

Tumeurs au cours de l'infection par le VIH

La part croissante de la pathologie tumorale dans la prise en charge des patients porteurs du VIH incite dorénavant à individualiser les recommandations s'y rapportant dans un chapitre spécifique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Cancers classant Sida

Si les incidences des lymphomes non hodgkiniens et de la maladie de Kaposi ont beaucoup diminué à l'ère des multithérapies, leur risque de survenue reste toujours largement augmenté (d'un facteur au moins 20) par rapport à celui de la population générale [1, 2]. En revanche, le risque relatif de cancer du col est resté stable (environ 5), sans impact clair des traitements sur les courbes d'incidence [2].

Cancers non classant Sida

Les études épidémiologiques récentes montrent une incidence de ces néoplasies deux à trois fois supérieure chez les patients infectés par le VIH par rapport à celle de la population générale [1-3], sans modification d'incidence à l'ère des multithérapies par rapport à la période précédente. Néanmoins, de grandes disparités existent selon le type de néoplasie. Par exemple, le risque relatif de maladie de Hodgkin par rapport à celui de la population générale (estimé à 30) augmente, malgré l'utilisation large des combinaisons antirétrovirales. Les patients infectés par le VIH ont également un risque accru de cancer du poumon, sans doute en partie expliqué par une fréquence plus élevée du tabagisme [4], mais plusieurs études ont montré une augmentation du risque indépendamment du tabagisme [5, 6]. Le risque de cancers liés aux infections à HPV (cancer de l'anus, de la vulve, du pénis, en plus du cancer du col, et peut-être ORL) et aux infections par les virus des hépatites B et C (hépatocarcinome) est également largement augmenté.

Cancer et immunodépression

Une méta-analyse [7] incluant sept études portant sur des patients infectés par le VIH (sans différencier la période pré-1996 de la période postérieure) et cinq études concernant des patients transplantés d'organe a montré une augmentation des risques des mêmes cancers et dans des proportions similaires dans les deux populations par rapport au risque observé dans la population générale. Cela constitue un argument fort pour évoquer un effet de l'immunodépression sur le risque de survenue de ces cancers dans les deux populations. Cette notion est également l'un des principaux résultats apportés par une étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [8] qui montrait que le risque de cancers classant Sida augmentait de

24 p. 100 par année d'exposition à une charge virale supérieure à 500 copies/ml et de 33 p. 100 environ par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 200/mm³. En ce qui concerne les cancers non classant Sida, le risque augmentait de 18 p. 100 par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 500/mm³.

Données des études Oncovih et Mortalité 2005

L'enquête Oncovih (ANRS et Canceropôle Île-de-France) a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH.

Six cent quatre-vingt-quatorze tumeurs ont été déclarées, dont 673 avec une description (chez 669 patients). Les lymphomes non hodgkinien et les maladies de Kaposi restent les cancers les plus fréquents avec 145 cas (dont 9 cas de lymphomes cérébraux et 5 de lymphomes des séreuses) et 107 cas (dont 29 viscéraux) respectivement. Au total, les cancers classant Sida représentent 39 p. 100 de tous les cancers diagnostiqués et déclarés en 2006, chez les hommes comme chez les femmes. Chez les hommes, sur 537 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient les lymphomes non hodgkiniens (120), les maladies de Kaposi (92), les cancers de l'anus (49), du poumon (48), cutanés non mélanomes (43), les maladies de Hodgkin (40), les cancers du foie (32) et ORL (25). Chez les femmes, parmi 136 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient les lymphomes non hodgkiniens (25), les cancers du sein (19), les maladies de Kaposi (15), les cancers du poumon (15), les maladies de Hodgkin (11), les cancers du col de l'utérus (10), de l'anus (6) et du foie (6). Au-delà de la fréquence des cancers associés à des virus oncogènes, les deux caractéristiques les plus notables sont l'âge médian (47 ans ; EIQ : 41-55 ans), bien plus jeune que l'âge au cancer dans la population générale (FRANCIM 2000 : 66 ans) et le taux médian de CD4 au diagnostic (275/mm³ ; EIQ : 144-446/mm³) bien plus faible que celui observé en 2006 dans la population suivie (ANRS CO4 FHDH : 454/mm³ ; EIQ : 312-634/mm³), ce qui pointe à nouveau le rôle possible de l'immunodépression dans la physiopathogénie des cancers au cours de l'infection par le VIH. Dans un cas sur deux, les patients étaient sous combinaisons antirétrovirales avec une charge virale inférieure à 500 copies/ml (24 p. 100 pour les cancers classant Sida et 62 p. 100 pour les cancers non classant Sida).

L'enquête nationale Mortalité 2005 a noté que les cancers étaient responsables d'un tiers des décès observés en 2005 chez les patients infectés par le VIH, dont 42 p. 100 de cancers classant Sida et 58 p. 100 de cancers non classant Sida [9].

Survie

Les taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer sont significativement plus faibles chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés et ce pour tous les cancers étudiés, sauf le cancer du canal anal, suggérant soit des formes plus sévères, soit une prise en charge moins agressive [10]. Dans l'étude Oncovih, le taux de survie global à un an est de 73 p. 100 (183 décès ont été enregistrés jusqu'à un an), les trois cancers pour lesquels le taux de survie est le plus faible étant le cancer du poumon (35 p. 100), du foie (47 p. 100) et les lymphomes non hodgkiniens (65 p. 100 en excluant les lymphomes cérébraux primitifs et des séreuses).

INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

L'infection par les HPV est très fréquente chez les femmes séropositives y compris traitées par antirétroviraux, avec une prévalence de plus de 60 p. 100, quel que soit l'âge [11]. Sa persistance peut entraîner la formation de lésions cervicales intra-épithéliales (CIN)

dont certaines (les CIN-3) sont des lésions précancéreuses. Les effets du traitement anti-rétroviral sur l'infection chronique et le risque de survenue de lésions précancéreuses et de cancer sont au mieux modestes [12]. C'est pourquoi un dépistage par frottis cervical doit être proposé aux femmes séropositives à la découverte de la séropositivité, puis tous les ans.

Modalités de dépistage (Figure 16-1)

Le frottis cervical étant un bon outil de dépistage chez les femmes séropositives, il n'y a pas lieu d'y associer une coloscopie systématique [13].

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

L'association combinée du frottis et de la recherche des HPV oncogènes pour le diagnostic des lésions cervicales semble un outil prometteur en population générale. Il serait souhaitable que cette stratégie soit rapidement évaluée chez les femmes séropositives.

Conduite diagnostique en cas de frottis anormal

Une coloscopie doit être systématiquement réalisée devant toute anomalie cytologique (ASC-US, lésion de bas grade [LSIL], lésion de haut grade [HSIL]). La coloscopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le

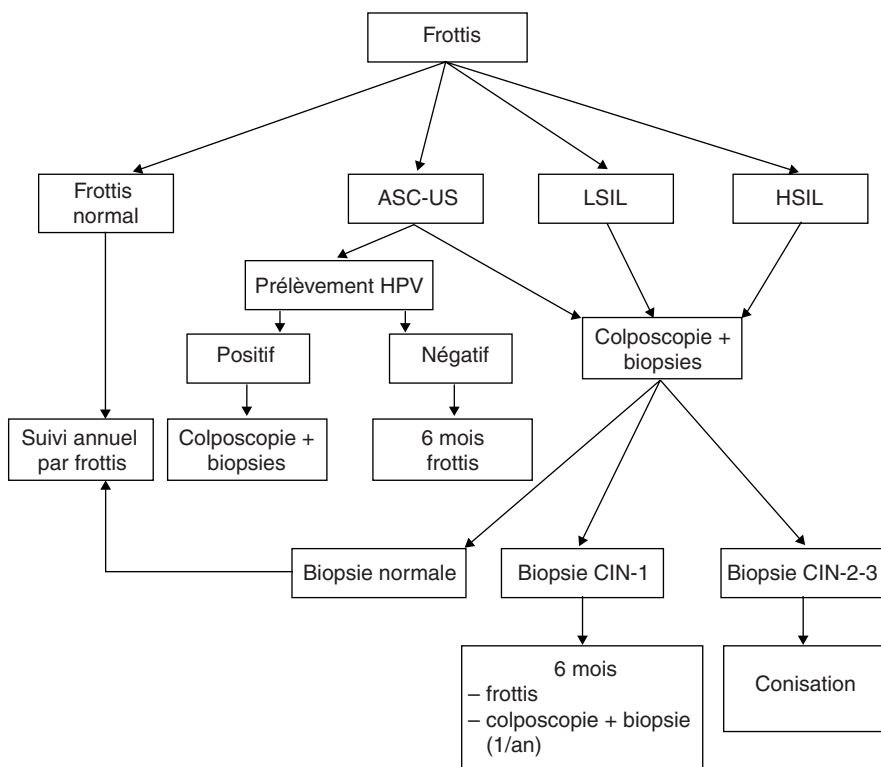


Figure 16-1 Dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives.

tractus génital à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme non satisfaisante et doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

Lorsque le frottis montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US), une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical peut être proposée avant la colposcopie. Si la recherche est négative, on proposera un nouveau frottis dans six mois. Si elle est positive, on réalisera une colposcopie car le risque de développement d'une lésion est alors deux fois plus élevé [14].

Conduite thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin

La conduite dépend du grade de la lésion [15] :

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

Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (supérieure à 50 p. 100) chez les femmes séropositives [16]. Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois (frottis cervical plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 mois. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

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

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

Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embole lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante. En présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire.

Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes : traitement chirurgical éventuellement associé à une radiothérapie en fonction du stade de la tumeur.

Autres lésions du tractus anogénital

Des condylomes vulvaires sont retrouvés chez près d'une femme séropositive sur 10. Ils sont d'autant plus fréquents que l'immunodépression est importante. Ils ne doivent être biopsiés que s'ils sont pigmentés, indurés ou ulcérés

Des lésions intra-épithéliales de la vulve, du vagin et du canal anal liées à l'infection par les HPV sont retrouvées plus fréquemment chez les femmes séropositives. Il n'existe pas de consensus pour leur prise en charge. Une trentaine de cas de cancers de la vulve ont été rapportés à ce jour. Les lésions du canal anal sont trois fois plus fréquentes en cas de lésions cervicales [17].

Vaccin anti-HPV

Deux vaccins préventifs contre l'infection par les HPV retrouvés dans 70 p. 100 des cancers du col utérin (HPV-16 et 18) sont disponibles. Ils sont efficaces s'ils sont administrés avant les premiers rapports sexuels et l'acquisition de l'infection [18, 19]. Il paraît donc licite de recommander la vaccination HPV chez les adolescentes séropositives pour le VIH, d'autant que celle-ci semble bien tolérée et dénuée de risque dans cette population [20].

INFECTIONS ANALES À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

L'infection à HPV au niveau du canal anal peut induire des dysplasies. Les lésions de haut grade sont précurseurs de la survenue du cancer anal.

Les condylomes (également appelés crêtes de coq ou papillomes) sont la lésion macroscopique de l'infection par le HