. Lung cancer screening of HIV-infected smokers with an important history of immunodeficiency revealed a substantial number of cancers at younger ages than the targeted range in the general population.

**Registration:** study registered at clinical trials (<https://clinicaltrials.gov>) NCT01207986

**Funding source:** ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites)

## **Introduction**

Since the advent of combination antiretroviral therapy (cART), a shift in mortality and morbidity has been observed in people living with HIV (PLWHIV) from AIDS to non-AIDS diseases, amongst which a high proportion of malignancies (1-3). In this population, lung cancer incidence and mortality rate are the highest among all the non-AIDS-defining-malignancies (3-9) (10) (11). Studies have also found increased standardized incidence ratios (SIR) of lung cancer in the HIV-infected in comparison to the general population (4, 5, 8, 12, 13), with increased rates even after adjusting for smoking (14). However, smoking is the primary trigger of lung oncogenesis in the general (15) and the HIV-infected population, as reflected by nearly 100% smoking prevalence in published case series (14, 16-18). Lung cancers will remain frequent in PLWHIV as long as smoking prevalence in this population remains high.

The randomized National Lung Screening Trial (NLST) showed a significant 20% lung cancer mortality reduction and a 6.7% overall mortality reduction in smokers from the general population aged 55 to 74 years with three annual chest low dose computed tomography (LDCT) versus radiography (19). Due to higher incidence of lung cancer, lung cancer screening with chest CT in PLWHIV could also be beneficial. However, because of the high prevalence of pulmonary morbidities, such as infectious events, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and emphysema in this population (20-23), chest CT might reveal many false positive nodules or other abnormalities, leading to inappropriate invasive diagnostic procedures with increased risks of complications. Thus, studies are needed to evaluate feasibility, benefits and harms of lung cancer screening in this population. We conducted a lung cancer early diagnosis program with a single chest CT in PLWHIV in France.

## **Methods**

### **Study design and participants**

This study was a multicentric prospective cohort of PLWHIV at risk for lung cancer followed for two years after assessment of potential lung cancer related images on a single chest CT. To be included,



subjects had to be infected with HIV and be smokers with a total uptake  $\geq 20$  pack-years (possibly stopped in the last three years), be aged  $\geq 40$  years, to have a nadir CD4 T-cell count  $< 350/\mu\text{L}$ , a current CD4 T-cell count  $\geq 100$  cells/ $\mu\text{L}$ , and a medical insurance coverage. We chose a nadir CD4 T-cell count  $< 350$  cells/ $\mu\text{L}$  to select subjects with a history of significant immunodeficiency and a relatively long history of HIV exposure, and a last CD4 value  $\geq 100$  cells/ $\mu\text{L}$  to minimize risk of infectious nodules. Subjects were excluded in case of current active cancer or AIDS-classifying disease, lung infection within the previous two months, pregnancy, breastfeeding and contraindication to thoracic surgery. Subjects were included in the study by their HIV-caring physician during routine visits in 14 clinical centres in France. The study was approved by the Research Ethics Committee of Montpellier Sud-méditerranée IV (N° ID-RCB: 2010-A00781-38) prior to data collection and was conducted in accordance with the standards of Ethics Committee and the Helsinki Declaration. All study participants gave written informed consent.

### **Procedures**

All chest CT were acquired in 13 radiologic departments, all from French university-hospital centres, using multi-detector row scanners without contrast material enhancement. The entire chest from apex to posterior recesses was included at end inspiration in one breath hold according to the protocol of the study (100 kVp, automated tube current modulation) with section thickness not greater than 1 mm. The median effective dose derived from the product of Dose Length Product and a conversion coefficient ( $k=0.014\text{mSv}\cdot\text{mGy}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ) (24) was 2.97 mSV, interquartile range (IQR) of 1.99 to 4.49 mSv. Though there is no standardized definition of low dose in CT for lung cancer screening, actual irradiation goal is less than 2 mSV (1.5 mSV average effective dose in the NLST trial for instance (19)), to be put in perspective with a 8 mSV or higher effective dose in diagnostic CT. The effective dose in our study was thus low to moderate according to cases. One radiologist from each centre read the CT and completed a standardized report.

In case of a positive image on chest CT, a standardized diagnostic workup and follow-up were suggested, adapted from the International Early Lung Cancer Action Program (IELCAP) algorithm (as

detailed in efigure 1 and text in the online-only supplement)(25). Final decision of invasive procedures (biopsy) was left to the panel of physicians in charge of the patient. A positive chest CT result was defined as the identification of at least one solid or partly solid non calcified pulmonary nodule  $\geq 5$  mm in diameter (maximal length of the cross-sectional area of the nodule), at least one nonsolid non calcified pulmonary nodule  $\geq 8$  mm in diameter, a solid endobronchial nodule or a significant adenopathy. All subjects had a planned clinical evaluation two years after study entry. Diagnosis of lung cancer was made by histological analysis of biopsy specimens. In case of lung cancer diagnosis, patients were referred to thoracic oncologists and surgeons for standard of care. TNM and stage classifications followed the seventh edition of the classification of malignant tumours (26).

Baseline chest CT was realized after a clinical evaluation on the same day assessed that no condition (i.e. lung infection) should postpone the exam. Investigators were advised to give information to the patient on benefits of smoking cessation. At baseline visit, demographical and immuno-virological characteristics were recorded. At the 24 months visit, numbers and types of procedures and smoking status were recorded. We also collected all interval cardiovascular morbidity, cancer diagnosis and infectious complications.

### **Outcomes**

The predefined primary outcome was the number of histologically proven lung cancers diagnosed by the single chest CT. Secondary outcomes were the stages at diagnosis of these lung cancers, the number of diagnostic procedures realized and the description of severe adverse events related to procedures, and a description of characteristics in patients diagnosed with lung cancers.

### **Statistical analysis**

To calculate the number of subjects needed in the study, we used results from the first screening round with chest LDCT from the I-ELCAP cohort (25), in which a lung cancer prevalence of 1.07%, Confidence Interval (CI) 95 % (0.95 - 1.20), was found in the year following baseline LDCT in subjects aged 40 to 69 years. With a 2 to 3 increased risk of lung cancer in PLWHIV in comparison with subjects from the general population (4, 12, 13, 27), we hypothesized lung cancer prevalence in

our study to be about 3%. Thus, with an  $\alpha$  and a  $\beta$  risk of respectively 5 and 80%, the inclusion and follow-up of 2 years of 400 subjects would be sufficient to detect 12 lung cancers (95% CI of 5 to 19 lung cancers). With an anticipated loss to follow-up of 10%, we planned to include 450 PLWHIV.

The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01207986.

### **Role of the funding source**

The study sponsor was the ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites). The funder of the study had contributed to the study design. All authors had full access to the study data and are responsible for the veracity and completeness of the data reported. The corresponding author had final responsibility for the decision to submit for publication.

### **Results**

Between February 2011 and June 2012, 476 subjects were screened for the study, and 442 subjects had a CT (figure 1). Briefly, subjects had a median age of 49.8 years, median CD4 T-cells nadir and current counts of 168 and 574 cells/ $\mu$ L, respectively, 84% were men, 98% on cART, for a median duration of 13.8 years, 90% had a HIV viral load < 50 copies/mL, median smoking was 30 pack-years and 35% had a history of cannabis use (table 1). Median follow-up time after CT was 24.4 months (IQR of 22.8 to 26.4 months).

A total of ten lung cancers were diagnosed (Table 2), amongst which nine had been visualized as positive nodules on baseline CT. Of these nine subjects, eight had histologically proven lung cancers (7 of which were adenocarcinomas, and one a squamous cell carcinoma), and an additional female subject had a highly probable lung cancer suspected on a 10 mm nodule. She underwent a negative bronchoscopy but no further biopsies as a pre-investigation diagnosis of severe arterial pulmonary hypertension precluded surgical thoracoscopy. She was treated as a lung cancer with stereotaxic radiotherapy. Of the 9 CT detected lung cancers, 4 were stage IA, one stage IB, one stage IIA, and 3 were stage IV. Two of the 3 subjects with stage IV lung cancers had delayed diagnosis procedures after detection of a positive nodule on their CT (see online-only supplement for clinical details). The

incidence of CT detected lung cancer in our population of HIV infected smokers was 2.03% (95% CI: 0.90-3.80), and the number of subjects needed to detect 1 lung cancer with the CT procedure was 49 (95% CI: 26-111). One additional subject was diagnosed with an extended small cell lung cancer 88 weeks after his baseline CT had not identified any nodule. None of these lung cancer subjects had a history of AIDS classifying disease involving the lung.

As shown in figure 1, 94 subjects (21%) had at least one positive image on baseline chest CT (see supplementary details on nodules in online-only supplement). Thirty-eight subjects (8.6 %) did not have the last visit at two years: 5 subjects died, 32 (7.2%) were lost to follow-up, and 1 abandoned the study 3 months after inclusion due to anxiety caused by the perspective of invasive diagnostic procedures for a 12 mm solid nodule. Six lost subjects had positive baseline images, and one of these 6 subjects had a stage IA lung cancer diagnosed at month 5, and was lost after one year of follow-up.

After the 442 baseline CTs, 54 subjects (12%) had a second, 22 (5%) a third, 16 (4%) a fourth or fifth, and 2 (0.5%) a sixth protocol CT for follow-up of positive images. Eighteen diagnostic procedures in 15 subjects (3.39% of the total population, 15.96% of the CT positive subjects) were undertaken (table 3). Apart for the 8 proven lung cancers, one mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, one Abrikossoff tumor, and one *Mycobacterium xenopi* granulomatous infection were diagnosed. In 4 subjects, invasive diagnostic procedures did not yield any final aetiology to the detected positive chest nodules. None of the diagnostic procedures yielded any serious adverse events.

During follow-up, other events attributable to smoking were cardiovascular in 12 subjects (2.7%) (myocardial ischemia (n=8), stroke (n=2), and symptomatic peripheral arterial disease (n=2)), infectious events in 37 subjects (8.4%) (Pneumonia or COPD exacerbations (n=15)), new cancers, other than lung in 13 subjects, of which 6 are associated with smoking (15): urothelial cancer (n=2), hepatocarcinoma, colon cancer, epidermoid carcinoma of the lip, and kidney cancer (one patient each). Five subjects died during the study: two of consequences of their stage IV lung cancers diagnosed during the study, one of severe lung infection, one of sudden death and one of a motorbike accident.

Of 404 subjects who reached the two-year visit, complete data on smoking was available for 402 subjects (99.5%), of whom 368 (91%) were active smokers at baseline. Seventy-four active smokers (20%) had stopped smoking at their last visit. Positive baseline images were present in 57 (19%) of smokers at baseline and last visit versus 19 (26%) of subjects that had ceased smoking at last visit, but distributions were not significantly different ( $p=0.23$ ).

### **Discussion:**

We performed a single chest CT study for early lung cancer diagnosis in a multicentre French HIV-infected cohort of smokers and found a 2.03% (95% CI, 0.90-3.80) prevalence of lung cancer and a 21% prevalence of positive images. We also evidenced that 6 of 9 lung cancers with baseline positive images on their CT were diagnosed at early stages. Study adherence was high, and diagnostic procedures were few and safe.

Our result of 9 CT detected lung cancers in our HIV-infected smoking population with a CD4 T-cells nadir  $< 350$  cells/ $\mu$ L is high. Whether our result reflects increased risk of lung cancer in HIV-infected smokers in comparison with smokers of similar age from the general population is out of the scope of our study in the absence of a control group, but an increased risk is supposedly mediated through persistent decreased tumoral immunovigilance despite cART. Other important mechanisms are chronic lung damage due to clinical or subclinical repeated pulmonary infections and enhanced inflammation (28, 29). In the French Hospital Database on HIV (ANRS CO4 FHDH Study), an association between incidence of lung cancer and chronic immunodeficiency was observed with a dose-relationship (i.e. the higher the CD4+ cell count, the lower the incidence of cancer) (30). In another study from the same database, incidence was similar in comparison with the general population only in subjects that reached a lymphocyte CD4 count  $> 500$  cells/ $\mu$ L (8). Despite high CD4 counts at inclusion in our subjects, all subjects had a long history of immunodeficiency as reflected by the low nadir values, and most subjects with lung cancer had a low CD4/CD8 lymphocyte ratio at inclusion, reflecting only partial immune recovery (table 2).

The number of CT detected lung cancers may have been less than the real numbers of lung cancers in our study. Indeed, we realized a single chest CT and may have not, in some cases, diagnosed asymptomatic cancerous nodules < 5 mm. However, numbers of under diagnosed lung cancers were probably low, as the probability for a subject with a nodule  $\leq 5$ mm of developing lung cancer in the following two years was 0.4% [0.2-0.7] in a recent study, not significantly different from the probability of lung cancer in subjects without any visible nodule (31).

Eight of the 10 lung cancers occurred in subjects younger than 55 years. This result is notable, as these subjects would have been missed if NLST guidelines for lung cancer screening had been followed. Performing chest CT in our study in subjects over 45 years would not have missed any lung cancers, a result in coherence with epidemiological studies of excess lung cancer risk in PLWHIV in comparison with the general population starting between the ages of 40 and 50 years (32). However, screening PLWHIV too young is probably not efficient. A study from Baltimore screened with five annual chest LDCT 224 current/former HIV-infected smokers aged 25 years or older (median age 48 years, IQR [44-53]), and did not detect any lung cancers (33). Our results are also partly explained by the age distribution of our subjects, which reflects HIV epidemiology, as nearly two thirds were between 45 and 54 years. However, accelerated and accentuated aging in PLWHIV who smoke could have played a significant role in the age distribution of lung cancers in our study. Accelerated aging results from pathways and mechanisms common to the aging process, whilst accentuated aging results from HIV infection behaving as an additional risk factor, thus accentuating the risk of lung cancer at every age in PLWHIV who smoke (34). A comparison of North American HIV and cancer registries showed that median age of lung cancer diagnosis was four years younger in PLWHIV when both populations were standardized on age, suggesting moderate accelerated aging (35). Data from the VACS cohort showed that mean adjusted-age occurrence of non-AIDS defining malignancies were similar in HIV-infected versus uninfected subjects, but that incidence was significantly increased through all age groups, reflecting accentuated aging (36).

One of the concerns of lung cancer screening in HIV-infected smokers was the possibility of a high number of false positive images identified on chest CT due to former or active lung infections,

emphysema or bronchiolitis, leading to subsequent high numbers of CT follow-up scans and invasive diagnostic procedures. Though these rates of false positive images depend on numerous factors including participants' characteristics, positive nodule definition and follow-up algorithms, the 21% prevalence of positive images in our study was in the range (13 to 29%) of most published lung cancer screening studies in the targeted general population settings (19, 25, 37, 38). Moreover, the number of invasive procedures was low (18 procedures in 15 of subjects) in our study and in four cases permitted histological alternative diagnosis.

We did not find any impact of positive CT images on smoking cessation, contrary to some studies in the general population (39-41). Inclusion in a lung cancer diagnosis program may have less impact on smoking abstinence in PLWHIV who regularly received counselling on risk reductions, including smoking hazards, by their physicians than in subjects included in lung cancer screening programs in the general population (41). Subjects from the general population included in lung cancer screening studies are usually "healthy" smokers, contacted by means of advertisements, direct mailing or use of mass media (38, 42) (43). These subjects, volunteering to undergo screening, may be more willing to quit smoking and may strongly benefit from their first encounters with health professionals to achieve this goal, further enhanced by the presence of positive images.

As suggested by the numerous smoking-related morbidities in lung cancer screening studies in the general population (19) and in our study, quitting smoking is the most efficient intervention to diminish mortality in smokers, whether HIV-infected or not.

Our study has limitations. First, some characteristics were insufficiently quantified, such as cannabis use. Second, quality of life questionnaires, evaluating the impact on anxiety of positive images, were not administered. Third, as a non-randomized study, we could not evaluate whether chest CT increased survival and diminished lung cancer mortality in PLWHIV, and follow up of subjects after their baseline chest CT was 2 years only. Fourth, our multicentre study took place in university hospitals, with expertise in CT nodule management, and results may not be generalizable to all clinical settings. Finally, lung cancer induced by radiation is a possible long-term adverse effect that could not

be assessed in our study, and would be important to estimate if HIV-infected subjects are to be screened at younger ages than subjects from the general population, as there is a known interaction between radiation and smoking on lung cancer risk (44). Upholding this, a substantial number of participants underwent numerous chest CT and additional diagnostic radiological procedures in our study

Despite these caveats, our study has important implications for lung cancer screening in PLWHIV at high risk. We showed that lung cancer early diagnosis with CT in HIV smokers is feasible. We found an acceptable rate of false positive images and no reported adverse events. Also, adherence to study protocol was high. Finally, lung cancer screening should benefit PLWHIV younger than 55 years who smoke and who have a history of significant immunodeficiency, possibly starting as early as 45 years.

In conclusion, within the two year follow up, we found that chest CT was a safe and effective procedure to detect lung cancer, most of them at early stages, in HIV-infected heavy smokers, aged over 45 years, with history of nadir CD4 below 350/ $\mu$ L and current CD4 above 100/ $\mu$ L. Screening of HIV-infected smokers with a significant history of immunodeficiency for lung cancer revealed a substantial number of cancers at younger ages than the targeted age range in the general population.



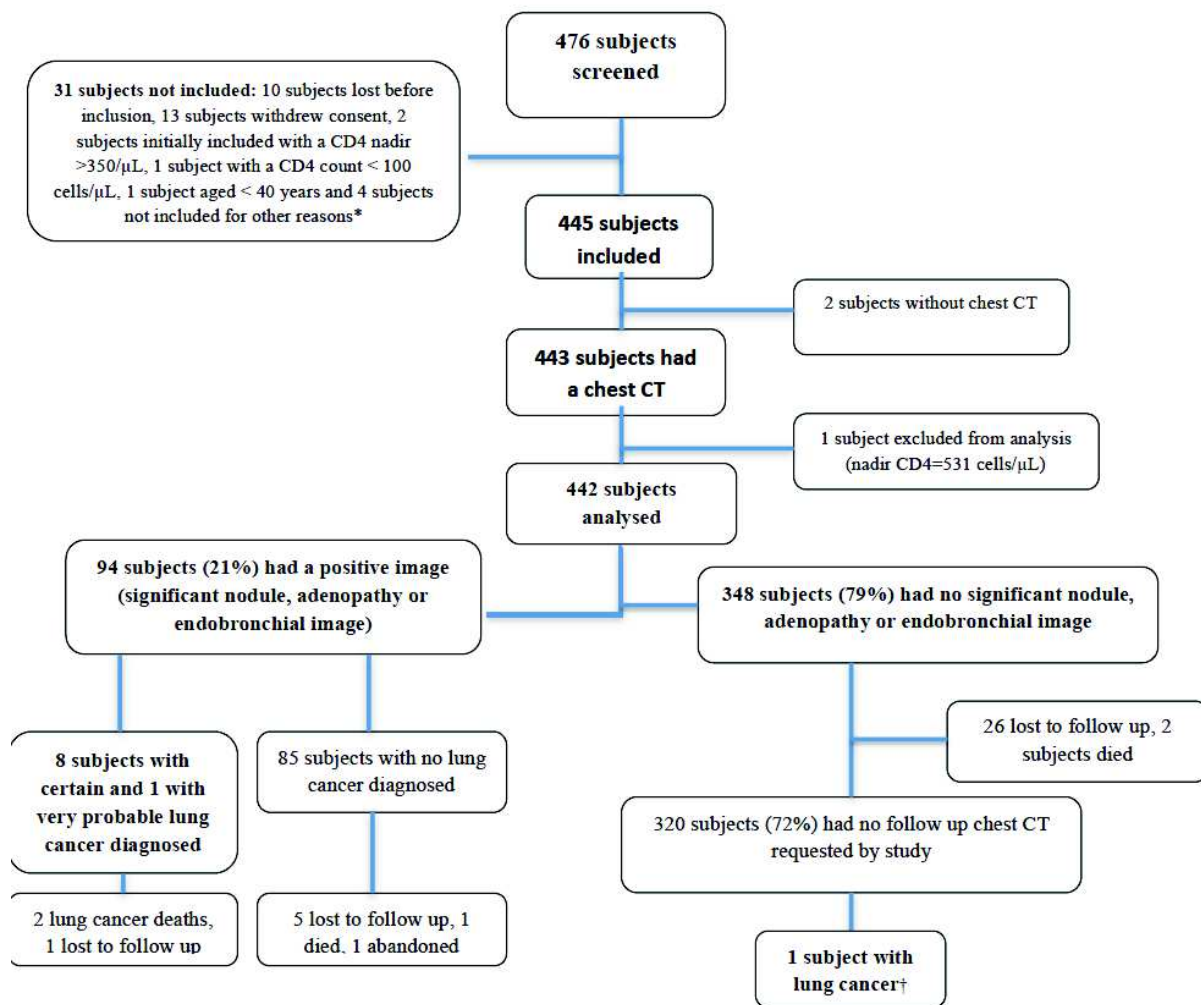


Figure 1: study flow chart. CT: Computed Tomography. \*Other reasons for subjects not being included were: 1 chest CT realized with radiological contrast injection (not allowed by study protocol), 1 subject fractured a bone and could not go to his scheduled CT , and 2 subjects had lung infections (within 2 months of study end). †This subject had a diagnosis of small cell lung cancer 88 weeks after his baseline normal CT, after clinical symptoms appeared.

| <b>Characteristics</b>                                       | <b>Value</b>     |
|--|------------------|
| <b>Total numbers</b>   | 442              |
| <b>Age (median), (IQR)</b>                                   | 49.8 (46.3-53.9) |
| <b>40-44 years</b>   | 74 (17%)         |
| <b>45-49 years</b>   | 153 (35%)        |
| <b>50-54 years</b>   | 134 (30%)        |
| <b>55-59 years</b>   | 51 (12%)         |
| <b>60 years or more</b>                                      | 30 (7%)          |
| <b>Men (%)</b>   | 370 (84)         |
| <b>Numbers of years of known HIV infection, median (IQR)</b> | 17.6 (10.8-22.3) |
| <b>Nadir CD4 (cells/<math>\mu</math>L), (IQR)</b>            | 168 (75-256)     |
| <b>Nadir CD4 &lt; 200 cells/<math>\mu</math>L (%)</b>        | 266 (60)         |
| <b>Last CD4 value, median (cells/<math>\mu</math>L)</b>      | 574 (408-765)    |
| <b>Last viral load &lt; 50 copies/mL</b>                     | 396 (90)         |
| <b>Antiretroviral use (information for n=439)</b>            | 435 (99%)        |
| <b>Duration of ARV treatment, median (years)</b>             | 13.8 (7.1-16.0)  |
| <b>History of AIDS classifying disease (%)</b>               | 124 (28)         |
| <b>History of pneumocystis pneumonia (%)</b>                 | 42 (9.5)         |
| <b>History of HCV infection (%)</b>                          | 147 (33)         |
| <b>Cigarettes (per day), (IQR)</b>                           | 20 (15-25)       |
| <b>Duration of smoking, (years), (IQR)</b>                   | 30 (28-36)       |
| <b>Cessation of smoking within the last three years (%)</b>  | 37 (8)           |
| <b>Smoking, pack-years, (IQR)</b>                            | 30 (25-40)       |
| <b>History of cannabis consumption*, n (%)</b>               | 155 (35)         |
| <b>Asbestos exposure*, n (%)</b>                             | 22 (5)           |
| <b>Alcohol intoxication*, n (%)</b>                          | 86 (19)          |
| <b>History of IVDU, n (%)</b>                                | 125 (28)         |
| <b>History of cancer, n (%)</b>                              | 40 (9)           |
| <b>History of COPD, n (%)</b>                                | 59 (13)          |

**Table 1: study subjects' characteristics. Details of the 40 cancers: Kaposi sarcoma (n=12), non-Hodgkin Lymphoma (n=8), cervical cancer (n=4), anal cancer (n=3), colorectal cancer (n=2), melanoma (n=2), bladder cancer, hepatocarcinoma, basal-cell carcinoma, lung cancer, testicular cancer, breast cancer, pancreas cancer, Hodgkin disease, head and neck cancer (one patient each). \*: as assessed by the investigators. IVDU: Intravenous Drug Use; ARV: Antiretroviral; IQR: Interquartile Range; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (as reported).**

| Patient                            | 81008  | 67003  | 67029  | 90048†     | 57017  | 49013  | 75062  | 75006         | 57016  | 67016        |
|------------------------------------|--------|--------|--------|------------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------------|
| Age                                | 45     | 46     | 49     | 50         | 50     | 52     | 52     | 54            | 56     | 58           |
| Sex                                | M      | F      | M      | M          | F      | M      | M      | M             | M      | F            |
| Smoking (pack-years)               | 30     | 52     | 45     | 40         | 27     | 35     | 60     | 28            | 34     | 21           |
| Smoking (years)                    | 30     | 35     | 30     | 32         | 36     | 37     | 34     | 37            | 39     | 42           |
| Cannabis use                       | Yes    | Yes    | No     | No         | No     | Yes    | Yes    | Yes           | No     | Yes          |
| COPD                               | No     | Yes    | No     | No         | No     | Yes    | Yes    | Yes           | Yes    | Yes          |
| Viral load (copies/mL)             | <40    | <40    | <40    | <20        | 61     | <40    | 43     | <20           | <40    | <40          |
| Nadir CD4 (cells/μL)               | 160    | 132    | 321    | 1          | 60     | 236    | 214    | 71            | 201    | 218          |
| CD4 value (cells/μL)               | 637    | 597    | 378    | 448        | 590    | 568    | 859    | 345           | 480    | 573          |
| CD4/CD8 ratio                      | 0.58   | 0.84   | 0.88   | 0.34       | 1.02   | 0.47   | 2      | 0.42          | 1      | 0.54         |
| Positive LDCT image                | Yes    | Yes    | Yes    | No         | Yes    | Yes    | Yes    | Yes           | Yes    | Yes          |
| Lung cancer histology              | AdenoK | AdenoK | AdenoK | Small cell | AdenoK | AdenoK | AdenoK | Squamous cell | AdenoK | No histology |
| Lung cancer stage                  | IA     | IV     | IIA    | Extended   | IV     | IV     | IA     | IA            | IB     | IA*          |
| Last LDCT before biopsy (months)   | M1     | M18    | M12    | M0         | M0     | M0     | M0     | M3            | M3     | M24          |
| Time till cancer diagnosis (weeks) | 23     | 76     | 70     | 88         | 12     | 66     | 7      | 23            | 7      | NA           |

**Table 2: Characteristics of subjects with lung cancers. AdenoK: Adenocarcinoma of the lung; Squamous cell: Squamous cell carcinoma of the lung. \* Extension established with radiological evaluation. NA: Non-Applicable. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (as measured by spirometry or reported). IVDU: Intravenous Drug Use. † This subject had a normal baseline CT, and became symptomatic during follow-up with a diagnosis of small cell lung cancer 88 weeks after inclusion.**

| <b>Patient</b> | <b>1<sup>st</sup> Invasive procedure</b> | <b>2<sup>nd</sup> invasive procedure</b> | <b>Lung cancer diagnosis</b> | <b>Alternative histological diagnosis</b> |
|----------------|--|--|------------------------------|---|
| 32007          | Thoracic surgery                         | No                                       | No                           | MALT lymphoma                             |
| 32033          | Fine needle CT biopsy                    | Thoracic surgery                         | No                           | <i>Mycobacterium xenopi</i> infection     |
| 49013          | Bronchoscopy                             | No                                       | AdenoK                       | No  |
| 57016          | Fine needle CT biopsy                    | No                                       | AdenoK                       | No  |
| 57017          | Fine needle biopsy                       | No                                       | AdenoK                       | No  |
| 67003          | Fine needle CT biopsy                    | Fine needle CT biopsy                    | AdenoK                       | No  |
| 67016          | Bronchoscopy                             | No                                       | Very probable                | No  |
| 67029          | Thoracic surgery                         | No                                       | AdenoK                       | No  |
| 75006          | Thoracic surgery                         | No                                       | Squamous cell                | No  |
| 75039          | Thoracic surgery                         | No                                       | No                           | AAH                                       |
| 75062          | Thoracic surgery                         | No                                       | AdenoK                       | No  |
| 76032          | Bronchoscopy and gastroscopy             | No                                       | No                           | Abrikossoff tumour                        |
| 81008          | Thoracic surgery                         | No                                       | AdenoK                       | No  |
| 90013          | Bronchoscopy                             | No                                       | No                           | No  |
| 90031          | Bronchoscopy                             | No                                       | No                           | No  |

Table 3: Diagnostic procedures induced by the discovery of a positive image on Computed Tomography. MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; AAH: Atypical Adenomatous Hyperplasia; AdenoK: Adenocarcinoma of the lung; Squamous cell: Squamous cell carcinoma of the lung.

**Acknowledgments:** we thank the trial participants and the coordinators, engineers and technicians who made this study possible: Suzanne Izard, Jonathan Lalet, Sandrine Couffin-Cadiergues, Mylène Quesnoy, Carole Damien and Bruno Granouillac. We also thank the ANRS EP48 HIV CHEST study safety board: Armelle Lavolé, François Boué, Nicolas Nagot, Jean-Yves Gaubert. The authors report no conflict of Interest Disclosures.

The ANRS EP48 HIV CHEST Study Team Hôpital Gustave Dron de Tourcoing: Yazdan Yazdanpanah, Antoine Cheret, Faïza Ajana, Isabelle Alcaraz, Véronique Baclet, Hugues Melliez, Michel Valette, Nathalie Viget, Xavier De La Tribonniere, Thomas Huleux, Séverine Bonne Séverine, Raphaël Biekre, Armelle Pasquet, Christophe Allienne, Jean Marie Behra, Agnès Meybeck, Emmanuelle Aissi. Hôpital Avicenne de Bobigny: Sophie Abgrall, Olivier Bouchaud, Régine Barruet, François Rouges, Tania Kandel, Frédéric Mechai, Pierre-Yves Brillet, Michel Brauner, Hôpital l'Archet de Nice: Pierre Dellamonica, Francine De Salvador, Eric Cua, Anne Leplatois, Alissa Naqvi, Jacques Durant, Carole Ceppi, Frédéric Sanderson, Eric Rosenthal, Madleen Chassang, Patrick Chevallier, Brigitte Dunais. Hôpital Pontchailloux de Rennes: Pierre Tattevin, Hervé Lena, Pierre-Axel Lentz, Christian Michelet, Cédric Arvieux, Mathieu Revest, Faouzi Soula, Jean-Marc Chapplain, Hélène Leroy, Catherine Meunier. Hôpital Ste Marguerite de Marseille: Isabelle Poizot-Martin, Olivia Faucher, Amélie Menard, Sylvie Bregigeon, Perrine Geneau de Lamarliere, Pierre Champsaur, Olivier durieux, Nicolas Cloarec. Hôpital Hotel Dieu de Nantes: François Raffi, Clotilde allavena, Nicolas Feuillebois, Olivier Mounoury, Sabelline Bouchez, Eric Billaud, Véronique Reliquet, Bénédicte bonnet, Cécile Brunet, Patrick Point, David Boutoille, Pascale Morineau Le Houssine, Anne Sophie Delemazure. Hôpital Necker de Paris: Claudine Duvivier, Emilie Catherinot, Michka Shoai Tehrani, Sylvain Poiree. Hôpital Foch de Suresnes: David Zucman, Catherine Majerholc, Louis-Jean Couderc, François Mellot, Antoine Sherrer. Hôpital La Croix Rousse de Lyon: Tristan Ferry, Joseph Koffi, André Boibieux, Patrick Miaillhes, Laurent cotte, Thomas Perpoint, Joanna Lippman, Claude Augustin Norman, Francois biron, Agathe Senechar, Florence Ader. Hôpital Tenon de Paris: Gilles Pialoux, Thomas L'Yavanc, Laurence Slama, Julie chas, Sophie Le Nagat, Antoine Khalil, Marie France Carette. Hôpital St André de Bordeaux: Fabrice Bonnet, Philippe Morlat, Denis Lacoste, Marie Vandenhende, Marie Catherine Receveur, Francois Paccalin, Sabrina Caldato, Noëlle Bernard, Mojgan Hessemfar, Thierry Pistone, Denis Malvy, Pierre thibaut, Marie Carmen Pertusa, Olivier cornelou, Francois Laurent, Patrick Mercie, Isabelle Faure, Denis dondia, Cedric Martell, Pierre Duffau. Hôpital Carémeau de Nîmes: Jean Marc Mauboussin, Claudine Barbuat, Isabelle Rouanet, Liliane Metge. Hôpital Gui de Chauliac de Montpellier: Jacques Reynes, Vincent Le Moing, Jean-Marc Jacquet, Nadine Atoui, Mickael Lorette, David Morquin, Vincent Fauchere, Carine Favier, Corinne Merle, Vincent Baillat, Antoine Da Silva, Rachid Mansouri, Christina Psomas, Sébastien Bommart, Hélène Kovacsik-Vernhet, Jean-Louis Pujol, Xavier quantin, Maurice Hayot.

**Contributors:** AM was the lead investigator, designed the trial, developed the protocol, interpreted the statistical analysis and wrote the manuscript. SED did the statistical analysis. VLM was the scientific lead and methodologist of the study. SB, MB, PL helped to plan radiological standardized interpretation. LM was the project manager. AM, VLM, JR, SA, XQ, SB, and PT were members of the scientific committee. All authors reviewed, revised, and approved the final manuscript.

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8.
2. Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, et al. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012;26(3):315-23.
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(8):1181-91.
4. 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.
5. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*. 2014;28(6):881-90.
6. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):467-75.
7. 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;103(9):753-62.
8. Hleyhel M, Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 2014;28(14):2109-18.
9. Gotti D, Raffetti E, Albini L, Sighinolfi L, Maggiolo F, Di Filippo E, et al. Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART Era: results of an Italian multicenter study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94768.
10. Shiels MS, Cole SR, Mehta SH, Kirk GD. Lung cancer incidence and mortality among HIV-infected and HIV-uninfected injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(4):510-5.
11. 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):207-13.
12. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *Aids*. 2006;20(12):1645-54.
13. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
14. 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):1017-25.
15. Agudo A, Bonet C, Travier N, Gonzalez CA, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4550-7.
16. Lavole A, Chouaid C, Baudrin L, Wislez M, Raguin G, Pialoux G, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009.
17. Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S, Pujol JL, Allavena C, Cuzin L, et al. Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer: survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(6):1022-9.

18. 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.
19. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
20. Samperiz G, Guerrero D, Lopez M, Valera J, Iglesias A, Rios A, et al. Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2014;15(6):321-9.
21. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;183(3):388-95.
22. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326-33.
23. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Quesnoy M, Raffi F, Thirard L, et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur Respir J*. 2014.
24. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology*. 2008;248(3):995-1003.
25. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71.
26. Lababede O, Meziane M, Rice T. Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. *Chest*. 2011;139(1):183-9.
27. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer*. 2009;100(5):840-7.
28. Hessol NA, Martinez-Maza O, Levine AM, Morris A, Margolick JB, Cohen MH, et al. Lung cancer incidence and survival among HIV-infected and uninfected women and men. *AIDS*. 2015.
29. 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):375-9.
30. 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(12):1152-9.
31. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1332-41.
32. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess Cancers Among HIV-Infected People in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4).
33. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC, Brown T, Horton K, Fishman E, et al. Prospective CT screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):752-9.
34. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):833-42.
35. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010;153(7):452-60.
36. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al. Comparison of Risk and Age at Diagnosis of Myocardial Infarction, End-Stage Renal Disease, and Non-AIDS-Defining Cancer in HIV-Infected Versus Uninfected Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):627-38.

37. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2221-9.
38. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):608-14.
39. Styn MA, Land SR, Perkins KA, Wilson DO, Romkes M, Weissfeld JL. Smoking behavior 1 year after computed tomography screening for lung cancer: Effect of physician referral for abnormal CT findings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3484-9.
40. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer*. 2005;103(10):2154-62.
41. Tammemagi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju084.
42. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53.
43. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120(4):868-74.

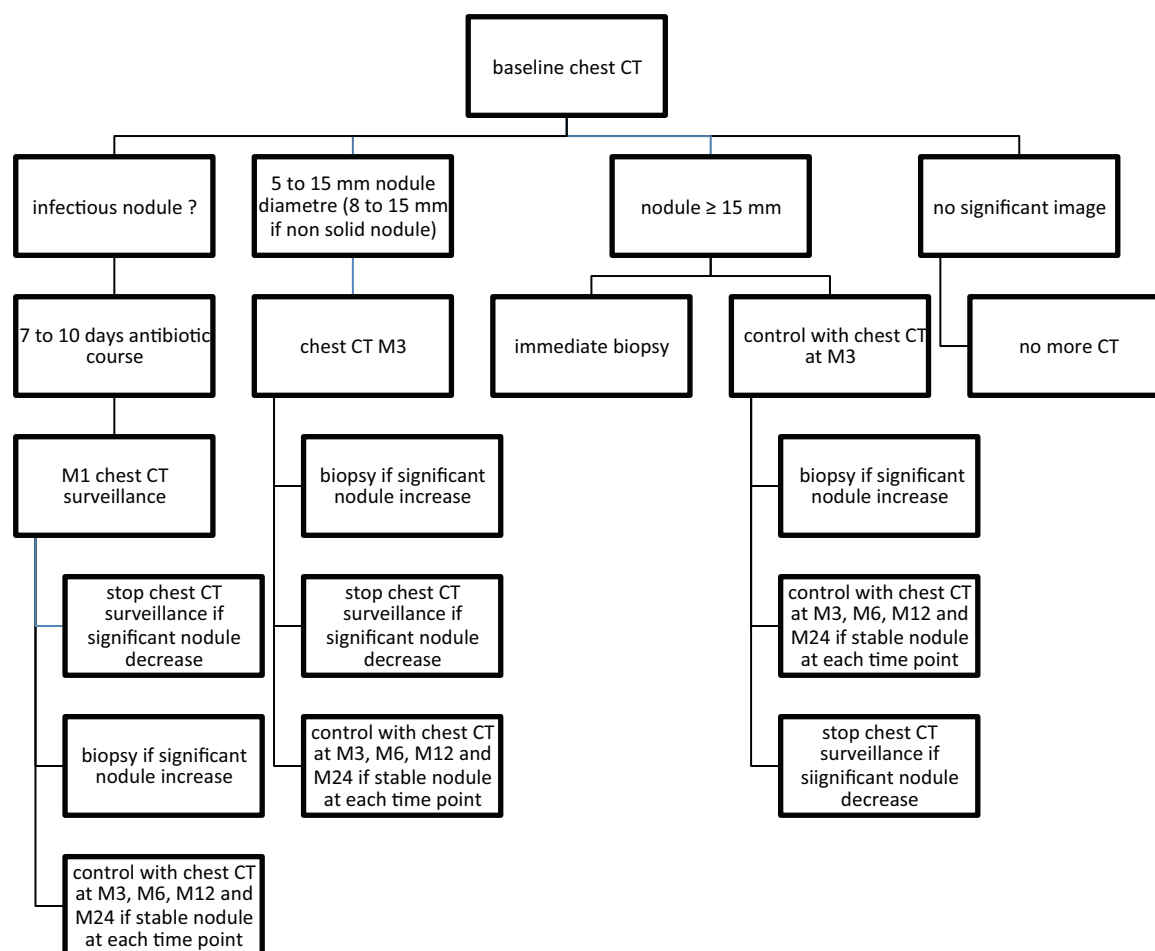


## Online-Only Supplements

### Computed Tomography (CT) algorithm follow-up and nodule management

The suggested algorithm for nodule follow-up and diagnostic procedures are shown in figure S1. The consistency of the nodule was defined as solid if the nodule obscured the entire lung parenchyma, partly solid if it obscured part of the lung parenchyma, and nonsolid if it obscured none of the parenchyma. If the result on CT was positive, the type of workup depended on the diameter of the largest nodule. For nodules 5 to 14 mm in diameter, the suggested option was to perform another chest CT at 3 months; if the images showed growth of the nodule, defined as at least a 10% increase, then biopsy, ideally by fine-needle aspiration, was to be performed. If there was no growth, we suggested a follow up chest CT at 6, 12 and 24 months. Significant nodule decrease was defined as a reduction in diameter of at least 10%. Subjects underwent diagnostic measures if nodules significantly increased on any follow-up CT. For nodules 15 mm in diameter or larger (whether solid, partly solid, or nonsolid), two options were offered, immediate biopsy or a control chest CT 3 months later with a biopsy in case of significant increase in the diameter in the latter CT.

In case of a nodule compatible with lung infection, we suggested a new CT at least 4 weeks after a 7 to 10 days antibiotic course, and if no resolution or growth of nodule was observed, biopsy or CT follow up was to be performed. Other exams, such as positron-emission tomography (PET), were left to the decision of each clinical center. If no significant nodule was visualized on baseline chest CT, no ulterior CT was programmed. Each radiologist collected on a standardized chest CT report the sizes and localization of significant images visualized on the baseline and follow up chest CT. Lung cancer biopsies were done by bronchoscopy if the nodule was in the bronchus or near the bronchus or by chest CT guided fine-needle biopsy. If necessary, surgical biopsy could be proposed. All subjects were followed up until their final visit planned two years after study inclusion.



**eFigure 1 lung nodule detection and diagnostic work up algorithm. CT: Computed Tomography. M: month.**

#### **Additional description of nodules and evolution**

A total of 133 positive images were described in 88 subjects: 118 were solid nodules, 8 non-solid nodules, 3 positive adenopathies and 4 endobronchial images. Description of the 118 solid nodules showed that 78 (69%) had a diameter between 5 and less than 8 mm, 31 (26%) between 8 and less than 15 mm and 9 (8%) of 15 mm or more. Ten (8%) of the 126 solid or non solid nodules increased in size between baseline and the last realized chest CT, of which 3 were lung cancers and one a *Mycobacterium Xenopi* granulomatous infection. Sixty-nine (55%) nodules remained stable after a time lapse of more than 3 months, of which one was a lung cancer and one a mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Thirty-one (25%) nodules had significantly diminished. Eleven (9%) significant nodules (in 8 subjects) were not furthermore evaluated, one of which was a lung cancer, as described in the following paragraph (case 49013). Five nodules had been previously visualized on diagnostic CT archives in clinical centres, were considered stable with thus no indication of a biopsy. Two nodules were immediately biopsied in two subjects after first CT, and 3 nodules had not been followed in 2 deceased subjects and one lost to follow up.

Of the 94 subjects with significant images, 67 subjects (71%) had one, 18 subjects (19%) had 2 and 9 subjects (10%) had 3 or more significant images.

**Number of additional radiological procedures, other than planned protocol CT**

Sixty-one complementary radiological procedures were engendered by the discovery of abnormalities on study chest CT. Amongst these, 12 were positron emission tomography scans, 10 were additional diagnostic chest CT, 5 were abdominal scans and 6 were cerebral scans.

**Detailed report of two subjects with delayed procedures:**

Subject 67003 had a baseline chest CT showing a solid nodule of 13 mm located next to a cavitory cyst in the superior right pulmonary lobe. She underwent fine needle chest CT biopsy as the nodule had significantly increased in diameter on CT follow up, but histological analysis only revealed inflammatory cells. Four months after the biopsy, a symptomatic stage IV lung adenocarcinoma was diagnosed, with cerebral and right adrenal gland localizations.

Subject 49013 had a speculated 10 mm solid nodule visualized in the left superior lobe on baseline chest LDCT, and the subject was referred to a pneumologist. Unfortunately, the medical appointment was missed and he was seen one year later with a left parietal thoracic pain symptomatic of an apical pulmonary mass with D1-D2 and D2-D3 intervertebral foramina invasion.

## **4.12 Dépistage du CBP: une opportunité pour évaluer d'autres pathologies thoraciques**

Dans une lettre d'opinion adressée au JAMA, Mets et ses collègues (Mets, de Jong, and Prokop 2012) soulignaient l'intérêt potentiel pour le sujet dépisté d'évaluer d'autres morbidités thoraciques sans acquisition radiologique supplémentaire sur les TDM faible dose. Le diagnostic de ces pathologies pourrait avoir un impact sur la mortalité et la qualité de vie du sujet, et permettre des modifications thérapeutiques et une prise en charge spécifique. Depuis, plusieurs études ancillaires, réalisées au sein des études de dépistage en population générale, ont été publiées, et nous avons recherché la prévalence de ces mêmes morbidités chez les sujets inclus dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST.

### **4.12.1 Evaluation de la calcification coronaire et du risque cardiovasculaire sur les TDM thoraciques faible dose**

#### **4.12.1.1 Score calcique dans les études de dépistage publiées**

Les calcifications coronaires mesurées sur un coroscanner sont classiquement quantifiées par le score d'Agatson. Ce score attribue une valeur en fonction de la plus forte densité calcique visualisée dans une artère coronaire (1 pour 130–199 HU, 2 pour 200–299 HU, 3 pour 300–399 HU, et 4 pour  $\geq 400$  HU), multipliée par la surface (en  $\text{mm}^2$ ). Le score calcique dans chaque coronaire est ensuite additionné pour donner le score coronaire calcique total. Ce score est corrélé au risque d'événements cardiovasculaires, indépendamment des facteurs de risques « classiques » (LaMonte et al. 2005). Dans une cohorte nord-américaine suivie pour une médiane de 3,8 ans, le risque relatif ajusté d'événement cardiovasculaire était de 7,73 lorsque le score était entre 101 et 300, et de 9,67 pour les scores  $>300$  par rapport aux sujets sans calcifications retrouvées (Detrano et al. 2008).

Cependant, le coroscanner nécessite d'être synchronisé avec les battements cardiaques (« gated » en anglais), pour éviter les artéfacts secondaires aux mouvements cardiaques. De plus, ces scanners nécessitent une dose d'irradiation relativement forte (10 à 15 mSv). Les TDM thoraciques faible dose ne sont pas synchronisées sur la contraction cardiaque, ce qui induit une lecture suboptimale des calcifications coronaires, mais elles permettent une estimation « grossière » de la calcification coronaire, sans acquisition et irradiation supplémentaires. Dans une étude ancillaire du groupe « NELSON », le score d'Agatson sur les TDM faible dose était associé à la mortalité par événements cardiovasculaires (Jacobs et al. 2010). Dans cette étude, après un suivi médian de 21,5 mois, 56 sujets sont décédés et il y eut 127 événements cardio-vasculaires. Par rapport au groupe référence « score CAC à 0 », le risque ajusté de décès était de 3,00, 6,13, et 10, 93, et d'événements

coronaires de 1,38, 3,04 et 7,77 pour des scores entre 1-100, 101-1000, et >1000 respectivement. Une autre étude du groupe « NELSON » a validé dans une deuxième cohorte un dérivé du score d'Agatson calculé sur des TDM faible dose (Mets et al. 2013). Cette étude a montré que l'étude du volume calcique coronaire associée à l'analyse de quelques variables démographiques (âge, antécédent d'événement cardio-vasculaire) et du tabagisme permettait d'estimer à 3 ans le risque d'événements cardiovasculaires. D'autres études ont montré des résultats similaires (Sverzellati et al. 2012; Jacobs et al. 2012; Takx et al. 2015).

Enfin, dans une étude ancillaire d'I-ELCAP, coordonnée par Shemesh (Shemesh et al. 2006), transversale, deux radiologues indépendants ont gradué de façon visuelle la présence de calcifications de 0 à 3. Un score de 0 correspondait à l'absence de calcification visible, un score de 1 à une légère calcification (<1/3 de la longueur de l'artère coronaire), un score de 2 à une calcification modérée ( $\geq 1/3$  et  $\leq 2/3$  de la longueur), et un score de 3 à une calcification sévère ( $> 2/3$  de la longueur) sur chacun des segments coronaires (tronc, coronaire droite, gauche antérieure descendante et circonflexe). Le score de calcification était déterminé par la somme des 4 points par artère coronaire. Le score était corrélé à l'âge, au sexe et facteurs de risques cardiovasculaires. Le score ordinal d'I-ELCAP, dans une autre étude récente, a montré une bonne corrélation avec le score d'Agatson (Htwe et al. 2015).

#### **4.12.1.2 Score calcique et PVVIH dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST**

Nous proposons une évaluation des scores calciques des sujets inclus dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST selon la même méthode que Shemesh et ses collègues dans l'étude du groupe « I-ELCAP » (Shemesh et al. 2006). Le critère de jugement principal était la présence de calcification coronaire, définie par un score calcique  $\geq 1$ . L'âge médian des 396 sujets inclus dans cette étude ancillaire était de 50 ans, 83% des sujets étaient des hommes, la médiane de consommation tabagique était de 30 paquets-années, la médiane du taux de CD4 de 574 cellules/ $\mu\text{L}$ , et 90% des sujets avaient une charge virale < 50 copies/mL. Au total, il y eut 12 événements cardio-vasculaires, dont 7 infarctus du myocarde, 2 accidents vasculaires cérébraux (AVC), 2 artériopathies des membres inférieurs symptomatiques, et une mort subite. Dans cette étude, nous avons mis en évidence une prévalence élevée de calcification coronaire de 67% (266 des 396 sujets analysés), dont 14% (57 sujets) avec un score calcique  $\geq 4$ . Les facteurs indépendamment associés à la présence de calcification coronaire étaient l'âge, le sexe masculin, et une durée plus longue de traitement antirétroviral. L'inhalation de cannabis, le tabagisme, le nadir de CD4, la co-infection par le VHC et une dernière charge virale < 50 copies/mL n'étaient pas associés à la présence de calcification. Enfin, la présence de calcification coronaire n'était pas associée aux événements cardiovasculaires.

Ainsi, la prévalence de calcification coronaire au sein de notre population d'étude semblait élevée, et justifierait une évaluation systématique de cette calcification par les radiologues réalisant les dépistages du cancer broncho-pulmonaire chez les PVVIH à risque. L'utilisation du score semi-quantitatif que nous avons utilisé est possible, car ce score a été corrélé au score d'Agatson (Htwe et al. 2015) et a été associé à la survenue d'un événement cardio-vasculaire (ajusté sur l'âge, le genre, et le tabagisme) dans une étude du groupe I-ELCAP (Shemesh et al. 2010). La stratégie ultérieure d'exploration cardiaque diagnostique d'une coronaropathie en cas de présence de CAC reste encore à définir. L'absence d'association entre le tabagisme et la calcification coronaire est probablement due au fait que l'ensemble de notre population était fumeur. L'association entre l'âge, le genre, et la durée des traitements antirétroviraux sont des résultats déjà constatés dans les études sur le risque cardiovasculaire chez les PVVIH, et est discutée dans notre article. Enfin, l'absence d'association entre les événements cardio-vasculaires et la présence de CAC pourrait être secondaire à un manque de puissance et une durée de suivi insuffisante. Le manuscrit de l'étude soumis à la revue « HIV-Medicine » figure ci-dessous (short communication).

**Abstract:**

**Objectives:** Coronary artery calcification (CAC) is an independent predictor of coronary heart disease and events. We retrospectively evaluated CAC on chest Computed Tomography (CT) in the ANRS EP48 HIV-CHEST study, an early lung cancer diagnosis study with chest CT of HIV-infected smokers.

**Methods:** Subjects were  $\geq 40$  years, had smoked  $\geq 20$  pack-years, and had a CD4 T-lymphocyte nadir cell count  $< 350/\mu\text{l}$  and a current CD4-T cell count  $> 100$  cells/ $\mu\text{l}$ . Two radiologists evaluated CAC using a modified semi-quantitative score, with discordant scores discussed until consensus. Logistic regression models analysed the association between factors and CAC.

**Results:** Median age of the 396 subjects was 50 years, 83% were men, median pack-years of smoking was 30, median last CD4 count was 574 cells/ $\mu\text{L}$ , and 90% had a HIV viral load  $< 50$  copies/mL. CAC was observed in 266 (67%) subjects, and was associated with older age, male sex, and longer duration of antiretroviral treatment.

**Conclusions:** In a population of HIV-infected smokers, CAC prevalence was high on chest CT, and was associated with age, sex and antiretroviral treatment duration. CAC presence should be assessed when screening for lung cancer in HIV-infected smokers.

**Keywords:** screening; computed tomography; coronary artery calcification; cardiovascular risk

Since the advent of combination antiretroviral therapy (CART), a shift in mortality and morbidity has been observed in people living with HIV (PLWHIV) from AIDS to non-AIDS defining diseases, amongst which an increasing proportion of malignancies and cardiovascular diseases<sup>1-3</sup>. In this population, lung cancer is the first incidental<sup>4-8</sup> and fatal<sup>2,9</sup> non-AIDS defining malignancy. Smoking hazard prevalence is high in PLWHIV, commonly higher than in the general population<sup>10</sup>. In resource-rich settings, PLWHIV now lose more years due to smoking than due to their HIV-infection<sup>11</sup>.

The National Lung Screening Trial (NLST) showed a significant reduction in lung cancer mortality of 20% and in overall mortality of 6.7% with low dose chest computed tomography (LDCT) versus single view radiography in smokers from the general population aged 55 to 74 years<sup>12</sup>. Several expert groups have recommended routine lung cancer screening in populations and settings very similar to the NLST<sup>13</sup>. Lung cancer screening with chest CT is also an opportunity to diagnose other asymptomatic smoking-related complications, such as emphysema, bronchiolitis, or coronary artery calcification (CAC)<sup>14</sup>. Care of these comorbidities may further enhance survival in subjects undergoing lung cancer screening, as they are important causes of mortality in smoking populations. In the NLST study, for instance, cardiovascular and respiratory illnesses were the first and fourth cause of death respectively in all subjects<sup>12</sup>.

Intensity of CAC as measured by different scores is independently associated with occurrence of cardiovascular events<sup>15,16</sup>. The objective of our study was to evaluate the prevalence of CAC in a lung cancer high-risk population of HIV-infected smokers over 40 years of age.

## **Methods**

This cross sectional study was a post-hoc substudy of the ANRS EP48 HIV-CHEST cohort, a multicentre prospective pilot study evaluating the feasibility of early lung cancer diagnosis with a single chest CT for HIV-infected subjects in France (clinical trials number: NCT01207986). Subjects were included in the study by their HIV-caring clinicians if they were aged  $\geq 40$  years, had a history of smoking of at least 20 pack-years, possibly stopped within the past 3 years, a CD4 T-lymphocyte nadir cell count  $< 350/\mu\text{l}$ , and a current CD4-T cell count  $> 100$  cells/ $\mu\text{l}$ . Subjects were excluded in case of active cancer or current AIDS-classifying disease, lung infection within the previous two months, pregnancy, or evident contraindication to thoracic surgery as appreciated by the investigators.

All subjects provided written informed consent. The study was conducted with the approval of the Research Ethics Committee, "Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée IV" (N° ID-RCB: 2010-A00781-38), and procedures were in accordance with the standards of the Helsinki Declaration.



Chest CTs were realized in 13 different radiological centres using multi-detector row scanners without contrast material enhancement. The entire chest from apex to posterior recesses was included at end of an inspiration in one breath hold, according to the protocol of the study (100 kV, automated tube current *modulation*) with section thickness not greater than 1 mm. The mean ( $\pm$  SD) effective dose derived from the product of Dose length Product (DLP) and a conversion coefficient ( $k=0.018$  mSv $\cdot$ mGy $^{-1}\cdot$ cm $^{-1}$ )<sup>17</sup> was 2.97 mSv, IQR (1.99-4.40). All subjects had a clinical evaluation two years after study entry, and high-grade adverse events, including cardiovascular illness, were reported.

We used the CAC score published by the I-ELCAP group<sup>18</sup>. Each coronary artery was identified (main, left anterior descending, circumflex, and right). Evidence of calcification in each of these arteries was documented as 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate), or 3 (severe). Mild calcification was defined if less than one third of the length of the entire artery showed calcification; moderate, if one third to two thirds did; and severe, if more than two thirds did. With four arteries scored, each subject received a CAC score in the range of 0–12. Two radiologists (SB, IB) from the radiology Department of the Montpellier University Hospital reviewed the images for the CAC score calculation. Discordant scores were discussed and a consensus score was defined.

We used logistic regression models to identify factors associated with the presence of CAC, defined by a CAC score  $\geq 1$ . Factors assessed were non-specific cardiovascular risk factors (age, gender, smoking in pack-years, cannabis inhalation), and immunological or virological factors specific to PLWHIV (last T lymphocyte CD4 value, viral load, CD4 nadir count, presence of a positive HCV serology and antiretroviral treatment cumulative duration). Factors associated with the outcome in univariate analysis were included in the multivariable model if their p value was less than 0.20. We also analysed the association between the presence of CAC and a cardiovascular event within the two-year follow up with the Pearson Chi<sup>2</sup> test.

## Results

Of the 443 participants with baseline chest CT included in the ANRS EP48 HIV CHEST study between February 2011 and June 2012, 396 subjects had their initial CT centralised in the radiology Department of the Montpellier University Hospital with completed CAC scores. Subjects' characteristics are shown in table 1. Briefly, subjects had a median age of 50 years, 83% of subjects were men, median pack-years of smoking was 30, median last CD4 measure was 574 cells/ $\mu$ L, and 90% of subjects had a HIV viral load  $< 50$  copies/mL. During their follow-up, twelve subjects had a cardiovascular event: one unexplained sudden death, two symptomatic lower limb arteriopathy, 7 myocardial infarctions, and 2 strokes.

Of the 396 subjects included in the substudy, 130 (33%) had no evidence of CAC and 266 (67%) had some CAC reported (95% CI [63; 72]): 209 subjects (53%) had a CAC score between 1 and 3, 51

subjects (13%) a CAC score between 4 and 6, and 6 subjects (1.5%) a score of 7 or 8. Of the 12 subjects with cardiovascular events during the follow up, 11 were male, 2 had a CAC score of 0, 8 a score between 1 and 3, and 2 a score of 4 or more (Pearson  $\chi^2=1.34$ ,  $p=0.25$ ).

Results of univariate and multivariate analysis of factors associated with CAC are shown in table 2. Factors independently associated with presence of CAC were older age, being a man, and longer duration of antiretroviral treatment. Cannabis inhalation, smoking in pack-years, nadir CD4 levels, last CD4 count, hepatitis C co-infection and a last HIV viral load < 50 copies/ml were not associated with CAC.

## Discussion

We found, in 396 PLWHIV at risk for lung cancer included in a chest CT early lung cancer diagnosis study, that 266 (67%) subjects had evidence of CAC. CAC was associated with older age, male gender, and longer duration of antiretroviral therapy exposure.

Whether the prevalence of CAC is higher in PLWHIV versus non-HIV infected subjects is not addressed in our study, due to the lack of an age and gender matched control population. Prevalence of CAC in the I-ELCAP, which included subjects from the general population at risk of lung cancer, was in similar proportions (64%), but subjects were older (median age, 66 years), and smoking intensity was more important (median, 38 pack-years)<sup>19</sup>. Moreover, prevalence of CAC in male smoking subjects aged between 50 and 59 or less than 50 years was less frequent (54% and 22% respectively)<sup>19</sup> than in our study (67%).

CAC identified on gated CT scans has been shown to be an independent predictor of coronary heart disease and coronary events beyond the traditional cardiac risk factors provided by the Framingham Score<sup>15,20-22</sup>. Early identification and assessment of CAC are important as appropriate preventive strategies could reduce coronary events and increase subjects' survival and quality of life. A randomised trial assessing the evolution of the Framingham risk score before and after a gated CT CAC measurement with the Agatson score showed improvement in cardiovascular modifiable risks in subjects in the CT arm<sup>23</sup>. However, when screening for lung cancer with chest CT, surrogate semi-quantitative scores are needed. The CAC score used on non-gated chest CT in the I-ELCAP lung cancer screening study, identical to our score, has recently shown good correlation (weighed kappa score=0.83) with the Agatson score<sup>24</sup>, and there was a significant association with an increasing score in the I-ELCAP study and the rate of cardiovascular deaths: 1.2% for a score of 0, 1.8% for a score of 1-3, 5.0% for a score of 4-6, and 5.3% for a score of 7-12, with a median follow-up of 72.3 months of 8782 smokers aged 40-85 years<sup>19</sup>. In our study, not only was the prevalence of CAC important (67%), but as much as 14.5% of subjects had a CAC score of 4 or more. Studies evaluating the optimal

management of subjects with CAC on lung cancer screening chest CT are needed, including an evaluation of further diagnosis procedures of silent myocardial ischemia or coronary heart disease.

Most factors associated with the presence of CAC in our study were expected. Age and male gender are important non-modifiable cardiovascular risk factors, and have also been associated with cardiovascular events or myocardial infarctions in studies evaluating CAC scores<sup>15,22</sup>, including the I-ELCAP study<sup>19</sup>. In our study, intensity of smoking was not associated with the presence of CAC, despite the fact that smoking is a well-known factor of cardiovascular disease in the general<sup>25 26</sup> and HIV-infected populations<sup>11,27</sup>. Our results could be explained by the fact that all subjects were active or very recent smokers and had very similar intensities of exposition to this risk factor. Duration of exposure to some nucleoside analogues or protease inhibitors has been associated with myocardial infarction in the French Hospital Database on HIV ANRS CO4 cohort and in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs<sup>28,29</sup>. We found in our study an association between the presence of CAC and duration of antiretroviral treatment, probably in part explained by a long exposure to protease inhibitors and/or use of some nucleoside analogues, such as abacavir, which has been found to be associated with coronary events in some studies,<sup>30</sup> though not in all.<sup>31 29</sup> The lack of association between virological and immunological factors with CAC underscores the importance of traditional risk factors in the pathogenesis of this condition, though lack of association with HIV-virological replication could be due to lack of power and a good virological response in the majority of subjects.

Our study has other limitations. As a post-hoc analysis of data obtained for an early lung cancer diagnosis program with chest CT in PLWHIV, we could not assess all cardiovascular risk factors in our population (i.e. dyslipidaemia). The absence of association between CAC and cardiovascular events at two years is also inherent to low number of events.

Despite these caveats, our study has important implications when screening for lung cancer in PLWHIV: CT assessment should also include CAC scoring, as prevalence of this condition is high even in young PLWHIV, and presence of CAC could enhance or trigger smoking cessation motivation and implementation of other preventive measures. Whether a high CAC score on lung cancer screening CT implies silent myocardial ischemia and requires additional coronary heart disease explorations needs to be further evaluated.

|  | Total n=396<br>(N or median) |
|--|------------------------------|
| Age (years): median (IQR)                            | 50 (46-54)                   |
| Male gender: n (%)                                   | 329(83%)                     |
| Number of cigarettes per day: median (IQR)           | 20 (10-20)                   |
| Smoking duration (years): median (IQR)               | 30 (28-36)                   |
| Pack-years smoking, median (IQR)                     | 30 (25-40)                   |
| Cannabis inhalation*, n (%)                          | 141 (36%)                    |
| History of IVDU, n (%)                               | 114 (29%)                    |
| History of alcohol chronic intoxication*, n (%)      | 78 (20%)                     |
| CD4 count (cells/ $\mu$ L), median, (IQR)            | 574 (415-764)                |
| Nadir CD4 count (cells/ $\mu$ L), median, (IQR)      | 168 (76-259)                 |
| ARV treatment duration (years), median (IQR) (n=393) | 14 (7-16)                    |
| HIV viral load < 50 copies/ml (n), (90%)             | 355 (90%)                    |
| History of HCV infection (n), (%)                    | 133 (34%)                    |
| History of AIDS (n), (%)                             | 109 (28%)                    |

Table 1: subjects' baseline characteristics. Spirometric measures were realized in a subgroup of subjects.\*as assessed by the investigator. IVDU: Intravenous Drug Use; PI: Protease Inhibitor; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity.

|  | Univariate analysis |              |       | Multivariate analysis |              |        |
|--|---------------------|--------------|-------|-----------------------|--------------|--------|
|  | OR                  | CI 95%       | p     | OR                    | CI 95%       | p      |
| Age (per 10 years increase)                    | 2.64                | [1.72; 4.04] | 0.011 | 2.29                  | [1.44; 3.62] | <0.001 |
| Male gender                                    | 2.00                | [1.17; 3.42] | <0.01 | 2.03                  | [1.15; 3.58] | 0.015  |
| Cannabis inhalation                            | 0.65                | [0.42; 1.00] | 0.052 | 0.67                  | [0.42; 1.06] | 0.086  |
| Pack-years smoking (per 5 pack-years increase) | 1.10                | [1.00; 1.21] | 0.058 | 1.02                  | [0.92; 1.13] | 0.68   |
| ARV treatment duration (per 5 years increase)  | 1.27                | [1.05; 1.54] | 0.012 | 1.3                   | [1.06; 1.60] | 0.01   |
| History of HCV infection                       | 0.89                | [0.57; 1.38] | 0.596 |                       |              |        |
| Nadir CD4 (per 100 cells/ $\mu$ L increase)    | 0.79                | [0.64; 0.97] | 0.022 | 0.86                  | [0.69; 1.07] | 0.18   |
| CD4 count (per 100 cells/ $\mu$ L increase)    | 0.97                | [0.90; 1.05] | 0.501 |                       |              |        |
| HIV viral load <50 copies/mL                   | 0.54                | [0.25; 1.18] | 0.122 | 0.49                  | [0.21; 1.13] | 0.09   |

Table 2: Factors associated with presence of calcifications (CAC score >0). ARV: Antiretroviral treatment, PI: protease inhibitor.

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-248.
2. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181-1191.
3. Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, et al. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012;26(3):315-323.
4. 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.
5. 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.
6. 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(2):467-475.
7. 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(9):753-762.
8. Hleyhel M, Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 2014;28(14):2109-2118.
9. Gotti D, Raffetti E, Albini L, et al. Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART Era: results of an Italian multicenter study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94768.
10. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, group AN-Vs. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One*. 2014;9(9):e107451.
11. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):727-734.
12. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
13. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1813-1820.
14. Mets OM, de Jong PA, Prokop M. Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases. *JAMA*. 2012;308(14):1433-1434.
15. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol*. 2005;162(5):421-429.
16. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-1345.
17. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology*. 2008;248(3):995-1003.
18. Shemesh J, Henschke CI, Farooqi A, et al. Frequency of coronary artery calcification on low-dose computed tomography screening for lung cancer. *Clin Imaging*. 2006;30(3):181-185.
19. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease. *Radiology*. 2010;257(2):541-548.
20. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA

- Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):378-402.
21. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):158-165.
  22. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003;107(20):2571-2576.
  23. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(15):1622-1632.
  24. Htwe Y, Cham MD, Henschke CI, et al. Coronary artery calcification on low-dose computed tomography: comparison of Agatston and Ordinal Scores. *Clin Imaging*. 2015.
  25. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):351-364.
  26. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-658.
  27. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1415-1423.
  28. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201(3):318-330.
  29. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1228-1238.
  30. Group DADS, Sabin CA, Worm SW, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417-1426.
  31. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):441-447.

## 4.12.2 Evaluation sur les TDM faible dose de l'emphysème et de la bronchiolite

### 4.12.2.1 Données des études publiées

L'emphysème est une destruction du parenchyme pulmonaire. Dans les pays à fortes ressources économiques, le facteur de risque principal de l'emphysème est le tabagisme. La présence d'un emphysème au TDM thoracique « classique » est un facteur de risque indépendant de CBP et de mortalité par CBP ou de BPCO (Henschke et al. 2015; Sanchez-Salcedo et al. 2015). Il existe différentes façons de mesurer l'emphysème sur les TDM. Les scores visuels ont l'avantage d'être applicables sur différents TDM avec des paramètres d'acquisition variables, mais d'être opératoires dépendants et peu reproductibles. Une autre méthode est la mesure, grâce à un logiciel, du pourcentage de parenchyme présentant une densité faible (généralement  $< -950$ UH, mais la définition n'est pas consensuelle). Ce logiciel ne tient compte que de la surface parenchymateuse en faisant abstraction des voies aériennes, des os et du médiastin, et nécessite des méthodes d'acquisition calibrées.

Ainsi, dans une sous-étude « d'ITALUNG » de 266 participants, 26,6% des participants avaient de l'emphysème jugé comme significatif, défini par une surface  $>6,8\%$  de la surface totale de densité  $<-950$  UH (Camiciottoli et al. 2009). Une étude ancillaire du groupe « NELSON » a mis en évidence une corrélation entre l'emphysème diagnostiqué sur la première TDM faible dose, le VEMS à l'inclusion, et une évolution vers un syndrome obstructif à la 3<sup>ème</sup> année (Mohamed Hoesein et al. 2011). Le groupe « PLuSS » a dépisté 3 189 sujets, âgés de 50 à 79 ans, fumeurs ou anciens fumeurs, par TDM faible dose et par spirométrie. Un syndrome obstructif était défini par les critères GOLD (spirométrie), et l'emphysème par un score semi-visuel. La combinaison des deux approches permettait de mieux appréhender les variations phénotypiques, avec un nombre important de sujets ne présentant pas les critères GOLD mais ayant de l'emphysème sur les poumons (Balkan et al. 2014).

D'autres mesures sur les TDM faible dose sont possibles, reflet d'anomalies des voies respiratoires liées au tabagisme. Il s'agit par exemple de la mesure de l'épaisseur de la paroi bronchique, la mesure de l'hyperinflation (qui nécessite cependant des acquisitions en fin d'expiration), et une estimation de la présence et de l'importance de la bronchiolite associée au tabac. La bronchiolite est une inflammation chronique constituée d'une collection de macrophages pigmentés dans la lumière bronchiolaire et dans l'interstitium peri-bronchiolaire et alvéolaire. La corrélation histologique et radiologique a été validée (Park et al. 2002), et l'aspect sous forme de micronodules centrolobulaires avec ou sans opacité en verre dépoli définie par la Fleischner society (Hansell et al. 2008) (figure 24). Dans une étude italienne de dépistage du CBP par TDM faible dose réalisée chez 692 sujets tous fumeurs âgés de plus de 49 ans, des images compatibles avec la présence d'une bronchiolite respiratoire étaient mises en évidence pour 109 cas (15,7%) (Sverzellati et al. 2012).

Chez les PVVIH, quelques études ont montré la prévalence de la bronchiolite et de l'emphysème. Guaraldi a mis en évidence une prévalence de 50% d'emphysème et/ou de bronchiolite sur 1460 CT, alors que la plupart des reconstructions thoraciques étaient partielles car réalisées à partir de coro-scanners, et n'incluaient pas les apex pulmonaires (Guaraldi et al. 2014). De plus, 32% des sujets n'avaient jamais fumé. Attia et ses collègues ont montré une prévalence d'emphysème de 60% sur 114 TDM thoraciques, chez des sujets avec une médiane de consommation tabagique de 18 paquets-années (16% des sujets n'ayant jamais fumé) (Attia et al. 2014). Clausen, quant à lui, mit en évidence une prévalence d'emphysème de 26%, et de bronchiolite de 8.3% chez 121 PVVIH. Ces prévalences variables s'expliquent ainsi par les différents profils de sujets inclus, en termes de consommation tabagique, d'UDIV, de distribution d'âge et de profil immunologique.

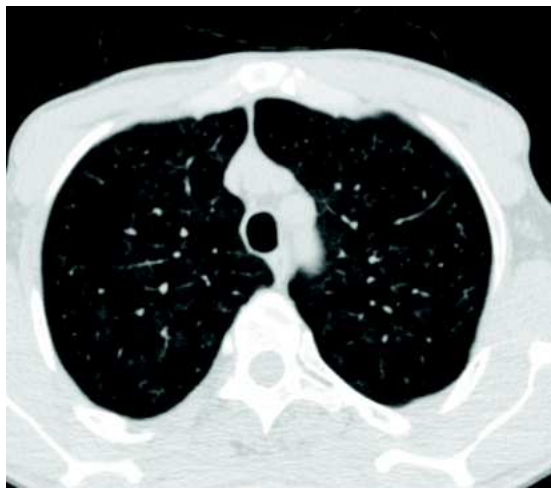


Figure 24 : Image centrolobulaire et peribronchiolaire en verre dépoli de bronchiolite liée au tabac d'un sujet inclus dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST

#### 4.12.2.2 Prévalence de la bronchiolite et de l'emphysème dans l'étude ANRS EP48 HIV-CHEST

Le manuscrit a été soumis au journal JAIDS, sous le titre anglais « Bronchiolitis and emphysema on chest CT in HIV-infected smokers (ANRS EP48 HIV CHEST) ». L'objectif de cette étude était d'évaluer la présence d'emphysème et de bronchiolite du fumeur chez les PVVIH, à partir d'une analyse *post-hoc* des TDM thoraciques des PVVIH incluses dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST, images centralisées dans le département d'imagerie thoracique du CHU de Montpellier. Deux radiologues évaluaient l'importance de la bronchiolite du fumeur et de l'emphysème sur chaque TDM grâce à un score semi-quantitatif, selon leur répartition dans chaque lobe anatomique selon la classification de Boyden. La bronchiolite était définie comme une opacité centrolobulaire et peribronchiolaire en verre dépoli (figure 24) (Hansell et al. 2008) (Park et al. 2002). En raison de la symétrie des lésions de bronchiolite dans notre étude et dans la littérature, le score d'extension de la



bronchiolite n'a été évalué qu'à partir du poumon droit (Heyneman et al. 1999). La bronchiolite était absente (score de 0), présente uniquement au niveau du segment apical (score de 1), atteignait l'ensemble du lobe supérieur (score de 2) ou était diffuse (score de 3). Pour le score semi-quantitatif emphysémateux, nous avons utilisé le score en 5 points développé par Patel et ses collègues (Patel et al. 2008): score de 0 en l'absence d'emphysème visible, et un score de 1, 2, 3, 4 ou 5 en présence d'un emphysème occupant < 5%, 5%–<25%, 25%–<50%, 50%–<75% ou  $\geq 75\%$  de l'extension lobaire. La moyenne des scores a été calculée pour les lobes supérieurs, la lingula et le lobe moyen, les lobes inférieurs, séparément, puis pour l'ensemble des poumons. Les divergences entre lecteurs n'étaient pas corrigées. En effet, l'évaluation de la bronchiolite ou de l'emphysème sont sujets à une grande variabilité en fonction des lecteurs en pratique clinique, et cette divergence d'interprétation nous semblait refléter la pratique clinique (Hersh et al. 2007). D'autre part, notre méthodologie statistique a permis de prendre en compte ces divergences.

Un continuum physiopathologique est aujourd'hui suspecté entre un phénotype pulmonaire normal, la présence de bronchiolite, puis l'apparition d'emphysème (Remy-Jardin et al. 2002) (McDonough et al. 2011). Ainsi, nous avons divisé notre population en 4 groupes distincts :

- le 1<sup>er</sup> groupe était constitué de sujets avec un phénotype pulmonaire normal,
- le 2<sup>e</sup> groupe avec de la bronchiolite uniquement,
- le 3<sup>e</sup> groupe avec de la bronchiolite et de l'emphysème,
- le 4<sup>e</sup> groupe avec de l'emphysème uniquement.

Cette répartition a déjà été utilisée dans une étude récente (Guaraldi et al. 2014). Des modèles mixtes linéaires généralisés ont analysé les facteurs d'intérêt avec la présence d'emphysème (score  $\geq 1$  versus phénotype pulmonaire normal ou bronchiolite seul), ou de bronchiolite (score  $\geq 1$  versus phénotype pulmonaire normal). Les facteurs associés en analyse univariée avec un  $p < 0,20$  étaient testés en multivarié avec une procédure descendante pas à pas à 5%.

Au total, nous avons pu analyser 401 TDM. L'âge médian des sujets était de 49,5 ans, 83% étaient des hommes, et la médiane de consommation tabagique était de 30 paquets-années. La bronchiolite était décrite chez 164 (42%) et 193 sujets (49%), et l'emphysème chez 292 (74%) et 297 (76%) sujets pour les lecteurs 1 et 2 respectivement. Pour le premier lecteur, 41 (10%), 90 (23%) et 33 (8%) sujets avaient une bronchiolite au niveau du segment apical, tout le lobe supérieur et l'ensemble du poumon droit, respectivement. Pour l'emphysème, le score moyen pour les deux poumons était de  $1,13 \pm 1,01$  pour la zone supérieure,  $0,43 \pm 0,67$  pour la zone médiane, et  $0,63 \pm 0,82$  pour la zone inférieure, objectivant la prévalence plutôt apicale de cette complication. La répartition des variables en fonction des phénotypes est décrite dans le tableau de l'article. Moins de 15% des sujets selon les deux lecteurs avaient des phénotypes pulmonaires normaux, sans bronchiolite ou emphysème. En

analyse multivariée, le seul facteur associé à la bronchiolite était la quantité de cigarettes fumées par jour, et, avec l'emphysème, l'âge, le nombre de cigarettes fumés et un antécédent d'UDIV.

Ainsi, nous avons mis en évidence une prévalence de la bronchiolite et de l'emphysème extrêmement élevée (tableau). De plus, moins de 15% des sujets seulement avaient un phénotype normal. Cette prévalence élevée d'emphysème et de bronchiolite pourrait s'expliquer par le nadir bas, associé à l'emphysème (Attia et al. 2014), mais aussi l'antécédent d'UDIV, comme attesté par d'autres études (Guaraldi et al. 2014) et un phénotype d'emphysème particulièrement important chez les UDIV (Goldstein et al. 1986).

Note étude est la première étude concernant la bronchiolite et l'emphysème qui porte sur une analyse complète de TDM, alors que d'autres études chez les PVVIH étaient des reconstructions (partielles) thoraciques de coroscanners (Guaraldi et al. 2014), ou une série de TDM limitées en nombre (Clausen et al. 2014) et de profil hétérogène sur le tabac (20% de non fumeurs). Les autres éléments de la discussion portaient sur :

- la corrélation entre nos phénotypes pulmonaires et l'étude fonctionnelle respiratoire (tableau 20),
- l'absence de facteurs immuno-virologiques corrélés à la bronchiolite ou à l'emphysème, ce qui souligne bien que les facteurs comportementaux sont primordiaux dans les co-morbidités pulmonaires,
- l'importance, au cours d'un dépistage du CBP chez les PVVIH, de l'étude attentive des autres comorbidités pulmonaires.

## Bronchiolitis and emphysema on chest CT in HIV-infected smokers (ANRS EP48 HIV CHEST)

Sébastien Bommart, MD, PhD<sup>1</sup>; Amandine Cournil, PhD<sup>2</sup>, François Raffi, MD, PhD<sup>3</sup> Iskander Bouassida, MD<sup>1</sup>, Florent Valour, MD<sup>4</sup>, Olivia Zaegel, MD<sup>5</sup>, David Zucman, MD<sup>6</sup>, Julie Chas, MD<sup>7</sup>, Liliane Metge, MD<sup>8</sup>, Jean-Marc Mauboussin, MD<sup>9</sup>, Claudine Duvivier, MD<sup>10</sup>, Lucie Marchand, MSc<sup>11</sup>, Vincent Le Moing, MD, PhD<sup>12</sup>, Jacques Reynes, MD, PhD<sup>12</sup>, Alain Makinson<sup>12,13</sup>, for the ANRS HIV CHEST Study Team.

Corresponding author: Alain Makinson, Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Montpellier, UMI233-IRD/U1175-INSERM IRD, France; e-mail: [a-makinson@chu-montpellier.fr](mailto:a-makinson@chu-montpellier.fr). Tel: 0033467337705. Fax number: 0467337709.

<sup>1</sup>Medical Radiology Department, and Phy Med Exp, INSERM U1046, CNRS UMR 9214. 34295 Montpellier cedex 5 University Hospital Montpellier, Montpellier <sup>2</sup>University Montpellier, UMI233-IRD/U1175-INSERM, Montpellier, <sup>3</sup>CMIT, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France, <sup>4</sup>Infectious and Tropical Disease Unit, University Hospital de la Croix Rousse, Lyon, <sup>5</sup>Aix-Marseille Univ, AP-HM Sainte-Marguerite, Immuno-hematology Clinic, Marseille, <sup>6</sup>Foch hospital, Internal Medicine Department, Suresnes <sup>7</sup>AP-HP Groupe Hospitalier Paris Est, Infectious Disease Department, Tenon Hospital, Paris, <sup>8</sup>Medical Imaging Department, Nîmes University Hospital, Nîmes <sup>9</sup>Infectious and Tropical Diseases Unit, Nîmes University Hospital, Nîmes, <sup>10</sup>Infectious Diseases and Tropical Medicine Department, Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades, AP-HP, <sup>11</sup>Paris Inserm-ANRS Service de recherches cliniques et thérapeutiques VIH/sida, Paris, <sup>12</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Montpellier, UMI233-IRD/U1175-INSERM, Montpellier, <sup>13</sup>Department of Internal Medicine, Clinique Beau-Soleil, Montpellier, all in France.

All authors declare no conflicts of interest.

This work was funded by France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites (ANRS).

Keywords: emphysema; bronchiolitis; HIV; smokers; screening

Word count: 2843 words

## **Abstract**

**Introduction:** We assessed emphysema and bronchiolitis burden in HIV-infected smokers from the ANRS EP48 HIV-CHEST study-undergoing chest Computed Tomography (CT) for early lung cancer diagnosis, and their association with common as well as immunological and HIV-related factors.

**Methods:** Post-hoc cross sectional multicentre analysis, including subjects  $\geq 40$  years, smoking  $> 20$  pack-years, with a CD4 T-lymphocyte nadir cell count  $< 350/\mu\text{l}$ , and a current CD4-T cell count  $> 100$  cells/ $\mu\text{l}$ . Bronchiolitis and emphysema were assessed by two radiologists using semi-quantitative scales. Generalized linear mixed models analysed associations with bronchiolitis or emphysema.

**Results:** 393 subjects were included: median age, smoking, and current CD4 count was 49.5 years, 30 pack-years and 574 cells/ $\mu\text{l}$  respectively; 83% of subjects were men, 29% had a history of intravenous drug use (IVDU), 36% of cannabis use, and 90% a HIV-1 viral load  $< 50$  copies/mL. First and second readers reported bronchiolitis in 164 (42%) and 193 (49%), and emphysema in 292 (74%) and 297 (76%) subjects respectively. Less than 15% of subjects did not have bronchiolitis or emphysema. Bronchiolitis was associated with number of cigarettes smoked per day ( $p=0.006$ ), and emphysema with age ( $p=0.002$ ), number of cigarettes smoked per day ( $p=0.044$ ) and history of IVDU ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Prevalence of bronchiolitis and emphysema was high in this population of HIV-infected smokers, and was associated with smoking hazards or age. No immunological or HIV-related factors were associated with these conditions.

## **Introduction**

Emphysema is a destruction of the lung parenchyma through loss of alveolar attachment to the small airways, and bronchiolitis is a collection of pigmented macrophages within the bronchiolar lumens and peribronchiolar alveolar spaces associated with chronic inflammation of the bronchiolar walls and peribronchiolar interstitium. They are smoking-induced conditions, and have either late clinical onset or are underdiagnosed, due to asymptomatic or non-specific initial clinical symptoms ([http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Apr2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf)). Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), of which emphysema is an essential component, is also frequently encountered and commonly underdiagnosed in the HIV-infected population<sup>1,2,3</sup>. Higher prevalence of COPD has been suggested in comparative studies between HIV and HIV-uninfected populations<sup>4,5</sup>.

Bronchiolitis and emphysema have a suspected physiopathological continuum from normal lung, bronchiolitis and emphysema lung-phenotypes in smokers, as suggested by a chest CT longitudinal study<sup>6</sup> and in a study correlating distal bronchiole diameters, numbers and thickness with micro CT on lung resection samples from COPD subjects with different levels of emphysema<sup>7</sup>. Recently, screening chest Computed Tomographies (CT) have shown to be useful in the general population for detecting early stages of COPD, particularly through emphysema assessment, as well as bronchiolitis<sup>8-13</sup>.

Since the National Lung Screening Trial (NLST) showed a significant reduction in lung cancer mortality of 20% and in overall mortality of 6.7% with low dose chest computed tomography (LDCT) versus single view radiography in smokers aged 55 to 74 years<sup>14</sup>, several expert groups have recommended routine lung cancer screening in similar populations and settings<sup>15</sup>. HIV-infected subjects that smoke are at particular risk for lung cancer and may thus be a good target population for CT screening, particularly as smoking prevalence in HIV-infected populations is high, and chronic immunodeficiency has been shown to increase lung cancer risk<sup>16,17,18</sup>. To our knowledge, studies assessing the prevalence and characteristics of chest smoking-associated comorbidities, such as emphysema or bronchiolitis, on lung cancer-screening chest CT, have not been realized. The objective of our study was to assess the prevalence of emphysema and bronchiolitis in a multicenter cohort of HIV-infected smokers undergoing chest CT for early lung cancer diagnosis, and to explore the association of these phenotypes with common factors as well as HIV-related and immunological factors.

## **Materials and Methods**

## **Study subjects**

This cross sectional study was a post-hoc substudy of the ANRS EP48 HIV-CHEST cohort, a multicentre prospective pilot study evaluating the feasibility of early lung cancer diagnosis with a single chest CT for HIV-infected subjects in France (clinical trials number: NCT01207986). Subjects could be included in the program by their HIV-caring clinicians if they were aged  $\geq 40$  years, had a history of smoking of at least 20 pack-years, possibly stopped within the past 3 years, a CD4 T-lymphocyte nadir cell count  $< 350/\mu\text{l}$ , and a current CD4-T cell count  $> 100$  cells/ $\mu\text{l}$ . A nadir CD4 T-cell count  $< 350$  cells/ $\mu\text{L}$  was chosen to select subjects with a history of significant immunodeficiency, as it has been associated with an increased lung cancer incidence<sup>18</sup> and a last CD4 value  $\geq 100$  cells/ $\mu\text{L}$ , to minimize risk of false positive infectious nodules. Subjects were excluded in case of active cancer or current AIDS-classifying disease, lung infection within the previous two months, pregnancy, breastfeeding or evident contraindication to thoracic surgery as appreciated by the investigator.

All subjects provided written informed consent for this study, which was conducted with the approval of the Research Ethics Committee, “Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée IV” (N° ID-RCB: 2010-A00781-38). The study procedures were in accordance with the standards of the Helsinki Declaration.

## **Chest CT protocol and analysis**

Chest CTs were realized in 13 different radiological centres using multi-detector row scanners without contrast material enhancement. The entire chest from apex to posterior recesses was included at end of an inspiration in one breath hold, according to the protocol of the study (100 kV, automated tube current modulation) with section thickness not greater than 1 mm. The mean ( $\pm$  SD) effective dose derived from the product of Dose length Product (DLP) and a conversion coefficient ( $k=0.018$  mSv $\cdot$ mGy $^{-1}\cdot$ cm $^{-1}$ )<sup>19</sup> was 4.2 ( $\pm$  2.1) mSv. Actual irradiation goal is less than 2 mSV for LDCT (1.5 mSV average effective dose in the NLST trial for instance<sup>14</sup>), to be put in perspective with a 8 mSV or higher effective dose in diagnostic CT.

The images reviewed for this analysis were reconstructed by using a standard and high-resolution reconstruction filter and centralized in the chest radiology department of the Montpellier University Hospital. The percentage of each lobe affected by respiratory bronchiolitis and emphysema was blindly graded by two radiologists with training for bronchiolitis and emphysema recognition performed on recorded cases from routine activity.

Emphysema and bronchiolitis presence was recorded and their distributions defined according to the Boyden classification. Respiratory bronchiolitis was defined as extensive centrilobular micronodules or patchy ground-glass opacity according to the Fleischner society definition<sup>20</sup>, and as validated in

radio-pathological studies<sup>21</sup> (Figure 1). Considering the relative lung symmetry of bronchiolitis<sup>22</sup>, bronchiolitis score was based on the right lung only. Bronchiolitis score depended on the subjective extent of the condition and classified as: absent (scoring 0), involving only the apical segment (scoring 1), the entire upper lobe (scoring 2) or diffuse (scoring 3). Focal areas or regions of low attenuation as visualized by the radiologists representative of emphysema were graded in each lobe or the lingula using the five-point scale developed by Patel and colleagues<sup>23</sup>: a score of 0 indicated no emphysema; a score of 1, 2, 3, 4 or 5 indicated an emphysema involving respectively < 5%, 5%–<25%, 25%–<50%, 50%–<75% or ≥ 75% of lobar extent. We calculated the emphysema average scores of the upper lung area (upper lobes), middle area (the lingula and the right middle lobe) and inferior area (inferior lobes), and of the entire lung for both readers.

Bronchiolitis and emphysema divergent assessments between the two radiologists were not corrected for as presence and extent of these conditions suffers from inherent inter reader variability in clinical practice of chest CT interpretation<sup>24</sup>, and as these divergent interpretations could be statistically accounted for.

### **Pulmonary Function Testing**

The Study participants were invited to have their lung function evaluated with spirometry, plethysmography and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>). Each laboratory evaluating the lung functions respected the American Thoracic Society and the European Respiratory Society recommendations<sup>25,26</sup>. Results of this evaluation have been previously published<sup>2</sup>. COPD was defined according to the GOLD recommendations ([www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jun11.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf) Date last updated: June 11, 2014.).

### **Data analysis**

The participants were classified in four different phenotypic groups, as recently published<sup>27</sup>. The first group was composed of subjects with normal lung phenotypes, the second group of subjects with bronchiolitis only, the third group of subjects with bronchiolitis and emphysema, and the fourth group of subjects with only emphysema. Distributions of factors (as detailed in Table 2) according to the first reader were compared in these four groups using  $\chi^2$  tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for quantitative variables as appropriate. Description of COPD diagnosis, percentage of normal of DL<sub>CO</sub> measurements and percentage of normal of the Total Lung Capacity to Residual Volume (RV/TLC) ratio were also studied for the subsets of patients for whom these measures were available.

We used generalized linear mixed models to analyse the association between different factors (see Table 2 and 3) and presence of smoking-induced patterns. We first studied bronchiolitis (score ≥ 1)

versus normal lung phenotype (thus excluding from analysis subjects with emphysema only), and then emphysema (score  $\geq 1$ ) versus normal lung phenotype or bronchiolitis only. These models accounted for repeated measures (two readings) by including a random effect. Factors associated with their respective outcome in univariate analysis were tested in multivariate analysis if their p value was  $< 0.20$  and a stepwise procedure was subsequently used to select associated factors at a 5% level.

## Results

Of the 443 participants included in the ANRS EP48 HIV CHEST study between February 2011 and June 2012, 401 CT were available. Of these, 3 CT were not interpretable, 4 CT had insufficient data and one subject had missing characteristics in the database. Thus, 393 subjects were included in this post-hoc analysis (Table 1). Briefly, median age was 49.5 years, 83% were men, median smoking was 30 pack-years, 141 (36%) had a history of cannabis inhalation and 113 (29%) were IVDU. Median current CD4 and nadir CD4 cell counts were respectively 574/ $\mu\text{l}$  and 168/ $\mu\text{l}$ , and 353 subjects (90%) had a viral load  $< 50$  copies/mL. Spirometry, plethysmography and DLco measures are also shown in Table 1.

Bronchiolitis was reported in 164 (42%) and 193 (49%), and emphysema reported in 292 (74%) and 297 (76%) of subjects by the first and second reader respectively. Interobserver agreement was fair for bronchiolitis (kappa coefficient  $k= 0.51$ ) and emphysema ( $k= 0.61$ ). For the first reader, 41 (10%), 90 (23%) and 33 (8%) of subjects had bronchiolitis scores of 1 (apical segment), 2 (entire upper lobe) and 3 (diffuse) respectively. The numbers for the second reader were 53 (13%), 55 (14%) and 85 (22%) for the same scores respectively. Mean scores of both readers of emphysema per area were  $1.13 \pm 1.01$  for the upper area,  $0.43 \pm 0.67$  for the middle area, and  $0.63 \pm 0.82$  for the lower area. The average score of both readers was  $0.73 \pm 0.76$  for both lungs.

Subjects' characteristics according to the four groups of CT smoking patterns and reader 1 are shown in Table 1, as well as a comparison of their distributions. Briefly, radiologist 1 objectified 56 subjects (14%) with normal lung phenotype (52 subjects (13%) for reader 2), 45 (11%) with bronchiolitis only (44 (11%) for reader 2), 119 (30%) with bronchiolitis and emphysema combined 149 (38%) for reader 2) and 173 (44%) with emphysema only (148 (38%) for reader 2). There were statistically significant differences between groups in the distributions of age, lean BMI, HCV co-infection, smoking characteristics, COPD diagnosis, DLco and RV/TLC distributions (Table 2).

Factors associated with bronchiolitis versus a normal lung phenotype are shown in Table 2 and factors associated with emphysema in Table 3. The only factor associated with an increased odd ratio of bronchiolitis in the multivariate model was the number of cigarettes smoked per day ( $p=0.006$ ), and



with emphysema were age ( $p=0.002$ ), number of cigarettes smoked per day ( $p=0.044$ ) and history of IVDU ( $p<0.001$ ).

## **Discussion**

In this study evaluating the feasibility of lung cancer early diagnosis with chest CT in a HIV-infected population  $\geq 40$  years with a history of smoking of at least 20 pack-years and a nadir CD4 count  $< 350$  cells/ $\mu\text{l}$ , we found that less than 15% of subjects had no visible emphysema nor bronchiolitis. Bronchiolitis was associated with daily cigarette consumption and emphysema with age, daily cigarette consumption, and history of IVDU.

Demographic characteristics in our study are those of the HIV epidemiology encountered in most resource-rich settings, except for the systematic history of low nadir CD4 count and age of 40 years or more. Male predominance, high median actual CD4 lymphocyte count, and high antiretroviral coverage with a majority of subjects with undetectable viral load are the predominant characteristics in HIV-infected subjects in these settings<sup>28</sup>. Subjects with a CD4 count of  $<350$  cells/ $\mu\text{l}$ , as imposed in our study, still represented 45% of HIV-infected discoveries in 2013 in a French national survey<sup>28</sup>, and in the French Hospital Database, as from January 1998, the baseline CD4 value was  $<350$  cells/ $\mu\text{l}$  in 53% of 52 278 subjects<sup>18</sup>. Thus, our results still concern a high proportion of HIV-infected smokers in resource rich settings. The prevalence of emphysema in our study was very high (75%). HIV-infection has been associated with an increased risk of COPD, of which emphysema is an essential component, in matched controlled studies<sup>5,29</sup>, which may account for high prevalence of emphysema in our study population. Other potential HIV-related contributing factors to emphysema include history of recurrent bacterial lung infection (not accounted for in our study) and pneumocystis infection<sup>30</sup>.

Other studies have found high burdens of emphysema and/or bronchiolitis on chest CT in HIV-infected subjects, though none in the proportions of our study. Guaraldi and his colleagues<sup>27</sup> found that 50% of 1,460 subjects had evidence of bronchiolitis and/or emphysema. However, in this study, smokers or ever smokers were fewer (68%), and most subjects (82%) had undergone cardiac CT scans analysis, thus excluding the apex, localizations in which bronchiolitis and emphysema are prevalent. In another study, the presence of emphysema was found in 60% of 114 chest CT<sup>31</sup>. Interestingly, in this study, smoking quantified in pack-years was lower than our study (18 pack-years). Also, had all subjects been smokers (16% were never smokers) and heavier smokers, emphysema would have been more prevalent. Clausen and his colleagues found in a chest CT study of 121 subjects a 26% prevalence of emphysema, and 8.3% of bronchiolitis. Median age was lower than in our study, 20% of subjects had never smoked, and only 4% of subjects had a history of IVDU<sup>32</sup>. Ranges of emphysema

and bronchiolitis in lung cancer screening studies are somewhat lower, though prevalence variations may also be due to other characteristics, such as age, smoking profiles, and definition of endpoints, rather than HIV. MacRedmond and colleagues found emphysema prevalence of 29% of 449 LDCT subjects<sup>12</sup>. In an Italian lung cancer screening trial of 692 heavy smokers, bronchiolitis was reported in 15.7% of subjects<sup>13</sup>.

As previously suggested in the general population<sup>33</sup>, radiologists should not only report on presence of significant lung nodules, but also on other smoking-related pathologies, which may further enhance efficacy of a screening program at no further costs or additional irradiation. Reports could include, *inter alia*, diagnosis of vertebral fractures, possibly reflecting osteoporosis<sup>34</sup>, coronary artery calcifications<sup>35,36</sup>, and as in our study, smoking-related bronchiolitis and emphysema. Reporting and informing the screened subject of potential associated smoking-related complications may enhance motivations to quit smoking, the most efficient intervention to reduce mortality in smokers<sup>37</sup>.

The patterns of smoking-related bronchiolitis and emphysema in our study are consistent with a physiopathological continuum from normal lung phenotype to emphysema, progressively replacing centrilobular bronchiolitis in HIV-infected smokers as already observed in the general population<sup>6</sup>. Age possibly reflects the timely process of lung parenchyma destruction to develop emphysema, as suggested by an age gradient between subjects with bronchiolitis only, bronchiolitis with emphysema and emphysema only. Moreover, both smoking and age were found to be associated with emphysema whilst only increasing number of cigarettes was associated with bronchiolitis, probably reflecting bronchiolar inflammatory response to smoking independent of time in bronchiolitis. Withstanding this, in the general population, bronchiolitis was found to be histologically predominant in young smokers<sup>38</sup>, to precede emphysema in a prospective LDCT study<sup>6</sup> and to be inversely correlated with the presence of emphysema<sup>7</sup>. The lower values of FEV<sub>1</sub>/FVC and FEV<sub>1</sub> in subjects with emphysema as well as the increased RV to TLC ratio and decreased DLco values demonstrate that emphysema is a driver of obstructive disease, and is associated with alteration of lung function in HIV-infected smokers.

The strong association between history of IVDU and emphysema could be partly the consequence of confounders, but this association has also been observed by Guaraldi and colleagues<sup>27</sup>. A particular phenotype of apex bulla associated with IVDU has also been described<sup>39</sup> and, in another study, prevalence of obstructive lung disease was high in HIV-infected or uninfected subjects with a history of IVDU<sup>40</sup>.

Importantly, no immunological or HIV-virological factors were associated in univariate analysis with bronchiolitis or emphysema. This result underscores the fact that smoking hazards outweighs any HIV-related factors in the pathogenesis of these smoking complications.

Our study has limitations. First, the cross-sectional design can only reveal associations between factors and CT patterns, as causality can only be approached through incident prospective studies. Second, automated threshold technique for CT quantification has risen as a new insight for reliable emphysema measurement. The multicentre design of our study with different hardware equipment did not provide comparable set of data for automated post processing reading, justifying a visual assessment with its inherent variability. Despite difficulty to ascertain a perfect reliable diagnosis between observers regarding subtle chest CT abnormalities, our results reflect clinical practice. Furthermore, interobserver variability was modest, and statistically taken into account in our models. Third, as a *post-hoc* analysis, no statistical hypothesis was made, and some non-significant associations may reflect lack of power, such as history of pneumocystis infection and emphysema, or cannabis use and bronchiolitis or emphysema. Fourth, we did not evaluate quality of life to correlate our findings with functional impairment, and our findings are not related to a relevant clinical outcome. Finally, our study did not have a matched control smoking HIV-uninfected group to determine if the findings reported reflect the impact of HIV infection or simply of tobacco exposure.

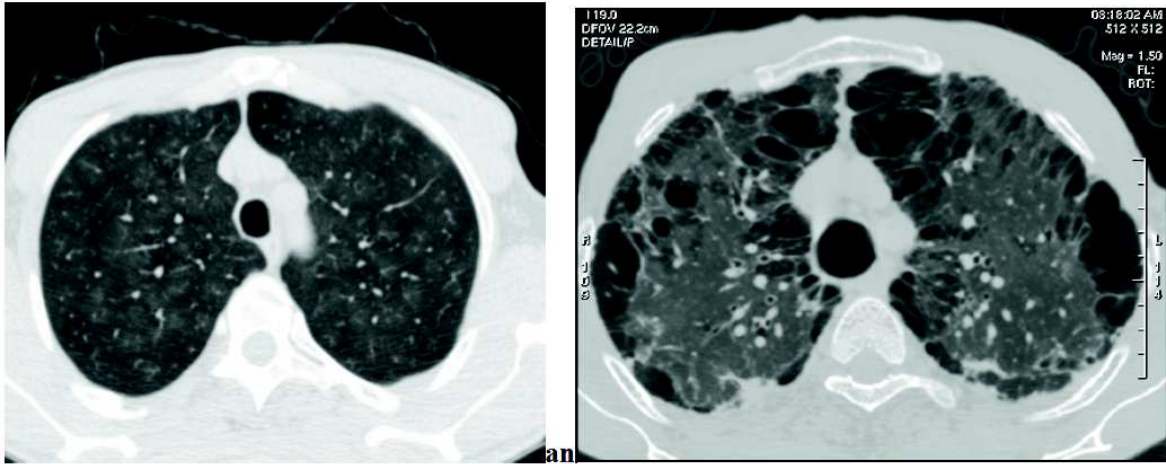
In conclusion, we found that more than 85% of HIV-infected smokers over 40 years of age and with a nadir CD value < 350 cells/  $\mu$ l had bronchiolitis, emphysema or both on their chest CT. Both these conditions were associated with common factors, such as smoking hazard or age, but not with immunological or HIV-related factors.

1. Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):388-395.
2. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *The European respiratory journal*. 2014.
3. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur Respir J*. 2015;45(3):828-831.
4. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326-1333.
5. Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;183(3):388-395.
6. Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology*. 2002;222(1):261-270.
7. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2011;365(17):1567-1575.
8. Mets OM, Buckens CF, Zanen P, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA*. 2011;306(16):1775-1781.
9. Mohamed Hoesein FA, de Hoop B, Zanen P, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. *Thorax*. 2011;66(9):782-787.
10. Camiciottoli G, Cavigli E, Grassi L, et al. Prevalence and correlates of pulmonary emphysema in smokers and former smokers. A densitometric study of participants in the ITALUNG trial. *European radiology*. 2009;19(1):58-66.
11. Balkan A, Bulut Y, Fuhrman CR, et al. COPD phenotypes in a lung cancer screening population. *Clin Respir J*. 2014.
12. MacRedmond R, McVey G, Lee M, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax*. 2006;61(1):54-56.
13. Sverzellati N, Guerci L, Randi G, et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *The European respiratory journal*. 2011;38(2):392-400.
14. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
15. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1813-1820.
16. Michel L, Carrieri MP, Fugon L, et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. *AIDS care*. 2010;22(9):1136-1145.
17. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav*. 2010;14(4):824-835.

18. 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(12):1152-1159.
19. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology.* 2008;248(3):995-1003.
20. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722.
21. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King Jr TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(1):13-20.
22. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR. American journal of roentgenology.* 1999;173(6):1617-1622.
23. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178(5):500-505.
24. Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL, et al. Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema. *Chest.* 2007;131(2):424-431.
25. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *The European respiratory journal.* 2005;26(4):720-735.
26. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:1-100.
27. Guaraldi G, Besutti G, Scaglioni R, et al. The burden of image based emphysema and bronchiolitis in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *PloS one.* 2014;9(10):e109027.
28. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003-2013. *BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2015;(9-10):152-61:[http://www.invs.sante.fr/beh/2015/2019-2010/2015\\_2019-2010\\_2011.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/2019-2010/2015_2019-2010_2011.html).
29. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection.* 2012;41(2):347-353.
30. Morris AM, Huang L, Bacchetti P, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):612-616.
31. Attia EF, Akgun KM, Wongtrakool C, et al. Increased Risk of Radiographic Emphysema in HIV Is Associated With Elevated Soluble CD14 and Nadir CD4. *Chest.* 2014;146(6):1543-1553.
32. Clausen E, Wittman C, Gingo M, et al. Chest computed tomography findings in HIV-infected individuals in the era of antiretroviral therapy. *PloS one.* 2014;9(11):e112237.

33. Mets OM, de Jong PA, Prokop M. Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases. *JAMA*. 2012;308(14):1433-1434.
34. de Jong WU, de Jong PA, Vliegenthart R, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and smoking status with bone density and vertebral fractures in male lung cancer screening participants. *J Bone Miner Res*. 2014;29(10):2224-2229.
35. Jacobs PC, Prokop M, van der Graaf Y, et al. Comparing coronary artery calcium and thoracic aorta calcium for prediction of all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose non-gated computed tomography in a high-risk population of heavy smokers. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):455-462.
36. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. *Radiology*. 2012;262(2):460-467.
37. Tammemagi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju084.
38. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *The New England journal of medicine*. 1974;291(15):755-758.
39. Goldstein DS, Karpel JP, Appel D, Williams MH, Jr. Bullous pulmonary damage in users of intravenous drugs. *Chest*. 1986;89(2):266-269.
40. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, et al. Prevalence and risk factors for unrecognized obstructive lung disease among urban drug users. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2011;6:89-95.

**Figure 1: Respiratory bronchiolitis as extensive centrilobular micronodules and patchy ground-glass opacity shown on a chest computed tomography of a subject participating in the study (left), and extensive emphysema on other chest computed tomography (right).**



| Characteristics (median)                    | All subjects (n=393) |           | No lung disease (n = 56) |           | Bronchiolitis only (n = 45) |           | Bronchiolitis and emphysema (n = 119) |           | Emphysema only (n = 173) |           | P       |
|---|----------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|---------|
|   | Median               | IQR       | Median                   | IQR       | Median                      | IQR       | Median                                | IQR       | Median                   | IQR       |         |
| Age (years), (IQR)                          | 49.5                 | 46.0-53.7 | 48.8                     | 45.7-53.3 | 47.6                        | 44.2-50.6 | 49.0                                  | 45.9-52.5 | 50.5                     | 47.0-54.6 | 0.002   |
| Female                                      | 67                   | 17%       | 11                       | 20%       | 8                           | 18%       | 24                                    | 20%       | 24                       | 14%       | 0,50    |
| BMI <18,5 kg/m <sup>2</sup>                 | 34                   | 9%        | 2                        | 4%        | 3                           | 7%        | 6                                     | 5%        | 23                       | 13%       | 0,03    |
| Last CD4 (cells/μl), (IQR)                  | 574                  | 416-764   | 560                      | 405-685   | 559                         | 457-767   | 622                                   | 437-806   | 571                      | 402-760   | 0,14    |
| CD4 nadir (cells/μl), (IQR)                 | 168                  | 80-256    | 163                      | 55-271    | 204                         | 120-299   | 171                                   | 73-255    | 160                      | 86-238    | 0,23    |
| Last viral load < 50 copies/mL              | 235                  | 60%       | 51                       | 91%       | 38                          | 84%       | 106                                   | 89%       | 158                      | 91%       | 0,57    |
| History of pneumocystis infection           | 33                   | 8%        | 5                        | 9%        | 2                           | 4%        | 7                                     | 6%        | 19                       | 11%       | 0,33    |
| HCV co-infection                            | 132                  | 34%       | 16                       | 29%       | 7                           | 16%       | 42                                    | 35%       | 67                       | 39%       | 0,02    |
| History of cannabis inhalation              | 141                  | 36%       | 13                       | 23%       | 16                          | 36%       | 47                                    | 39%       | 65                       | 38%       | 0,18    |
| History of IVDU                             | 113                  | 29%       | 10                       | 18%       | 6                           | 13%       | 41                                    | 34%       | 56                       | 33%       | 0,01    |
| Cigarettes/day (IQR)                        | 20                   | 10-20     | 15                       | 10-20     | 20                          | 10-20     | 20                                    | 15-25     | 20                       | 10-20     | 0,03    |
| Duration of smoking (years) (IQR)           | 30                   | 28-36     | 30                       | 26-34     | 30                          | 25-33     | 30                                    | 28-36     | 32                       | 28-37     | 0,02    |
| Pack-years (IQR)                            | 30                   | 25-40     | 30                       | 25-40     | 25                          | 22-35     | 30                                    | 25-38     | 33                       | 27-40     | 0,02    |
| COPD  | 78/338               | 26%       | 8/45                     | 18%       | 4/34                        | 12%       | 14/92                                 | 15%       | 52/130                   | 40%       | <0,0001 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (post-bronchodilator) | 74%                  | 68-80     | 76%                      | 72-80     | 77%                         | 71-82     | 75%                                   | 70-80     | 72%                      | 61-78     | 0,0001  |
| FEV <sub>1</sub> (% predicted)              | 94%                  | 81-104    | 94%                      | 90-104    | 97%                         | 91-105    | 97%                                   | 84-107    | 90                       | 75-103    | 0,007   |
| Dlco (%) (IQR)                              | 68                   | 60-83     | 77                       | 67-91     | 75                          | 62-90     | 68                                    | 62-82     | 65                       | 56-77     | 0,01    |
| RV/TLC (IQR)                                | 106                  | 93-120    | 100                      | 86-116    | 106                         | 94-116    | 108                                   | 97-122    | 106                      | 93-124    | 0,02    |

**Table 1: Subjects' characteristics (total population and according to CT smoking patterns). Data are numbers and percentages unless otherwise indicated. Spirometry, plethysmography and DLco measurements were performed in 338, 301 and 199 subjects respectively. IQR: Interquartile Range, BMI: Body Mass Index; ARV: Antiretroviral Therapy; HCV: Hepatitis C virus; IVDU: Intravenous Drug Use; FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; DLco: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; RV: Residual Volume; TLC: Total Lung Capacity.**



| Characteristics                                  | Univariable analysis |               |       | Multivariable analysis |              |       |
|--|----------------------|---------------|-------|------------------------|--------------|-------|
|  | OR                   | CI 95%        | P     | OR                     | CI 95%       | P     |
| Reader 1   | 1.56                 | [0.80; 3.05]  | 0.190 |                        |              |       |
| Centre   |                      |               | 0.12  |                        |              |       |
| Female   | 1.41                 | [0.34; 5.83]  | 0.639 |                        |              |       |
| Age (per 10 year-increase)                       | 0.46                 | [0.18; 1.22]  | 0.119 |                        |              |       |
| HIV-1 RNA < 50 copies/mL                         | 0.59                 | [0.11; 3.04]  | 0.529 |                        |              |       |
| Last CD4 value (per 100 cells/ $\mu$ l increase) | 1.15                 | [0.94; 1.42]  | 0.174 |                        |              |       |
| Nadir CD4 < 200 cells/ $\mu$ l                   | 0.67                 | [0.23; 1.96]  | 0.463 |                        |              |       |
| ARV duration (years) (per one-year increase)     | 0.96                 | [0.87; 1.05]  | 0.384 |                        |              |       |
| HCV infection                                    | 1.69                 | [0.52; 5.55]  | 0.384 |                        |              |       |
| Pneumocystis infection                           | 0.64                 | [0.09; 4.75]  | 0.661 |                        |              |       |
| AIDS history                                     | 0.51                 | [0.16; 1.59]  | 0.244 |                        |              |       |
| Cigarettes per day (per one- cigarette increase) | 1.09                 | [1.02; 1.15]  | 0.006 | 1.08                   | [1.02; 1.15] | 0.006 |
| Smoking duration (per 5-year-increase)           | 1.00                 | [0.66; 1.53]  | 0.992 |                        |              |       |
| Pack-years smoking (per 5-pack-year increase)    | 0.89                 | [0.73; 1.10]  | 0.299 |                        |              |       |
| History of cannabis inhalation                   | 3.87                 | [1.16; 12.88] | 0.027 |                        |              |       |
| IVDU   | 3.26                 | [0.84; 12.60] | 0.087 |                        |              |       |
| Wasting  | 2.16                 | [0.19; 24.89] | 0.538 |                        |              |       |

**Table 2: factors associated with bronchiolitis versus normal lung phenotype (excluding subjects with emphysema only). BMI: Body Mass Index; ARV: Antiretroviral Therapy; HCV: Hepatitis C virus; IVDU: Intravenous Drug Use. \*P-value for global test.**

| Characteristics                                 | Univariable analysis |               |       | Multivariable analysis |               |        |
|---|----------------------|---------------|-------|------------------------|---------------|--------|
|   | OR                   | CI 95%        | P     | OR                     | CI 95%        | P      |
| Reader 1  | 1.20                 | [0.71; 2.04]  | 0.502 |                        |               |        |
| Centre  |                      |               | 0.36  |                        |               |        |
| Female  | 0.81                 | [0.22; 2.98]  | 0.747 |                        |               |        |
| Age (per 10 year-increase)                      | 2.75                 | [1.10; 6.88]  | 0.031 | 4.52                   | [1.73; 11.83] | 0.002  |
| Viral load < 50 copies/mL                       | 2.33                 | [0.48; 11.39] | 0.296 |                        |               |        |
| Last CD4 value (per 100 cells/ $\mu$ l)         | 1.04                 | [0.86; 1.26]  | 0.659 |                        |               |        |
| Nadir CD4 < 200 cells/ $\mu$ l                  | 1.14                 | [0.41; 3.16]  | 0.799 |                        |               |        |
| ARV duration (years) (per one-year increase)    | 1.05                 | [0.96; 1.15]  | 0.307 |                        |               |        |
| HCV infection                                   | 5.79                 | [1.71; 19.57] | 0.005 |                        |               |        |
| Pneumocystis infection                          | 1.04                 | [0.17; 6.28]  | 0.962 |                        |               |        |
| AIDS history                                    | 0.55                 | [0.18; 1.65]  | 0.285 |                        |               |        |
| Cigarettes per day (per one-cigarette increase) | 1.05                 | [0.99; 1.10]  | 0.093 | 1.06                   | [1.00; 1.11]  | 0.044  |
| Smoking duration (per 5-year increase)          | 1.79                 | [1.19; 2.69]  | 0.005 |                        |               |        |
| Pack-years smoking (per 5-pack-year increase)   | 1.17                 | [0.94; 1.46]  | 0.165 |                        |               |        |
| History of cannabis inhalation                  | 4.39                 | [1.39; 13.84] | 0.012 |                        |               |        |
| IVDU  | 12.37                | [2.95; 51.80] | 0.001 | 13.73                  | [3.44; 54.84] | <0.001 |
| Wasting   | 4.04                 | [0.49; 33.44] | 0.195 |                        |               |        |

**Table 3: factors associated with emphysema. BMI: Body Mass Index; ARV: Antiretroviral Therapy; HCV: Hepatitis C virus; IVDU: Intravenous Drug Use. \*P-value for global test.**

### **4.12.3 Fractures vertébrales et TDM thoracique faible dose**

#### **4.12.3.1 Données de la littérature**

L'ostéoporose est une condition qui se caractérise par une faible masse et une altération de la microarchitecture osseuse à l'origine d'une fragilité osseuse et d'une augmentation du risque de fracture. Chez les personnes âgées en population générale, la présence de fractures vertébrales non traumatiques a été associée à un risque accru de mortalité et de fractures secondaires (Bliuc et al. 2009; Lindsay et al. 2001), une perte de taille, des dorsalgies chroniques, une cyphose (Ensrud et al. 1997), une réduction des capacités pulmonaires (Miller et al. 2013; Sin, Man, and Man 2003) et une diminution de la qualité de vie (Adachi et al. 2010).

La présence d'une fracture vertébrale (non traumatique) sur une radiographie suffit au diagnostic d'ostéoporose sévère (El Maghraoui et al. 2013). Les études en population générale ont montré que le risque de nouvelles fractures augmentait avec l'existence de fractures non traumatiques sur les radiographies (Van der Klift et al. 2002). Une grande partie des fractures vertébrales est cliniquement silencieuse et souvent sous-diagnostiquée (Cooper et al. 1992). L'utilisation d'imageries de reconstruction osseuse à partir de TDM faible dose thoracique est une opportunité de diagnostic de fractures vertébrales silencieuses, d'autant plus que les populations ciblées ont un âge relativement avancé et présentent souvent un tabagisme, facteur de risque d'ostéoporose (Miller et al. 2013) (Romme et al. 2013; MacInnis et al. 2003).

Ainsi, une étude du groupe NELSON a repris les TDM thoraciques faible dose de 1140 hommes fumeurs (de Jong et al. 2014). Des reconstructions sagittales vertébrales à partir des acquisitions thoraciques initiales ont été analysées selon la classification de Gênant (Figure 25) (Genant et al. 1993). Dans cette étude, la médiane d'âge était de 62,5 ans, 47% étaient des fumeurs sevrés et la médiane de consommation tabagique était de 38 paquets-années. Cent sujets (8,8%) présentaient au moins une fracture vertébrale. Une autre sous-étude a montré une association entre la présence d'une fracture vertébrale sur les TDM faible dose et la mortalité (médiane de suivi 5,93 ans), après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et la quantité fumée en paquet-années, le volume de calcification coronaire et aortique, et la présence d'un emphysème pulmonaire (Buckens et al. 2015).

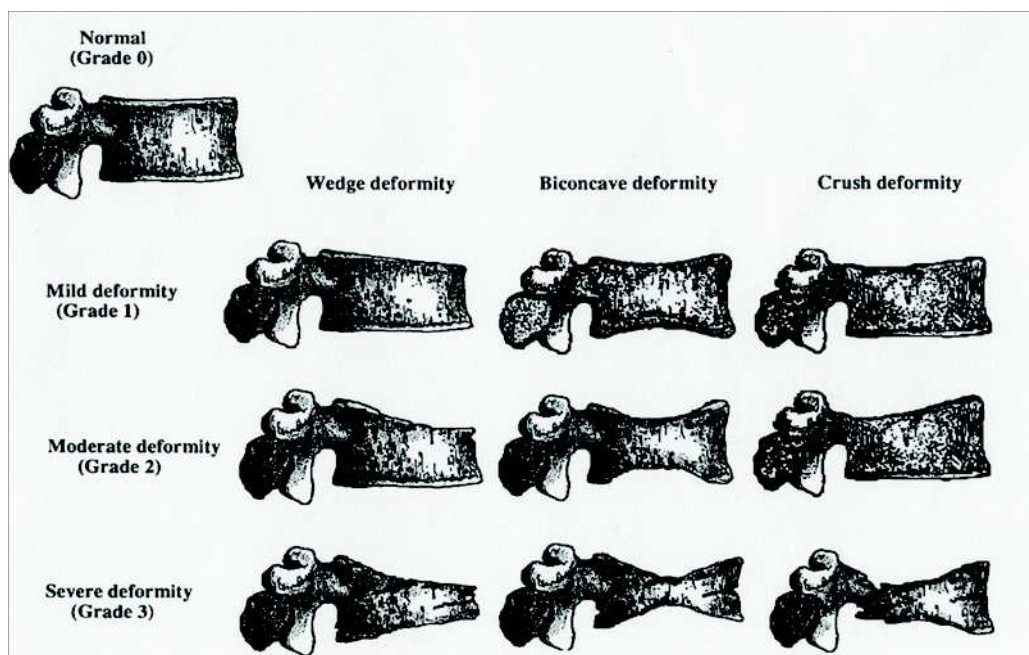


Figure 25 : Classification de Gênant grade 1 léger (baisse de 20-25% de la hauteur antérieure, médiale et/ou postérieure et une réduction de la surface de 10-20%), grade 2, modéré (approximativement 25-40% de la hauteur et une réduction de la surface de 20-40%), et déformation sévère (grade 3, approximativement 40% de hauteur et surface).

#### 4.12.3.2 Prevalence des fractures vertébrales sur les TDM thoraciques dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST

Cet article, dont l'intitulé en anglais est "Chest Low-Dose Computed Tomography for Early Lung Cancer Diagnosis as an Opportunity to Diagnose Vertebral Fractures in HIV-Infected Smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy", a été publié dans la revue JAIDS (Thouvenin et al. 2015). Cette étude transversale estimait la prévalence des fractures vertébrales visibles sur les TDM thoraciques des sujets inclus dans l'étude ANRS EP48 HIV CHEST, après reconstruction sagittale des acquisitions axiales. La relecture des scanners au niveau vertébral était centralisée dans le service de radiologie osseuse du CHRU de Montpellier (relecture par le radiologue Yann Thouvenin). La première et la dernière vertèbre visible étaient notifiées sur la reconstruction osseuse, ainsi que la localisation de la ou des fractures visibles. La classification de Gênant a été utilisée (figure 25) pour décrire les fractures.

Le critère de jugement principal était la prévalence d'au moins une fracture vertébrale. Un modèle mixte linéaire généralisé a été utilisé.

Trois cent quatre vingt dix sept sujets ont eu une TDM thoracique avec des reconstructions sagittales. En tout, 46 sujets (11,6%) avaient au moins une fracture vertébrale visible, dont 33 étaient de grade I. Les résultats des analyses sont exposés dans le Tableau 21. Les facteurs associés à la présence d'au moins une fracture étaient le fait de fumer  $\geq 40$  paquets-années, et d'avoir une charge

virale <200 copies/ml. On notera que l'origine ethnique des sujets n'était pas disponible, ni les antécédents d'ostéoporose ou de traumatisme rachidien.

On peut résumer en quelques points les principaux acquis de cette étude :

- la prévalence des fractures vertébrales est élevée chez les PVVIH  $\geq 40$  ans, fumant  $\geq 20$  paquets-années, et dont le nadir en lymphocytes TCD4  $\leq 350$  cellules/ $\mu$ l.
- Les fractures vertébrales doivent être systématiquement recherchées sur les TDM thoraciques de dépistage du CBP chez les PVVIH.
- Dans notre étude, l'absence d'association avec le tenofovir est notable. Les facteurs comportementaux à risque d'ostéoporose tels que le tabac, ont un impact probablement plus important sur le risque fracturaire que les traitements antirétroviraux. Le sevrage du tabac est donc essentiel.
- L'effet « protecteur » d'une charge virale < 200 copies/ml sur la prévalence de fractures plaide pour un traitement précoce de l'infection par le VIH par antirétroviraux.

# Chest Low-Dose Computed Tomography for Early Lung Cancer Diagnosis as an Opportunity to Diagnose Vertebral Fractures in HIV-Infected Smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy

Yann Thouvenin, MD,\* Alain Makinson, MD,†‡§ Amandine Cournil, PhD,‡  
 Sabrina Eymard-Duvernay, MSc,‡ Pierre Lentz, MD,|| Anne-Sophie Delemazure, MD,¶  
 Olivier Corneloup, MD,# Sylvie Fabre, MD, PhD,§ Mylène Quesnoy, MSc,‡ Sylvain Poire, MD,\*\*  
 Pierre-Yves Brilllet, MD,†† Catherine Cyteval, MD, PhD,\* Jacques Reynes, MD, PhD,†‡ and  
 Vincent Le Moing, MD, PhD,†‡ the ANRS HIV CHEST Study Team

**Background:** To estimate the prevalence of vertebral fractures on chest low-dose computed tomography (LDCT) in HIV-infected smokers.

**Methods:** Cross-sectional study of vertebral fractures visualized on chest LDCT from a multicenter prospective cohort evaluating feasibility of chest LDCT for early lung cancer diagnosis in HIV-infected subjects. Subjects were included if 40 years or older, had been active smokers within the last 3 years of at least 20 pack-years, and had a CD4 T-lymphocyte nadir cell count <350 per microliter and an actual CD4 T-cell count >100 cells per microliter. Spinal reconstructed sagittal planes obtained from chest axial native acquisitions were blindly read by a musculoskeletal imaging specialist. Assessment of the fractured vertebra used Genant semiquantitative method. The study end point was the prevalence of at least 1 vertebral fracture.

**Results:** Three hundred ninety-seven subjects were included. Median age was 49.5 years, median smoking history was 30 pack-years, median last CD4 count was 584 cells per microliter, and median CD4 nadir count was 168 cells per microliter; 90% of subjects had a viral load below 50 copies per milliliter. At least 1 fracture was visible in 46 (11.6%) subjects. In multivariate analysis, smoking  $\geq 40$  packs-years

[OR = 2.5; 95% CI: (1.2 to 5.0)] was associated with an increased risk of vertebral fracture, while HIV viral load <200 copies per milliliter [OR = 0.3; 95% CI: (0.1 to 0.9)] was protective.

**Conclusions:** Prevalence of vertebral fractures on chest LDCT was 11.6% in this high-risk population. Smoking cessation and early introduction of antiretroviral therapy for prevention of vertebral fractures could be beneficial. Chest LDCT is an opportunity to diagnose vertebral fractures.

**Key Words:** HIV, vertebral fracture, osteoporosis, computed tomography, smoking, lung cancer

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:299–305)

## INTRODUCTION

Osteoporosis is a condition characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. Low-trauma vertebral fractures have been associated in the elderly with an increased standardized mortality rate and with incident secondary fractures,<sup>1,2</sup> chronic dorsalgia,<sup>3</sup> height loss,<sup>3</sup> kyphosis,<sup>3</sup> reduced lung function capacity, chronic obstructive pulmonary disease,<sup>4,5</sup> and diminished quality of life.<sup>6</sup> Prevalence of osteoporosis and fractures is high in people living with HIV,<sup>7</sup> increased in comparison with their HIV-uninfected counterparts.<sup>8,9</sup> In the women's menopause study, low bone mineral density (BMD) was 27% among HIV-positive versus 19% ( $P = 0.04$ ) in HIV-uninfected women,<sup>8</sup> and in a nationwide Danish study of 124,655 fracture cases and 373,962 age- and gender-matched controls, the risk of any fracture was significantly increased among HIV-infected patients (OR = 2.89).<sup>9</sup>

HIV-related factors associated with osteoporosis include tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use,<sup>10–13</sup> protease inhibitor use,<sup>10,14</sup> low CD4 level,<sup>15</sup> and HIV replication.<sup>16</sup> Among HIV-unrelated factors, white race,<sup>10</sup> increasing age,<sup>7,8,10</sup> decreased body mass index or weight,<sup>7,8,10,17</sup> hepatitis C virus (HCV) coinfection,<sup>10</sup> estrogen use,<sup>8</sup> corticoid use,<sup>15</sup> or previous fractures<sup>8</sup> have been reported in the HIV-infected

Received for publication October 1, 2014; accepted January 27, 2015.

From the \*Department of Medical Imaging, Lapeyronie Hospital, University Montpellier, Montpellier, France; †Department of Infectious and Tropical Diseases, University Montpellier, Montpellier, France; ‡UMI 233, IRD, University Montpellier, Montpellier, France; §Department of Internal Medicine, Clinique Beau-Soleil, Montpellier, France; ||Department of Medical Imaging, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France; ¶Department of Medical Imaging, University hospital Hôtel Dieu, Nantes, France; #Department of Medical Imaging, University Hospital Haut Lévêque, Bordeaux, France; \*\*Department of Medical Imaging, University Hospital Necker-Enfants Malades, Paris, France; and ††UPRES EA 2363, Sorbonne Paris Cité, University Paris 13; Department of Medical Imaging, University Hospital Avicenne, Bobigny, France.

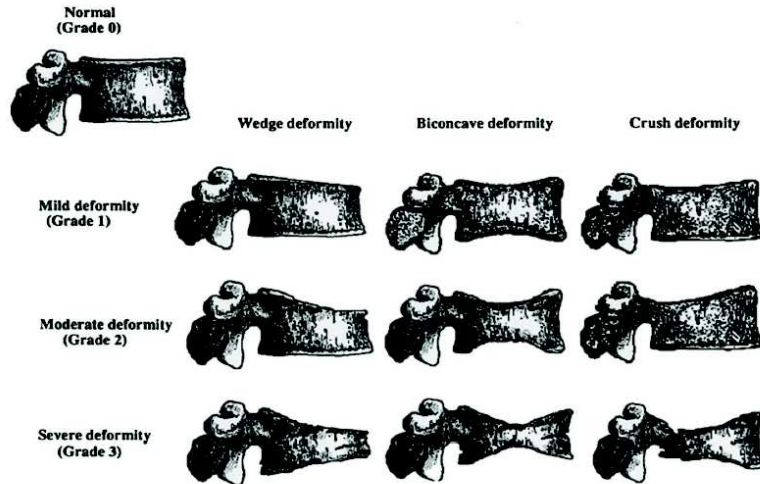
Supported by l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, agence autonome de l'INSERM (ANRS).

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Y.T. and A.M. contributed equally to the study.

Correspondence to: Alain Makinson, MD, UMI 233, IRD, Department of Infectious and Tropical Diseases, University Montpellier, Montpellier, France (e-mail: a-makinson@chu-montpellier.fr).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.



**FIGURE 1.** Genant semiquantitative method developed by Genant et al<sup>25</sup> on conventional radiography. Reproduced with permission from the author.<sup>24</sup>

population. Alcohol intoxication, ethnic origin, femoral fracture family history, menopause, testosterone insufficiency, sedentary life, vitamin D, and calcium insufficiencies are probably important risk factors in the HIV-infected as they are in the general population. Smoking has been associated with BMD loss and osteoporosis in the general<sup>4,18,19</sup> and the HIV-infected<sup>10</sup> population.

Most studies dealing with osteopenia and osteoporosis in HIV-infected patients are based on surrogate evaluation of BMD with dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scans and rarely estimate the presence of bone fractures, despite the fact that fractures are the main clinically significant consequence of osteoporosis. Also, DXA scan is an unreliable method to screen for osteoporotic fractures. The presence of 1 or more low-impact fragility fractures (ie, on a spinal radiograph) is considered as a sign of severe osteoporosis, even in the absence of osteoporotic BMD.<sup>20</sup> Also, studies in the general population have found that the risk of new vertebral fractures increased with the diagnosis of a prevalent fracture, furthermore underscoring the importance of initiating osteoporosis treatment when fractures are detected.<sup>21</sup>

In the context of osteoporosis, vertebral fractures are commonly undiagnosed and clinically silent.<sup>22</sup> The use of imaging for other reasons is thus an opportunity to detect fractures, as with the use of chest low-dose computed tomography (LDCT) screening of high-risk subjects for lung cancer.<sup>23</sup> This applies particularly well to the HIV-infected smoking populations, in which several risk factors of osteoporosis coexist. We sought to estimate the prevalence of vertebral fractures in a cohort of HIV-infected smokers participating in an early lung cancer diagnosis study with chest LDCT.

**METHODS**

**Study Population and Settings**

This is a cross-sectional post hoc study of vertebral fractures visualized on chest LDCT after sagittal spinal

reconstruction in subjects included in the ANRS EP48 HIV CHEST cohort, a multicenter ongoing prospective study evaluating feasibility of chest LDCT for early lung cancer diagnosis in HIV-infected subjects in France (clinical trials registration number: NCT01207986). Subjects included had to be 40 years or older, had a history of smoking within the last 3 years of at least 20 pack-years, had a CD4 T-lymphocyte nadir cell count <350 per microliter and an actual CD4 T-cell count >100 cells per microliter, and had medical coverage. Subjects were excluded in case of active cancer or active AIDS-classifying disease, lung infection within 2 months, pregnancy, breast-feeding, evident contraindication to thoracic surgery, and suspicion of malignant vertebral fracture. All subjects were proposed to participate in the study during their quarterly or biannual visit with their HIV specialist, and subjects signed an informed consent. Subjects were included between March 2011 and June 2012. The study sponsor was the ANRS, and the study was approved by the Institutional Review Board “Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV” on May 11, 2011. Study procedures were in accordance with the standards of Ethics Committee and with the Helsinki Declaration.

**CT Reconstruction Methods and Vertebral Fracture Diagnosis**

Acquisition procedures of chest LDCT in the early lung cancer screening study were the following: the entire chest from apex to posterior recesses was included at end inspiration in 1 breath hold according to the low-dose protocol of the study (100 kVp, automated tube current modulation) with section thickness not greater than 1 mm. However, procedures were adapted in each center according to the scanning equipment. The median dose-length product for the chest LDCT was 212 mGy·cm, (IQR 142–312) corresponding to a median effective dose of 3.8 mSv IQR (2.6–5.6), considering an effective dose per unit dose-length

product conversion factor of 0.018 mSv.<sup>24</sup> No phantom had been used in this study. Reconstructed sagittal planes of the spine were obtained from the axial native acquisition of the chest, after the images were centralized in the Radiology Department of the University Hospital of Montpellier. A 6-year experienced radiologist (YT) specialized in musculoskeletal imaging blindly reviewed the reconstructed sagittal spinal images. The radiologist recorded the first and last totally visible vertebral body and the number and location of fractured vertebrae. Assessment of the fractured vertebra used the recognized semiquantitative method developed by Genant and his colleagues on conventional radiography (Fig. 1).<sup>25</sup> Briefly, visible vertebrae were graded as mildly deformed (grade 1, approximately 20%–25% in anterior, middle, and/or posterior height and a reduction of area of 10%–20%), moderately deformed (grade 2, approximately 25%–40% in any height and a reduction of area of 20%–40%), and severely deformed (grade 3, approximately 40% in any height and area). A vertebra was considered fractured if graded 1 or more. The shape of the fractures was described as crushed, wedged, or biconcave accordingly. Genant semiquantitative method has previously shown intra- and interobserver reliability and agreement on chest computed tomography.<sup>26</sup>

**Statistical Analysis**

The end point of our study was the prevalence of at least 1 vertebral fracture. Variables tested for association with the outcome were age, sex, low body mass index <18.5 kg/m<sup>2</sup> (WHO definition of underweight), smoking history (≥40 pack-years), cannabis inhalation history and alcohol intoxication

(as appreciated by the investigator as Yes/No variables), presence of hepatitis C (as defined by a positive serology), history of intravenous drug use, last HIV viral load <200 copies per milliliter (thus allowing for blips), last level of CD4 T-lymphocytes, nadir level of CD4 <200 cells per microliter, duration of antiretroviral therapy (ART), duration of TDF therapy and actual TDF use. Ethnic origin was unavailable, as was known history of osteoporosis, vertebral fracture, or trauma. Age was analyzed in 4 categories (40–44 years, 45–49 years, 50 to 54, and older than 55 years). Each variable was tested separately using a generalized linear mixed model including center as a random effect. Variables retained in the multivariable analysis were those with a *P* value for association with vertebral fracture below 0.20. Stata (version 12.1; Stata Corp, College Station, TX) statistical software was used for the analyses.

**RESULTS**

Of the 443 subjects with a LDCT enrolled in the HIV CHEST study, 397 subjects had a chest LDCT with sagittal spinal reconstruction planes. Thus, 46 subjects could not have their LDCT reconstructed, 17 because their CT images had not been centralized in the Radiology Department of the Montpellier University Hospital (eg, images not sent), and 29 because images that we disposed of were not complete. Baseline characteristics of the 397 enrolled subjects are shown in Table 1. Briefly, the total population of our study had a median age of 49.5 years, a median smoking history of 30 pack-years, a median last CD4 count of 584 cells per microliter, and a median CD4 nadir count of 168 cells per microliter; 90% of subjects had

**TABLE 1.** Baseline Characteristics of Total Population and According to the Presence of at Least 1 Vertebral Fracture

| Baseline Characteristics                          | Total Population (N = 397) | No Vertebral Fracture (N = 351) | Vertebral Fracture (N = 46) |
|---|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Median age (IQR), yrs                             | 49.5 (46.1–53.7)           | 49.2 (45.9–53.2)                | 51.6 (47.4–54.5)            |
| M gender, n (%)                                   | 331 (83)                   | 294 (84)                        | 37 (80)                     |
| Median BMI (IQR), kg/m <sup>2</sup>               | 22.4 (20.2–24.7)           | 22.5 (20.1–24.7)                | 22 (20.8–24.8)              |
| BMI <18.5 kg/m <sup>2</sup> , n (%)               | 36 (9)                     | 30 (9)                          | 6 (13)                      |
| Median CD4 count (IQR), cells/μL                  | 584 (416–763)              | 574 (424–760)                   | 640 (383–848)               |
| Median CD4 nadir (IQR), cells/μL                  | 168 (75–256)               | 168 (75–255)                    | 150 (83–265)                |
| CD4 nadir <200 cells/μL, n (%)                    | 239 (60)                   | 210 (60)                        | 29 (63)                     |
| Median duration of known HIV-infection (IQR), yrs | 17.7 (11–22.6)             | 17.7 (10.8–22.3)                | 17.8 (12.5–23.4)            |
| Median duration of ART (IQR), yrs                 | 13.8 (7.1–15.9)            | 13.8 (6.8–16.0)                 | 13.3 (8.1–15.7)             |
| Median duration of TDF Treatment (IQR), mo        | 37.0 (4.2–60.5)            | 37.0 (4.3–60.3)                 | 38.8 (2–71.3)               |
| Last viral load <50 copies/mL, n (%)              | 358 (90)                   | 321 (91)                        | 37 (80)                     |
| Last viral load <200 copies/mL, n (%)             | 382 (96)                   | 341 (97)                        | 41 (89)                     |
| HCV infection, n (%)                              | 135 (34)                   | 114 (32)                        | 21 (46)                     |
| Ex-smokers <3 yrs, n (%)                          | 30 (8)                     | 26 (7)                          | 4 (9)                       |
| Median duration of smoking (IQR), yrs             | 30 (28–36)                 | 30.0 (27–36)                    | 34.5 (30–38)                |
| Median intensity of smoking (IQR), pack-years     | 30 (25–40)                 | 30 (25–38)                      | 35.5 (27–50)                |
| Smoking ≥40 pack-years, n (%)                     | 103 (26)                   | 83 (24)                         | 20 (43)                     |
| Cannabis inhalation, n (%)                        | 143 (36)                   | 126 (36)                        | 17 (37)                     |
| IVDU, n (%)                                       | 115 (29)                   | 100 (29)                        | 15 (33)                     |
| Chronic alcohol intoxication, n (%)               | 79 (20)                    | 74 (21)                         | 5 (11)                      |
| History of AIDS, n (%)                            | 109 (27)                   | 97 (28)                         | 12 (26)                     |

IVDU, intravenous drug users.



a viral load below 50 copies per milliliter. The last fully visible vertebra on LDCT reconstruction was T10 for 6 subjects (1.5% of total CT), T11 for 25 subjects (6%), T12 for 102 subjects (26%), L1 for 177 subjects (45%), L2 for 86 subjects (22%), and L4 for 1 subject. Forty-six (11.6%) subjects had at least 1 visible fracture, and the total number of fractures was 84. Twenty-seven

subjects had 1 fracture, 10 had 2 fractures, and 9 had 3 or more fractures. No fractures were seen above T3. Two fractures were described as grade 3, 11 fractures were described as grade 2, and the 71 other fractures were described as grade 1. Fifty-seven fractures were wedge, and 27 fractures were biconcave. Details of fracture shape and location are shown in Table 2.

**TABLE 2.** Description of the 46 Subjects With Vertebral Fractures (Location and Shape)

| Age, yrs | Gender | Fractures (n) | Location and Fracture Grades              | Location and Fracture Shape               |
|----------|--------|---------------|---|---|
| 58       | F      | 1             | T6: 1                                     | T6: B                                     |
| 45       | M      | 1             | L2: 1                                     | L2: B                                     |
| 54       | M      | 1             | T12: 2                                    | T12: B                                    |
| 69       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 48       | M      | 1             | T4: 1                                     | T4: B                                     |
| 58       | M      | 1             | T7: 1                                     | T7: W                                     |
| 53       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 54       | M      | 1             | T7: 1                                     | T7: B                                     |
| 45       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 50       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 55       | F      | 1             | T8: 1                                     | T8: W                                     |
| 44       | M      | 1             | T11: 1                                    | T11: W                                    |
| 56       | M      | 1             | T8: 1                                     | T8: W                                     |
| 63       | M      | 1             | T3: 1                                     | T3: B                                     |
| 52       | M      | 1             | T7: 1                                     | T7: W                                     |
| 53       | M      | 1             | T5: 1                                     | T5: B                                     |
| 50       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: B                                    |
| 46       | M      | 1             | T7: 2                                     | T7: W                                     |
| 48       | M      | 1             | T11: 2                                    | T11: W                                    |
| 47       | M      | 1             | T4: 1                                     | T4: B                                     |
| 46       | F      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 51       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 58       | M      | 1             | T12: 1                                    | T12: W                                    |
| 48       | M      | 1             | T6: 2                                     | T6: W                                     |
| 46       | F      | 1             | T7: 1                                     | T7: B                                     |
| 54       | M      | 1             | T8: 1                                     | T8: W                                     |
| 51       | M      | 1             | T9: 1                                     | T9: W                                     |
| 49       | M      | 2             | T8: 1 T9: 1                               | T8: W T9: W                               |
| 55       | F      | 2             | T7: 2 T12: 3                              | T7: W T12: W                              |
| 51       | M      | 2             | T8: 1 T9: 1                               | T8: W T9: W                               |
| 47       | M      | 2             | T11: 1 L1: 1                              | T11: W L1: W                              |
| 51       | M      | 2             | T8: 1 T11: 1                              | T8: W T11: W                              |
| 47       | M      | 2             | T4: 1 T5: 1                               | T4: B T5: B                               |
| 47       | F      | 2             | T5: 1 T7: 2                               | T5: B T7: W                               |
| 53       | M      | 2             | T3: 2 T4: 1                               | T3: W T4: B                               |
| 54       | M      | 2             | T10: 2 T11: 1                             | T10: W T11: W                             |
| 58       | M      | 2             | L1: 1 L2: 1                               | L1: W L2: W                               |
| 53       | M      | 3             | T6: 1 T7: 1 T8: 1                         | T6: W T7: W T8: W                         |
| 54       | M      | 3             | T6: 1 T7: 1 T8: 1                         | T6: W T7: W T8: W                         |
| 55       | M      | 3             | T7: 1 T8: 2 T10: 1                        | T7: B T8: B T10: B                        |
| 47       | M      | 3             | T6: 1 T7: 1 T9: 1                         | T6: B T7: B T9: W                         |
| 49       | M      | 4             | T10: 1 T11: 1 T12: 1 L1: 1                | T10: W T11: W T12: W L1: W                |
| 52       | M      | 4             | T4: 1 T7: 2 T10: 1 L1: 2                  | T4: W T7: W T10: B L1: W                  |
| 68       | F      | 5             | T7: 1 T8: 1 T9: 1 T10: 1 T11: 1           | T7: B T8: W T9: W T10: W T11: W           |
| 54       | F      | 5             | T4: 1 T5: 1 T6: 1 T8: 2 T9: 1             | T4: B T5: B T6: B T8: W T9: W             |
| 45       | F      | 7             | T4: 1 T5: 1 T6: 1 T7: 1 T8: 1 T9: 1 L1: 3 | T4: B T5: B T6: B T7: B T8: B T9: B L1: B |

B, biconcave shape; F, female; M, male; L, lumbar vertebra; T, thoracic vertebra; W, wedge shape.

We found in “univariate” analysis that age ≥45 years (in comparison with the 40–44 years reference group) and smoking 40 pack-years or more were associated with an increased risk of having at least 1 vertebral fracture (Table 3). HIV viral load <200 copies per milliliter was associated with a lower risk. Gender, TDF (whether cumulative duration of treatment or included in the actual ART treatment), duration of ART, history of cannabis inhalation, intravenous drug use, nadir or last CD4 cell count, and history of AIDS were not associated with the outcome. HCV coinfection and alcohol intoxication met criteria for inclusion in the final model (*P* < 0.20). In the multivariate model, only smoking ≥40 pack-years was associated with an increased risk of vertebral fracture, while HIV viral load <200 copies per milliliter was protective. In this final model, HCV coinfection and alcohol intoxication were not associated with the outcome.

**DISCUSSION**

In this cross-sectional multicentric study, which evaluated vertebral fractures on chest LDCT in a cohort of HIV-infected smokers or recently quit smokers of at least 40 years of age, a CD4 nadir level <350 cells per microliter, and a good ART coverage, we found that a substantial proportion of subjects had vertebral fractures (11.6%).

A similar study from the NELSON group enrolled 1140 male non-HIV-infected ever smokers at risk for lung cancer.<sup>23</sup> Vertebral spinal reconstructed sagittal planes obtained from chest axial native acquisitions of chest LDCT performed for lung cancer screening in this population were read, and vertebral fractures were graded according to Genant semiquantitative method. In this study, subjects had a mean age of 62.5 years, 531 (46.6%) had quit smoking (by definition less than 10 years before inclusion), and subjects had a median of smoking in pack-years of 38.0 (IQR, 28.0–49.5). One hundred subjects (8.8%) had at least 1 vertebral fracture. We found a higher prevalence of vertebral fractures in our study than the investigators in the NELSON study, despite lower median age and lower pack-years of smoking in our population, highlighting the fact that even relative young smoking HIV-infected subjects have substantial clinically significant osteoporosis if these fractures were indeed related to bone fragility as suspected.

Our sample is probably only representative of the French HIV-smoking population. Thus, the vertebral fracture rate in our study is probably higher than the rate we would have encountered if the studied population had been a sample of the French HIV-population. Indeed, our inclusion criteria, particularly the smoking and the nadir CD4 <350 cells per microliter criteria, have induced selection of high-risk subjects for osteoporosis, as shown by our subjects’ important smoking history, the proportion of HCV-infected,<sup>27</sup> and the long known duration of HIV-infection. Other variables, though, such as gender, age, antiretroviral response, and last CD4 value, were in similar proportions with those encountered in the HIV-infected French population.<sup>28</sup>

The number of fractures visualized in our study is probably an underestimation of the prevalent number of spinal fractures, as some fractures may be located underneath the scanned vertebrae. Numbers of vertebral fractures not visualized in our study are possibly high, although most vertebral fractures in cohorts from the general population are located in the T12-L1 vertebrae. In the “Rotterdam” study for instance, in which the incidence of vertebral fractures was studied in 3469 men and women older than 55 years of age by spinal radiographs obtained at baseline and after a mean follow-up of 6.3 years, T12 and L1 were the most frequent vertebrae affected in both men and women, followed by L2 and L3 vertebral fractures.<sup>21</sup> In other words, about 19% of all incident fractures were located at L2 or underneath. Other studies of thoracic and lumbar radiographs have confirmed the T12 and L1 predominance of vertebral fractures in different non-HIV-infected populations.<sup>29–31</sup>

We found that TDF use (whether actual or cumulative) was not associated with the presence of vertebral fracture. TDF use has been established as a cause of accelerated bone density demineralization in randomized controlled trials with sequential DXA at the hip or the spine. In the ASSERT study,<sup>11</sup> which included antiretroviral-naïve adults taking either abacavir (ABC)-lamivudine (3TC) or TDF-emtricitabine (FTC) with efavirenz, BMD was significantly different in both the hip and vertebral spine (ABC-3TC group, -1.6%; TDF-FTC group, -2.4%; *P* = 0.036) at week 48 in comparison with BMD at study baseline. Similar results were

**TABLE 3.** Univariate and Multivariate Analysis of Factors Associated With at Least 1 Vertebral Fracture

| Variable                                 | Univariate Analysis |          | Multivariate Analysis |          |
|--|---------------------|----------|-----------------------|----------|
|  | OR (95% CI)         | <i>P</i> | OR (95% CI)           | <i>P</i> |
| Gender (woman)                           | 1.2 (0.6 to 2.7)    | 0.57     |                       |          |
| Age, yrs                                 |                     |          |                       |          |
| 40–44                                    | Reference           |          | Reference             | 0.29     |
| 45–49                                    | 4.4 (1.0 to 19.9)   | 0.05     | 3.8 (0.8 to 17.5)     | 0.09     |
| 50–54                                    | 6.3 (1.4 to 27.9)   | 0.02     | 4.4 (0.9 to 20.2)     | 0.06     |
| ≥55                                      | 5.8 (1.2 to 27.8)   | 0.03     | 3.4 (0.7 to 16.9)     | 0.14     |
| Smoking (≥40 pack-years)                 | 2.5 (1.3 to 4.7)    | <0.01    | 2.5 (1.2 to 5.0)      | 0.01     |
| History of cannabis inhalation           | 1.0 (0.5 to 2.0)    | 0.90     |                       |          |
| Low BMI <18.5 kg/m <sup>2</sup>          | 1.6 (0.6 to 4.1)    | 0.33     |                       |          |
| Alcohol intoxication                     | 0.5 (0.2 to 1.2)    | 0.11     | 0.4 (0.1 to 1.1)      | 0.08     |
| ART duration (per month increase)        | 1.0 (1.0 to 1.1)    | 0.72     |                       |          |
| HCV coinfection                          | 1.7 (0.9 to 3.2)    | 0.08     | 1.7 (0.9 to 3.4)      | 0.10     |
| IVDU                                     | 1.2 (0.6 to 2.3)    | 0.57     |                       |          |
| TDF use (actual)                         | 0.8 (0.4 to 1.4)    | 0.41     |                       |          |
| Cumulative use of TDF (per month longer) | 1.1 (0.7 to 1.8)    | 0.67     |                       |          |
| Nadir CD4 T <200 cells/μL                | 1.1 (0.6 to 2.2)    | 0.68     |                       |          |
| CD4 cells (per 100/μL increase)          | 1.0 (0.9 to 1.2)    | 0.48     |                       |          |
| History of AIDS                          | 0.9 (0.5 to 1.9)    | 0.82     |                       |          |
| HIV viral load <200 copies/mL            | 0.2 (0.1 to 0.7)    | 0.01     | 0.3 (0.1 to 0.9)      | 0.03     |

IVDU, intravenous drug users; OR, odds ratio.

found in a switch study evaluating BMD in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir and a 2-3 nucleoside reverse transcriptase backbone<sup>17</sup> and in an ACTG trial comparing ABC-3TC with TDF-FTC-treated participants.<sup>12</sup> Thus, increased changes in BMD with TDF were significant but small, and the probability of osteoporosis or incident fractures were not different according to components in these 3 studies. Moreover, bone turnover markers normalized after week 24 in one study,<sup>11</sup> and other studies have shown that with continued ART use, BMD stabilizes over time.<sup>32</sup> Some cohorts did not show any association with incident or prevalent fractures with TDF use.<sup>14,15</sup> We thus believe that TDF may have a smaller impact on vertebral fracture incidence in comparison with other factors, such as smoking.

Smoking was strongly associated with the presence of a fracture (OR = 2.48). This study and others in the general population confirm that smoking is a major modifiable predictor of bone loss,<sup>4,18,19,33</sup> and subjects should be strongly advised to quit. Indeed, smoking cessation seems to reverse mechanisms of bone demineralization (reviewed in Yoon et al<sup>34</sup>). In the NELSON study, for instance, vertebral fracture prevalence was higher in the persistent smoking subgroup (11.3%) than in the subjects who had quit (5.8%;  $P < 0.001$ ).<sup>23</sup> In our study, age was related with an increased incidence of vertebral fracture, although it did not reach statistical significance in multivariate analysis. Age probably had a small impact in our cohort, as the age distribution was narrow, as shown by the small IQR of 46.1–53.7 years. A recent literature review showed that HCV/HIV coinfection was significantly associated with a greater risk of osteoporosis and fracture than HIV monoinfection and that these coinfecting subjects should be targeted for osteoporotic prevention.<sup>35</sup> We did not find an association of hepatitis C with the presence of vertebral fracture in our study possibly because of lack of power and the fact that we did not differentiate subjects with HCV replication from subjects with spontaneous or treatment-related HCV clearance. Viral load  $<200$  copies per milliliter seemed protective, as in some studies,<sup>16</sup> although not all,<sup>7</sup> perhaps through reduction of chronic inflammation<sup>36</sup> and underscores the importance of early ART in HIV-infected subjects to prevent osteoporosis and other comorbidities.

Our study has several other limitations. Only 1 experienced radiologist, with no double lecture of images, interpreted all reconstructed spinal planes. However, we believe that the presence of fractures was properly assessed as we recruited an experienced musculoskeletal radiologist. Also, the main outcome of our study (presence of a vertebral fracture  $\geq$  grade 1) was easily assessable as it was defined by a vertebral height loss of 20% or more, limiting false-positive or false-negative results. Also, all confounders were not included in the analysis, such as ethnic origin, and other variables, such as cannabis or alcohol intoxication, would have merited further quantitative assessment to better reflect risk and a possible dose effect.

In conclusion, we found that the prevalence of vertebral fractures on chest LDCT was 11.6% in a HIV-infected cohort over 40 years of age with an important history of smoking and

a CD4 nadir  $<350$  cells per microliter. The presence of vertebral fractures on chest LDCT should be systematically evaluated by clinicians and reported by radiologists after spinal sagittal reconstruction of axial planes, as this procedure is probably highly efficient and is an opportunity to diagnose vertebral fractures in this high-risk HIV-infected population. Our study also supports global reduction of risk behaviors, such as smoking, and early ART in preventing and managing comorbidities, such as osteoporosis. In this study, based on fractures and not on a surrogate measure, long-term TDF use was not associated with fractures.

#### ACKNOWLEDGMENTS

*The authors thank the trial participants and the coordinators, engineers, and technicians who made this study possible: Suzanne Izard, Jonathan Lalet, and Bruno Granouillac.*

*The ANRS EP48 HIV CHEST Study Team: Hôpital Gustave Dron de Tourcoing: Yazdanpanah Yazdan, Cheret Antoine, Ajana Faïza, Alcaraz Isabelle, Baclet Véronique, Melliez Hugues, Valette Michel, Viget Nathalie, De La Tribonniere Xavier, Huleux Thomas, Bonne Séverine, Biekre Raphaël, Pasquet Armelle, Allienne Christophe, Behra Jean Marie, Meybeck Agnès, Aissi Emmanuelle. Hôpital Avicenne de Bobigny: Abgrall Sophie, Bouchaud Olivier, Barruet Régine, Rouges François, Kandel Tania, Mechai Frédéric, Brillat Pierre-Yves, Brauner Michel. Hôpital l'Archet de Nice: Dellamonica Pierre, De Salvador Francine, Cua Eric, Lepatois Anne, Naqvi, Alissa, Durant Jacques, Ceppi Carole, Sanderson Frédéric, Rosenthal Eric, Chassang Madleen, Chevallier Patrick, Dunais Brigitte. Hôpital Pontchailloux de Rennes: Tattevin Pierre, Lena Hervé, Lentz Pierre-Axel, Michelet Christian, Arvieux Cédric, Revest Mathieu, Souala Faouzi, Chaplain Jean-Marc, Leroy Hélène, Meunier Catherine. Hôpital Ste Marguerite de Marseille: Poizot-Martin Isabelle, Faucher Olivia, Menard Amélie, Bregigeon Sylvie, Geneau de Lamarliere Perrine, Champsaur Pierre, Durieux Olivier, Cloarec Nicolas. Hôpital Hotel Dieu de Nantes: Raffi François, Allavena Clotilde, Feuillebois Nicolas, Mounoury Olivier, Bouchez Sabelline, Billaud Eric, Reliquet Véronique, Bonnet Bénédicte, Brunet Cécile, Point Patrick, Boutoille David, Morineau Le Housine Pascale, Delemazure Anne Sophie. Hôpital Necker de Paris: Duvivier Claudine, Catherinot Emilie, Shoai Tehrani Michka, Poiree Sylvain. Hôpital Foch de Suresnes: Zucman David, Majerholc Catherine, Couderc Louis-Jean, Mellot François, Sherrer Antoine. Hôpital La Croix Rousse de Lyon: Ferry Tristan, Koffi Joseph, Boibieux André, Mialhes Patrick, Cotte Laurent, Perpoint Thomas, Lippman Joanna, Augustin Norman Claude, Biron Francois, Senechar Agathe, Ader Florence. Hôpital Tenon de Paris: Pialoux Gilles, L'yavanc Thomas, Slama Laurence, Chas Julie, Le Nagat Sophie, Khalil Antoine, Carette Marie France. Hôpital St André de Bordeaux: Bonnet Fabrice, Morlat Philippe, Lacoste Denis, Vandenhende Marie, Anne, Receveur Marie Catherine, Paccalin Francois, Caldato Sabrina, Bernard Noëlle, Hessemfar Mojgan, Pistone Thierry, Malvy Denis, Thibaut Pierre, Pertusa Marie Carmen, Cornelou Olivier.*

Laurent Francois, Mercie Patrick, Faure Isabelle, Dondia Denis, Martell Cedric, Duffau Pierre. Hôpital Carémeau de Nîmes: Mauboussin Jean Marc, Barbuat Claudine, Rouanet Isabelle, Metge Liliane. Hôpital Gui de Chauiac de Montpellier: Reynes Jacques, Le Moing Vincent, Jacquet Jean-Marc, Atoui Nadine, Lorientte Mickael, Morquin David, Fauchere Vincent, Favier Carine, Merle Corinne, Baillat Vincent, Da Silva Antoine, Mansouri Rachid, Psomas Christina, Bommart Sébastien, Kovacsik-Vernhet Hélène, Pujol Jean-Louis, Quantin Xavier, Hayot Maurice.

REFERENCES

1. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513–521.
2. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320–323.
3. Ensrud KE, Black DM, Harris F, et al. Correlates of kyphosis in older women. The fracture Intervention trial Research group. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:682–687.
4. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107:1376–1384.
5. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med*. 2003;114:10–14.
6. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:806–813.
7. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*. 2008;22:395–402.
8. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, et al. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1014–1020.
9. Prieto-Alhambra D, Gueri-Fernandez R, De Vries F, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:90–95.
10. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26:825–831.
11. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:963–972.
12. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*. 2011;203:1791–1801.
13. Assoumou L, Katlama C, Viard JP, et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia. *AIDS*. 2013;27:2425–2430.
14. Calmy A, Fux CA, Norris R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis*. 2009;200:1746–1754.
15. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, et al. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:205–210.
16. Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone*. 2006;38:893–897.
17. Martin A, Moore C, Mallon PW, et al. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS*. 2013;27:2403–2411.
18. Romme EA, Murchison JT, Edwards LD, et al. CT-measured bone attenuation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to clinical features and outcomes. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1369–1377.
19. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson CA, et al. Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1650–1656.
20. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, et al. Systematic vertebral fracture assessment in asymptomatic postmenopausal women. *Bone*. 2013;52:176–180.
21. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, et al. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1051–1056.
22. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res*. 1992;7:221–227.
23. de Jong WU, de Jong PA, Vliegthart R, et al. Association of COPD and smoking status with bone density and vertebral fractures in male lung cancer screening participants. *J Bone Miner Res*. 2014;29:2224–2229.
24. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology*. 2008;248:995–1003.
25. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137–1148.
26. Buckens CF, de Jong PA, Mol C, et al. Intra and interobserver reliability and agreement of semiquantitative vertebral fracture assessment on chest computed tomography. *PLoS One*. 2013;8:e71204.
27. Roux P, Demoulin B, Sogni P, et al. Coinfection with hepatitis C virus in people living with HIV: data from the ANRS-VESPA2 survey. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)*. 2013;26-27:314–320.
28. Dray-Spira R, Wilson d'Almeida K, Aubrière C, et al. Health status of people living with HIV followed at hospital in metropolitan France in 2011 and characteristics of those recently diagnosed. Results of the ANRS-VESPA2 Study. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)*. 2013;26-27:285–292.
29. Ferrar L, Roux C, Felsenberg D, et al. Association between incident and baseline vertebral fractures in European women: vertebral fracture assessment in the Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). *Osteoporos Int*. 2012;23:59–65.
30. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:557–563.
31. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone*. 2004;34:362–367.
32. Bolland MJ, Grey A, Horne AM, et al. Stable bone mineral density over 6 years in HIV-infected men treated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;76:643–648.
33. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med*. 1994;330:387–392.
34. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012;23:2081–2092.
35. Dong HV, Cortes YI, Shiao S, et al. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28(14):2119–2131.
36. Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, et al. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naïve HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *AIDS*. 2014;28:1759–1767.

## **4.13 Perspectives de recherche**

### **4.13.1 Création d'une cohorte de PVVIH soumises à un dépistage du CBP**

C'est dans le cadre d'une évaluation rigoureuse et d'un suivi des PVVIH ayant réalisé un dépistage par TDM thoracique faible dose, si ce dernier venait à être validé par l'HAS (en pratique clinique ou sous la forme de cohorte), qu'une cohorte pourrait être créée spécifiquement pour cette population à risque. Cette cohorte pourrait être localisée dans la région Languedoc-Roussillon ou bien, si financée plus largement, dans de nombreux centres de suivi des PVVIH en France. Au vu des résultats de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST, les critères d'inclusion pourraient être plus larges que les critères d'inclusion dans l'étude NLST, particulièrement pour ceux qui ont une histoire de lymphocytes TCD4 bas. Au vu de la bibliographie exposée dans ce travail, ainsi que des résultats de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST, je propose :

- une inclusion de sujets  $\geq 45$  ans si le nadir de lymphocytes TCD4 est  $\leq 350$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou  $\geq 50$  ans si ces conditions ne sont pas remplies, avec un tabagisme  $\geq 20$  paquets-années,
- une incitation à participer à des programmes de sevrage du tabac et de l'intoxication au cannabis. Ces programmes et leur efficacité pourront être évalués ;
- la réalisation des TDM thoraciques à faible dose (1 mSV de dose efficace ciblée), selon un algorithme décisionnel de suivi et de biopsie des nodules proches de celui du groupe « NELSON »
- l'évaluation d'un panel de morbidités thoraciques selon des scores validés,
- la mise en œuvre d'un volet recherche sur la détection des cellules tumorales circulantes (Ilie et al. 2014), l'analyse de micro ARN ou d'ADN tumoraux circulants, d'exosomes et de l'activation immune,
- enfin, un suivi sur 5 ans après la dernière TDM, avec analyse de survie.

D'autres marqueurs conditionnels pour une inclusion, telle que le rapport CD4/CD8 bas, pourrait se discuter.

## **5. REDUCTION DU RISQUE TABAGIQUE ET IMPACT SUR LA SANTE**

### ***5.1 Fléau du tabagisme chez les PVVIH***

### ***5.2 Prévalence élevée du tabagisme chez les PVVIH***

L'étude multicentrique VESPA 2011, qui avait inclus un peu plus de 3 000 personnes représentatives des filières hospitalières de PVVIH françaises, a mis en évidence une prévalence du tabagisme actif de 37,5% et du tabagisme sevré de 22,1% (Tron et al. 2014). Cette prévalence du tabagisme actif était encore plus élevée dans certains groupes, tels que les HSH (41,8%), et les UDIV (>75% chez les hommes et femmes). Dans cette enquête, 12,5% des sujets consommaient régulièrement du cannabis. Cette étude a été comparée après standardisation directe, et prise en compte du sexe, de l'âge, de l'éducation et de l'origine géographique, avec les données de l'enquête « baromètre Santé 2010 ». Après standardisation, la prévalence du tabagisme était significativement plus élevée chez les PVVIH pour les HSH (RRa=1,19, IC95% 1,07-1,32), les femmes natives de France (RRa 1,32, 95% IC 1,10-1,57), et pour les hommes natifs de France, même si dans ce dernier sous-groupe, le risque n'était pas significatif (RRa=1.19, 95% IC95%: 0.98-1.45).

L'ensemble de ces données de tabagisme chez les PVVIH est à mettre en perspective avec les données récentes nationales du baromètre santé 2014 (Guignard et al. 2015). En 2014, parmi les 15-75 ans, la prévalence du tabagisme était de 34,1% de fumeurs actuels, avec un tabagisme régulier en baisse légère mais significative par rapport aux données de 2010 (de 29,1% à 28,2%). Dans cette étude, un fumeur actuel est défini comme une personne qui déclare fumer du tabac, ne serait-ce que de temps en temps. Un fumeur régulier ou quotidien est une personne déclarant fumer du tabac tous les jours ou déclarant un nombre de cigarettes fumées par jour. La proportion d'ex-fumeurs est en augmentation par rapport à 2010 (de 29,2% à 31%), ainsi que la part de fumeurs ayant fait une tentative d'arrêt dans l'année (de 25,2% à 29,0%).

#### **5.2.1 Tabagisme et mortalité**

De nombreuses données sur la mortalité liée au tabagisme sont issues de la population générale, et sont probablement en grande partie extrapolable aux PVVIH. Le risque de décéder entre l'âge de 30 et 70 ans par une maladie induite par le tabagisme est important dans la population générale (Doll et al. 2004; Pirie et al. 2013; Jha et al. 2013; Thun et al. 2013; Sakata et al. 2012; Jha et al. 2008). Ces études, qui ont inclus plusieurs centaines de milliers de personnes, montraient que les personnes qui ont fumé pendant tout leur âge adulte ont un risque de décès 2 à 3 fois supérieur à celui

des jamais fumeurs, et que l'espérance de vie est réduite d'une médiane de 10 ans environ (figure 26). Les personnes décédées dans leur cinquantaine ont perdu en médiane 20 années de vie en bonne santé.

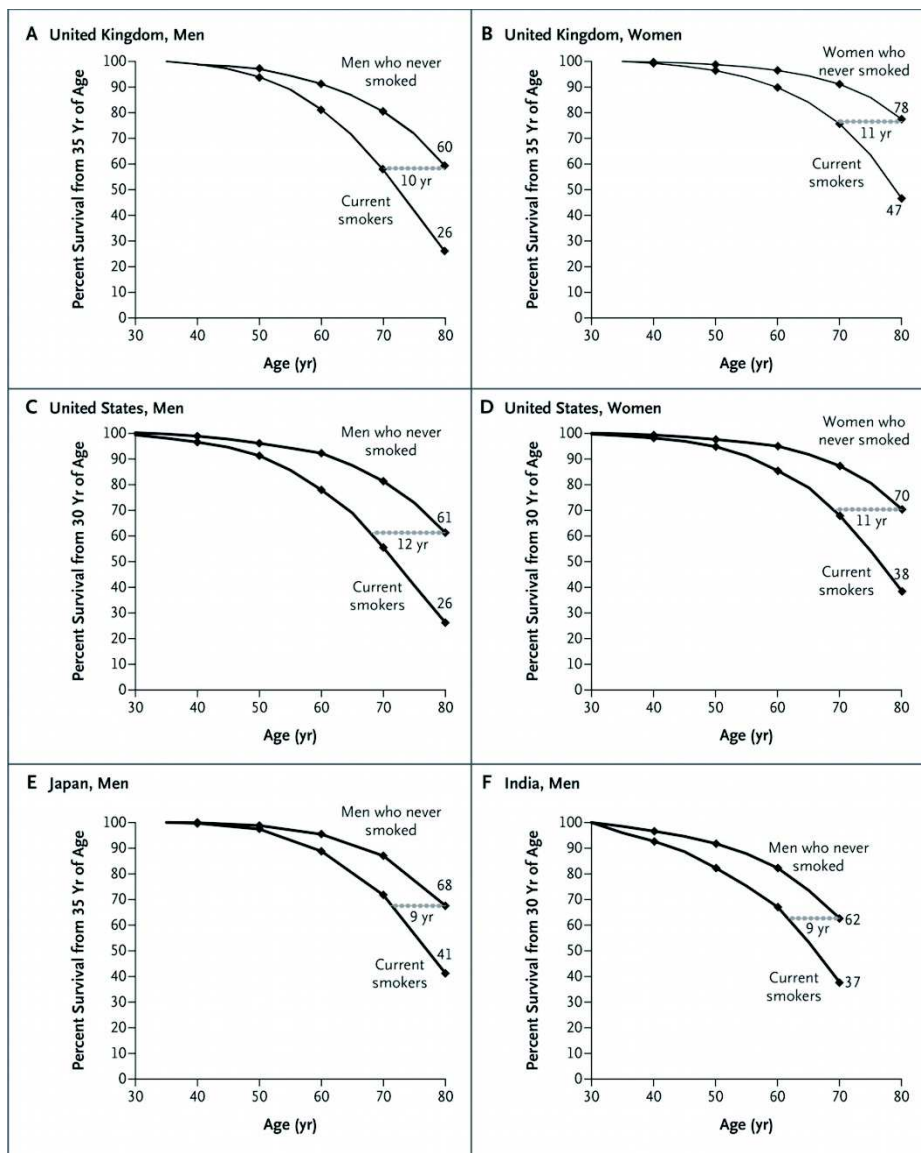


Figure 26 : Espérance de vie en fonction du statut vis-à-vis du tabac en fonction du sexe dans différents pays. Perte d'une dizaine d'années d'espérance de vie pour les fumeurs de toute une vie d'adulte (par rapport à une population de jamais fumeur de même âge et sexe). D'après Jha et ses collègues (revue de la littérature de 4 cohortes au Royaume-Unis, Etats-Unis, Japon et Inde) (Jha and Peto 2014).

Chez les PVVIH, une estimation du nombre d'années perdues de vie des fumeurs a été réalisée dans une étude appariée sur l'âge et l'année de naissance à partir de registres danois de la population générale (Helleberg et al. 2013), en excluant de l'analyse les UDIV. Dans cette étude, les fumeurs avaient un risque relatif de mortalité par rapport aux non-fumeurs de 4.4, IC95% (3.0–6.7). Le nombre d'années de vie perdues des fumeurs comparés aux non fumeurs était estimé à 12,3 chez les PVVIH IC95% (11,5-13,0), alors que le nombre d'années de vie perdues des non-fumeurs vivant avec le VIH comparé à celui des autres non-fumeurs était estimé à 5,1 ans, IC95% (4,4-5,8). Ainsi, le nombre d'années de vie perdues était plus important du fait du tabagisme que du fait du VIH.

## 5.2.2 Tabagisme et risque de cancers

De nombreuses données issues d'études en population générale peuvent aussi être extrapolées aux PVVIH. L'étude EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) (Agudo et al. 2012) a évalué dans une cohorte de 441 211 participants, l'impact de l'intoxication tabagique sur l'incidence de différents cancers ayant un lien reconnu avec le tabac, lien établi précédemment par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer. Dans cette étude européenne multicentrique, les sujets avaient entre 30 et 70 ans, étaient inclus entre 1992 et 2000, et ont été suivis en moyenne 11 ans. Vingt cinq pourcent des hommes et des femmes avaient une intoxication tabagique active, et 35% des hommes et 23% des femmes étaient sevrés de leur tabagisme ; 14 896 cancers liés au tabac chez 14 563 sujets ont été diagnostiqués. La **fraction attribuable** au tabagisme dans la survenue de tous les cancers était de 34,9%, 95% IC (32,5-37,4) (figure 27). S'il est bien connu que les cancers du larynx et du CBP ont une **fraction attribuable** au tabagisme de plus de 80%, d'autres cancers ont aussi une part non négligeable de **risque attribuable** au tabac. Les risques relatifs de cancers étaient particulièrement élevés pour les CBP (RR=13,6, IC95% (11,3-16,4)) et les cancers laryngés, (RR=16,04, IC95% (7,91-32,6)) chez les fumeurs actuels par rapport à la population non fumeuse, et le risque de tous cancers confondus de 2,58, IC95% (2,40-2,78). Dans une autre cohorte américaine d'un peu moins d'un million de sujets, l'estimation du RR de mourir d'un CBP des personnes fumeuses par rapport aux jamais fumeuses dans la période 2000-2010 était de 22,35, IC95% 19.55-25.55 (Thun et al. 2013).



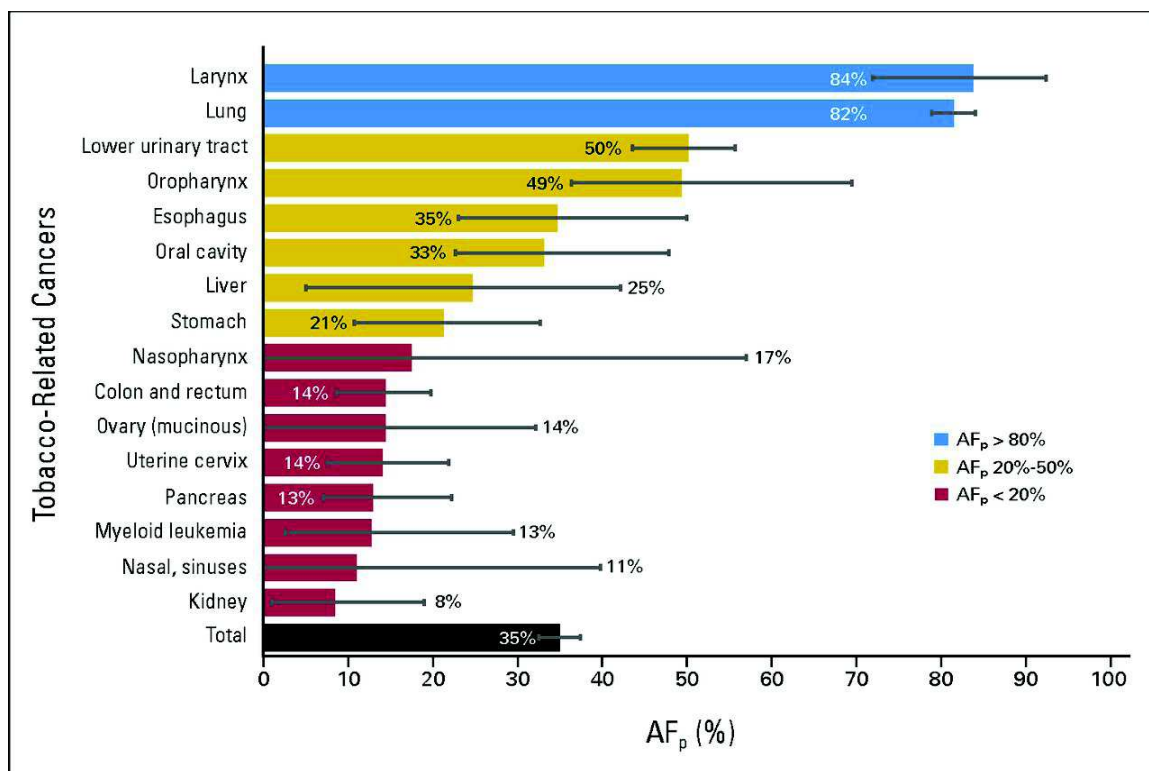


Figure 27 : Fraction de risque attribuable au tabac dans l'incidence de cancers associés au tabac dans la cohorte EPIC (Agudo et al. 2012). Toutes les fractions de risque sont ajustées sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, l'Index de Masse Corporelle, l'activité physique, l'intoxication alcoolique, les calories, la consommation de fruits et de légumes. Af<sub>p</sub> : attributable fraction risk (fraction de risque attribuable).

### 5.2.3 Tabagisme et événements cardiovasculaires

De nombreuses données sur les événements cardiovasculaires de la population générale peuvent être probablement extrapolées chez les PVVIH. Le risque relatif de mourir d'un infarctus du myocarde (IDM) chez les fumeurs comparé à celui des jamais fumeurs était respectivement de 2,50 (95% IC, 2.34-2.66) pour les hommes et de 2,86 (IC95%, 2,65-3,08) pour les femmes d'une cohorte américaine ; le risque relatif de mourir d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 1,92, IC95% (1.66-2.21) pour les hommes et 2,10 IC95% (1.87-2.36) pour les femmes (Thun et al. 2013). L'étude Interheart a confirmé que le tabagisme était le deuxième facteur de risque d'IDM, derrière les dyslipidémies (Yusuf et al. 2004; Teo et al. 2006). L'OR d'IDM était de 2,95 (IC95%, 2,77-3,14) chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs, et devenait significatif même pour les consommations faibles (Teo et al. 2006). Dans cette étude, la **part attribuable** au tabagisme dans la survenue d'un IDM est évaluée à 37,6% (IC95%, 35,9-39,4) et est d'autant plus importante que les sujets sont jeunes : 58,3% (IC95%, 55,0-61,6) chez les hommes < 55 ans. Dans l'étude INTERSTROKE, la **part attribuable** au tabagisme dans la survenue d'un AVC était estimée à 18,9% (IC95%, 15,3-23,1) (O'Donnell et al. 2010).

Le tabagisme joue aussi un rôle majeur dans la survenue et l'évolution de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Aboyans et al. 2006) (90% des sujets souffrant de cette

artériopathie sont fumeurs), l'anévrisme de l'aorte abdominale, et la survenue de la thrombo-angéite oblitérante ou maladie de Buerger.

Chez les PVVIH, l'étude de registre danoise (Helleberg et al. 2013) avait mis en évidence un risque relatif d'événements cardiovasculaires de 4,3, IC95% (1,4-13,1) chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Dans une autre étude à partir du même registre, le statut VIH n'avait pas de **part attribuable** d'IDM parmi les non fumeurs, alors que chez les fumeurs, le statut VIH était un facteur de risque indépendant (Rasmussen et al. 2015). La fraction de **risque attribuable** au tabac (sevré ou actif) d'IDM était de 72% chez les PVVIH, versus 24% chez le groupe témoin issu de la population générale.

## 5.2.4 Tabagisme et risque de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

### 5.2.4.1 Prévalence, risque de mortalité et facteurs de risque de la BPCO

La BPCO est caractérisée par un syndrome obstructif bronchique secondaire à une destruction des voies aériennes distales (bronchiolite obstructive) et une destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème), en proportion variable selon les sujets ('From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>). Les projections pour 2020 estiment que la BPCO deviendra la troisième cause de mortalité mondiale (Murray and Lopez 1997). Sa prévalence dans les pays à haut niveau de ressources est extrêmement variable, dépendant principalement des profils des populations étudiées et des critères diagnostiques (GOLD, critères européens de limites inférieures à la normale), et varient entre 0,2 et 37 % (Rycroft et al. 2012). Dans les pays à forte ressource économique, dans des zones urbaines de taille différente, lorsqu'une population majoritairement fumeuse (active ou sevrée) est étudiée, la prévalence de la BPCO est d'environ 20% selon les critères GOLD (rapport **post-bronchodilatateur** du Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS)/ Capacité Vitale Forcée (CVF) < 0,70) (Buist, Vollmer, and McBurnie 2008; Buist et al. 2007; Hill et al. 2010).

Les données de prévalence de la BPCO chez les PVVIH sont restreintes à quelques études de comparaison de données américaines, en dehors d'une étude espagnole (Samperiz et al. 2014), et sont souvent estimées à partir de données d'information hospitalière. De plus, ces études analysent des populations très hétérogènes, incluant des sujets non fumeurs et fumeurs d'âges très différents. Ces études suggèrent une prévalence plus élevée de la BPCO chez les PVVIH, même après ajustement sur le tabac (Crothers et al. 2006; Crothers et al. 2010). En revanche, la seule étude comparative directe

utilisant la spirométrie entre ces deux populations n'avait pas mis en évidence d'association entre infection par le VIH et BPCO (Madeddu et al. 2012). Cependant, cette étude était de faible puissance.

Le principal facteur étiologique de la BPCO en population générale est le tabagisme chronique, actif surtout, mais aussi passif. Dans une cohorte nord américaine (Thun et al. 2013), le RR de mourir de BPCO chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs étaient de 25,61 (95% CI, 21,68-30,25) chez les hommes et de 22,35 (95% CI 19,55-25,55) chez les femmes. D'autres facteurs de risque sont importants, tels que le déficit en alpha-1 antitrypsine, l'âge, le développement pulmonaire incomplet, l'exposition professionnelle, la pollution atmosphérique, les antécédents d'infection pulmonaire sévère et possiblement l'exposition au cannabis ('From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>). Chez les PVVIH, les facteurs de risques sont non spécifiques, identiques à ceux de la population générale, ou liés à l'infection par le VIH. Certains des facteurs non spécifiques, tel le tabagisme, sont davantage prévalents parmi les PVVIH, comme vu précédemment (Tron et al. 2014). D'autres facteurs de risque non spécifiques ont été observés, dont l'âge, les antécédents d'infections pulmonaires sévères (tuberculose, pneumocoque, pneumocystose) et un IMC faible (Samperiz et al. 2014; George et al. 2009; Morris et al. 2009). Les facteurs spécifiques de BPCO liés à l'infection par le VIH sont incertains. La charge virale VIH >200 000 copies/ml (Drummond et al. 2012) et l'utilisation des antirétroviraux (George et al. 2009) ont été associées à la BPCO dans deux études. Cependant, ces deux études ne proposaient pas de rationnel physiopathologique, étaient d'effectif faible, et, pour l'une des deux, ne concernait qu'une population d'UDIV (Drummond et al. 2012). Des études complémentaires chez les PVVIH avec une évaluation spirométrique de la BPCO sont donc nécessaires.

Sans doute les meilleures données sur les facteurs de risque de BPCO chez les PVVIH proviennent-elles de l'étude randomisée ancillaire de START, qui évaluait le bénéfice d'un traitement antirétroviral précoce (sujets avec taux de lymphocytes TCD4  $\geq$  500 cellules) versus différé (à partir de 350 lymphocytes TCD4) (Kunisaki et al. 2015). L'objectif de l'étude ancillaire respiratoire était de déterminer si l'instauration d'un traitement antirétroviral différé induisait une diminution plus rapide des fonctions respiratoires par rapport aux sujets ayant un traitement antirétroviral précoce. Seules les données transversales à l'inclusion des sujets sont publiées à ce jour (Kunisaki et al. 2015). Cette étude ancillaire a inclus 1026 sujets de 80 sites dans 20 pays différents, fumeurs et non fumeurs, tous âgés de plus de 25 ans, en l'absence d'une symptomatologie pulmonaire dans les 6 semaines avant réalisation d'une spirométrie après aérosol de bronchodilatateur. Le critère de jugement principal de BPCO était le critère européen des limites inférieures à la normale (c'est-à-dire valeur du rapport VEMS/CVF en dessous du 5<sup>ième</sup> percentile de la valeur « normale » pour un âge, sexe, poids, et une origine ethnique donnés) (Quanjer et al. 2012), plus précis et physiologique que le critère « fixe » de BPCO de la

société GOLD (rapport VEMS/CVF  $\leq 0,7$  quelque soit l'âge) (Quanjer et al. 2011). L'âge médian des sujets de l'étude était de 36 ans, EIQ [30-44], 29% des sujets étaient des femmes, le taux médian de lymphocytes TCD4 était de 648 cellules/ $\mu$ L, EIQ [583-767], la charge virale médiane était de 4,2 log copies/mL, EIQ [3,5-4,7]. Vingt-huit pour cent et 11% des sujets inclus étaient des fumeurs actifs ou anciens fumeurs. La prévalence de la BPCO était de 6,8% (5,5% selon les critères GOLD). En analyse multivariée, l'âge, le tabagisme (en paquets-années), la taille, l'ethnie caucasienne et la région de l'étude étaient associés à la BPCO. Il n'y avait pas d'association entre la BPCO et le taux de lymphocytes TCD4 (actuels ou nadir), le rapport CD4/CD8, le taux de lymphocytes TCD8, la charge virale et la durée de l'infection par le VIH.

#### **5.2.4.2 Prévalence de la bronchiolite et de l'emphysème dans l'étude ANRS EP48 HIV-CHEST**

Nous avons réalisé une étude publiée dans le « European Respiratory Journal » en 2014 (Makinson et al. 2014) sous le titre « High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers ». Les sujets de l'étude ont été recrutés au sein de la cohorte du projet ANRS EP48 HIV CHEST, qui porte sur la faisabilité du diagnostic précoce du CBP par TDM thoracique. Pour mémoire, les sujets étaient tous âgés de plus de 40 ans, étaient tous fumeurs (possiblement sevrés depuis moins de 3 ans), avec un tabagisme quantifié à plus de 20 paquets-années. Les sujets avaient un taux de lymphocytes CD4 actuel  $> 100$  cellules/ $\mu$ l et un nadir de CD4  $< 350$  cellules/ $\mu$ l. Les principaux critères de non-inclusion étaient une infection pulmonaire dans les deux mois qui précédaient l'inclusion, une contre-indication évidente à une chirurgie thoracique, et un cancer ou une maladie classant SIDA évolutive. Onze centres cliniques ont participé à l'étude ancillaire d'évaluation de la fonction respiratoire par spirométrie, éventuellement complétée par une Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR).

Nous avons évalué la présence d'une BPCO selon les critères GOLD : présence d'un rapport VEMS/CVF  $< 0,70$  à la spirométrie après administration d'un aérosol de bronchodilatateur. La sévérité de la BPCO était graduée en fonction de la valeur du VEMS mesurée en pourcentage de la valeur théorique, valeur calculée en fonction de l'âge, de la taille et de l'origine ethnique (Quanjer et al. 2012) (tableau 12). Aucun facteur de correction pour les sujets d'origine africaine n'existe, et nous avons préféré ne pas intégrer le facteur de correction « afro-américain » dans le calcul de nos valeurs théoriques compte tenu des nombreuses différences entre les afro-américains et les populations noires vivant en France. Les méthodes de calcul des volumes pulmonaires par EFR (volume résiduelle (VR), Capacité pulmonaire totale (CPT) et DLCO), ont respecté les critères de l'American Thoracic Society (ATS) et les recommandations de l'European Respiratory Society (ERS) de 1993 ('Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society' 1993; Macintyre et al. 2005).

|                        |   |
|------------------------|---|
| Stade I : léger        | VEMS/CVF < 70% et VEMS ≥ 80% valeur prédite   |
| Stade II : modéré      | VEMS/CVF < 70% et 50 % ≤ VEMS ≤ 80 % valeur prédite   |
| Stade III : sévère     | VEMS/CVF < 70% et 30 % ≤ VEMS ≤ 50 % valeur prédite   |
| Stade IV : très sévère | VEMS/CVF < 70% et VEMS < 30 % valeur prédite ou VEMS < 50% valeur prédite avec insuffisance chronique grave |

**Tableau 12 : Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité. Les valeurs de la VEMS sont mesurées après administration d'un bronchodilatateur. Les valeurs prédites pour un âge et une taille donnés ont été publiées (Quanjer et al. 2012). VEMS : Volume Expiré Maximale en 1 seconde. CVF : Capacité Vitale Forcée.**

En totalité, 338 sujets ont participé à l'étude ancillaire. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le tableau 1 de l'article. Il s'agissait d'une population majoritairement constituée d'hommes (83%), de médiane d'âge de 50 ans, EIQ [46-53], avec une charge virale <50 copies/ml (88%) et un taux médian de lymphocytes TCD4 à 571/μl. Dans cette étude, la prévalence de la BPCO était de 26% (88 sujets), dont 31 (35%) et 50 (57%) étaient respectivement de stade I et II. Soixante quatre sujets ne connaissaient pas leur statut de BPCO (soit 74% des sujets ayant ce diagnostic). En utilisant les critères diagnostiques européens de BPCO (rapport VEMS/CVF < limite de la normale), la prévalence de la BPCO était de 22% (75 sujets), dont 23 (31%) de stade léger, 45 (60%) de stade modéré, et 7 (9%) de stade sévère.

Les facteurs associés à la présence de la BPCO dans notre étude étaient l'âge (OR=2.3 ; IC95 % 1.4-3.6), un IMC faible (<18.5 kg/m<sup>2</sup>) (OR=2.2, IC95% 1.0-4.9), et une infection par le VHC, (OR=1.9 1.1-3.4). Un taux de lymphocytes T-CD4 plus élevé était protecteur, à la limite de la significativité (OR=0.9, IC95% 0.8-1.0 ; p =0.08). Les analyses de sensibilité (GOLD ≥ stade II) faisaient apparaître l'âge et l'IMC comme facteurs associés à une BPCO.

Dans notre étude, l'absence d'association entre un certain nombre de variables et la BPCO pouvait être le résultat d'un manque de puissance de l'étude, tels que l'antécédent de pneumocystose et un taux de lymphocytes CD4 bas. L'hépatite C pouvait être un facteur de confusion avec la variable UDIV, population dans laquelle la prévalence de la BPCO est élevée. En particulier, un phénotype particulier d'emphysème associé à l'UDIV a été décrit (Goldstein et al. 1986), et une association avec la présence d'emphysème sur les coupes parenchymateuses de coroscanners a été mise en évidence dans une autre étude chez les PVVIH (Guaraldi et al. 2014).

L'analyse des résultats EFR a objectivé une augmentation du Volume Résiduel (VR), Capacité Pulmonaire Totale (CPT) et du rapport VR/CPT chez la plupart des PVVIH, compatible avec la présence, chez un grand nombre de sujets, d'emphysème (ou d'obstruction des voies respiratoires distales). Les valeurs de la DLCO corrigées étaient basses, témoin d'une atteinte de la barrière alvéolo-capillaire dans la BPCO mais aussi chez les PVVIH sans BPCO. La DLCO a été objectivée basse dans deux études, que les PVVIH soient fumeuses ou non (Gingo et al. 2013; Crothers et al. 2013).

Par conséquent, notre étude présente plusieurs résultats : 1) la prévalence de la BPCO est élevée chez les PVVIH > 40 et tabagiques ; 2) le statut BPCO était pour la majorité inconnue, comme en population générale (Hill et al. 2010) et 3) le dépistage/diagnostic précoce de la BPCO chez les PVVIH qui fument pourrait donc être effectué systématiquement chez les plus de 40 ans.

Le rapport d'experts de prise en charge des PVVIH 2013 dit rapport Morlat a ainsi proposé, dans le chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et prise en charge des comorbidités », page 153, des recommandations de diagnostic précoce de la BPCO largement inspirées des résultats de cette étude.

# High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers

To the Editor:

Studies in HIV-infected populations in developed countries have shown an increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with their HIV-uninfected counterparts [1, 2]. This is due in part to higher prevalence of smoking in these populations. Studies have included subjects with or without a history of smoking [3, 4], specific populations (e.g. history of intravenous drug use (IDU) [5]), and African-American or Hispanic minorities in the USA [4, 5]. Few studies have been performed in Europe [3]. When looking at HIV-related factors, history of *Pneumocystis* infection or colonisation [6], HIV viral load >200 000 copies·mL<sup>-1</sup> [5] and antiretroviral therapy (ART) [4] were associated with COPD. However, further studies are needed.

The objective of our study was to evaluate the burden of COPD and associated factors in a French multicentric cohort of smoking, HIV-infected subjects aged ≥40 years.

This was a cross-sectional prevalence study of COPD nested in the ANRS EP48 HIV-CHEST cohort, a French, multicentric, prospective study evaluating the relevance of low-dose chest tomography for early lung cancer diagnosis in HIV-infected subjects from 14 clinical centres (registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) with identifier NCT01207986). Inclusion criteria were age ≥40 years, smoking history of ≥20 pack-years within the last 3 years, a nadir CD4<sup>+</sup> T-cell count <350 μL<sup>-1</sup> and last CD4<sup>+</sup> T-cell count >100 μL<sup>-1</sup>. Exclusion criteria were active cancer, an AIDS-defining disease, a lung infection in the previous 2 months, pregnancy, breastfeeding or contraindication to thoracic surgery. All subjects gave their informed consent. The study was approved by the institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV, Montpellier, France).

Lung function was evaluated by spirometry, plethysmography and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO). Laboratories followed the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) recommendations [7, 8]. The primary outcome was the prevalence of COPD as defined by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommendations: forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>)/forced vital capacity (FVC) ratio <0.70 after administration of salbutamol [9]. Subjects were classified as GOLD 1 (mild), GOLD 2 (moderate), GOLD 3 (severe) or GOLD 4 (very severe) if their measured FEV<sub>1</sub> was ≥80%, ≥50% to <80%, ≥30% to <50% or <30% of that predicted using the ERS standardisation of lung function test equations [10] for the nonsmoking Caucasian population, respectively. Percentage of normal total lung capacity (TLC), residual volume (RV) and RV/TLC ratio were calculated according to the ERS standardisation of lung function test equations [8] and DLCO using the ATS criteria [7].

A generalised linear mixed model with centre as a random effect was used to evaluate the association between COPD and age (years), sex, low body mass index (BMI) (<18.5 kg·m<sup>-2</sup>), smoking history (per 5-pack-year increase), cannabis inhalation (yes *versus* no), hepatitis C virus (HCV) infection, history of *Pneumocystis* pneumonia, last viral load <50 copies·mL<sup>-1</sup>, last level of CD4<sup>+</sup> T-cells (per 100-μL<sup>-1</sup> increase), nadir level of CD4<sup>+</sup> T-cells <200 μL<sup>-1</sup> and duration of ART. Data on ethnic origin were unavailable. To account for COPD overdiagnosis [11], we performed a sensitivity analysis with GOLD ≥2 as the outcome and calculated COPD prevalence according to the FEV<sub>1</sub>/FVC below the lower limit of normal (LLN) definition [10].

Between March 2011 and June 2012, spirometry, plethysmography and DLCO measurements were performed in 338, 301 and 199 of the 442 subjects from the ANRS EP48 study, respectively (table 1). COPD was present in 88 (26%) subjects: 31 (35%), 50 (57%) and seven (8%) had mild, moderate and severe COPD, respectively. In 64 (~74%) subjects, COPD was previously unknown. Using the FEV<sub>1</sub>/FVC<LLN definition, COPD prevalence was 22% (75 subjects): 23 (31%) of whom had mild, 45 (60%) had moderate and seven (9%) severe COPD.

In univariate analyses, factors associated with COPD with a p-value <0.20 were age (OR 2.1, 95% CI 1.4–3.2; p<0.001), low BMI (OR 2.4, 95% CI 1.1–5.0; p=0.02), CD4<sup>+</sup> cell count (OR 0.9, 95% CI 0.8–1.0;

TABLE 1 Clinical, spirometric and plethysmographic characteristics

| Characteristics   | Total population | COPD             | Absence of COPD  |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Subjects  | 338 (100)        | 88 (26)          | 250 (74)         |
| Age years   | 50 (46–53)       | 52 (48–56)       | 49 (46–53)       |
| Females   | 58 (17)          | 13 (15)          | 45 (18)          |
| Low BMI <sup>#</sup>                                      | 36 (11)          | 15 (17)          | 21 (8)           |
| Smoking duration years                                    | 30 (27–35)       | 34 (29–39)       | 30 (27–34)       |
| Smoking pack-years  | 30 (25–38)       | 34 (27–40)       | 30 (25–37)       |
| History of cannabis consumption                           | 117 (35)         | 36 (41)          | 81 (32)          |
| History of IDU  | 88 (26)          | 32 (36)          | 56 (22)          |
| CD4 <sup>+</sup> cell count $\mu\text{L}^{-1}$            | 571 (395–763)    | 498 (345–707)    | 594 (427–780)    |
| Nadir CD4 <sup>+</sup> cell count $\mu\text{L}^{-1}$      | 177 (76–260)     | 158 (71–232)     | 182 (83–267)     |
| Nadir CD4 <sup>+</sup> cell count <200 $\mu\text{L}^{-1}$ | 195 (58)         | 54 (61)          | 141 (56)         |
| History of AIDS-defining complication                     | 97 (29)          | 31 (35)          | 66 (26)          |
| Known duration of HIV infection years                     | 17 (10–22)       | 19 (11–24)       | 17 (10–21)       |
| Duration of HIV treatment years                           | 14 (7–16)        | 13 (7–16)        | 14 (7–16)        |
| Last viral load <50 copies·mL <sup>-1</sup>               | 298 (88)         | 78 (89)          | 220 (88)         |
| HCV infection   | 100 (30)         | 35 (40)          | 65 (26)          |
| History of <i>Pneumocystis pneumonia</i>                  | 28 (8)           | 11 (13)          | 17 (7)           |
| FEV <sub>1</sub> L  | 3.2 (2.6–3.7)    | 2.5 (2.0–2.9)    | 3.4 (2.9–3.8)    |
| FEV <sub>1</sub> % predicted                              | 89 (76–98)       | 71 (59–79)       | 93 (86–101)      |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                                     | 0.74 (0.68–0.80) | 0.61 (0.54–0.66) | 0.77 (0.74–0.81) |
| TLC <sup>¶</sup> L  | 7.1 (6.2–7.9)    | 7.5 (6.7–8.4)    | 6.9 (6.1–7.7)    |
| TLC <sup>¶</sup> % predicted                              | 107 (97–116)     | 114 (104–126)    | 104 (96–112)     |
| RV <sup>§</sup> L   | 2.5 (2.1–3.0)    | 3.1 (2.3–3.9)    | 2.4 (2.0–2.8)    |
| RV <sup>§</sup> % predicted                               | 119 (100–147)    | 152 (108–175)    | 114 (99–133)     |
| RV/TLC <sup>§</sup>                                       | 37 (32–42)       | 41 (36–49)       | 35 (31–40)       |
| RV/TLC <sup>§</sup> % predicted                           | 108 (93–121)     | 120 (101–139)    | 104 (92–117)     |
| DLco <sup>f,##</sup> % predicted                          | 68 (59–83)       | 62 (52–76)       | 71 (62–86)       |

Data are presented as n (%) or median (interquartile range). COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; IDU: intravenous drug use; HCV: hepatitis C virus; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; DLco: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. #: <18.5 kg·m<sup>-2</sup>; ¶: n = 305; §: n = 302; f: corrected for haemoglobin; ##: n = 199.

p=0.03), HCV infection (OR 1.8, 95% CI 1.1–3.1; p=0.02), history of *Pneumocystis pneumonia* (OR 2.0, 95% CI 0.9–4.5; p=0.11) and smoking (OR 1.1, 95% CI 1.0–1.2; p=0.10). In multivariate analysis, age (OR 2.3, 95% CI 1.4–3.6; p<0.001), low BMI (OR 2.2, 95% CI 1.0–4.9; p=0.04) and HCV infection (OR 1.9, 95% CI 1.1–3.4; p=0.02) were independently associated with COPD at a 5% threshold, but CD4<sup>+</sup> cells (OR 0.9, 95% CI 0.8–1.0; p=0.08), history of *Pneumocystis pneumonia* (OR 2.1, 95% CI 0.9–5.0; p=0.10) and smoking (OR 1.0, 95% CI 0.9–1.2; p=0.55) were not.

In the sensitivity analysis, factors associated with GOLD  $\geq 2$  were age (OR 2.0, 95% CI 1.2–3.2; p<0.01) and low BMI (OR 3.1, 95% CI 1.4–6.8; p<0.01). CD4<sup>+</sup> cell count (OR 0.9, 95% CI 0.8–1.0; p=0.05), history of *Pneumocystis pneumonia* (OR 2.2, 95% CI 0.9–5.5; p=0.09) and intensity of smoking (OR 1.0, 95% CI 0.9–1.2; p=0.54) were not.

The rate of COPD in our selected HIV-infected population is in the range of that reported in the general population, such as in Salzburg, Austria, in the Burden of Obstructive Lung Disease study [12]. Prevalence of COPD in our selected population was still high using the FEV<sub>1</sub>/FVC<LLN definition for COPD diagnosis. COPD was also underdiagnosed, as described in the general population [13], due to insufficient COPD early diagnosis/screening of high-risk subjects.

Age and low BMI were associated with COPD, as previously described [11]. Smoking was not significantly associated with COPD in the multivariate analysis. This might be due to the limited range of accumulated doses and confounding by age. The role of cannabis in obstructive lung disease is conflicting in the literature [14] and we could not conclude on its relevance to COPD prevalence in our cohort as we lacked precise quantitative estimation of cannabis consumption. HCV infection was associated with COPD only in the primary analysis. This result may be due to confounders, as most intravenous drug users are infected by HCV, or to a true lack of association, as was reported in a recent study [15]. Concerning nadir



CD4<sup>+</sup> cell count, duration of ART and viral load, conclusions should be drawn cautiously, as all subjects had a nadir count <350  $\mu\text{L}^{-1}$  and nearly all had an undetectable viral load due to high ART coverage. Finally, last CD4<sup>+</sup> cell count and *Pneumocystis* pneumonia history were not associated with COPD, which could be explained by lack of statistical power.

We found an increase in RV, TLV and the RV/TLC ratio in most subjects with COPD, consistent with emphysema or gas trapping. Values of the corrected DLCO were low, underscoring impairment of the blood-air barrier in COPD and non-COPD subjects. DLCO reduction in the HIV-infected has been associated with smoking, but also with low CD4<sup>+</sup> cell counts [16, 17], possibly through enhanced local inflammation and subacute infections.

Our study has limitations. The cross-sectional design can only reveal associations between factors and COPD. In addition, symptoms and quality of life assessed using validated questionnaires were not recorded. Finally, we did not correct FEV<sub>1</sub> and FVC values for ethnic origin [10]. However, these corrective factors would have only modified the numbers of subjects in the different GOLD stages, as FEV<sub>1</sub>/FVC remains the same, and have not been validated in sub-Saharan Africans, the major ethnic minority in the French HIV-infected population [10].

In conclusion, prevalence of COPD in our selected population was high and COPD was mostly undiagnosed. Our study advocates early, active diagnosis of COPD by spirometry in similar HIV-infected smokers, and smoking cessation in all HIV-infected subjects.



@ERSpublications

COPD prevalence is 26% in an HIV-infected cohort of smokers aged  $\geq 40$  years and was largely underdiagnosed <http://ow.ly/CkVzo>

Alain Makinson<sup>1-3</sup>, Maurice Hayot<sup>4</sup>, Sabrina Eymard-Duvernay<sup>2</sup>, Mylène Quesnoy<sup>2</sup>, François Raffi<sup>5</sup>, Laurence Thirard<sup>6</sup>, Fabrice Bonnet<sup>7</sup>, Pierre Tattevin<sup>8</sup>, Sophie Abgrall<sup>9</sup>, Xavier Quantin<sup>10</sup>, Hervé Léna<sup>11</sup>, Sébastien Bommart<sup>12</sup>, Jacques Reynes<sup>1,2</sup>, Vincent Le Moing<sup>1,2</sup> and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Infectious and Tropical Diseases Dept, University Hospital Montpellier 1, Montpellier, France. <sup>2</sup>UMI 233, IRD, University Montpellier 1, Montpellier, France. <sup>3</sup>Dept of Internal Medicine, Clinique Beau-Soleil, Montpellier, France. <sup>4</sup>INSERM U-1046, University Hospital Montpellier 1, Dept of Clinical Physiology, University of Montpellier I and II, Montpellier, France. <sup>5</sup>ANRS, Paris, France. <sup>6</sup>Pneumology Dept, Tourcoing University Hospital, Tourcoing, France. <sup>7</sup>Internal Medicine and Infectious Diseases Dept, University Hospital Bordeaux, INSERM U897, Bordeaux, France. <sup>8</sup>Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pontchaillou University Hospital, Rennes, France. <sup>9</sup>Infectious and Tropical Diseases Dept, Groupement Hospitalier Nord, Bobigny, France. <sup>10</sup>Thoracic Oncology Unit, University Hospital Montpellier, Montpellier, France. <sup>11</sup>Respiratory Medicine Dept, Pontchaillou University Hospital, Rennes, France. <sup>12</sup>Dept of Radiology and INSERM U 1046, University Hospital Montpellier, Montpellier, France. <sup>13</sup>For a list of the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team members and their affiliations, see the Acknowledgements section.

Correspondence: Alain Makinson, Infectious and Tropical Diseases Dept, University Hospital Montpellier 1, UMI 233, 80 Avenue Augustin Fliche, 34090, Montpellier, France. E-mail: a-makinson@chu-montpellier.fr

Received: July 15 2014 | Accepted after revision: Sept 20 2014 | First published online: Oct 16 2014

Support statement: This work was supported by the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales.

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Acknowledgements: The members of the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team are: Yazdan Yazdanpanah, Antoine Cheret, Faïza Ajana, Isabelle Alcaraz, Véronique Baclet, Hugues Melliez, Michel Valette, Nathalie Viget, Xavier de la Tribonniere, Thomas Huleux, Séverine Bonne, Raphaël Biekre, Armelle Pasquet, Christophe Allienne, Jean Marie Behra, Agnès Meybeck and Emmanuelle Aissi (Hôpital Gustave Dron, Tourcoing, France); Sophie Abgrall, Olivier Bouchaud, Régine Barruet, François Rouges, Tania Kandel, Frédéric Mechai, Pierre-Yves Brillet and Michel Brauner (Hôpital Avicenne, Bobigny, France); Pierre Dellamonica, Francine de Salvador, Eric Cua, Anne Leplatois, Alissa Naqvi, Jacques Durant, Carole Ceppi, Frédéric Sanderson, Eric Rosenthal, Madleen Chassang, Patrick Chevallier and Brigitte Dunais (Hôpital l'Archet, Nice, France); Pierre Tattevin, Hervé Léna, Pierre-Axel Lentz, Christian Michelet, Cédric Arvieux, Mathieu Revest, Faouzi Souala, Jean-Marc Chaplain, Hélène Leroy and Catherine Meunier (Hôpital Pontchaillou, Rennes, France); Isabelle Poizot-Martin, Olivia Faucher, Amélie Menard, Sylvie Bregigeon, Perrine Geneau de Lamarliere, Pierre Champsaur, Olivier Durieux and Nicolas Cloarec (Hôpital Ste Marguerite, Marseille, France); François Raffi, Clotilde Allavena, Nicolas Feuillebois, Olivier Mounoury, Sabelline Bouchez, Eric Billaud, Véronique Reliquet, Bénédicte Bonnet, Cécile Brunet, Patrick Point, David Boutoille, Pascale Morineau le Houssine and Anne Sophie Delemazure (Hôpital Hotel Dieu, Nantes, France); Claudine Duvivier, Emilie Catherinot, Michka Shoaï Tehrani and Sylvain Poiree (Hôpital Necker, Paris, France); David Zucman, Catherine Majerholc, Louis-Jean Couderc, François Mellot and Antoine Sherrer (Hôpital Foch, Suresnes, France); Tristan Ferry, Joseph Koffi, André Boibieux, Patrick Mialhes, Laurent Cotte, Thomas Perpoint, Joanna Lippman, Claude Augustin Norman, Francois Biron, Agathe Senechar and Florence Ader (Hôpital La Croix Rousse, Lyon, France); Gilles Pialoux, Thomas l'Yavanc, Laurence Slama, Julie Chas, Sophie le Nagat, Antoine Khalil and Marie France Carette (Hôpital Tenon, Paris, France); Fabrice Bonnet, Philippe Morlat, Denis Lacoste, Marie VANDENHENDE, Marie Catherine Receveur, Francois Paccalin, Sabrina Caldato, Noëlle Bernard, Mojgan Hessemfar, Thierry Pistone, Denis Malvy, Pierre Thibaut, Marie Carmen Pertusa, Olivier Cornelou, Francois Laurent, Patrick Mercie, Isabelle Faure, Denis Dondia, Cedric Martell and Pierre Duffau

(Hôpital St André, Bordeaux, France); Jean Marc Mauboussin, Claudine Barbuat, Isabelle Rouanet and Liliane Metge (Hôpital Carêmeau, Nîmes, France); and Jacques Reynes, Vincent le Moing, Jean-Marc Jacquet, Nadine Atoui, Mickael Loriette, David Morquin, Vincent Fauchere, Carine Favier, Corinne Merle, Vincent Baillat, Antoine da Silva, Rachid Mansouri, Christina Psomas, Sébastien Bommart, Hélène Kovacsik-Vernhet, Jean-Louis Pujol, Xavier Quantin and Maurice Hayot (Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France).

This study was presented in part at the 21st Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections in Boston, MA, USA, between March 3 and 6, 2014.

We thank the trial participants, and the coordinators, engineers and technicians who made this study possible: Suzanne Izard, Jonathan Lalet, Amandine Courmil and Bruno Granouillac (UMI 233, IRD, University Montpellier 1, Montpellier, France).

## References

- 1 Crothers K, Huang L, Goulet JL, *et al.* HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 183: 388–395.
- 2 Madeddu G, Fois AG, Calia GM, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection* 2012; 41: 347–353.
- 3 Samperiz G, Guerrero D, Lopez M, *et al.* Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2014; 15: 321–329.
- 4 George MP, Kannass M, Huang L, *et al.* Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS One* 2009; 4: e6328.
- 5 Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, *et al.* Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Thorax* 2012; 67: 309–314.
- 6 Morris A, Alexander T, Radhi S, *et al.* Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3773–3776.
- 7 Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, *et al.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720–735.
- 8 Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 Suppl. 16:1–100.
- 9 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jun11.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf) Date last updated: June 11, 2014.
- 10 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343.
- 11 Quanjer PH, Enright PL, Miller MR, *et al.* The need to change the method for defining mild airway obstruction. *Eur Respir J* 2011; 37: 720–722.
- 12 Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 703–708.
- 13 Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, *et al.* Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182: 673–678.
- 14 Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 239–247.
- 15 Fischer WA II, Drummond MB, Merlo CA, *et al.* Hepatitis C virus infection is not an independent risk factor for obstructive lung disease. *COPD* 2014; 11: 10–16.
- 16 Crothers K, McGinnis K, Kleerup E, *et al.* HIV infection is associated with reduced pulmonary diffusing capacity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64: 271–278.
- 17 Gingo MR, He J, Wittman C, *et al.* Contributors to diffusion impairment in HIV-infected persons. *Eur Respir J* 2013; 43: 195–203.

### **5.2.4.3 Le VIH comme facteur de risque indépendant du syndrome obstructif : étude de type exposé/non exposé à l'infection par le VIH**

Notre étude transversale présentée au § 5.2.5.2 ne permettait pas d'établir une relation entre VIH et risque de BPCO même si l'association entre taux de CD4 et BPCO pouvait suggérer un rôle propre du VIH. Nous avons donc cherché à comparer ces données avec celles observées en population générale. La collaboration que nous avons proposée à la cohorte CONSTANCES a été validée par le conseil scientifique de celle-ci.

La cohorte CONSTANCES est une cohorte épidémiologique en population générale destinée à fournir des informations à visée de santé publique et à contribuer au développement de la recherche épidémiologique (<http://www.constances.fr/fr/>). Réalisée dans le cadre d'un partenariat avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés, la cohorte CONSTANCES concerne la population affiliée au Régime Général de Sécurité Sociale (plus de 80 % de la population française). Des données spécifiques d'un volet respiratoire (spirométries sans aérosol de bronchodilatateur) réalisées lors de l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES, seront prochainement disponibles. La réalisation, après collecte des données, est prévue pour la fin de l'année 2015.

L'objectif principal de ce projet est de comparer la prévalence du syndrome obstructif entre une population de PVVIH (groupe de sujets exposés) avec un tabagisme  $\geq 20$  paquets-années à risque de BPCO, et une population de sujets non exposés au VIH issue de la cohorte en population générale CONSTANCES, tous fumeurs. Un deuxième objectif principal est de déterminer si l'infection par le VIH est un facteur associé indépendant au syndrome obstructif après ajustement sur les facteurs de confusion. Un objectif secondaire est de comparer les valeurs du rapport VEMS/CVF (pré-bronchodilatateur) entre les deux populations appariées sur l'âge et le sexe.

Cette étude sera transversale et appariera sur l'âge et le sexe les 353 sujets issus de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST qui ont réalisé une spirométrie avec 1059 sujets fumeurs (éventuellement sevrés depuis moins de 3 ans) de la cohorte CONSTANCES.

Pour cette étude, le syndrome obstructif a été défini comme le rapport VEMS/CVF  $< 0.70$  et une valeur du VEMS  $< 80$  % de la valeur théorique, sans facteur de correction selon l'origine ethnique. Cette définition du syndrome obstructif ne correspond à aucune définition de la BPCO de sociétés savantes, mais nous semble acceptable pour dépister des syndromes obstructifs, dans un but de comparer deux populations, et a déjà été utilisé dans certaines études de dépistage du syndrome obstructif par spirométrie (Bohadana, Nilsson, and Martinet 2005). La comparaison de ce critère de

jugement sera réalisée à l'aide d'un modèle logistique à effets mixtes. Un critère de jugement secondaire (rapport VEMS/CVF) sera évalué par un modèle de régression linéaire à effets mixtes.

### **5.2.5 Tabagisme et risque d'infections invasives à pneumocoque chez les PVVIH**

Dans la population générale, un risque augmenté d'infections invasives à pneumocoques chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs existe, et a été évalué à 3,09, IC95% (2,68–3,56) dans une étude de femmes au Royaume-Uni (Pirie et al. 2013). L'étude danoise des registres a objectivé une incidence d'infections à pneumocoques invasives (définies par l'isolement de pneumocoque dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien) de 304,7/100 000 chez les PVVIH et de 12,9/100 000 personnes-années en population générale entre 1995-2012, après appariement sur l'âge et le sexe (Harboe et al. 2014). En analyse multivariée, l'infection par le VIH (RR=24,4, IC 95% (23,7-25,1)), le sexe masculin (RR= 1,20 IC 95% (1,16-1,24)), l'âge (par année supplémentaire) (RR= 1,03, IC95% (1,03-1,04)), et la période calendaire (pre-CART versus post-CART RR=2,80, IC95% (2,70-2,91)) étaient associés au risque. En France, deux études ont montré que l'incidence des infections à pneumocoques est plus importante chez les PVVIH tabagiques (Benard et al. 2010) (Le Moing et al. 2006).

### **5.2.6 Tabagisme et le risque d'ostéoporose**

L'ostéoporose est une condition caractérisée par une perte de la densité minérale osseuse et une détérioration de la microarchitecture osseuse qui engendre une fragilité et un risque de fractures osseuses. La prévalence de l'ostéoporose et des fractures de fatigue est élevée dans la population des PVVIH (Cazanave et al. 2008), et semble plus élevée qu'en population générale. Dans une étude danoise appariée sur l'âge et le sexe présentant 124 655 fractures et 373 962 contrôles, le risque de fracture était significativement plus élevé chez les PVVIH, (OR = 2,89, IC95% (1,99-4,18)) (Prieto-Alhambra et al. 2014). Le tabagisme a été associé à une faible densité minérale osseuse dans la population générale (Miller et al. 2013; Romme et al. 2013; MacInnis et al. 2003) et chez les PVVIH (Bedimo et al. 2012).

## ***5.3 Effets bénéfiques sur la santé du sevrage tabagique***

Après avoir énuméré les effets néfastes sur la santé, à partir de données de la population générale et de données chez les PVVIH, nous allons décrire les bénéfices certains d'un sevrage tabagique réussi. Toute prise en charge d'une PVVIH qui fume devrait en effet comporter un volet concernant l'exposition tabagique, qui est la meilleure façon de réduire les risques principaux que sont les événements cardio-vasculaires et les cancers.

### 5.3.1 Impact sur le taux de mortalité global du sevrage tabagique

L'impact du sevrage tabagique sur la diminution du taux de mortalité est relativement rapide (Doll et al. 2004; Pirie et al. 2013; Jha et al. 2013; Thun et al. 2013; Sakata et al. 2012). Ainsi, un sevrage réussi avant l'âge de 40 ans chez des sujets ayant débuté leur intoxication aux environs de leur majorité éviterait plus de 90% du risque de mortalité attribué au tabac. Un sevrage réussi vers l'âge de 50 ans éviterait plus de la moitié de l'excès de risque (figure 28). En résumé, quelque soit l'âge du sevrage pour le fumeur, ce sevrage semble toujours bénéfique.

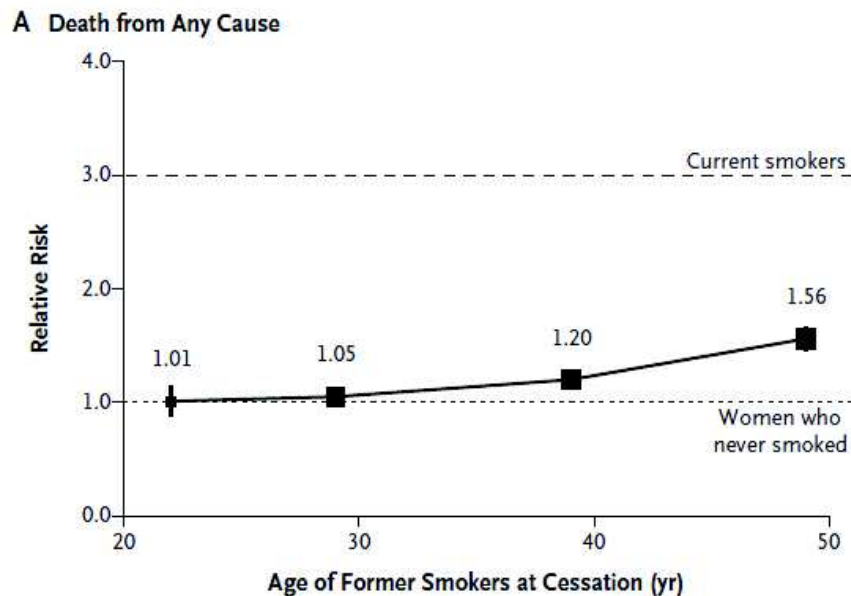


Figure 28 : Impact de l'âge du sevrage tabagique et rapport de risques de mortalité globale par rapport à la population générale (adaptée du « United Kingdom Women Study ») (Pirie et al. 2013). Les fumeurs actuels et sevrés (définis par l'absence d'intoxication depuis plus de 2 ans) ont débuté leur intoxication tabagique à une médiane d'âge de 19 ans. La ligne en pointillés représente le rapport de risques de mortalité par rapport à la population générale non fumeuse.

### 5.3.2 Impact du sevrage sur la diminution des risques de cancers, cardiovasculaires et d'autres morbidités

L'effet du sevrage tabagique sur le risque de mortalité par CBP ou par BPCO est relativement rapide et de plus ou moins grande ampleur en fonction de l'âge au sevrage. Ces risques ont été étudiés dans plusieurs cohortes américaines (Thun et al. 2013) (figure 29). Le tableau 13 montre, dans l'étude EPIC, l'effet bénéfique du sevrage qui se traduit par une diminution du risque relatif de nombreux cancers par rapport à la population générale. Plus ce sevrage est réalisé tardivement dans la vie, plus les risques de décès persistent, même si les bénéfices du sevrage sont perceptibles à tout âge.

Le risque cardiovasculaire semble diminuer rapidement après sevrage du tabac (figure 30). Le risque relatif de cardiopathie ischémique est proche de la population générale au bout d'une dizaine d'années d'abstinence (Rigotti and Clair 2013), et un peu moins de la moitié du risque est éliminé en 2

ans de sevrage. Le risque d'AVC d'un fumeur semble proche de celui d'un non fumeur 5 ans après le sevrage (Shinton and Beevers 1989). Dans une analyse récente d'une cohorte de 7 735 hommes britanniques suivis pendant 25 ans, l'incidence des IDM, ajustée sur l'âge, diminuait de 3,8% IC95%, (2,6%-5,0%) par an, ce qui correspond à une diminution de 62% sur la durée totale de l'étude. La diminution du tabagisme expliquait la plus grande partie de cette évolution (23%), suivie par les mesures de correction de la pression artérielle (13%), du HDL-cholestérol (12%) et du cholestérol non-HDL (10%) (Hardoon et al. 2008). Une autre étude britannique a mis en évidence des résultats similaires, soulignant que l'immense majorité des décès évités par IDM l'était par le sevrage tabagique (Unal, Critchley, and Capewell 2005) (figure 31).

| Statut tabagique par cancer |        | Hommes       |           | Femmes       |            | Tous         |           |
|-----------------------------|--------|--------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------|
|                             |        | HR           | 95% CI    | HR           | 95% CI     | HR           | 95% CI    |
| Cavité orale                | Actuel | <b>4.21</b>  | 2.17-8.16 | <b>3.17</b>  | 1.52-6.61  | <b>3.53</b>  | 2.21-5.65 |
|                             | Sevré  | <b>1.15</b>  | 0.60-2.21 | <b>1.06</b>  | 0.48-2.37  | <b>1.08</b>  | 0.65-1.78 |
| Oropharynx                  | Actuel | <b>6.67</b>  | 3.05-14.6 | <b>5.03</b>  | 2.05-12.3  | <b>5.95</b>  | 3.41-10.4 |
|                             | Sevré  | <b>2.06</b>  | 0.90-4.69 | <b>0.42</b>  | 0.09-2.00  | <b>1.18</b>  | 0.61-2.29 |
| Nasopharynx                 | Actuel | <b>1.50</b>  | 0.39-5.80 | <b>0.97</b>  | 0.21-4.35  | <b>1.36</b>  | 0.53-3.53 |
|                             | Sevré  | <b>0.90</b>  | 0.25-3.24 | <b>1.57</b>  | 0.41-5.97  | <b>1.25</b>  | 0.51-3.07 |
| Œsophage                    | Actuel | <b>3.94</b>  | 2.10-7.37 | <b>2.15</b>  | 0.99-4.69  | <b>3.50</b>  | 2.19-5.60 |
|                             | Sevré  | <b>1.26</b>  | 0.75-2.13 | <b>0.90</b>  | 0.42-1.92  | <b>1.18</b>  | 0.77-1.81 |
| Estomac                     | Actuel | <b>2.11</b>  | 1.40-3.16 | <b>2.01</b>  | 1.23-3.29  | <b>1.87</b>  | 1.37-2.55 |
|                             | Sevré  | <b>1.31</b>  | 0.93-1.83 | <b>1.07</b>  | 0.64-1.77  | <b>1.21</b>  | 0.92-1.60 |
| Colon et rectum             | Actuel | <b>1.30</b>  | 1.03-1.64 | <b>1.25</b>  | 1.02-1.53  | <b>1.31</b>  | 1.13-1.52 |
|                             | Sevré  | <b>1.37</b>  | 1.17-1.61 | <b>1.12</b>  | 0.95-1.33  | <b>1.28</b>  | 1.14-1.44 |
| Foie                        | Actuel | <b>2.92</b>  | 1.48-5.79 | <b>1.38</b>  | 0.58-3.29  | <b>1.88</b>  | 1.12-3.14 |
|                             | Sevré  | <b>2.09</b>  | 1.22-3.59 | <b>0.66</b>  | 0.26-1.70  | <b>1.29</b>  | 0.84-1.97 |
| Pancréas                    | Actuel | <b>1.62</b>  | 1.03-2.55 | <b>1.64</b>  | 1.06-2.56  | <b>1.74</b>  | 1.28-2.37 |
|                             | Sevré  | <b>0.89</b>  | 0.61-1.31 | <b>1.00</b>  | 0.66-1.52  | <b>0.94</b>  | 0.71-1.24 |
| Sinus et cavité nasale      | Actuel | <b>1.45</b>  | 0.46-4.56 | <b>1.70</b>  | 0.78-3.68  | <b>1.59</b>  | 0.85-2.99 |
|                             | Sevré  | <b>0.86</b>  | 0.32-2.29 | <b>0.85</b>  | 0.34-2.11  | <b>0.90</b>  | 0.47-1.73 |
| Larynx                      | Actuel | <b>13.24</b> | 6.00-29.2 | <b>20.37</b> | 4.86-85.5  | <b>16.04</b> | 7.91-32.6 |
|                             | Sevré  | <b>3.51</b>  | 1.51-8.13 | <b>3.59</b>  | 0.61-21.2  | <b>3.94</b>  | 1.84-8.46 |
| Broncho-pulmonaire          | Actuel | <b>23.30</b> | 16.4-33.2 | <b>7.53</b>  | 5.87-9.66  | <b>13.60</b> | 11.3-16.4 |
|                             | Sevré  | <b>5.28</b>  | 3.77-7.38 | <b>3.28</b>  | 2.46-4.37  | <b>4.22</b>  | 3.45-5.16 |
| Leucémie myéloïde           | Actuel | <b>1.98</b>  | 0.90-4.32 | <b>1.44</b>  | 0.70-2.96  | <b>1.81</b>  | 1.07-3.05 |
|                             | Sevré  | <b>1.19</b>  | 0.66-2.14 | <b>0.84</b>  | 0.45-1.59  | <b>1.03</b>  | 0.67-1.58 |
| Utérus et col               | Actuel | —            |           | <b>1.79</b>  | 1.32-2.41  | —            |           |
|                             | Sevré  | —            |           | <b>0.84</b>  | 0.59-1.18  | —            |           |
| Ovaire (mucineux)           | Actuel | —            |           | <b>1.85</b>  | 0.766-4.46 | —            |           |
|                             | Sevré  | —            |           | <b>0.51</b>  | 0.16-1.64  | —            |           |
| Rein                        | Actuel | <b>1.69</b>  | 1.11-2.58 | <b>1.23</b>  | 0.76-1.99  | <b>1.39</b>  | 1.02-1.90 |
|                             | Sevré  | <b>1.07</b>  | 0.75-1.54 | <b>0.76</b>  | 0.47-1.23  | <b>0.90</b>  | 0.67-1.20 |
| Voies                       | Actuel | <b>3.84</b>  | 2.92-5.06 | <b>2.97</b>  | 2.04-4.33  | <b>3.54</b>  | 2.85-4.40 |

|                  |               |             |           |             |           |             |           |
|------------------|---------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| <b>urinaires</b> | <b>Sevré</b>  | <b>2.15</b> | 1.71-2.72 | <b>1.80</b> | 1.24-2.62 | <b>2.02</b> | 1.66-2.45 |
| <b>Tous</b>      | <b>Actuel</b> | <b>3.08</b> | 2.76-3.44 | <b>2.05</b> | 1.85-2.77 | <b>2.58</b> | 2.40-2.78 |
|                  | <b>Sevré</b>  | <b>1.64</b> | 1.49-1.80 | <b>1.20</b> | 1.08-1.33 | <b>1.47</b> | 1.37-1.57 |

Tableau 13 : Risque relatif (et intervalles de confiance) de cancers associés au tabac chez les sujets avec une intoxication tabagique active et sevrée par rapport à la fraction de population jamais fumeuse. Fumeurs : hommes ou femmes fumant plus de 16 cigarettes/jour pendant plus de 39 ans ou 11 cigarettes/jour pendant plus de 35 ans respectivement, ou hommes ou femmes fumant plus de 13,5 cigarettes/jour pendant plus de 37 ans. Fumeurs sevrés : hommes ou femmes ayant arrêté de fumer plus de 16 cigarettes/jour (hommes), 11 cigarettes/jour (femmes) ou 13,5 cigarettes/jour (hommes ou femmes) il y a plus de 20 ans. Les HR sont ajustés pour le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, l'Index de Masse Corporelle, l'activité physique, l'intoxication alcoolique, les calories, la consommation de fruits et de légumes. Les non fumeurs sont la catégorie de référence. HR : Hazard Ratio. TRC : Tobacco Related Cancers (cancers associés au tabac, classification de l'Agence Internationale) (Agudo et al. 2012).

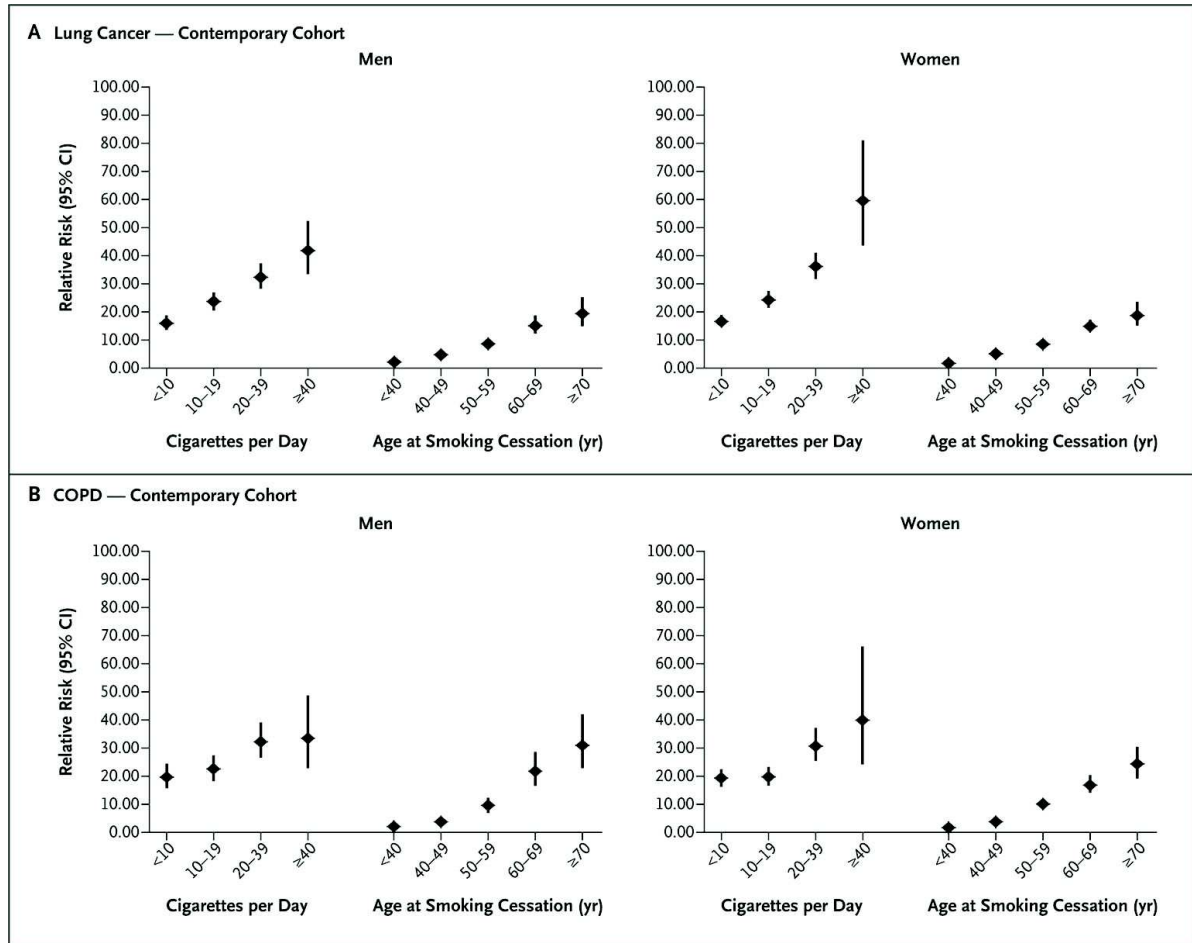


Figure 29 : Risque relatif des événements de cancer broncho-pulmonaire et BPCO, et évolution de ce risque en fonction de l'âge de sevrage du tabac dans plusieurs études de cohortes américaines, issu de (Thun et al. 2013).

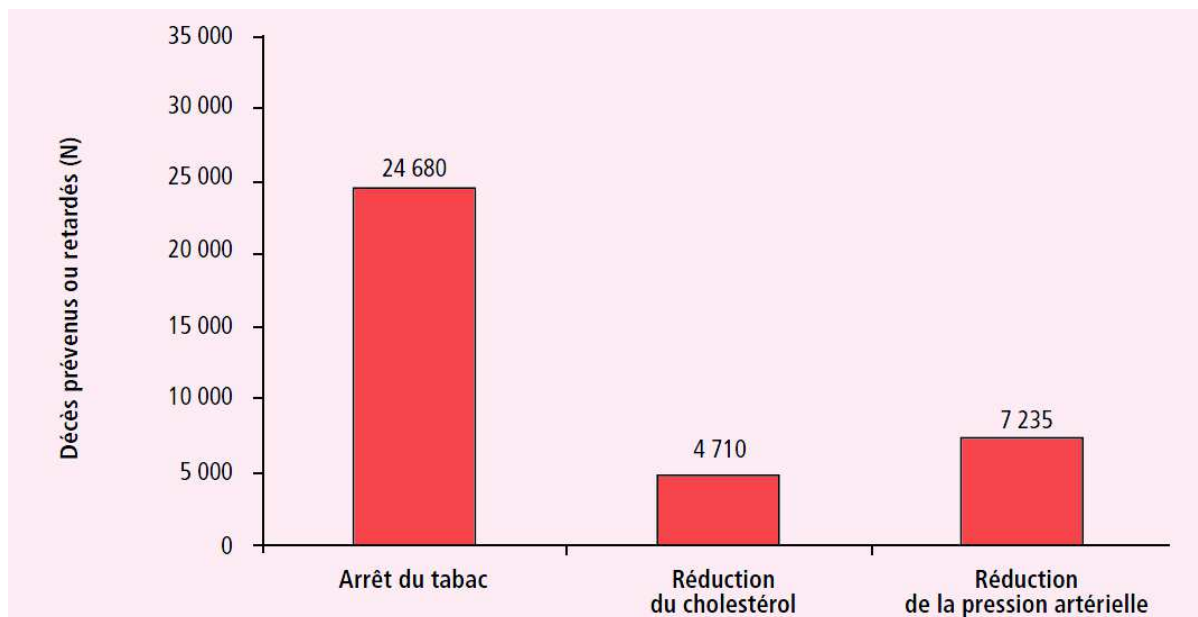


Figure 30: Réduction de la mortalité coronarienne en Angleterre et au Pays-de-Galles entre 1981 et 2000, attribuable aux mesures correctives de différents facteurs de risques en prévention primaire. Ces résultats ont été obtenus parallèlement à une réduction de 35% du tabagisme, de 4,2% de la cholestérolémie et de 7,7% de la pression artérielle dans l'ensemble de la population (d'après Unal B et al. (Unal, Critchley, and Capewell 2005)).

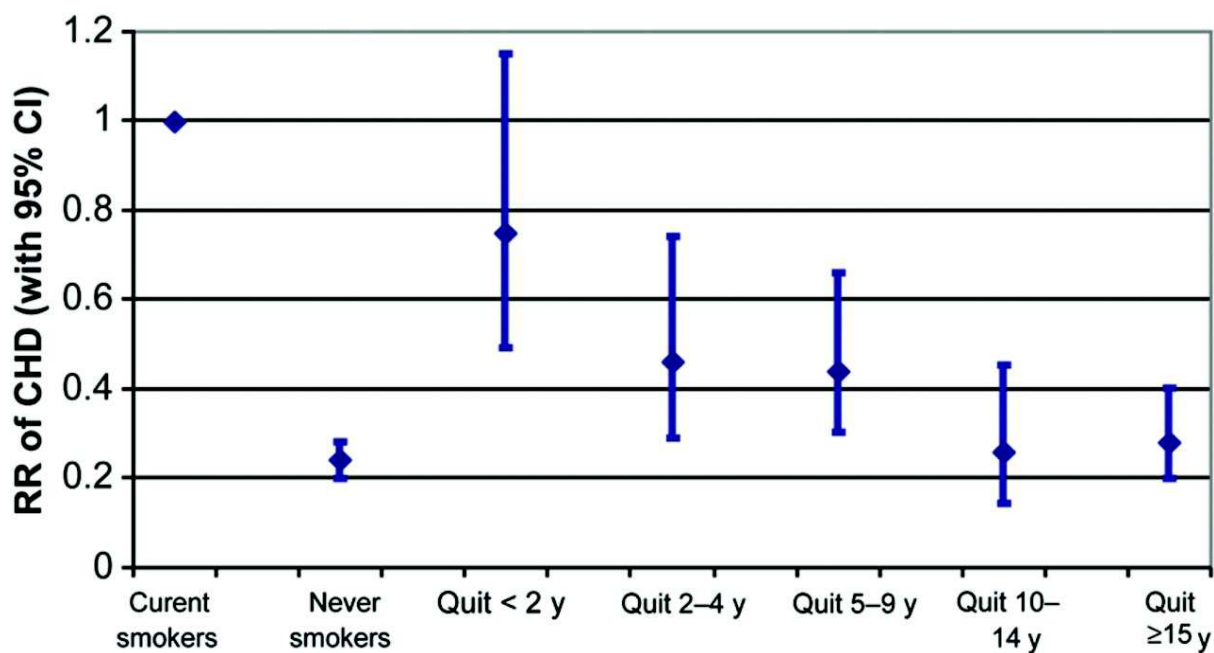


Figure 31 : Evolution du risque relatif de cardiopathie ischémique après interruption de l'intoxication tabagique. Au bout d'une dizaine d'année, le risque relatif n'était pas significativement différent de celui de la population générale (Rigotti and Clair 2013).

### 5.3.3 Sevrage tabagique

#### 5.3.3.1 Nicotine et addiction

Seulement 3 à 5% des fumeurs qui s'arrêtent de fumer sans avoir reçu d'assistance thérapeutique au sevrage arrivent à s'abstenir 6 mois après sevrage. En effet, le sevrage du tabac est



rendu difficile en raison du fort potentiel d'addiction induite par la nicotine, comparable à l'effet addictif de l'héroïne, de la cocaïne ou du crack. L'addiction se définit comme l'asservissement d'un sujet à l'usage d'une drogue dont il a contracté l'habitude par un emploi plus ou moins répété.

La nicotine est métabolisée dans le foie en cotinine par les cytochromes CYP2A6, et de façon moindre par les cytochromes CYP2B6 et CYP2E1. La cotinine est aussi métabolisée par les CYP2A6 en trans-3'-hydroxycotinine. Une voie mineure de métabolisation de la nicotine et de la cotinine se fait par glucuronidation, principalement par l'UGT 1A4, 1A9, et 2B10 (Benowitz et al. 2006). La nicotine se lie principalement dans le système nerveux central aux récepteurs de l'acétylcholine, avec une meilleure affinité pour la forme  $\alpha_4\beta_2$  du récepteur, majoritairement situé au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale (figure 32). La liaison de la nicotine au récepteur  $\alpha_4\beta_2$  entraîne une libération de dopamine dans le noyau Accumbens, qui serait liée à la sensation de plaisir (Jarvis 2004; Dani and Harris 2005).

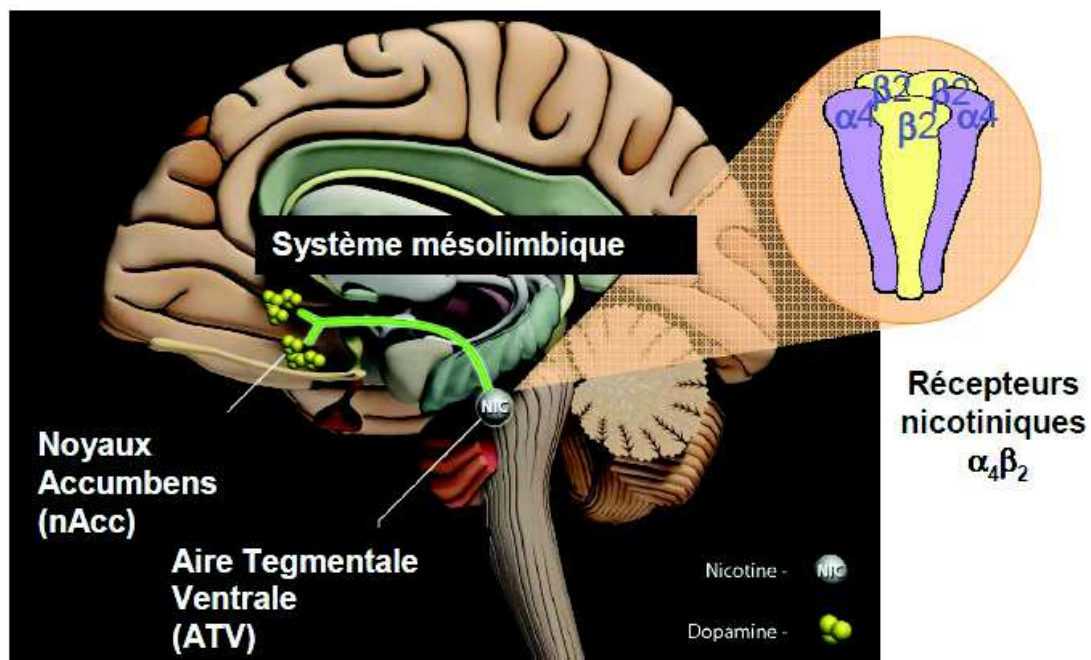


Figure 32 : La nicotine se fixe à son récepteur  $\alpha_4\beta_2$  de l'acétylcholine au niveau de l'Aire Tegmentale ventrale, libérant ainsi de la dopamine dans les Noyaux Accumbens.

Une auto-titration nicotinique est modulée par la manière de fumer en fonction des « besoins » nicotiques du fumeur. Cette auto-titration a tendance à augmenter avec le temps, d'autant plus qu'un nombre considérable de sujets va développer un phénomène de tolérance à la nicotine, secondaire à une moindre sensibilité du récepteur. Cette désensibilisation induit une augmentation du nombre de récepteurs nicotiques cérébraux.

Fumer peut augmenter la concentration et améliorer le temps de réaction et de performance dans certaines tâches. L'arrêt du tabac, au contraire, peut engendrer des symptômes de sevrage en

nicotine : irritabilité, humeur dépressive, agitation, irritabilité, insomnie, polyphagie, et « craving » (désir conscient et intense de consommation de substances) pour le tabac (Hughes and Hatsukami 1986). En conséquence, le sujet associe ces états d'humeur et de sensation physique positifs à sa consommation tabagique, et les sensations négatives à l'absence de consommation, ce qui « conditionne » le sujet à consommer d'avantage. Enfin, tout stress ou situation plaisante (fumer après un repas, avec un verre d'alcool) est associée par la suite au plaisir de la cigarette ou à son manque, même si ces sensations ne sont pas toujours provoquées par les variations réelles des taux de nicotine, et deviennent des signaux pour fumer. Le conditionnement est un facteur majeur de rechute après le sevrage du tabac.

Il existe des facteurs déterminants de la dépendance nicotinique : (1) des facteurs génétiques expliquent des sensibilités différentes des récepteurs à la nicotine (Hecht 2012), ou une métabolisation lente ou rapide de la nicotine et de la cotinine par le polymorphisme des CYP2A6 ; (2) des facteurs liés au tempérament du sujet, (3) et des facteurs psychiatriques. En effet, la prévalence du tabagisme chez les personnes avec des troubles psychiatriques est beaucoup plus importante qu'en population générale (Kalman, Morissette, and George 2005) et concerne les sujets atteints de schizophrénie, troubles bipolaires, syndrome dépressif majeur, troubles de l'anxiété et antécédent d'UDIV. La nicotine servirait comme substance psychoactive et thérapeutique. Les effets sérotoninergique, anticholinergique intracérébrale de la nicotine et l'effet inhibiteur de la monoamine oxydase de certains produits de la cigarette semblent similaires à l'effet sur ses neurotransmetteurs de certains antidépresseurs.

Ainsi, la population des PVVIH présente potentiellement une susceptibilité particulière à la dépendance nicotinique en raison de la prévalence élevée de déterminants favorisant cette addiction :

- la forte prévalence de troubles psychiatriques dans certaines catégories de cette population,
- une forte représentativité d'UDIV dans la population des PVVIH en France,
- une inhibition du CYP2A6 par le ritonavir, ce qui pourrait augmenter de façon non négligeable la demi-vie de la nicotine et de la cotinine (Benowitz 2009). Cependant, une étude récente n'a pas mis en évidence d'association évidente entre la survenue de CBP chez les PVVIH, et l'utilisation des IP (dont le ritonavir) (Bruyand et al. 2015).

L'étude VESPA2 apporte aussi des informations sur la dépendance à la nicotine chez les PVVIH. Les sujets qui fumaient leur première cigarette >30 minutes après leur réveil ou qui fumaient plus de 20 cigarettes par jour étaient considérés comme fortement dépendants à la nicotine (Tron et al. 2014). Parmi les fumeurs actifs, 56,9% des participants étaient classés comme ayant une forte

dépendance à la nicotine. Les taux les plus élevés de dépendance à la nicotine prédominaient chez les UDIV (57,2% pour les hommes, 59,6% pour les femmes), et chez les HSH (63,7%).

### **5.3.3.2 Les armes thérapeutiques pour le sevrage du tabac**

#### **5.3.3.2.1 Les armes non médicamenteuses**

Le modèle transthéorique des changements de comportement vis-à-vis du tabagisme a été développé par Prochaska et DiClemente (Prochaska and Velicer 1997). Les étapes de changement de comportement vis-à-vis du tabac décrites sont les suivantes :

- 1) la pré-intention : le sujet n'a aucune pensée de sevrage tabagique (environ 25-50% des fumeurs),
- 2) l'intention : il pense à arrêter de fumer (environ 40 à 60% des fumeurs),
- 3) la préparation ou prise de décision : il planifie l'arrêt,
- 4) l'action : il est activement engagé dans le changement (environ 10 à 30% des sujets),
- 5) et le maintien/la liberté : il a fait des changements, mais reconnaît qu'il doit demeurer vigilant.

D'après cette théorie, les programmes qui aident les gens à arrêter de fumer devraient être adaptés à l'étape du modèle où ils se trouvent, car ils sont conçus pour les faire progresser d'étape en étape vers la réussite. À chaque étape correspondent donc des modes d'intervention adaptés, de type cognitivo-comportementaux, pour augmenter la motivation de se sevrer, et renforcer l'auto-efficacité (confiance en ses capacités de réaliser quelque chose). La prise en compte de l'environnement et de l'histoire de vie du sujet est essentielle pour la compréhension des motivations à poursuivre son intoxication tabagique. Plusieurs études ont évalué des stratégies de renforcement de l'auto-efficacité chez les PVVIH, et montrent que plus cette dernière est élevée, plus les chances de sevrage sont importantes (Shuter et al. 2014; Ingersoll, Cropsey, and Heckman 2009; Moadel et al. 2012; Stanton et al. 2009; Vidrine, Arduino, and Gritz 2006).

En consultation de suivi d'un sujet, le programme de Repérage Précoce et Intervention Brève (RPIB) est adapté. Le RPIB comporte un conseil minimal adapté au tabac, un entretien motivationnel et/ou une proposition de consultation spécialisée en tabacologie. L'entretien motivationnel est une méthode de communication directive, centrée sur la personne, et visant au changement de comportement par l'exploration et la résolution de l'ambivalence.

#### **5.3.3.2.2 Les armes médicamenteuses**

Il existe une pharmacopée pour venir en aide au sujet qui désire se sevrer et augmenter les chances de réussite. Ces médicaments ont tous démontré une efficacité pour le sevrage au long cours dans des études randomisées versus placebo dans la population générale :

- Le mécanisme d'action des substituts nicotiques regroupent le comblement du syndrome de manque, le renforcement positif, particulièrement le stress, et enfin, la possibilité de désensibiliser les récepteurs nicotiques. Dans une méta-analyse de 100 études randomisées versus placebo, les substituts nicotiques augmentaient les chances de réussite de sevrage, RR: 1.60, IC 95% (1.53–1.68) (Stead et al. 2012). Le développement d'un système d'inhalation de nicotine, qui permet l'arrivée rapide de la nicotine au cerveau, pourrait se révéler être un substitut encore plus efficace.

- Le bupropion augmente les concentrations intracérébrales de dopamine et de norepinephrine, et pourrait avoir un effet de blocage des récepteurs nicotiques (limitant ainsi le renforcement en cas de rechute). Dans une méta-analyse, le bupropion augmenterait les chances de se sevrer de 69% (RR: 1.69, 95% IC 95% [1.53–1.85] contre placebo (Cahill, Stead, and Lancaster 2012).

- La varenicline est un agoniste partiel du récepteur  $\alpha 4\beta 2$  de l'acétylcholine. Il engendre une libération de dopamine dans le nucleus accumbens (Coe et al. 2005). Deux études cliniques randomisées ont montré la supériorité de la varenicline sur le bupropion dans le sevrage tabagique à 12 semaines après la fin du traitement, avec des OR significatifs de 1,93 (Gonzales et al. 2006) et de 2,48 (Tonstad et al. 2006).

- Un autre agoniste partiel du récepteur de l'acétylcholine, la cytisine, a été comparé dans une étude randomisée de non-infériorité par rapport au substitut nicotinique en ouvert en Nouvelle Zélande chez 1310 sujets, tous motivés pour un sevrage (Walker et al. 2014). Le taux de sevrage à 1 mois était de 40% chez les participants recevant la cytisine, et de 31% des participants recevant le substitut nicotinique, pour une différence de 9,3% (IC 95% 4,2 à 14,5). L'efficacité de la cytisine était supérieure pour le taux de sevrage à 7 jours, 2 mois, et 6 mois.

Il n'existe que très peu d'études évaluant l'aide au sevrage tabagique par les substituts médicamenteux chez les PVVIH. Dans une étude pilote (non randomisée), le sevrage à 3 mois de 118 sujets sous varenicline était de 25,6% versus 11,8% pour les substituts nicotiques. Les effets secondaires sous varenicline étaient ceux attendus (nausées, dysomnie, troubles de l'humeur) et dans l'intervalle de ceux décrits en population générale (Ferketich et al. 2013). L'essai randomisé, en double aveugle, multicentrique ANRS 144 Inter-ACTIV a été présentée au congrès de la CROI 2015 (Mercie P. et al. Abstract 139, Seattle, USA), et a évalué la faisabilité et l'efficacité du sevrage tabagique chez les PVVIH motivées, fumant plus de 10 cigarettes par jour, par la varenicline (n=123 sujets) versus un placebo (n=125 sujets) pendant 12 semaines. Le critère de jugement principal était le sevrage permanent entre la 9<sup>ème</sup> et la 48<sup>ème</sup> semaine, jugé sur la déclaration et confirmé par une

concentration du monoxyde de carbone dans l'air expiré  $\leq 10$  ppm. Les âges moyens des sujets étaient de 46 ans (varenicline), et 44 ans (placebo), 95 et 94% étaient sous traitement antirétroviral, avec un nombre médian de lymphocytes T-CD4 à 609/mm<sup>3</sup> et 635/mm<sup>3</sup> respectivement, et une durée d'intoxication tabagique de 25 et 26 années respectivement. Il y eut 18 et 8 sevrages dans les bras varenicline et placebo respectivement, soit 17,6% IC95% (10,2-25,0) et 7,2% (2,4-12,0), correspondant à un OR de 2,8, IC95% (1,1-6,7). Il y eut 14 événements indésirables de grade 3-4 liés à la varenicline (aucun sous placebo), sans événement indésirable grave cardio-vasculaire. Ainsi cette étude montre la faisabilité et l'efficacité du sevrage du tabac avec la varenicline chez les PVVIH.

Une des problématiques de la prise en charge du tabagisme chronique chez les PVVIH est la co-dépendance importante dans cette population, particulièrement pour les sujets avec un antécédent d'UDIV. Dans une étude de la cohorte Aquitaine de 509 PVVIH, 55 des fumeurs (23%) était co-dépendant du cannabis, et 31 à l'alcool (12%). En tout, seulement 35 (14%) sujets étaient motivés pour se sevrer, non co-dépendants, sans dépression, et pouvaient donc s'inscrire dans un programme "classique" de sevrage tabagique, c'est-à-dire concentré autour de l'effet addictif du tabac (Benard et al. 2007).

## ***5.4 Le cannabis, un facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire probable***

### **5.4.1 Caractéristiques toxiques communes de la fumée de cannabis et de tabac**

Les fumées de tabac et de cannabis ont de nombreuses caractéristiques communes. Les constituants volatiles de la fumée de cigarette (ammoniaques, acide hydrocyanique, et nitrosamines) et les goudrons (phénols, naphthène, et les procarcinogènes benzopyrène et benzanthracène) sont présents dans la fumée de cannabis. Par exemple, la fumée de cannabis contient environ 50% de benzopyrène et 75% de benzathracène de plus que la fumée de cigarette. La nicotine n'est pas présente dans le cannabis, et inversement, les principaux psychostimulants du cannabis (delta9-tetrahydrocannabinol (THC) et autres cannaboloïdes) ne sont pas présents dans la cigarette.

L'effet propre du cannabis vis-à-vis de différentes pathologies pulmonaires est difficile à mettre en évidence car la plupart des fumeurs de cannabis sont aussi fumeurs de tabac, et le cannabis est le plus souvent mélangé avec le tabac dans le joint. Les caractéristiques d'inhalation de la fumée du cannabis sont différentes du tabac fumé, et pourraient donc impacter différemment la santé du consommateur. En effet, la quantité inhalée, la durée d'inhalation et la profondeur de l'inhalation dans

les poumons du fumeur de cannabis sont plus importantes que chez le fumeur de cigarettes (Wu et al. 1988).

## **5.4.2 Impact du cannabis inhalé sur la santé**

### **5.4.2.1 Syndrome obstructif**

Contrairement à l'inhalation de tabac, qui provoque une bronchoconstriction immédiate, l'inhalation d'un joint de marijuana 7 mg/kg avec 2% de THC induit un effet bronchodilatateur immédiat chez des sujets sains, effet supérieur à l'effet d'un nébuliseur d'isoproterol (1,25 mg). Cet effet est dû à la présence du THC (Tashkin, Shapiro, and Frank 1973).

La majorité des études transversales et longitudinales en population générale n'ont pas montré d'association significative entre le cannabis et la présence d'un syndrome obstructif (Aldington et al. 2007; Tan et al. 2009; Taylor et al. 2000). Ces études étaient ajustées sur la prise de tabac. Deux études ont montré une décroissance du rapport VEMS/CVF, mais une analyse détaillée des fonctions respiratoires d'une de ces deux études objectivaient une augmentation avec le temps de la CVF, avec une stabilité du VEMS, ce qui va contre un mécanisme réellement obstructif (Taylor et al. 2000). Cette augmentation de la CVF a été confirmée par d'autres études (Tan et al. 2009; Hancox et al. 2010; Pletcher et al. 2011). Des études ont même montré une augmentation du VEMS au cours de l'inhalation chronique de cannabis (Tashkin, Simmons, and Tseng 2012).

### **5.4.2.2 Cannabis inhalé et risque de CBP**

Les études épidémiologiques en population générale évaluant l'association entre la consommation de cannabis et le risque de CBP sont difficiles à interpréter. En effet, il existe souvent un manque de puissance, la variable consommation de cannabis est mal évaluée, soumis à un biais de mémorisation, et parfois sous-déclarée en raison de l'illégalité de sa consommation dans la plupart des pays. Aussi, l'inclusion de sujets jeunes, et de sujets avec des habitudes de consommation très variables (d'un seul à plusieurs joints par jour), et le contrôle inégal des facteurs confondants (tabagisme, mélangé au joint) ajoutent aux difficultés des études. Quelques études cas-témoin ont rapporté un risque de CBP avec la consommation (auto-rapportée) de cannabis inhalé, mais il n'y avait pas d'ajustement sur la consommation de tabac (Hsairi et al. 1993; Sasco et al. 2002). Plusieurs études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association entre les CBP et la consommation de cannabis (Sidney et al. 1997; Hashibe et al. 2006).

## 6. CONCLUSION

L'étude ANRS EP48 HIV CHEST a rempli son objectif principal, qui était de démontrer la faisabilité du dépistage du CBP chez les PVVIH en France par TDM thoracique. Le diagnostic d'un nombre important de CBP de stades localisés, et donc guérissables, apporte probablement un bénéfice essentiel aux patients inclus. Le fait qu'aucune complication grave n'ait été engendrée par les explorations diagnostiques, et que la prévalence de nodules significatifs soit dans l'intervalle des résultats d'études en population générale, sont des éléments rassurants. L'âge précoce de diagnostic de la majorité des cancers dans cette étude, ainsi que d'autres données de prévalence de ce cancer en fonction des âges de la littérature, soulignent aussi une spécificité importante de l'application de ce dépistage dans cette population, en particulier en cas d'antécédent d'immunodépression importante. Nos travaux font apparaître que l'âge limite de dépistage par TDM faible dose pourrait être de 45 ans environ chez les PVVIH, tout particulièrement lorsqu'elles ont une histoire d'immunodépression importante. Le dépistage du CBP apparaît particulièrement rentable chez les PVVIH fumeuses qui devraient donc constituer une population prioritaire dans le cadre d'un dépistage ciblé.

Comme en population générale, l'apport du TDM thoracique ne se limite pas au diagnostic de CBP. Il permet d'augmenter l'efficacité du diagnostic précoce de comorbidités ayant un impact sur la qualité de vie et/ou la survie par : 1) le diagnostic des tassements vertébraux, pour la majorité asymptomatique, en rapport avec une prévalence élevée de l'ostéoporose fracturaire dans cette population, 2) l'évaluation de l'emphysème et de la bronchiolite du fumeur, 3) une estimation des calcifications coronaires, qui est associée aux événements cardio-vasculaires.

Nos recherches soulignent aussi que le traitement des PVVIH atteintes d'un CBP doit être identique à celle de la population générale, l'infection par le VIH ne constituant finalement qu'une comorbidité supplémentaire. Toutefois, une spécificité du traitement de ce cancer chez les PVVIH est la survenue de complications potentiellement létales secondaires aux interactions et effets toxiques additifs entre les antirétroviraux et les médicaments cytotoxiques. Ce danger nécessite une bonne coordination des équipes oncologiques et infectiologiques, probablement par le biais de réunions de concertation pluridisciplinaires spécifiques, afin de limiter les risques de survenue de ces complications, ainsi qu'une bonne connaissance des pharmacocinétiques et pharmacodynamies des produits administrés.

En somme, l'application des référentiels thérapeutiques de la population générale, le dépistage/diagnostic précoce des principales complications (BPCO, cancer broncho-pulmonaire) grâce

à la TDM thoracique et à la spirométrie, constituent des armes de lutte efficaces contre ces pathologies « émergentes ». Toutefois, comme développé dans le chapitre sur la réduction des risques, l'élément-clé de lutte est certainement le sevrage du tabac (et probablement du cannabis), quelque soit l'âge de ce sevrage.

Ce travail a également pour intérêt d'illustrer l'épidémiologie des complications actuelles des PVVIH sous traitement antirétroviral efficace et exposées à une intoxication tabagique. La BPCO, l'emphysème, le CBP, l'athérosclérose coronaire ont une prévalence élevée dans cette population et sont des enjeux importants de santé. En effet, l'infection par le VIH est devenue une pathologie chronique marquée par l'émergence au premier plan de nouvelles complications non infectieuses et non opportunistes principalement secondaires au vieillissement de cette population mais également liées à des comportements à risque. Cette épidémiologie rapproche la population des PVVIH de la population générale mais avec des particularités liées, pour ceux, majoritaires en France, dont l'infection est ancienne, aux antécédents de déficit immunitaire et de traitements antirétroviraux toxiques, et à la prévalence plus élevée des comportements à risque.

Ce travail souligne ainsi certaines spécificités de ces complications chez les PVVIH. Si le facteur d'exposition tabagique est indispensable à leur survenue, l'immunodépression ou la persistance d'une réplication virale sont des facteurs favorisants et aggravants de ces complications. L'importance de l'immunodépression est notamment illustrée dans nos études par :

- le nombre important de CBP diagnostiqués dans l'étude de diagnostic précoce ANRS EP48 HIV CHEST, en phase avec notre hypothèse statistique de sur-risque du CBP,
- l'association avec une meilleure survie après diagnostic CBP d'un taux de CD4 > 200 cellules/ $\mu$ l et de la poursuite de la combinaison antirétrovirale,
- l'association objectivée entre une charge virale >200 copies/ml et la présence de fractures vertébrales sur ces TDM,
- la tendance à une association entre le taux de CD4 plus élevé et la BPCO.

Pour certaines complications cependant (emphysème, bronchiolite, score calcique), l'absence d'association avec les variables immuno-virologiques souligne la primauté des facteurs comportementaux dans la survenue de ces complications. Ceci souligne encore une fois que la réduction des risques liée aux facteurs d'exposition est une priorité chez les PVVIH à l'ère des combinaisons antirétrovirales.

C'est dans le cadre d'une évaluation rigoureuse et d'un suivi des PVVIH ayant réalisé un dépistage par TDM thoracique faible dose qu'une cohorte pourrait être créée spécifiquement pour cette



population à risque. Au vu de la bibliographie exposée dans ce travail, ainsi que des résultats de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST, cette cohorte pourrait inclure des sujets exposés au tabac avec un âge de plus de 45 ans si le nadir de lymphocytes TCD4 est bas ( $\leq 350$  cellules/ $\mu\text{l}$ ) ou en cas d'immunodépression persistante (intérêt du rapport CD4/CD8 ?), ou  $\geq 50$  ans si ces conditions ne sont pas remplies. Un tabagisme  $\geq 20$  paquets-années pourrait être requis, ainsi que la participation à des programmes de sevrage du tabac et de l'intoxication au cannabis, dont l'efficacité devra être évaluée. Un panel large de morbidités thoraciques pourrait être aussi recherché. Les sujets seraient suivis pendant au moins 5 ans après la dernière TDM, avec analyse de survie.

## 7. ANNEXE DEFINITION D'INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUE ET LEXIQUE STATISITIQUE

**Dépendance :** (définition de l'OMS, 1975). C'est un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales et autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit sur un rythme continu ou périodique de façon à en ressentir ses effets psychiques, et parfois, à éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être ou non-présente.

**Taux brut de mortalité :** Le taux brut de mortalité est un indice utilisé pour décrire la mortalité dans une population en tenant compte de l'effectif de cette population. Il décrit la mortalité dans la population générale (sans référence particulière à un sous-groupe). Il est calculé en rapportant les décès enregistrés dans la population pendant une période donnée (généralement une année) à l'effectif de cette population. Pour éviter de manipuler des fractions décimales, le taux de mortalité est généralement calculé pour 1.000, 10.000 ou 100.000 habitants.

Taux brut de mortalité/1000 habitants=nbre de décès enregistrés dans une population pour une période donnée/effectif de la population pendant la même période

**Taux standardisé de mortalité :** Pour comparer globalement la mortalité dans des populations différentes, on ne peut utiliser le taux brut de mortalité car il ne tient pas compte des différences de structure d'âge de ces populations. Ainsi une région dont la population est âgée peut avoir un taux brut de mortalité relativement élevé uniquement du fait de sa structure d'âge. Pour éliminer cet effet de l'âge, on utilise des taux standardisés.

- **Standardisation directe :** Le taux comparatif de mortalité est défini comme le taux que l'on observerait dans la population étudiée si elle avait la même structure d'âge qu'une population de référence (ou population-type). On le calcule en pondérant les taux de mortalité par âge observés dans la sous-population par la structure d'âge de la population de référence. C'est cette méthode qui a été utilisée pour calculer les taux de mortalité standardisée sur la population mondiale sur les figures 1 et 3.

$$\text{Taux comparatif de mortalité dans la sous-population } j = \sum_{i=1}^n P_i T_{ij}$$

Où:

- i : indice de la classe d'âge
- n : nombre de classes d'âge

- j : indice de la sous-population
- P<sub>i</sub> : part de la classe d'âge i dans la population de référence
- T<sub>j i</sub> : taux de mortalité observé dans la sous-population j pour la classe d'âge i

- **Standardisation indirecte** : Le S.M.R. est obtenu en faisant, pour une sous-population, le rapport entre le nombre de décès observé et le nombre de décès «attendu». On obtient le nombre de décès «attendu» en appliquant à l'effectif de chaque classe d'âge de la sous-population, les taux spécifiques de mortalité d'une population de référence (mortalité-type).

$$\text{Nombre de décès "attendu" dans la sous-population j} = \sum_{i=1}^n T_i N_{ji}$$

Où

- i : indice de la classe d'âge
- j : indice de la sous-population
- T<sub>i</sub> : taux spécifique de mortalité de la population de référence (mortalité-type) pour la classe d'âge j
- N<sub>ji</sub> : effectif de la population correspondant à la classe d'âge i dans la sous-population j

Le nombre de décès réellement observé dans la sous-population j est rapporté au nombre de décès «attendu» dans cette même population (le résultat est généralement multiplié par 100) :

$$\text{SMR dans la sous-population j} = \frac{\text{Nombre total de décès observé dans la sous-population j}}{\text{Nombre total "attendu" dans la sous-population j}} \times 100$$

- **Année potentielle de vie perdue** : L'indicateur des Années Potentielles de Vie Perdues (APVP) (6) est de plus en plus utilisé pour déterminer les priorités en Santé Publique. Les APVP représentent le nombre d'années qu'un sujet mort prématurément, c'est à dire avant un âge limite, n'a pas vécu. Le choix de l'âge limite dépend de l'objectif fixé (65, 70, 75 ou 80 ans).

On exclut du calcul des APVP tous les décès survenus après l'âge limite retenu. Sont généralement exclus du calcul des APVP les décès infantiles (première année de la vie) parce qu'ils sont dus à des causes spécifiques et ont souvent une étiologie différente de celle des décès à un âge ultérieur.

**Mortalité « évitable » :** Il est constitué d'un regroupement de causes « évitables » particulièrement liées aux comportements à risque : consommation d'alcool, de tabac, suicides, accidents de la route...

**Fraction de risque attribuable :** par définition, la fraction de risque attribuable (RA), est la proportion de cas dus à l'exposition, c'est-à-dire :

$RA = M^*/M$  ou (taux d'incidence chez les M)

M\* : nombre de nouveaux cas dus à l'exposition

M : nombre de nouveaux cas pendant une période.

On démontre que  $RA = (TI - TI_0)/TI$

TI : taux d'incidence dans l'ensemble de la population (exposés et non exposés réunis)

TI<sub>0</sub> : taux d'incidence chez les sujets non exposés

## 8. Références

- Aberle, D. R., F. Abtin, and K. Brown. 2013. 'Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial', *J Clin Oncol*, 31: 1002-8.
- Aberle, D. R., A. M. Adams, C. D. Berg, W. C. Black, J. D. Clapp, R. M. Fagerstrom, I. F. Gareen, C. Gatsonis, P. M. Marcus, and J. D. Sicks. 2011. 'Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening', *N Engl J Med*, 365: 395-409.
- Aboyans, V., M. H. Criqui, J. O. Denenberg, J. D. Knoke, P. M. Ridker, and A. Fronek. 2006. 'Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels', *Circulation*, 113: 2623-9.
- Adachi, J. D., S. Adami, S. Gehlbach, F. A. Anderson, Jr., S. Boonen, R. D. Chapurlat, J. E. Compston, C. Cooper, P. Delmas, A. Diez-Perez, S. L. Greenspan, F. H. Hooven, A. Z. LaCroix, R. Lindsay, J. C. Netelenbos, O. Wu, J. Pfeilschifter, C. Roux, K. G. Saag, P. N. Sambrook, S. Silverman, E. S. Siris, G. Nika, and N. B. Watts. 2010. 'Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women', *Mayo Clin Proc*, 85: 806-13.
- Agudo, A., C. Bonet, N. Travier, C. A. Gonzalez, P. Vineis, H. B. Bueno-de-Mesquita, D. Trichopoulos, P. Boffetta, F. Clavel-Chapelon, M. C. Boutron-Ruault, R. Kaaks, A. Lukanova, M. Schutze, H. Boeing, A. Tjonneland, J. Halkjaer, K. Overvad, C. C. Dahm, J. R. Quiros, M. J. Sanchez, N. Larranaga, C. Navarro, E. Ardanaz, K. T. Khaw, N. J. Wareham, T. J. Key, N. E. Allen, A. Trichopoulou, P. Lagiou, D. Palli, S. Sieri, R. Tumino, S. Panico, H. Boshuizen, F. L. Buchner, P. H. Peeters, S. Borgquist, M. Almquist, G. Hallmans, I. Johansson, I. T. Gram, E. Lund, E. Weiderpass, I. Romieu, and E. Riboli. 2012. 'Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study', *J Clin Oncol*, 30: 4550-7.
- Aldington, S., M. Williams, M. Nowitz, M. Weatherall, A. Pritchard, A. McNaughton, G. Robinson, and R. Beasley. 2007. 'Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms', *Thorax*, 62: 1058-63.
- Althoff, K. N., K. A. McGinnis, C. M. Wyatt, M. S. Freiberg, C. Gilbert, K. K. Oursler, D. Rimland, M. C. Rodriguez-Barradas, R. Dubrow, L. S. Park, M. Skanderson, M. S. Shiels, S. J. Gange, K. A. Gebo, A. C. Justice, and Study Veterans Aging Cohort. 2015. 'Comparison of Risk and Age at Diagnosis of Myocardial Infarction, End-Stage Renal Disease, and Non-AIDS-Defining Cancer in HIV-Infected Versus Uninfected Adults', *Clin Infect Dis*, 60: 627-38.
- Anderson, C. M., R. Yip, C. I. Henschke, D. F. Yankelevitz, J. S. Ostroff, and D. M. Burns. 2009. 'Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18: 3476-83.
- Aouba, A., E. Jouglu, M. Eb, and G. Rey. 2012. 'L'évolution de la mortalité et des causes de décès entre 1990 et 2009', *adsp*, 80: 24-28.
- Ashraf, H., Z. Saghir, A. Dirksen, J. H. Pedersen, L. H. Thomsen, M. Dossing, and P. Tonnesen. 2014. 'Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme', *Thorax*, 69: 574-9.

- Attia, E. F., K. M. Akgun, C. Wongtrakool, M. B. Goetz, M. C. Rodriguez-Barradas, D. Rimland, S. T. Brown, G. W. Soo Hoo, J. Kim, P. J. Lee, L. M. Schnapp, A. Sharafkhaneh, A. C. Justice, and K. Crothers. 2014. 'Increased Risk of Radiographic Emphysema in HIV Is Associated With Elevated Soluble CD14 and Nadir CD4', *Chest*, 146: 1543-53.
- Baldwin, D. R., S. W. Duffy, N. J. Wald, R. Page, D. M. Hansell, and J. K. Field. 2011. 'UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer', *Thorax*, 66: 308-13.
- Balkan, A., Y. Bulut, C. R. Fuhrman, S. N. Fisher, D. O. Wilson, J. L. Weissfeld, and F. C. Scirba. 2014. 'COPD phenotypes in a lung cancer screening population', *Clin Respir J*, (Epub ahead of print).
- Bedimo, R. J., K. A. McGinnis, M. Dunlap, M. C. Rodriguez-Barradas, and A. C. Justice. 2009. 'Incidence of Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV-Infected Versus Noninfected Patients in the HAART Era: Impact of Immunosuppression', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52: 203-8.
- Bedimo, R., N. M. Maalouf, S. Zhang, H. Drechsler, and P. Tebas. 2012. 'Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents', *AIDS*, 26: 825-31.
- Benard, A., F. Bonnet, J. F. Tessier, H. Fossoux, M. Dupon, P. Mercie, J. M. Ragnaud, J. F. Viallard, F. Dabis, G. Chene, and Sida en Aquitaine Groupe d'Epidemiologie Clinique du. 2007. 'Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort', *AIDS Patient Care STDS*, 21: 458-68.
- Benard, A., P. Mercie, A. Alioum, F. Bonnet, E. Lazaro, M. Dupon, D. Neau, F. Dabis, G. Chene, and Aquitaine Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en. 2010. 'Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007', *PLoS One*, 5: e8896.
- Benowitz, N. L. 2009. 'Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics', *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49: 57-71.
- Benowitz, N. L., G. E. Swan, P. Jacob, 3rd, C. N. Lessov-Schlaggar, and R. F. Tyndale. 2006. 'CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine', *Clin Pharmacol Ther*, 80: 457-67.
- Binder-Foucard, F., A. Belot, P. Delafosse, L. Remontet, AS. Woronoff, and N. Bossard. 2013. '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*: 122.
- Binder-Foucard, F., N. Bossard, P. Delafosse, A. Belot, A. S. Woronoff, L. Remontet, and registries French network of cancer. 2014. 'Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors', *Rev Epidemiol Sante Publique*, 62: 95-108.
- Bliuc, D., N. D. Nguyen, V. E. Milch, T. V. Nguyen, J. A. Eisman, and J. R. Center. 2009. 'Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women', *JAMA*, 301: 513-21.
- Bohadana, A., F. Nilsson, and Y. Martinet. 2005. 'Detecting airflow obstruction in smoking cessation trials: a rationale for routine spirometry', *Chest*, 128: 1252-7.
- Bolonaki, I., A. Kotsakis, E. Papadimitraki, D. Aggouraki, G. Konsolakis, A. Vagia, C. Christophylakis, I. Nikoloudi, E. Magganas, A. Galanis, P. Cordopatis, K. Kosmatopoulos, V.

- Georgoulas, and D. Mavroudis. 2007. 'Vaccination of patients with advanced non-small-cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide', *J Clin Oncol*, 25: 2727-34.
- Brahmer, J., K. L. Reckamp, P. Baas, L. Crino, W. E. Eberhardt, E. Poddubskaya, S. Antonia, A. Pluzanski, E. E. Vokes, E. Holgado, D. Waterhouse, N. Ready, J. Gainor, O. Aren Frontera, L. Havel, M. Steins, M. C. Garassino, J. G. Aerts, M. Domine, L. Paz-Ares, M. Reck, C. Baudelet, C. T. Harbison, B. Lestini, and D. R. Spigel. 2015a. 'Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer', *N Engl J Med*. 2015b. 'Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer', *N Engl J Med*, 373: 123-35.
- Bremnes, R. M., K. Al-Shibli, T. Donnem, R. Sirera, S. Al-Saad, S. Andersen, H. Stenvold, C. Camps, and L. T. Busund. 2011. 'The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer', *J Thorac Oncol*, 6: 824-33.
- Brenner, D. J. 2004. 'Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer', *Radiology*, 231: 440-5.
- Brock, M. V., C. M. Hooker, E. A. Engels, R. D. Moore, M. L. Gillison, A. J. Alberg, J. C. Keruly, S. C. Yang, R. F. Heitmiller, S. B. Baylin, J. G. Herman, and J. R. Brahmer. 2006. 'Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43: 47-55.
- Bruyand, M., F. Le Marec, A. Lavole, K. Leffondre, J. P. Spano, V. Le Moing, P. Tattevin, L. March, J. Cadranet, F. Bonnet, and M. Guiguet. 2015. 'Protease inhibitors exposure is not related to lung cancer risk in HIV smoker patients: a nested case-control study', *Aids*, 29: 1105-9.
- Buckens, C. F., Y. van der Graaf, H. M. Verkooijen, W. P. Mali, I. Isgum, C. P. Mol, H. J. Verhaar, R. Vliegenthart, M. Oudkerk, C. M. van Aalst, H. J. de Koning, and P. A. de Jong. 2015. 'Osteoporosis markers on low-dose lung cancer screening chest computed tomography scans predict all-cause mortality', *Eur Radiol*, 25: 132-9.
- Buist, A. S., M. A. McBurnie, W. M. Vollmer, S. Gillespie, P. Burney, D. M. Mannino, A. M. Menezes, S. D. Sullivan, T. A. Lee, K. B. Weiss, R. L. Jensen, G. B. Marks, A. Gulsvik, and E. Nizankowska-Mogilnicka. 2007. 'International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study', *Lancet*, 370: 741-50.
- Buist, A. S., W. M. Vollmer, and M. A. McBurnie. 2008. 'Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative', *Int J Tuberc Lung Dis*, 12: 703-8.
- Byrne, M. M., J. Weissfeld, and M. S. Roberts. 2008. 'Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening', *Med Decis Making*, 28: 917-25.
- Cahill, K., L. F. Stead, and T. Lancaster. 2012. 'Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation', *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD006103.
- Camiciottoli, G., E. Cavigli, L. Grassi, S. Diciotti, I. Orlandi, M. Zappa, G. Picozzi, A. L. Pegna, E. Paci, F. Falaschi, and M. Mascalchi. 2009. 'Prevalence and correlates of pulmonary emphysema in smokers and former smokers. A densitometric study of participants in the ITALUNG trial', *Eur Radiol*, 19: 58-66.

- Cazanave, C., M. Dupon, V. Lavignolle-Aurillac, N. Barthe, S. Lawson-Ayayi, N. Mehse, P. Mercie, P. Morlat, R. Thiebaut, and F. Dabis. 2008. 'Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors', *AIDS*, 22: 395-402.
- Chaturvedi, A. K., R. M. Pfeiffer, L. Chang, J. J. Goedert, R. J. Biggar, and E. A. Engels. 2007. 'Elevated risk of lung cancer among people with AIDS', *Aids*, 21: 207-13.
- Clausen, E., C. Wittman, M. Gingo, K. Fernainy, C. Fuhrman, C. Kessinger, R. Weinman, D. McMahon, J. Leader, and A. Morris. 2014. 'Chest computed tomography findings in HIV-infected individuals in the era of antiretroviral therapy', *PLoS One*, 9: e112237.
- Clifford, G. M., M. Lise, S. Franceschi, M. Egger, C. Bouchardy, D. Korol, F. Levi, S. Ess, G. Jundt, G. Wandeler, J. Fehr, P. Schmid, M. Battegay, E. Bernasconi, M. Cavassini, A. Calmy, O. Keiser, and F. Schoni-Affolter. 2012. 'Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection', *Br J Cancer*, 106: 447-52.
- Clifford, G. M., J. Polesel, M. Rickenbach, L. Dal Maso, O. Keiser, A. Kofler, E. Rapiti, F. Levi, G. Jundt, T. Fisch, A. Bordoni, D. De Weck, and S. Franceschi. 2005. 'Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy', *J Natl Cancer Inst*, 97: 425-32.
- Coe, J. W., P. R. Brooks, M. G. Vetelino, M. C. Wirtz, E. P. Arnold, J. Huang, S. B. Sands, T. I. Davis, L. A. Lebel, C. B. Fox, A. Shrikhande, J. H. Heym, E. Schaeffer, H. Rollema, Y. Lu, R. S. Mansbach, L. K. Chambers, C. C. Rovetti, D. W. Schulz, F. D. Tingley, 3rd, and B. T. O'Neill. 2005. 'Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation', *J Med Chem*, 48: 3474-7.
- Coghill, A. E., M. S. Shiels, G. Suneja, and E. A. Engels. 2015. 'Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States', *J Clin Oncol*, 33: 2376-83.
- Cooper, C., E. J. Atkinson, W. M. O'Fallon, and L. J. Melton, 3rd. 1992. 'Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989', *J Bone Miner Res*, 7: 221-7.
- Couraud, S., A. B. Cortot, L. Greillier, V. Gounant, B. Menecier, N. Girard, B. Besse, L. Brouchet, O. Castelnau, P. Frappe, G. R. Ferretti, L. Guittet, A. Khalil, P. Lefebure, F. Laurent, S. Liebart, O. Molinier, E. Quoix, M. P. Revel, B. Stach, P. J. Souquet, P. Thomas, J. Tredaniel, E. Lemarie, G. Zalcman, F. Barlesi, and B. Milleron. 2013. 'From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue francaise (GOLF)', *Ann Oncol*, 24: 586-97.
- Crothers, K., A. A. Butt, C. L. Gibert, M. C. Rodriguez-Barradas, S. Crystal, and A. C. Justice. 2006. 'Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans', *Chest*, 130: 1326-33.
- Crothers, K., L. Huang, J. L. Goulet, M. B. Goetz, S. T. Brown, M. C. Rodriguez-Barradas, K. K. Oursler, D. Rimland, C. L. Gibert, A. A. Butt, and A. C. Justice. 2010. 'HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era', *Am J Respir Crit Care Med*, 183: 388-95.
- Crothers, K., K. McGinnis, E. Kleerup, C. Wongtrakool, G. S. Hoo, J. Kim, A. Sharafkhaneh, L. Huang, Z. Luo, B. Thompson, P. Diaz, G. D. Kirk, W. Rom, R. Detels, L. Kingsley, and A. Morris. 2013. 'HIV infection is associated with reduced pulmonary diffusing capacity', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 64: 271-8.



- D'Jaen, G. A., L. Pantanowitz, M. Bower, S. Buskin, N. Neil, E. M. Greco, T. P. Cooley, D. Henry, J. Stem, B. J. Dezube, J. Stebbing, and D. M. Aboulafia. 2010. 'Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration', *Clin Lung Cancer*, 11: 396-404.
- Dal Maso, L., J. Polesel, D. Serraino, M. Lise, P. Piselli, F. Falcini, A. Russo, T. Intrieri, M. Vercelli, P. Zambon, G. Tagliabue, R. Zanetti, M. Federico, R. M. Limina, L. Mangone, V. De Lisi, F. Stracci, S. Ferretti, S. Piffer, M. Budroni, A. Donato, A. Giacomini, F. Bellu, M. Fusco, A. Madeddu, S. Vitarelli, R. Tessandori, R. Tumino, B. Suligoi, and S. Franceschi. 2009. 'Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era', *Br J Cancer*, 100: 840-7.
- Dani, J. A., and R. A. Harris. 2005. 'Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness', *Nat Neurosci*, 8: 1465-70.
- Davies, M. 2014. 'New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy', *Cancer Manag Res*, 6: 63-75.
- de Jong, W. U., P. A. de Jong, R. Vliegthart, I. Isgum, J. W. Lammers, M. Oudkerk, C. van der Aalst, H. J. de Koning, and F. A. Mohamed Hoesein. 2014. 'Association of COPD and Smoking Status with Bone Density and Vertebral Fractures in Male Lung Cancer Screening Participants', *J Bone Miner Res*, 29: 224-9.
- de Koning, H. J., R. Meza, S. K. Plevritis, K. ten Haaf, V. N. Munshi, J. Jeon, S. A. Erdogan, C. Y. Kong, S. S. Han, J. van Rosmalen, S. E. Choi, P. F. Pinsky, A. Berrington de Gonzalez, C. D. Berg, W. C. Black, M. C. Tammemagi, W. D. Hazelton, E. J. Feuer, and P. M. McMahon. 2014. 'Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force', *Ann Intern Med*, 160: 311-20.
- Deeken, J. F., L. Pantanowitz, and B. J. Dezube. 2009. 'Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook', *Curr Opin Oncol*, 21: 445-54.
- Deng, L., S. Tatebe, Y. C. Lin-Lee, T. Ishikawa, and M. T. Kuo. 2002. 'MDR and MRP gene families as cellular determinant factors for resistance to clinical anticancer agents', *Cancer Treat Res*, 112: 49-66.
- Detrano, R., A. D. Guerci, J. J. Carr, D. E. Bild, G. Burke, A. R. Folsom, K. Liu, S. Shea, M. Szklo, D. A. Bluemke, D. H. O'Leary, R. Tracy, K. Watson, N. D. Wong, and R. A. Kronmal. 2008. 'Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups', *N Engl J Med*, 358: 1336-45.
- Doll, R., R. Peto, J. Boreham, and I. Sutherland. 2004. 'Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors', *BMJ*, 328: 1519.
- Donnem, T. Professor, S. M. Hald, E. E. Paulsen, E. Richardsen, S. Al-Saad, T. K. Kilvaer, O. T. Brustugun, A. Professor Helland, M. Lund-Iversen, M. Poehl, K. E. Olsen, H. J. Ditzel, O. Hansen, K. I. Al-Shibli, Y. Kiselev, T. M. Sandanger, S. Andersen, F. Pezzella, R. M. Bremnes, and L. T. Busund. 2015. 'Stromal CD8+ T Cell Density - A Promising Supplement to TNM staging in Non-Small Cell Lung Cancer', *Clin Cancer Res*, 21: 2635-43.
- Drewe, J., H. Gutmann, G. Fricker, M. Torok, C. Beglinger, and J. Huwyler. 1999. 'HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833', *Biochem Pharmacol*, 57: 1147-52.

- Drummond, M. B., G. D. Kirk, J. Astemborski, M. M. Marshall, S. H. Mehta, J. F. McDyer, R. H. Brown, R. A. Wise, and C. A. Merlo. 2012. 'Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort', *Thorax*, 67: 309-14.
- Duval, X., G. Baron, D. Garelik, V. Villes, T. Dupré, C. Leport, F. Lert, P. Peretti-Watel, P. Ravaud, B. Spire, and on behalf of the EVIT Study Group. 2008. 'Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study', *Antiviral Therapy*, 13: 389-97.
- El Maghraoui, A., A. Rezqi, A. Mounach, L. Achemlal, A. Bezza, and I. Ghozani. 2013. 'Systematic vertebral fracture assessment in asymptomatic postmenopausal women', *Bone*, 52: 176-80.
- Engels, E. A., R. M. Pfeiffer, J. J. Goedert, P. Virgo, T. S. McNeel, S. M. Scoppa, and R. J. Biggar. 2006. 'Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002', *Aids*, 20: 1645-54.
- Ensrud, K. E., D. M. Black, F. Harris, B. Ettinger, and S. R. Cummings. 1997. 'Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group', *J Am Geriatr Soc*, 45: 682-7.
- Ferketich, A. K., P. Diaz, K. K. Browning, B. Lu, S. L. Koletar, N. R. Reynolds, and M. E. Wewers. 2013. 'Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study', *Nicotine Tob Res*, 15: 247-54.
- Frisch, M., R. J. Biggar, E. A. Engels, and J. J. Goedert. 2001. 'Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults', *Jama*, 285: 1736-45.
- 'From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- Gareen, I. F., F. Duan, E. M. Greco, B. S. Snyder, P. M. Boiselle, E. R. Park, D. Fryback, and C. Gatsonis. 2014. 'Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial', *Cancer*, 120: 3401-9.
- Garon, E. B., N. A. Rizvi, R. Hui, N. Leighl, A. S. Balmanoukian, J. P. Eder, A. Patnaik, C. Aggarwal, M. Gubens, L. Horn, E. Carcereny, M. J. Ahn, E. Felip, J. S. Lee, M. D. Hellmann, O. Hamid, J. W. Goldman, J. C. Soria, M. Dolled-Filhart, R. Z. Rutledge, J. Zhang, J. K. Luceford, R. Rangwala, G. M. Lubiniecki, C. Roach, K. Emancipator, L. Gandhi, and Keynote-Investigators. 2015. 'Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer', *N Engl J Med*, 372: 2018-28.
- Genant, H. K., C. Y. Wu, C. van Kuijk, and M. C. Nevitt. 1993. 'Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique', *J Bone Miner Res*, 8: 1137-48.
- George, M. P., M. Kannass, L. Huang, F. C. Sciurba, and A. Morris. 2009. 'Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era', *PLoS One*, 4: e6328.
- Gettinger, S. N., L. Horn, L. Gandhi, D. R. Spigel, S. J. Antonia, N. A. Rizvi, J. D. Powderly, R. S. Heist, R. D. Carvajal, D. M. Jackman, L. V. Sequist, D. C. Smith, P. Leming, D. P. Carbone, M. C. Pinder-Schenck, S. L. Topalian, F. S. Hodi, J. A. Sosman, M. Sznol, D. F. McDermott, D. M. Pardoll, V. Sankar, C. M. Ahlers, M. Salvati, J. M. Wigginton, M. D. Hellmann, G. D. Kollia, A. K. Gupta, and J. R. Brahmer. 2015. 'Overall Survival and Long-Term Safety of

- Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer', *J Clin Oncol*, 33: 2004-12.
- Gingo, M. R., J. He, C. Wittman, C. Fuhrman, J. K. Leader, C. Kessinger, L. Lucht, W. A. Slivka, Y. Zhang, D. K. McMahon, F. C. Sciurba, and A. Morris. 2013. 'Contributors to diffusion impairment in HIV-infected persons', *Eur Respir J*, 43: 195-203.
- Goldstein, D. S., J. P. Karpel, D. Appel, and M. H. Williams, Jr. 1986. 'Bullous pulmonary damage in users of intravenous drugs', *Chest*, 89: 266-9.
- Goldstraw, P., J. Crowley, K. Chansky, D. J. Giroux, P. A. Groome, R. Rami-Porta, P. E. Postmus, V. Rusch, and L. Sobin. 2007. 'The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours', *J Thorac Oncol*, 2: 706-14.
- Gonzales, D., S. I. Rennard, M. Nides, C. Oncken, S. Azoulay, C. B. Billing, E. J. Watsky, J. Gong, K. E. Williams, K. R. Reeves, and Group Varenicline Phase 3 Study. 2006. 'Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial', *Jama*, 296: 47-55.
- Gould, M. K. 2014. 'Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography', *N Engl J Med*, 371: 1813-20.
- Groome, P. A., V. Bolejack, J. J. Crowley, C. Kennedy, M. Krasnik, L. H. Sobin, and P. Goldstraw. 2007. 'The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours', *J Thorac Oncol*, 2: 694-705.
- Grulich, A. E., M. T. van Leeuwen, M. O. Falster, and C. M. Vajdic. 2007. 'Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis', *Lancet*, 370: 59-67.
- Guaraldi, G., G. Besutti, R. Scaglioni, A. Santoro, S. Zona, L. Guido, A. Marchioni, G. Orlando, F. Carli, B. Beghe, L. Fabbri, J. Leipsic, D. D. Sin, and S. F. Man. 2014. 'The burden of image based emphysema and bronchiolitis in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy', *PLoS One*, 9: e109027.
- Guignard, R, F Beck, J-L Wilquin, R Andler, V Nguyen-Thanh, J-B Richard, and P Arwidson. 2015. 'La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014', *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(17-18):281-8. [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/2015\\_17-18\\_1.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/2015_17-18_1.html)
- Guiguet, M., F. Boue, J. Cadranet, J. M. Lang, E. Rosenthal, and D. Costagliola. 2009. 'Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study', *Lancet Oncol*, 10: 1152-9.
- Hancox, R. J., R. Poulton, M. Ely, D. Welch, D. R. Taylor, C. R. McLachlan, J. M. Greene, T. E. Moffitt, A. Caspi, and M. R. Sears. 2010. 'Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study', *Eur Respir J*, 35: 42-7.
- Hansell, D. M., A. A. Bankier, H. MacMahon, T. C. McLoud, N. L. Muller, and J. Remy. 2008. 'Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging', *Radiology*, 246: 697-722.
- Harboe, Z. B., M. V. Larsen, S. Ladelund, G. Kronborg, H. B. Konradsen, J. Gerstoft, C. S. Larsen, C. Pedersen, G. Pedersen, N. Obel, and T. Benfield. 2014. 'Incidence and risk factors for invasive

- pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users', *Clin Infect Dis*, 59: 1168-76.
- Hardoon, S. L., P. H. Whincup, L. T. Lennon, S. G. Wannamethee, S. Capewell, and R. W. Morris. 2008. 'How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study', *Circulation*, 117: 598-604.
- Hashibe, M., H. Morgenstern, Y. Cui, D. P. Tashkin, Z. F. Zhang, W. Cozen, T. M. Mack, and S. Greenland. 2006. 'Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 1829-34.
- Hecht, S. S. 2012. 'Lung carcinogenesis by tobacco smoke', *Int J Cancer*, 131: 2724-32.
- Helleberg, M., S. Afzal, G. Kronborg, C. S. Larsen, G. Pedersen, C. Pedersen, J. Gerstoft, B. G. Nordestgaard, and N. Obel. 2013. 'Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study', *Clin Infect Dis*, 56: 727-34.
- Henschke, C. I., D. F. Yankelevitz, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, J. P. Smith, and O. S. Miettinen. 2006. 'Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening', *N Engl J Med*, 355: 1763-71.
- Henschke, C. I., D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich, D. I. McCauley, G. McGuinness, D. M. Libby, J. P. Smith, M. W. Pasmantier, and O. S. Miettinen. 2004. 'CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans', *Radiology*, 231: 164-8.
- Henschke, C. I., R. Yip, P. Boffetta, S. Markowitz, A. Miller, T. Hanaoka, N. Wu, J. J. Zulueta, D. F. Yankelevitz, and I. Elcap Investigators. 2015. 'CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers', *Lung Cancer*, 88: 42-7.
- Henschke, C. I., R. Yip, D. F. Yankelevitz, J. P. Smith, and Investigators International Early Lung Cancer Action Program. 2013. 'Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study', *Ann Intern Med*, 158: 246-52.
- Hersh, C. P., G. R. Washko, F. L. Jacobson, R. Gill, R. S. Estepar, J. J. Reilly, and E. K. Silverman. 2007. 'Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema', *Chest*, 131: 424-31.
- Hessol, N. A., O. Martinez-Maza, A. M. Levine, A. Morris, J. B. Margolick, M. H. Cohen, L. P. Jacobson, and E. C. Seaberg. 2015. 'Lung cancer incidence and survival among HIV-infected and uninfected women and men', *Aids*, 29:1183-93.
- Heyneman, L. E., S. Ward, D. A. Lynch, M. Remy-Jardin, T. Johkoh, and N. L. Muller. 1999. 'Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process?', *AJR Am J Roentgenol*, 173: 1617-22.
- Hill, K., R. S. Goldstein, G. H. Guyatt, M. Blouin, W. C. Tan, L. L. Davis, D. M. Heels-Ansdell, M. Erak, P. J. Bragaglia, I. E. Tamari, R. Hodder, and M. B. Stanbrook. 2010. 'Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care', *CMAJ*, 182: 673-8.

- Hleyhel, M., A. Belot, A. M. Bouvier, P. Tattevin, J. Pacanowski, P. Genet, N. De Castro, J. L. Berger, C. Dupont, A. Lavole, C. Pradier, D. Salmon, A. Simon, V. Martinez, D. Costagliola, S. Grabar, and H. I. V. Anrs C. O. Cohort French Hospital Database on. 2013. '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*, 57: 1638-47.
- Hleyhel, M., A. Belot, A. M. Bouvier, P. Tattevin, J. Pacanowski, P. Genet, N. De Castro, J. L. Berger, C. Dupont, A. Lavole, C. Pradier, D. Salmon, A. Simon, V. Martinez, J. P. Spano, D. Costagliola, S. Grabar, and C. O. Fhdh-Anrs. 2015. 'Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-Infected Individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 Cohort', *Int J Cancer*, 137: 2443-53.
- Hleyhel, M., and H. I. V. Cancer Risk Group of the French Hospital Database on. 2014. 'Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort', *Aids*, 28: 2109-18.
- Hoffmann, C., F. Kohrs, M. Sabranski, E. Wolf, H. Jaeger, C. Wyen, J. Siehl, A. Baumgarten, M. Hensel, A. Jessen, B. Schaaf, M. Vogel, J. Bogner, H. A. Horst, and C. Stephan. 2013. 'HIV-associated lung cancer: survival in an unselected cohort', *Scand J Infect Dis*, 45: 766-72.
- Horeweg, N., C. M. van der Aalst, R. Vliegthart, Y. Zhao, X. Xie, E. T. Scholten, W. Mali, E. Thunnissen, C. Weenink, H. J. Groen, J. W. Lammers, K. Nackaerts, J. van Rosmalen, M. Oudkerk, and H. J. de Koning. 2013. 'Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial', *Eur Respir J*, 42: 1659-67.
- Horeweg, N., J. van Rosmalen, M. A. Heuvelmans, C. M. van der Aalst, R. Vliegthart, E. T. Scholten, K. ten Haaf, K. Nackaerts, J. W. Lammers, C. Weenink, H. J. Groen, P. van Ooijen, P. A. de Jong, G. H. de Bock, W. Mali, H. J. de Koning, and M. Oudkerk. 2014. 'Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening', *Lancet Oncol*, 15: 1332-41.
- Hsairi, M., N. Achour, B. Zouari, H. Ben Romdhane, A. Achour, M. Maalej, and T. Nacef. 1993. '[Etiologic factors in primary bronchial carcinoma in Tunisia]', *Tunis Med*, 71: 265-8.
- Htwe, Y., M. D. Cham, C. I. Henschke, H. Hecht, J. Shemesh, M. Liang, W. Tang, A. Jirapatnakul, R. Yip, and D. F. Yankelevitz. 2015. 'Coronary artery calcification on low-dose computed tomography: comparison of Agatston and Ordinal Scores', *Clin Imaging*, 39: 799-802.
- Hughes, J. R., and D. Hatsukami. 1986. 'Signs and symptoms of tobacco withdrawal', *Arch Gen Psychiatry*, 43: 289-94.
- Hulbert, A., C. M. Hooker, J. C. Keruly, T. Brown, K. Horton, E. Fishman, K. Rodgers, B. Lee, C. Sam, S. Tsai, E. Weihe, G. Pridham, B. Drummond, C. Merlo, M. Geronimo, M. Porter, S. Cox, D. Li, M. Harline, M. Teran, J. Wrangle, B. Mudge, G. Taylor, G. D. Kirk, J. G. Herman, R. D. Moore, R. H. Brown, and M. V. Brock. 2014. 'Prospective CT screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers', *J Thorac Oncol*, 9: 752-9.
- Ilie, M., V. Hofman, E. Long-Mira, E. Selva, J. M. Vignaud, B. Padovani, J. Mouroux, C. H. Marquette, and P. Hofman. 2014. '"Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease', *PLoS One*, 9: e111597.
- Infante, M., S. Cavuto, F. R. Lutman, E. Passera, M. Chiarenza, G. Chiesa, G. Brambilla, E. Angeli, G. Aranzulla, A. Chiti, M. Scorsetti, P. Navarra, R. Cavina, M. Ciccarelli, M. Roncalli, A. Destro, E. Bottoni, E. Voulaz, V. Errico, G. Ferraroli, G. Finocchiaro, L. Toschi, A. Santoro, M. Alloisio, and Dante Study Group. 2015. 'Long-Term Follow-up Results of the DANTE

- Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography', *Am J Respir Crit Care Med*, 191: 1166-75.
- Infante, M., F. R. Lutman, S. Cavuto, G. Brambilla, G. Chiesa, E. Passera, E. Angeli, M. Chiarenza, G. Aranzulla, U. Cariboni, M. Alloisio, M. Incarbone, A. Testori, A. Destro, F. Cappuzzo, M. Roncalli, A. Santoro, and G. Ravasi. 2008. 'Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial', *Lung Cancer*, 59: 355-63.
- Ingersoll, K. S., K. L. Cropsey, and C. J. Heckman. 2009. 'A test of motivational plus nicotine replacement interventions for HIV positive smokers', *AIDS Behav*, 13: 545-54.
- Jacobs, P. C., M. J. Gondrie, Y. van der Graaf, H. J. de Koning, I. Isgum, B. van Ginneken, and W. P. Mali. 2012. 'Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer', *AJR Am J Roentgenol*, 198: 505-11.
- Jacobs, P. C., I. Isgum, M. J. Gondrie, W. P. Mali, B. van Ginneken, M. Prokop, and Y. van der Graaf. 2010. 'Coronary artery calcification scoring in low-dose ungated CT screening for lung cancer: interscan agreement', *AJR Am J Roentgenol*, 194: 1244-9.
- Jarvis, M. J. 2004. 'Why people smoke', *BMJ*, 328: 277-9.
- Jha, P., B. Jacob, V. Gajalakshmi, P. C. Gupta, N. Dhingra, R. Kumar, D. N. Sinha, R. P. Dikshit, D. K. Parida, R. Kamadod, J. Boreham, R. Peto, and Rgi-Cghr Investigators. 2008. 'A nationally representative case-control study of smoking and death in India', *N Engl J Med*, 358: 1137-47.
- Jha, P., and R. Peto. 2014. 'Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco', *N Engl J Med*, 370: 60-8.
- Jha, P., C. Ramasundarahettige, V. Landsman, B. Rostron, M. Thun, R. N. Anderson, T. McAfee, and R. Peto. 2013. '21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States', *N Engl J Med*, 368: 341-50.
- Kalman, D., S. B. Morissette, and T. P. George. 2005. 'Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders', *Am J Addict*, 14: 106-23.
- Kirk, G. D., C. Merlo, O' Driscoll P, S. H. Mehta, N. Galai, D. Vlahov, J. Samet, and E. A. Engels. 2007. 'HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking', *Clin Infect Dis*, 45: 103-10.
- Kovalchik, S. A., M. Tammemagi, C. D. Berg, N. E. Caporaso, T. L. Riley, M. Korch, G. A. Silvestri, A. K. Chaturvedi, and H. A. Katki. 2013. 'Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death', *N Engl J Med*, 369: 245-54.
- Kowalska, J. D., J. Reekie, A. Mocroft, P. Reiss, B. Ledergerber, J. Gatell, A. d'Arminio Monforte, A. Phillips, J. D. Lundgren, O. Kirk, and Sida study group Euro. 2012. 'Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy', *Aids*, 26: 315-23.
- Kunisaki, K. M., D. E. Niewoehner, G. Collins, D. E. Nixon, E. Tedaldi, C. Akolo, C. Kityo, H. Klinker, A. La Rosa, J. E. Connett, and H. I. V. Trials Start Study Group International Network for Strategic Initiatives in Global. 2015. 'Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naive adults with CD4 counts > 500 cells/ $\mu$ L: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial', *HIV Med*, 16 Suppl 1: 119-28.

- LaMonte, M. J., S. J. FitzGerald, T. S. Church, C. E. Barlow, N. B. Radford, B. D. Levine, J. J. Pippin, L. W. Gibbons, S. N. Blair, and M. Z. Nichaman. 2005. 'Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women', *Am J Epidemiol*, 162: 421-9.
- Lavole, A., C. Chouaid, L. Baudrin, M. Wislez, G. Raguin, G. Pialoux, P. M. Girard, B. Milleron, and J. Cadranel. 2009. 'Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer', *Lung Cancer*, 65:345-50.
- Lavole, A., M. Wislez, M. Antoine, C. Mayaud, B. Milleron, and J. Cadranel. 2006. 'Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population', *Lung Cancer*, 51: 1-11.
- Le Moing, V., C. Rabaud, V. Journot, X. Duval, L. Cuzin, J. P. Cassuto, F. Al Kaied, P. Dellamonica, G. Chene, F. Raffi, and Aproco Study Group. 2006. 'Incidence and risk factors of bacterial pneumonia requiring hospitalization in HIV-infected patients started on a protease inhibitor-containing regimen', *HIV Med*, 7: 261-7.
- Lee, J. Y., P. C. Moore, and M. A. Steliga. 2013. 'Do HIV-infected non-small cell lung cancer patients receive guidance-concordant care?', *Med Care*, 51: 1063-8.
- Levine, A. M., E. C. Seaberg, N. A. Hessol, S. Preston-Martin, S. Silver, M. H. Cohen, K. Anastos, H. Minkoff, J. Orenstein, G. Dominguez, and D. H. Watts. 2010. 'HIV as a risk factor for lung cancer in women: data from the Women's Interagency HIV Study', *J Clin Oncol*, 28: 1514-9.
- Lindell, R. M., T. E. Hartman, S. J. Swensen, J. R. Jett, D. E. Midthun, H. D. Tazelaar, and J. N. Mandrekar. 2007. 'Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers', *Radiology*, 242: 555-62.
- Lindsay, R., S. L. Silverman, C. Cooper, D. A. Hanley, I. Barton, S. B. Broy, A. Licata, L. Benhamou, P. Geusens, K. Flowers, H. Stracke, and E. Seeman. 2001. 'Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture', *JAMA*, 285: 320-3.
- Lopes Pegna, A., G. Picozzi, F. Falaschi, L. Carrozzi, M. Falchini, F. M. Carozzi, F. Pistelli, C. Comin, A. Deliperi, M. Grazzini, F. Innocenti, C. Maddau, A. Vella, L. Vaggelli, E. Paci, M. Mascalchi, and Italung Study Research Group. 2013. 'Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial', *J Thorac Oncol*, 8: 866-75.
- MacInnis, R. J., C. Cassar, C. A. Nowson, L. M. Paton, L. Flicker, J. L. Hopper, R. G. Larkins, and J. D. Wark. 2003. 'Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study', *J Bone Miner Res*, 18: 1650-6.
- Macintyre, N., R. O. Crapo, G. Viegi, D. C. Johnson, C. P. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, and J. Wanger. 2005. 'Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung', *Eur Respir J*, 26: 720-35.
- Madeddu, G., A. G. Fois, G. M. Calia, S. Babudieri, V. Soddu, F. Becciu, M. L. Fiori, V. Spada, C. Lovigu, M. Mannazzu, A. Caddeo, B. Piras, P. Pirina, and M. S. Mura. 2012. 'Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era?', *Infection*, 41: 347-53.
- Makinson, A., M. Hayot, S. Eymard-Duvernay, M. Quesnoy, F. Raffi, L. Thirard, F. Bonnet, P. Tattevin, S. Abgrall, X. Quantin, H. Lena, S. Bommart, J. Reynes, V. Le Moing, and Anrs E. P. H. I. V. Chest Study Team the. 2014. 'High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers', *Eur Respir J*, 45:828-31

- Makinson, A., J. L. Pujol, V. Le Moing, H. Peyriere, and J. Reynes. 2010. 'Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer', *J Thorac Oncol*, 5: 562-71.
- Makinson, A., J. C. Tenon, S. Eymard-Duvernay, J. L. Pujol, C. Allavena, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, X. de la Tribonniere, A. Cabie, P. Pugliese, J. Reynes, and V. Le Moing. 2011. 'Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer: survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study', *J Thorac Oncol*, 6: 1022-9.
- Marcus, J. L., C. Chao, W. A. Leyden, L. Xu, J. Yu, M. A. Horberg, D. Klein, W. J. Towner, C. P. Quesenberry, Jr., D. I. Abrams, and M. J. Silverberg. 2015. 'Survival Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals with Common Non-AIDS-Defining Cancers', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24:1167-73
- Mascalchi, M., P. Nencini, M. Nistri, C. Sarti, and R. Santoni. 2002. 'Failure of radiation therapy for brain involvement in Erdheim Chester disease', *J Neurooncol*, 59: 169-72.
- McDonough, J. E., R. Yuan, M. Suzuki, N. Seyednejad, W. M. Elliott, P. G. Sanchez, A. C. Wright, W. B. Geffer, L. Litzky, H. O. Coxson, P. D. Pare, D. D. Sin, R. A. Pierce, J. C. Woods, A. M. McWilliams, J. R. Mayo, S. C. Lam, J. D. Cooper, and J. C. Hogg. 2011. 'Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease', *N Engl J Med*, 365: 1567-75.
- McWilliams, A., M. C. Tammemagi, J. R. Mayo, H. Roberts, G. Liu, K. Soghrati, K. Yasufuku, S. Martel, F. Laberge, M. Gingras, S. Atkar-Khattra, C. D. Berg, K. Evans, R. Finley, J. Yee, J. English, P. Nasute, J. Goffin, S. Puksa, L. Stewart, S. Tsai, M. R. Johnston, D. Manos, G. Nicholas, G. D. Goss, J. M. Seely, K. Amjadi, A. Tremblay, P. Burrowes, P. MacEachern, R. Bhatia, M. S. Tsao, and S. Lam. 2013. 'Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT', *N Engl J Med*, 369: 910-9.
- Mets, O. M., P. A. de Jong, and M. Prokop. 2012. 'Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases', *Jama*, 308: 1433-4.
- Mets, O. M., R. Vliegenthart, M. J. Gondrie, M. A. Viergever, M. Oudkerk, H. J. de Koning, W. P. Mali, M. Prokop, R. J. van Klaveren, Y. van der Graaf, C. F. Buckens, P. Zanen, J. W. Lammers, H. J. Groen, I. Isgum, and P. A. de Jong. 2013. 'Lung cancer screening CT-based prediction of cardiovascular events', *JACC Cardiovasc Imaging*, 6: 899-907.
- Miller, J., L. D. Edwards, A. Agusti, P. Bakke, P. M. Calverley, B. Celli, H. O. Coxson, C. Crim, D. A. Lomas, B. E. Miller, S. Rennard, E. K. Silverman, R. Tal-Singer, J. Vestbo, E. Wouters, J. C. Yates, and W. Macnee. 2013. 'Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort', *Respir Med*, 107: 1376-84.
- Moadel, A. B., S. L. Bernstein, R. J. Mermelstein, J. H. Arnsten, E. H. Dolce, and J. Shuter. 2012. 'A randomized controlled trial of a tailored group smoking cessation intervention for HIV-infected smokers', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 61: 208-15.
- Mohamed Hoesein, F. A., B. de Hoop, P. Zanen, H. Gietema, C. L. Kruitwagen, B. van Ginneken, I. Isgum, C. Mol, R. J. van Klaveren, A. E. Dijkstra, H. J. Groen, H. M. Boezen, D. S. Postma, M. Prokop, and J. W. Lammers. 2011. 'CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline', *Thorax*, 66: 782-7.
- Morlat, P., C. Roussillon, S. Henard, D. Salmon, F. Bonnet, P. Cacoub, A. Georget, A. Aouba, E. Rosenthal, T. May, M. Chauveau, B. Diallo, D. Costagliola, and G. Chene. 2014. 'Causes of



- death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000', *Aids*, 28: 1181-91.
- Morris, A., T. Alexander, S. Radhi, L. Lucht, F. C. Sciruba, J. K. Kolls, R. Srivastava, C. Steele, and K. A. Norris. 2009. 'Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients', *J Clin Microbiol*, 47: 3773-6.
- Murray, C. J., and A. D. Lopez. 1997. 'Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study', *Lancet*, 349: 1269-76.
- O'Donnell, M. J., D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, S. L. Chin, P. Rao-Melacini, S. Rangarajan, S. Islam, P. Pais, M. J. McQueen, C. Mondo, A. Damasceno, P. Lopez-Jaramillo, G. J. Hankey, A. L. Dans, K. Yusuf, T. Truelsen, H. C. Diener, R. L. Sacco, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, C. Weimar, X. Wang, S. Yusuf, and Interstroke investigators. 2010. 'Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study', *Lancet*, 376: 112-23.
- Oken, M. M., P. M. Marcus, P. Hu, T. M. Beck, W. Hocking, P. A. Kvale, J. Cordes, T. L. Riley, S. D. Winslow, S. Peace, D. L. Levin, P. C. Prorok, J. K. Gohagan, and Plco Project Team. 2005. 'Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial', *J Natl Cancer Inst*, 97: 1832-9.
- Pakkala, S., Z. Chen, D. Rimland, T. K. Owonikoko, C. Gunthel, J. R. Brandes, N. R. Saba, D. M. Shin, W. J. Curran, Jr., F. R. Khuri, and S. S. Ramalingam. 2012. 'Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy', *Cancer*, 118: 164-72.
- Park, J. S., K. K. Brown, R. M. Tuder, V. A. Hale, T. E. King Jr, and D. A. Lynch. 2002. 'Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation', *J Comput Assist Tomogr*, 26: 13-20.
- Pastorino, U., M. Rossi, V. Rosato, A. Marchiano, N. Sverzellati, C. Morosi, A. Fabbri, C. Galeone, E. Negri, G. Sozzi, G. Pelosi, and C. La Vecchia. 2012. 'Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial', *Eur J Cancer Prev*, 21: 308-15.
- Patel, B. D., H. O. Coxson, S. G. Pillai, A. G. Agusti, P. M. Calverley, C. F. Donner, B. J. Make, N. L. Muller, S. I. Rennard, J. Vestbo, E. F. Wouters, M. P. Hiorns, Y. Nakano, P. G. Camp, P. V. Nasute Fauerbach, N. J. Sreaton, E. J. Campbell, W. H. Anderson, P. D. Pare, R. D. Levy, S. L. Lake, E. K. Silverman, D. A. Lomas, and Copd Genetics Network International. 2008. 'Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease', *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 500-5.
- Patz, E. F., Jr., P. Pinsky, C. Gatsonis, J. D. Sicks, B. S. Kramer, M. C. Tammemagi, C. Chiles, W. C. Black, D. R. Aberle, and Nlst Overdiagnosis Manuscript Writing Team. 2014. 'Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer', *JAMA Intern Med*, 174: 269-74.
- Pedersen, J. H., H. Ashraf, A. Dirksen, K. Bach, H. Hansen, P. Toennesen, H. Thorsen, J. Brodersen, B. G. Skov, M. Dossing, J. Mortensen, K. Richter, P. Clementsen, and N. Seersholm. 2009. 'The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round', *J Thorac Oncol*, 4: 608-14.
- Pirie, K., R. Peto, G. K. Reeves, J. Green, V. Beral, and Collaborators Million Women Study. 2013. 'The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK', *Lancet*, 381: 133-41.

- Pletcher, M. J., E. Vittinghoff, R. Kalhan, J. Richman, M. Safford, S. Sidney, F. Lin, and S. Kertesz. 2011. 'Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years', *JAMA*, 307: 173-81.
- Prieto-Alhambra, D., R. Guerri-Fernandez, F. De Vries, A. Lalmohamed, M. Bazelier, J. Starup-Linde, A. Diez-Perez, C. Cooper, and P. Vestergaard. 2014. 'HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 66: 90-5.
- Prochaska, J. O., and W. F. Velicer. 1997. 'The transtheoretical model of health behavior change', *Am J Health Promot*, 12: 38-48.
- Quanjer, P. H., P. L. Enright, M. R. Miller, J. Stocks, G. Ruppel, M. P. Swanney, R. O. Crapo, O. F. Pedersen, E. Falaschetti, J. P. Schouten, and R. L. Jensen. 2011. 'The need to change the method for defining mild airway obstruction', *Eur Respir J*, 37: 720-2.
- Quanjer, P. H., S. Stanojevic, T. J. Cole, X. Baur, G. L. Hall, B. H. Culver, P. L. Enright, J. L. Hankinson, M. S. Ip, J. Zheng, and J. Stocks. 2012. 'Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations', *Eur Respir J*, 40: 1324-43.
- Raji, O. Y., S. W. Duffy, O. F. Agbaje, S. G. Baker, D. C. Christiani, A. Cassidy, and J. K. Field. 2012. 'Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study', *Ann Intern Med*, 157: 242-50.
- Rasmussen, L. D., M. Helleberg, M. T. May, S. Afzal, G. Kronborg, C. S. Larsen, C. Pedersen, J. Gerstoft, B. G. Nordestgaard, and N. Obel. 2015. 'Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking', *Clin Infect Dis*, 60: 1415-23.
- Remy-Jardin, M., J. L. Edme, C. Boulenguez, J. Remy, I. Mastora, and A. Sobaszek. 2002. 'Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests', *Radiology*, 222: 261-70.
- Rengan, R., N. Mitra, K. Liao, K. Armstrong, and A. Vachani. 2012. 'Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study', *Lancet Oncol*, 13: 1203-9.
- Rigotti, N. A., and C. Clair. 2013. 'Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor', *Eur Heart J*, 34: 3259-67.
- Rizvi, N. A., J. Mazieres, D. Planchard, T. E. Stinchcombe, G. K. Dy, S. J. Antonia, L. Horn, H. Lena, E. Minenza, B. Menecier, G. A. Otterson, L. T. Campos, D. R. Gandara, B. P. Levy, S. G. Nair, G. Zalcman, J. Wolf, P. J. Souquet, E. Baldini, F. Cappuzzo, C. Chouaid, A. Dowlati, R. Sanborn, A. Lopez-Chavez, C. Grohe, R. M. Huber, C. T. Harbison, C. Baudalet, B. J. Lestini, and S. S. Ramalingam. 2015. 'Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial', *Lancet Oncol*, 16: 257-65.
- Robbins, H. A., R. M. Pfeiffer, M. S. Shiels, J. Li, H. I. Hall, and E. A. Engels. 2015. 'Excess Cancers Among HIV-Infected People in the United States', *J Natl Cancer Inst*, 107. (epub ahead of print)

- Robbins, H. A., M. S. Shiels, R. M. Pfeiffer, and E. A. Engels. 2014. 'Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States', *Aids*, 28: 881-90.
- Romme, E. A., J. T. Murchison, L. D. Edwards, E. van Beek, Jr., D. M. Murchison, E. P. Rutten, F. W. Smeenk, M. C. Williams, E. F. Wouters, and W. MacNee. 2013. 'CT-measured bone attenuation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to clinical features and outcomes', *J Bone Miner Res*, 28: 1369-77.
- Rycroft, C. E., A. Heyes, L. Lanza, and K. Becker. 2012. 'Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review', *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7: 457-94.
- Sakata, R., P. McGale, E. J. Grant, K. Ozasa, R. Peto, and S. C. Darby. 2012. 'Impact of smoking on mortality and life expectancy in Japanese smokers: a prospective cohort study', *BMJ*, 345: e7093.
- Samperiz, G., D. Guerrero, M. Lopez, J. Valera, A. Iglesias, A. Rios, A. Campins, E. Sala, J. Murillas, B. Togores, J. Palmer, M. Rodriguez, J. Soriano, J. Sauleda, M. Riera, and A. Agusti. 2014. 'Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy', *HIV Med*, 15: 321-9.
- Sanchez-Salcedo, P., D. O. Wilson, J. P. de-Torres, J. L. Weissfeld, J. Berto, A. Campo, A. B. Alcaide, J. Pueyo, G. Bastarrika, L. M. Seijo, M. J. Pajares, R. Pio, L. M. Montuenga, and J. J. Zulueta. 2015. 'Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema', *Am J Respir Crit Care Med*, 191: 924-31.
- Sasco, A. J., R. M. Merrill, I. Dari, V. Benhaim-Luzon, F. Carriot, C. I. Cann, and M. Bartal. 2002. 'A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco', *Cancer Causes Control*, 13: 609-16.
- Shebl, F. M., E. A. Engels, J. J. Goedert, and A. K. Chaturvedi. 2010. 'Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55: 375-9.
- Shemesh, J., C. I. Henschke, A. Farooqi, R. Yip, D. F. Yankelevitz, D. Shaham, and O. S. Miettinen. 2006. 'Frequency of coronary artery calcification on low-dose computed tomography screening for lung cancer', *Clin Imaging*, 30: 181-5.
- Shemesh, J., C. I. Henschke, D. Shaham, R. Yip, A. O. Farooqi, M. D. Cham, D. I. McCauley, M. Chen, J. P. Smith, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, and D. F. Yankelevitz. 2010. 'Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease', *Radiology*, 257: 541-8.
- Shiels, M. S., S. R. Cole, S. H. Mehta, and G. D. Kirk. 2010. 'Lung cancer incidence and mortality among HIV-infected and HIV-uninfected injection drug users', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55: 510-5.
- Shiels, M. S., R. M. Pfeiffer, and E. A. Engels. 2010. 'Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States', *Ann Intern Med*, 153: 452-60.
- Shiels, M. S., R. M. Pfeiffer, M. H. Gail, H. I. Hall, J. Li, A. K. Chaturvedi, K. Bhatia, T. S. Uldrick, R. Yarchoan, J. J. Goedert, and E. A. Engels. 2011. 'Cancer burden in the HIV-infected population in the United States', *J Natl Cancer Inst*, 103: 753-62.
- Shinton, R., and G. Beevers. 1989. 'Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke', *BMJ*, 298: 789-94.

- Shuter, J., D. A. Morales, S. E. Considine-Dunn, L. C. An, and C. A. Stanton. 2014. 'Feasibility and preliminary efficacy of a web-based smoking cessation intervention for HIV-infected smokers: a randomized controlled trial', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 67: 59-66.
- Sidney, S., J. E. Beck, I. S. Tekawa, C. P. Quesenberry, and G. D. Friedman. 1997. 'Marijuana use and mortality', *Am J Public Health*, 87: 585-90.
- Sigel, K., K. Crothers, R. Dubrow, K. Krauskopf, J. Jao, C. Sigel, A. Moskowitz, and J. Wisnivesky. 2013. 'Prognosis in HIV-infected patients with non-small cell lung cancer', *Br J Cancer*, 109: 1974-80.
- Sigel, K., J. Wisnivesky, K. Gordon, R. Dubrow, A. Justice, S. T. Brown, J. Goulet, A. A. Butt, S. Crystal, D. Rimland, M. Rodriguez-Barradas, C. Gibert, L. S. Park, and K. Crothers. 2012. 'HIV as an independent risk factor for incident lung cancer', *Aids*, 26: 1017-25.
- Sigel, K., J. Wisnivesky, S. Shahrir, S. T. Brown, A. Justice, J. Kim, M. C. Rodriguez-Barradas, K. M. Akgun, D. Rimland, G. W. Hoo, and K. Crothers. 2014. 'Findings in asymptomatic HIV-infected patients undergoing chest computed tomography testing: implications for lung cancer screening', *Aids*, 28: 1007-14.
- Sin, D. D., J. P. Man, and S. F. Man. 2003. 'The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease', *Am J Med*, 114: 10-4.
- Smith, C. J., L. Ryom, R. Weber, P. Morlat, C. Pradier, P. Reiss, J. D. Kowalska, S. de Wit, M. Law, W. el Sadr, O. Kirk, N. Friis-Moller, Ad Monforte, A. N. Phillips, C. A. Sabin, J. D. Lundgren, and D. A. D. Study Group. 2014. 'Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration', *Lancet*, 384: 241-8.
- Spano, J. P., M. A. Massiani, M. Bentata, O. Rixe, S. Friard, P. Bossi, F. Rouges, C. Katlama, J. L. Breau, J. F. Morere, D. Khayat, and L. J. Couderc. 2004. 'Lung cancer in patients with HIV Infection and review of the literature', *Med Oncol*, 21: 109-15.
- 'Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society'. 1993. *Eur Respir J Suppl*, 16: 1-100.
- Stanton, C. A., E. E. Lloyd-Richardson, G. D. Papandonatos, M. A. de Dios, and R. Niaura. 2009. 'Mediators of the relationship between nicotine replacement therapy and smoking abstinence among people living with HIV/AIDS', *AIDS Educ Prev*, 21: 65-80.
- Stead, L. F., R. Perera, C. Bullen, D. Mant, J. Hartmann-Boyce, K. Cahill, and T. Lancaster. 2012. 'Nicotine replacement therapy for smoking cessation', *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD000146.
- Stebbing, J., C. Wickenden, L. Castellano, A. Sita-Lumsden, M. Nelson, J. Jacob, K. Naresh, F. Mauri, and M. Bower. 2010. 'No evidence for a polyomavirus association or aetiology in AIDS-associated nonsmall cell lung cancer', *Aids*, 24: 1221-3.
- Sryn, M. A., S. R. Land, K. A. Perkins, D. O. Wilson, M. Romkes, and J. L. Weissfeld. 2009. 'Smoking behavior 1 year after computed tomography screening for lung cancer: Effect of physician referral for abnormal CT findings', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18: 3484-9.
- Suneja, G., M. Boyer, B. R. Yehia, M. S. Shiels, E. A. Engels, J. E. Bekelman, and J. A. Long. 2015. 'Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists', *J Oncol Pract*, 11:e380-7

- Sverzellati, N., F. Cademartiri, F. Bravi, C. Martini, F. A. Gira, E. Maffei, A. Marchiano, C. La Vecchia, M. De Filippo, J. M. Kuhnigk, C. Rossi, and U. Pastorino. 2012. 'Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial', *Radiology*, 262: 460-7.
- Takx, R. A., I. Isgum, M. J. Willeminck, Y. van der Graaf, H. J. de Koning, R. Vliegenthart, M. Oudkerk, T. Leiner, and P. A. de Jong. 2015. 'Quantification of coronary artery calcium in nongated CT to predict cardiovascular events in male lung cancer screening participants: results of the NELSON study', *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 9: 50-7.
- Tammemagi, M. C., C. D. Berg, T. L. Riley, C. R. Cunningham, and K. L. Taylor. 2014. 'Impact of lung cancer screening results on smoking cessation', *J Natl Cancer Inst*, 106: dju084.
- Tan, W. C., C. Lo, A. Jong, L. Xing, M. J. Fitzgerald, W. M. Vollmer, S. A. Buist, and D. D. Sin. 2009. 'Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study', *CMAJ*, 180: 814-20.
- Tashkin, D. P., B. J. Shapiro, and I. M. Frank. 1973. 'Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral 9 -tetrahydrocannabinol in healthy young men', *N Engl J Med*, 289: 336-41.
- Tashkin, D. P., M. S. Simmons, and C. H. Tseng. 2012. 'Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis', *COPD*, 9: 367-74.
- Taylor, D. R., R. Poulton, T. E. Moffitt, P. Ramankutty, and M. R. Sears. 2000. 'The respiratory effects of cannabis dependence in young adults', *Addiction*, 95: 1669-77.
- Teo, K. K., S. Ounpuu, S. Hawken, M. R. Pandey, V. Valentin, D. Hunt, R. Diaz, W. Rashed, R. Freeman, L. Jiang, X. Zhang, S. Yusuf, and Interheart Study Investigators. 2006. 'Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study', *Lancet*, 368: 647-58.
- Thouvenin, Y., A. Makinson, A. Cournil, S. Eymard-Duvernay, P. Lentz, A. S. Delemazure, O. Corneloup, S. Fabre, M. Quesnoy, S. Poire, P. Y. Brilliet, C. Cyteval, J. Reynes, V. Le Moing, and Team Anrs Hiv Chest Study. 2015. 'Chest Low dose Computed Tomography for early lung cancer diagnosis as an opportunity to diagnose vertebral fractures in HIV-infected smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 69: 299-305.
- Thun, M. J., B. D. Carter, D. Feskanich, N. D. Freedman, R. Prentice, A. D. Lopez, P. Hartge, and S. M. Gapstur. 2013. '50-year trends in smoking-related mortality in the United States', *N Engl J Med*, 368: 351-64.
- Tirelli, U., M. Spina, S. Sandri, D. Serraino, C. Gobitti, M. Fasan, A. Sinicco, P. Garavelli, A. L. Ridolfo, and E. Vaccher. 2000. 'Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors', *Cancer*, 88: 563-9.
- Tonstad, S., P. Tonnesen, P. Hajek, K. E. Williams, C. B. Billing, K. R. Reeves, and Group Varenicline Phase 3 Study. 2006. 'Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial', *Jama*, 296: 64-71.
- Townsend, C. O., M. M. Clark, J. R. Jett, C. A. Patten, D. R. Schroeder, L. M. Nirelli, S. J. Swensen, and R. D. Hurt. 2005. 'Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening', *Cancer*, 103: 2154-62.

- Tron, L., F. Lert, B. Spire, R. Dray-Spira, and A. NRS-Vespa2 study group. 2014. 'Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV', *PLoS One*, 9: e107451.
- Unal, B., J. A. Critchley, and S. Capewell. 2005. 'Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention', *BMJ*, 331: 614.
- van den Bergh, K. A., M. L. Essink-Bot, G. J. Borsboom, E. T. Scholten, R. J. van Klaveren, and H. J. de Koning. 2011. 'Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial', *Eur Respir J*, 38: 154-61.
- van der Aalst, C. M., K. A. van den Bergh, M. C. Willemsen, H. J. de Koning, and R. J. van Klaveren. 2010. 'Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial', *Thorax*, 65: 600-5.
- van der Aalst, C. M., R. J. van Klaveren, K. A. van den Bergh, M. C. Willemsen, and H. J. de Koning. 2011. 'The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence', *Eur Respir J*, 37: 1466-73.
- Van der Klift, M., C. E. De Laet, E. V. McCloskey, A. Hofman, and H. A. Pols. 2002. 'The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study', *J Bone Miner Res*, 17: 1051-6.
- van Iersel, C. A., H. J. de Koning, G. Draisma, W. P. Mali, E. T. Scholten, K. Nackaerts, M. Prokop, J. D. Habbema, M. Oudkerk, and R. J. van Klaveren. 2007. 'Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON)', *Int J Cancer*, 120: 868-74.
- van Klaveren, R. J., M. Oudkerk, M. Prokop, E. T. Scholten, K. Nackaerts, R. Vernhout, C. A. van Iersel, K. A. van den Bergh, S. van 't Westeinde, C. van der Aalst, E. Thunnissen, D. M. Xu, Y. Wang, Y. Zhao, H. A. Gietema, B. J. de Hoop, H. J. Groen, G. H. de Bock, P. van Ooijen, C. Weenink, J. Verschakelen, J. W. Lammers, W. Timens, D. Willebrand, A. Vink, W. Mali, and H. J. de Koning. 2009. 'Management of lung nodules detected by volume CT scanning', *N Engl J Med*, 361: 2221-9.
- van Leeuwen, M. T., C. M. Vajdic, M. G. Middleton, A. M. McDonald, M. Law, J. M. Kaldor, and A. E. Grulich. 2009. 'Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy', *Aids*, 23: 2183-90.
- Vandenhende, M. A., C. Roussillon, S. Henard, P. Morlat, E. Oksenhendler, H. Aumaitre, A. Georget, T. May, E. Rosenthal, D. Salmon, P. Cacoub, D. Costagliola, G. Chene, F. Bonnet, and Anrs En Mortalite study group. 2015. 'Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000', *PLoS One*, 10: e0129550.
- Vidrine, D. J., R. C. Arduino, and E. R. Gritz. 2006. 'Impact of a cell phone intervention on mediating mechanisms of smoking cessation in individuals living with HIV/AIDS', *Nicotine Tob Res*, 8 Suppl 1: S103-8.
- Walker, N., C. Howe, M. Glover, H. McRobbie, J. Barnes, V. Nosa, V. Parag, B. Bassett, and C. Bullen. 2014. 'Cytisine versus nicotine for smoking cessation', *N Engl J Med*, 371: 2353-62.
- Welch, H. G., and W. C. Black. 2010. 'Overdiagnosis in cancer', *J Natl Cancer Inst*, 102: 605-13.

- Wu, T. C., D. P. Tashkin, B. Djahed, and J. E. Rose. 1988. 'Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco', *N Engl J Med*, 318: 347-51.
- Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, L. Lisheng, and Interheart Study Investigators. 2004. 'Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study', *Lancet*, 364: 937-52.

## **9. Publications annexes sur le sujet**

Un editorial, non inclus dans le manuscrit principal de cette thèse, a été publié dans le journal of Thoracic Oncology. Il s'agissait à partir d'une étude comparant la survie après un CBP chez les PVVIH et de sujets de la population générale, d'une mise au point sur l'épidémiologie de ce cancer chez les PVVIH, et les perspectives de recherche importantes.

Nous présentons aussi les posters présentés à deux congrès internationaux, l'un francophone (Afraviv à la 7<sup>ème</sup> conférence internationale francophone VIH/hépatites), et deux autres à la CROI, en 2014 et 2015. Le poster à Afraviv a été présenté en session orale, et les deux posters à la CROI en discussion orale de poster.



## Lung Cancer

### *An Emerging Epidemic in the human immunodeficiency virus-Infected Population*

*Alain Makinson, MD,\*† Jean-Louis Pujol, MD, PhD,‡ Vincent Le Moing, MD,\*† and Jacques Reynes, MD, PhD\*†*

As opportunistic infections and acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related cancers are decreasing in the human immunodeficiency virus (HIV)-infected population since the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), new causes of morbidity and mortality are emerging, such as cardiovascular diseases and non-AIDS-defining cancers (NADCs).<sup>1-4</sup> The general aging of the HIV-infected populations in resource-rich settings, because of an increasing life expectancy approaching that of the general population in some successfully treated groups, also explains this shift to nonopportunistic diseases.<sup>5,6</sup> In resource-rich setting studies, lung cancer has the highest incidence rate of all NADCs,<sup>3,7</sup> and despite the advent of HAART, its incidence rate remains increased in comparison with the non-HIV-infected population. The review by Pakkala and Ramalingam<sup>8</sup> focuses on epidemiological, clinical, and management of lung cancers in HIV-infected patients and helps us to disentangle future perspectives of research. This review underscores the increased incidence and the clinical particularities of lung cancer in the HIV-infected population in comparison with the HIV-negative counterparts, including an increased proportion of advanced stages III and IV and young age at diagnosis, as well as its dismal prognosis.

The reasons of an increased incidence in the rate of lung cancer in the HIV-infected population in comparison with their uninfected counterparts have been approached in this review. One factor is the increased prevalence of smoking in the HIV-infected populations: in different observational cohorts, the rate of chronic smoking history has been evaluated as more than 50%, outnumbering the proportion of smokers in the general population.<sup>9</sup> However, this characteristic, although essential in the triggering of lung cancer in the HIV-infected population, is insufficient to completely explain the increased incidence, because multivariate studies adjusted on smoking status, age, and gender have found a persistent increased risk of lung cancer.<sup>10-12</sup>

The most important factor explaining increased incidence of lung cancer in HIV-infected patients is probably the intensity and duration of immune deficiency. Grulich et al.<sup>13</sup> found a significantly and similar standardized increased ratio in lung, trachea, and bronchus cancer in comparison with the general population in HIV-infected population and solid organ transplant recipients in a meta-analysis of population-based cohorts (respective standardized increased ratio of 2.72 [1.91-3.87] and 2.18 [1.85-2.57]), immunodeficiency being the only common factor between these two populations. It is now well established that the intensity of CD4 depletion is an important factor. The Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort correlated risk of lung cancer with the latest levels of CD4 strata<sup>7</sup> in more than 52,278 subjects and showed a progressive increase of incidence for each lower strata of CD4: odd ratios ranged from 8.5 (4.3-16.7) for the CD4 strata of <50 cells/ $\mu$ l to 2.2 (1.3-3.6) for the CD4 strata of 350 to 500 cells/ $\mu$ l

\*Infectious Diseases Department, Gui de Chauliac Hospital, CHRU Montpellier; †IRD, University of Montpellier I, UMR 145; and ‡Thoracic Oncology Unit, CHRU Montpellier, Montpellier, France.

Disclosure: The authors declare no conflicts of interest.

Address for correspondence: Alain Makinson, MD. E-mail: a-makinson@chu-montpellier.fr

Copyright © 2010 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/10/0511-1721

in comparison with HIV-infected patients with  $>500$  CD4 cells/ $\mu$ l. Moreover, the French HIV-infected Aquitaine cohort found a significant association between the cumulative duration of CD4 immunodeficiency and occurrence of NADCs.<sup>14</sup> In this study, HIV-infected patients were enrolled between 1998 and 2006, and 251 first malignancies were declared in 4194 patients (22,389 person-years). A higher incidence of NADCs (144 cases) was independently associated with longer and current exposure to a CD4 cell count  $<500$  cells/ $\mu$ l (hazard ratio 1.13 per year [ $p = 0.01$ ] and 2.07 [ $p < 0.01$ ], respectively) but not with plasma HIV RNA level. The rapid evolution and the high proportions of stage IV at lung cancer diagnosis in the HIV-infected population also pleads for an increased tumor proliferation in HIV-infected populations, which may be fostered by cellular immunodeficiency.<sup>15</sup> Recent phase I/II clinical trials have also highlighted the potential survival benefit of cellular immune responses to antitumoral vaccination in the non-HIV-infected population with non-small cell lung cancer (NSCLC), indicating that immune deficiency may induce lack of tumoral control.<sup>16,17</sup>

Other factors potentially implicated in the increased incidence of lung cancer in the HIV-infected population need to be further explored. Oncogenic viruses are tumor triggers in AIDS-defining cancers, such as Epstein-Barr virus for non-Hodgkin Lymphoma, human papillomavirus for cervical cancers, and human herpesvirus 8 in Kaposi sarcoma, inducing cellular proliferation in the context of chronic immunodeficiency. Some NADCs are also virologically induced, such as hepatitis C virus and hepatocarcinoma, human papillomavirus and anal cancer or Epstein-Barr virus, and Hodgkin lymphoma. The search of an oncogenic virus in lung cancer cells in the HIV-infected population has remained negative to this day.<sup>18,19</sup> HIV, although theoretically potentially an oncogenic virus, has never been associated by itself with the occurrence of NADCs.

Clinical research is warranted in the HIV-infected population at risk or with lung cancer to improve prophylaxis and clinical management. Studies could concentrate on optimal strategies for smoking interruption. Clinical studies on computed tomography screening of lung cancer in HIV-infected subjects at highest risk of lung cancer could also be justified. Studies concerning optimal therapeutic management strategies of HIV-infected patients with lung cancer are also warranted. As mentioned in the review, there are no prospective clinical data on interactions between chemotherapy and antiretroviral therapy. One review focuses on potential interactions between cytochrome P450 metabolized antineoplastic drugs and protease inhibitors,<sup>20</sup> but the data are deduced from case reports as well as antineoplastic and antiretroviral pharmacokinetic characteristics. Another retrospective study of 40 HIV-infected subjects with NSCLC and treated with antineoplastic chemotherapy from the Dat'Aids cohort showed that zidovudine and protease inhibitor use were associated with grade IV hematological toxicities, primarily through CYP450 inhibition and additive toxicities (personal data, paper submitted). Two other retrospective studies showed that pursuing HAART after NSCLC diagnosis sig-

nificantly increased survival in HIV-infected subjects by 74% (HR = 0.26, 95% CI: 0.09–0.74)<sup>21</sup> and by 60% (HR = 0.4, 95% CI: 0.2–0.9)<sup>22</sup> in multivariate analysis. Specific genetic pathways in NSCLC, potentially inducing specific therapeutic strategies, could be further assessed, such as prevalence of epidermal growth factor receptor mutation, K-Ras mutation, and EML4/ALK translocation. Increased genetic instability has been objectified in one study in lung cancer histologic analysis in HIV-positive and -negative patients, although the significance of this result needs to be explored.<sup>19</sup>

Lung cancer in the HIV-infected population is an emerging NADC. An improvement in prognosis is clearly needed. Prevention, early diagnosis, and treatment need to be further addressed in studies specifically designed for this particular population, as specific physiopathologic pathways probably explain its increased incidence and aggressiveness.

## REFERENCES

1. Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002;16:1155–1161.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006;20:1645–1654.
3. Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009;48:633–639.
4. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:1743–1753.
5. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, et al. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:69S–77S.
6. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1593–1601.
7. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152–1159.
8. Pakkala S, Ramalingam SS. Lung cancer in HIV positive patients: a review. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1864–1871.
9. Benard A, Tessier JF, Rambeloarisoa J, et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:378–383.
10. Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103–110.
11. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207–213.
12. Sigel K, Wisnivesky J, Justice A, et al. HIV Infection is an Independent Risk Factor for Lung Cancer. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010), February 16–19, 2010, San Francisco, CA: Abstract 30.
13. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
14. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49:1109–1116.
15. 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.
16. Meyer RG, Korn S, Micke P, et al. An open-label, prospective phase I/II study evaluating the immunogenicity and safety of a ras peptide vaccine

# High Frequency of Early Lung Cancer Diagnosis with Chest CT in HIV-Infected Smokers

Alain Makinson<sup>1</sup>, Sabrina Eymard-Duvernan<sup>2</sup>, François Raffi<sup>3</sup>, Fabrice Bonnet<sup>4</sup>, Laurence Thirard<sup>5</sup>, Pierre Tattevin<sup>6</sup>, Sophie Abgrall<sup>7</sup>, Jacques Reynes<sup>8</sup>, Vincent Le Moing<sup>9</sup> and the AIRS EP48 HIV CHEST Study Team

<sup>1</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Montpellier 1, UMV 333, HES, Montpellier; <sup>2</sup>UMV 233, HD, Montpellier; <sup>3</sup>UMV 213, HD, University Montpellier 1, Montpellier; <sup>4</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, Nantes University Hospital, Nantes; <sup>5</sup>Internal Medicine and Infectious Diseases Department, University Hospital Bordeaux, INSERM U875, Bordeaux; <sup>6</sup>Pharmacology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse; <sup>7</sup>Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris; <sup>8</sup>Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital Angers, Angers; <sup>9</sup>All in France.

## Background and objectives:

Lung cancer is the first incidental and fatal non AIDS defining malignancy in people living with HIV (PLWHIV)<sup>(1-9)</sup>. Standardized incidence ratios (SIR) of lung cancer is higher in PLWHIV with the general population<sup>(1,6,7,10-12)</sup>, increased risk still persisting after adjusting for smoking<sup>(13-16)</sup>. In PLWHIV, smoking is the primary factor of lung oncogenesis, though immunodeficiency also contributes<sup>(7, 11, 17)</sup>. In the general population, the National Lung Screening Trial (NLST) showed significant reductions in lung cancer and overall mortality of respectively 20% and 6.7% with three annual chest low dose computed tomography (LDCT) versus standard chest radiography in smokers aged 55 to 74 years<sup>(18)</sup>. We conducted a lung cancer early diagnosis study with chest LDCT in PLWHIV to evaluate feasibility, efficiency, benefits and harms of a screening strategy in this population.

## Methods:

- Prospective nationwide cohort from 14 clinical centers in France of PLWHIV followed for two years after a baseline chest LDCT (NCT01207986).
- Main inclusion criteria: age ≥ 40 years, active smoker in the past 3 years with a history of ≥ 20 pack-years, nadir CD4 < 350/μl and current CD4 > 100 cells/μl. Non inclusion criteria: active cancer or AIDS-classifying disease, lung infection within the previous 2 months, pregnancy, breastfeeding or contra-indication to thoracic surgery.
- Multi-detector row scanners scanned the entire chest from apex to posterior recesses at end inspiration in one breath hold according to the low-dose protocol with section thickness ≤ 1 mm and without contrast enhancement.
- A positive chest LDCT result was either the identification of ≥ 1 solid or partly solid non calcified (SN) pulmonary nodule ≥ 5 mm, ≥ 1 nonsolid non calcified (NSN) pulmonary nodule ≥ 8 mm, a solid endobronchial nodule, or a significant adenopathy.
- Suggested chest LDCT follow up and diagnostic procedures were those of the International Early Lung Cancer Action Program (IELCAP) algorithm<sup>(19)</sup>.
- The predefined primary outcome was the number of proven histological lung cancers.
- With a 2.6 increased risk of lung cancer in PLWHIV, and a 1.06% prevalence of lung cancer after a first round of screening in the IELCAP study of subjects ≥ 40 years<sup>(18)</sup>, we expected the prevalence of lung cancer to be 3% with a 95% CI of 1.7 to 4.3.

## Results:

- 442 subjects had a baseline chest LDCT (figure 1 and table 1). 94 subjects (21%) had positive chest LDCT. Median follow-up was 24.4 months, IQR (22.8; 26.4), and 38 subjects did not have the 24 months visit: 1 abandoned the study, 32 (7.2%) were lost to follow up and 5 subjects died (2 of lung cancer, 1 of sudden death, 1 of a motorbike accident and 1 of lung infection). There were 12 cardiovascular events, 37 infectious complications and 13 incident non lung cancers, of which 6 have a demonstrated link with smoking hazards<sup>(20)</sup>.
- 18 diagnostic procedures induced by significant chest LDCT findings were undertaken in 15 subjects (3.4%). None of these procedures yielded any serious adverse events. Eleven procedures engendered a histological diagnosis: 8 lung cancers, 1 mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, 1 Abrikossoff tumor and 1 *Mycobacterium xenopi* infection.
- In total, 10 lung cancers were diagnosed during follow-up : 8 (all proven) in subjects with significant nodules on baseline chest LDCT, 1 (very probable) in a subject with a significant nodule on baseline chest LDCT but contra-indication to surgery. Thus, proven or very probable lung cancers were evidenced in 9 patients (2.0%, 95% CI: 0.9-3.8). Another patient with no nodule at baseline LDCT was diagnosed with small cell lung cancer during follow-up.
- Characteristics of the 10 proven or very probable lung cancers are shown in table 2.
- At the two year visit, 402 of 404 subjects had available data on smoking: 126 subjects (31%) attempted to quit smoking at least once during the study, with no association between an attempt to quit and results of LDCT.

## Discussion and Conclusion:

- Lung cancer early diagnosis with chest LDCT was feasible, with high rates of adherence. Numbers of invasive diagnostic procedures were low, and procedures were efficient and safe.
- Rates of significant images on baseline chest LDCT were in the range of those published in lung cancer screening studies with LDCT in the general population<sup>(18,21-23)</sup>. Our study showed that most subjects had early lung cancer diagnosis with chest LDCT.
- Our results also supports the hypothesis of an increased incidence of lung cancer in the smoking HIV-infected population.
- Screening HIV-infected subjects at risk for lung cancer with the NLST age criteria would have diagnosed only 2 of the 9 subjects with proven or very probable lung cancers and significant baseline images on chest LDCT.
- As suggested by the incidence of lung cancer, cardiovascular and infectious events, smoking cessation is of utmost importance in the HIV-infected population to reduce hazards of smoking morbidity.
- In conclusion, screening strategy of lung cancer based on chest LDCT should be proposed at younger ages than the general population in PLWHIV that smoke, at least in those with a low CD4 nadir.

(1) Engels AIDS 2006; (2) Bedimo JAIDS 2009; (3) Sheh's Annals Internal Medicine 2010; (4) Sheh's Natl Cancer Inst 2011; (5) Lancet UK 2011; (6) Robbins AIDS 2014; (7) Heythel AIDS 2014; (8) Morlaix AIDS 2014; (9) Goffe Plos one 2014; (10) Dal Maso Br J Cancer 2009; (11) Grulich Lancet 2007; (12) Bedimo JAIDS 2009; (13) Sigel AIDS 2012; (14) Charuvedi AIDS 2007; (15) Sheh's JAIDS 2010; (16) Kirk CID 2007; (17) Guiguet Lancet Oncology 2009; (18) NLST Team N Engl J Med 2011; (19) Henschke N Engl J Med 2002; (20) Agudo JCO 2012; (21) Van Klaveren N Engl J Med 2009; (22) Pegram Lung Cancer 2009; (23) Infante Lung Cancer 2008.

Figure 1: Flow chart

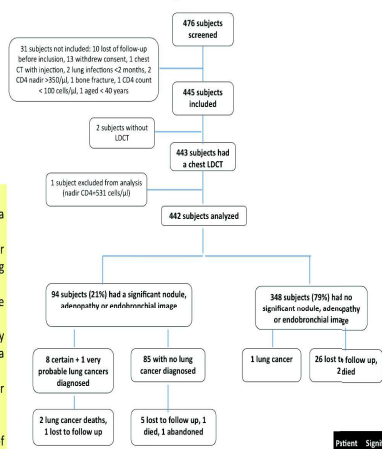


Table 1: subjects' characteristics (n=442)

| Characteristics                                      | Value            |
|--|------------------|
| Age (median), (IQR)                                  | 49.8 (46.3-53.9) |
| 40-44 years  | 74 (17%)         |
| 45-49 years  | 153 (35%)        |
| 50-54 years  | 134 (30%)        |
| 55-59 years  | 51 (12%)         |
| 60 years or more                                     | 30 (7%)          |
| Men (%)  | 370 (84)         |
| Known duration of HIV infection, median (IQR)        | 17.6 (10.8-22.3) |
| Nadir CD4, median (cells/μl), (IQR)                  | 165 (75-254)     |
| History of VDUU n (%)                                | 125 (28)         |
| Last CD4 value (median cells/μl)                     | 574 (408-765)    |
| Last viral load < 50 copies/ml (%)                   | 396 (90)         |
| Duration of ARV treatment, median (years)            | 13.8 (7.2-16.0)  |
| History of AIDS classifying disease (%)              | 125 (28)         |
| Chronic alcohol intake, n (%)                        | 86 (19)          |
| History of HCV infection (%)                         | 147 (33)         |
| Cigarettes (per day) (IQR)                           | 20 (14-25)       |
| Duration of smoking (years), (IQR)                   | 30 (28-36)       |
| Cessation of smoking within the last three years (%) | 37 (8)           |
| Smoking, pack-years (IQR)                            | 30 (25-40)       |
| History of cannabis consumption (%)                  | 155 (35)         |
| Asbestos risk n (%)                                  | 23 (5)           |

VDUU: Intravenous Drug Use; ARV: Antiretroviral Treatment; HCV: hepatitis C virus

Table 2: characteristics of the 10 proven or very probable lung cancers.

| Patient | Significant images on baseline LDCT | Lung cancer histology | T1N1M0   | Stage    | Last chest LDCT | Time (weeks) till cancer diagnosis |
|---------|-------------------------------------|-----------------------|----------|----------|-----------------|------------------------------------|
| B1008   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T1aN0M0  | IA       | M1              | 23                                 |
| B1003   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T2N2M1b  | IV       | M1b             | 76                                 |
| B1029   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T2N0M0   | IIA      | M12             | 70                                 |
| B1017   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T1N3M1b  | IV       | M0              | 12                                 |
| B1013   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T4N3M1b  | IV       | M0              | 66                                 |
| B1062   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T1aN0M0  | IA       | M0              | 7                                  |
| B1006   | Yes                                 | Squamous cell         | T1aN0M0  | IA       | M3              | 23                                 |
| B1016   | Yes                                 | Adenocarcinoma        | T2N0M0   | IB       | M3              | 7                                  |
| B1016   | Yes                                 | No histology          | T1aN0M0* | IA*      | M24             | 56                                 |
| B1048   | No                                  | Small cell            | NA       | Extended | M0              | 88                                 |

Table 2 (continued): characteristics of the 10 subjects with proven or very probable lung cancers.

| Subject | Age | Sex | Smoking (pack-years) | Smoking duration | Cannabis use | CPDP (spontaneous) | Asbestos | Viral load | Nadir | Last CD4 | CD4  | CD4  |
|---------|-----|-----|----------------------|------------------|--------------|--------------------|----------|------------|-------|----------|------|------|
| B1008   | 45  | M   | 30                   | 30               | Yes          | No                 | No       | <40        | 550   | 557      | 528  | 0.84 |
| B1003   | 46  | F   | 52                   | 35               | Yes          | No                 | No       | <40        | 321   | 378      | 0.88 | 0.88 |
| B1029   | 49  | M   | 45                   | 30               | No           | No                 | No       | <40        | 321   | 378      | 0.88 | 0.88 |
| B1017   | 50  | F   | 27                   | 36               | No           | No                 | No       | 61         | 60    | 590      | 1.02 | 1.02 |
| B1013   | 52  | M   | 35                   | 37               | Yes          | Not done           | No       | <40        | 236   | 568      | 0.47 | 0.47 |
| B1062   | 52  | M   | 60                   | 34               | Yes          | Yes                | No       | 43         | 214   | 859      | 2    | 2    |
| B1006   | 54  | M   | 28                   | 37               | Yes          | Yes                | No       | <20        | 71    | 345      | 0.42 | 0.42 |
| B1016   | 56  | M   | 34                   | 39               | No           | Yes                | No       | <40        | 201   | 480      | 1    | 1    |
| B1016   | 58  | F   | 21                   | 42               | Yes          | Yes                | Yes      | <40        | 218   | 573      | 0.54 | 0.54 |
| B1048   | 50  | M   | 40                   | 32               | No           | No                 | No       | <20        | 1     | 448      | 0.34 | 0.34 |

Age = years; Viral load: copies/ml; CD4: cells/μl

The AIRS EP48 CHEST Study Team: Alain Makinson, Sabrina Eymard-Duvernan, François Raffi, Fabrice Bonnet, Laurence Thirard, Pierre Tattevin, Sophie Abgrall, Jacques Reynes, Vincent Le Moing, and the AIRS EP48 HIV CHEST Study Team. We thank all the participants and the staff of the participating centers. We thank the following individuals for their contribution: ... (list of names) ...



Makinson A<sup>1</sup>, Hayot M<sup>2</sup>, Eymard-Duvernay S<sup>1</sup>, Abgrall S<sup>1</sup>, Billaud E<sup>3</sup>, Ferry T<sup>4</sup>, Duvivier C<sup>5</sup>, Zucman D<sup>6</sup>, Ajana P<sup>7</sup>, Quantin X<sup>8</sup>, Bonnet F<sup>1</sup>, Faucher O<sup>12</sup>, Chas J<sup>13</sup>, Léna H<sup>14</sup>, Reynes J<sup>1</sup>, Le Moing V<sup>1</sup> et l'équipe de recherche ANRS EP48 HIV-CHEST

**Introduction:**  
la prévalence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est élevée dans la population des personnes vivant avec le VIH (PVVH) [1-3], secondaire aux comportements à risque (par exemple le tabagisme) [4-6], et des possibles interactions avec l'infection par le VIH [7,8].

**Objectif:**  
Les facteurs potentiellement associés à une BPCO ont été analysés dans une cohorte de PVVH ≥40 ans d'âge avec un tabagisme chronique

**Méthodologie:**  
- Etude transversale de prévalence de la BPCO diagnostiquée par spirométrie nichée dans la cohorte ANRS EP48 HIV-CHEST, une étude multicentrique française d'enquête de faisabilité du diagnostic précoce des cancers broncho-pulmonaires par tomodesmographie thoracique faible dose sans injection de produit de contraste dans une population de PVVH et tabagisme chronique (NCT01207986).  
- les principaux critères d'inclusion étaient un âge ≥ 40 ans, un tabagisme actif ou sévère dans les 3 ans à plus de 20 paquets-années, un nadir de lymphocytes T CD4 < 350 cellules/µl et un taux actuel de lymphocytes TCD4-T > 100 cellules/µl.  
- Les principaux critères de non inclusion étaient un cancer ou une pathologie classant SIDA en cours, une infection pulmonaire dans les 2 mois, la grossesse ou l'allaitement et une contre-indication patente à une chirurgie thoracique.  
- La BPCO était définie selon les critères GOLD (<http://www.goldcopd.org>) (tableau 1).  
- Un modèle de régression logistique évaluait l'association entre la BPCO et différents facteurs (tableau 3).  
- Un sous-groupe de sujets a réalisé des mesures plethysmographiques des volumes pulmonaires.

Tableau 1: critères GOLD de BPCO, basés sur la mesure du VEMS après aérosol de bronchodilatateur

| GOLD 1 : léger       | VEMS: 80% volume théorique          |
|----------------------|-------------------------------------|
| GOLD 2 : modéré      | 50 % ≤ VEMS < 80 % volume théorique |
| GOLD 3 : sévère      | 30 % ≤ VEMS < 50 % volume théorique |
| GOLD 4 : très sévère | VEMS < 30 % volume théorique        |

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. VEMS : Volume Expiratoire Maximale  
Seconde : CVF : Capacité Vitale Forcée.

**Discussion:**  
- Prévalence de la BPCO élevée et sous-diagnostiquée, similaire aux données publiées en population générale [9-12].  
- Absence d'association entre la BPCO et le tabagisme : tous les sujets étaient des fumeurs à haut risque, et l'âge était un facteur de confusion avec le tabac.  
- Plethysmographie en faveur d'un mécanisme d'hyperinflation pulmonaire, compatible avec l'emphysème.  
- Limites de l'étude : étude transversale; pas de questionnaire sur la qualité de vie; VEMS et CVF théorique à prédire selon les nouvelles normes européennes [13]; pas de détails sur l'intoxication au cannabis.

**Conclusion:**  
- Forte prévalence de la BPCO chez les PVVH fumeurs et ≥ 40 ans en faveur d'un diagnostic précoce/dépistage de la BPCO.  
- Le cannabis et son association potentielle avec la BPCO mérite d'être exploré.  
- Le sevrage du tabac et de la consommation de tabac est une priorité dans la population des PVVH.  
- Un taux de CD4 plus élevé pourrait être protecteur, et est en faveur d'un traitement précoce et universel des PVVH.

**Résultats:**  
- La figure 1 correspond au diagramme de flux de l'étude.  
- Une BPCO a été diagnostiquée chez 83 sujets (24.9%; Intervalle de Confiance (IC) 95% [20.2 ; 29.5]); 45 (54%) et 41 (31%) des sujets étaient respectivement classés GOLD grade 1 and 2; 62 sujets (75%) ignoraient avant inclusion leur statut de BPCO.  
- Les caractéristiques des 334 sujets inclus sont montrés dans le tableau 2, et les analyses uni- et multivariées dans le tableau 3.

Figure 1 : diagramme de flux

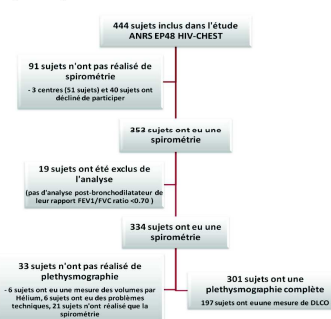


Tableau 2: Caractéristiques des patients

| Caractéristiques                                 | Total            | BPCO             | Pas de BPCO      |
|--|------------------|------------------|------------------|
| effectifs  | 334              | 83 (24.9%)       | 251 (75.1%)      |
| Age en année, médiane (EQ)                       | 50 (46-53)       | 52 (46-56)       | 49 (46-53)       |
| Femmes, n (%)                                    | 58 (17%)         | 13 (15%)         | 45 (18%)         |
| Maigre (IMC<18.5), n (%)                         | 35 (10%)         | 14 (17%)         | 21 (8%)          |
| Tabagisme en paquets-années (EQ)                 | 30 (25-39)       | 24 (24-40)       | 20 (22-37)       |
| Antécédent consommation cannabis, n (%)          | 316 (95%)        | 35 (42%)         | 81 (32%)         |
| Antécédent d'UIVD                                | 84 (25%)         | 28 (34%)         | 56 (22%)         |
| Taux de CD4, médiane cellules/µl (EQ)            | 574 (396-764)    | 500 (345-708)    | 597 (427-784)    |
| Nadir de CD4, médiane cellules/µl (EQ)           | 178 (78-261)     | 162 (73-238)     | 182 (89-270)     |
| Nadir de LCM <200 cellules/µl, %                 | 190 (57%)        | 49 (59%)         | 141 (56%)        |
| Antécédent SIDA, n (%)                           | 95 (28%)         | 29 (35%)         | 66 (26%)         |
| Traitement ARV, durée (années), médiane          | 14 (7-16)        | 13 (7-16)        | 14 (7-16)        |
| Dernière charge virale < 50 copies/ml, n (%)     | 294 (88%)        | 73 (88%)         | 221 (88%)        |
| Co-infection VHC                                 | 95 (28%)         | 30 (36%)         | 65 (26%)         |
| Antécédent de pneumocystose/infection pulmonaire | 30 (9%)          | 11 (13%)         | 19 (8%)          |
| VEMS, % de la normale (EQ)                       | 94 (82-105)      | 76 (63-84)       | 98 (91-107)      |
| VEMS/CVF   | 0.75 (0.68-0.80) | 0.61 (0.54-0.66) | 0.77 (0.73-0.81) |
| CPT, % de la normale, médiane (EQ) (n=304)       | 107 (97-117)     | 114 (104-126)    | 105 (96-112)     |
| VR, % de la normale (EQ) (n=301)                 | 119 (100-147)    | 152 (111-176)    | 114 (99-132)     |
| VR/CPT, % de la normale (EQ) (n=301)             | 104 (92-117)     | 120 (101-139)    | 104 (92-117)     |
| DLCO, % de la normale, médiane (EQ)              | 71 (62-85)       | 61 (52-74)       | 68 (59-83)       |

IMC : Indice de Masse Corporelle; UIVD : Usagers de Drogues Intraveineuses; ARV : Antirétroviraux; CPT : Capacité Pulmonaire Totale; VEMS : Volume Expiratoire Maximale; Seconde; VR : volume Résiduel; CVF : Capacité Vitale Forcée; DLCO : Capacité de Diffusion du monoxyde de carbone, corrigé pour l'âge.

Tableau 3: Analyses uni- et multivariées des facteurs associés à la BPCO (n = 334)

| Variable                             | Analyse univariée |        | Analyse multivariée |        |
|--------------------------------------|-------------------|--------|---------------------|--------|
|                                      | OR (IC95%)        | p      | OR (IC95%)          | p      |
| Genre (Femme)                        | 0.85 (0.63, 1.17) | 0.64   |                     |        |
| Age (par 10 années)                  | 2.17 (1.44, 3.28) | <0.001 | 2.14 (1.46, 3.70)   | <0.001 |
| Tabagisme (par 5 paquets-années)     | 1.11 (1.00, 1.22) | 0.046  | 1.06 (0.95, 1.18)   | 0.30   |
| ATCD consommation cannabis           | 1.53 (0.92, 2.55) | 0.10   | 1.09 (0.96, 2.99)   | 0.071  |
| IMC < 18.5 kg/m <sup>2</sup>         | 2.22 (1.07, 4.60) | 0.032  | 2.05 (0.94, 4.46)   | 0.071  |
| ATCD pneumocystose/pneumocystose     | 1.87 (0.85, 4.10) | 0.16   | 2.07 (0.90, 4.80)   | 0.089  |
| Durée ARV                            | 1.01 (0.97, 1.05) | 0.70   |                     |        |
| Co-infection VHC                     | 1.62 (0.95, 2.75) | 0.066  | 1.55 (0.81, 2.62)   | 0.21   |
| Nadir T CD4 < 200 cellules/µl        | 1.12 (0.68, 1.86) | 0.65   |                     |        |
| Taux de T CD4 cellules (pour 100/µl) | 0.89 (0.85, 0.98) | 0.004  | 0.86 (0.81, 0.99)   | 0.039  |
| Charge virale VIH < 50 copies/ml     | 0.99 (0.66, 2.13) | 0.98   |                     |        |

IMC : Indice de Masse Corporelle; ARV : traitement antirétroviral

(1) Dronkers et al. Chest. 2006; (2) Dronkers et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010; (3) Mheda et al. Infecton. 2012; (4) Roca et al. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2011; (5) Tesoro et al. AIDS Behav. 2010; (6) Minniga et al. Am J Public Health. 2013; (7) Morris et al. J Clin Microbiol. 2009; (8) Duromose et al. Thorax. 2010; (9) Baur et al. J Clin Infect Dis. 2008; (10) Hill et al. CMAJ. 2010; (11) Bredius et al. Thorax. 2008; (12) Soriano et al. Respir J. 2010; (13) Quanjer et al. Eur Respir J. 2012.

## 10. Synthèse des publications et présentations orales en rapport avec la thèse

### 10.1 Publications parues dans des revues à comité de lecture

- Thouvenin Y, **Makinson A**, Cournil A, Eymard-Duvernay S, Lentz P, Delemazure AS, Corneloup O, Fabre S, Quesnoy M, Poire S, Brillet PY, Cyteval C, Reynes J, Le Moing V; ANRS HIV CHEST Study Team. Chest Low-Dose Computed Tomography for Early Lung Cancer Diagnosis as an Opportunity to Diagnose Vertebral Fractures in HIV-Infected Smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jul 1;69(3):299-305. doi: 10.1097/QAI.0000000000000599.
- **Makinson A**, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Quesnoy M, Raffi F, Thirard L, Bonnet F, Tattevin P, Abgrall S, Quantin X, Léna H, Bommart S, Reynes J, Le Moing V, and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team. High Prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-Infected Smokers. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):828-31. doi: 10.1183/09031936.00154914. Epub 2014 Oct 16.
- **Makinson A**, Tenon JC, Eymard-Duvernay S, Pujol JL, Allavena C, Cuzin L, Poizot-Martin I, de La Tribonniere X, Cabié A, Pugliese P, Reynes J, Le Moing V. Human Immunodeficiency Virus Infection and Non-small Cell Lung Cancer: Survival and Toxicity of Antineoplastic Chemotherapy in a Cohort Study. *J Thorac Oncol* 2011;6(6):1022-1029.
- **Makinson A**, Pujol JL, Le Moing V, Reynes J. Lung cancer: an emerging epidemic in the human immunodeficiency virus-infected population. *J Thorac Oncol*. 2010 Nov;5(11):1721-3.
- **Makinson A**, Pujol JL, Le Moing V, Peyriere H, Reynes J. Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Apr;5(4):562-71.

### 10.2 Publications soumises dans des revues à comité de lecture

- **Makinson A**, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, Valour F, Cheret A, Poizot-Martin I, Duvivier C, Mauboussin JM, Bonnet F, Tattevin P, Reynes J, Le Moing V, for the ANRS EP48 HIV CHEST study Team. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. Sous presse AIDS
- Bommart S, Cournil A, Raffi F, Bouassida I, Valour F, Zaegel O, Zucman D, Chas J, Metge, Mauboussin JM, Duvivier C, Marchand L, Le Moing V, Reynes J, **Makinson A**, for the ANRS HIV CHEST Study Team. Bronchiolitis and emphysema on chest CT in HIV-infected smokers (ANRS EP48 HIV CHEST) (soumis à JAIDS)

- **Makinson A**, Eymard-Duvernay S, Bouassida I, Raffi F, Marchand L, Abgrall S, Tattevin P, Quantin X, Le Moing V, Reynes J, Bommart S, and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team. Detection of Coronary Artery Calcifications on Chest Computed Tomography for Early Lung Cancer Diagnosis in HIV-Infected Smokers. An ANRS Study.

### **10.3 Manuscrits en cours d'écriture**

- Is HIV an independent factor of COPD? Results of an HIV-exposed unexposed study.

### **10.4 Présentations congrès (interventions et discussions orales de congrès)**

- Invitation à présenter une mini lecture à la 7e Conférence Internationale Francophone sur le VIH et les hépatites (28 Avril 2014 ; Afraviv 2014) « Cancer et épidémiologie au Nord »
- **Makinson A**, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Abgrall S, Billaud E, Ferry T, Duvivier C, Zucman D, Ajana F, Quantin X, Bonnet F, Faucher O, Chas J, Léna H, Reynes J, Le Moing V, et l'équipe de recherche ANRS EP48 HIV CHEST. Facteurs associés à la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans une cohorte de personnes vivant avec le VIH à haut risque. Congrès Afraviv 2014, 28 Avril 2014. Présentation SO4.3
- « Interactions du tabagisme avec l'histoire naturelle de l'infection par le VIH » 4 Novembre 2010, congrès de la Société Française de Tabacologie.
- **Makinson A**, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Thirard L, Bonnet F, Tattevin P, Abgrall S, Reynes J, Le Moing V, and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team. "Factors Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a High Risk HIV-Infected Cohort", CROI, Boston 3-8 Mars 2014, poster 776 (discussion orale de poster).
- **Makinson A**, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Bonnet F, Thirard L, Tattevin P, Abgrall S, Reynes J, Le Moing V, and the ANRS EP48 HIV CHEST Study Team. "High Frequency of Early Lung Cancer Diagnosis with Chest CT in HIV-Infected Smokers," Makinson et al. CROI, Seattle 23-26 February 2015 (discussion orale de poster, abstract 727).

### **10.5 Rapports d'expert**

**Membre de la commission « cancers », et membre auditionné de la commission « suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et prise en charge des comorbidités », dans le cadre des recommandations de la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, 2013, sous la direction du Pr Morlat Philippe et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.**

### **10.6 Synthèse des publications acceptées**

| <b>Journal</b>        | <b>Année</b> | <b>Place</b> | <b>Impact Factor</b> |
|-----------------------|--------------|--------------|----------------------|
| <b>Eur Resp J</b>     | 2014         | 1            | 7,125                |
| <b>AIDS</b>           | 2015         | 1            | 6.557                |
| <b>JAIDS</b>          | 2015         | 2            | 4,556                |
| <b>J Thorac Oncol</b> | 2010         | 1            | 4,04                 |
| <b>J Thorac Oncol</b> | 2010         | 1            | 4,04                 |
| <b>J Thorac Oncol</b> | 2011         | 1            | 3,661                |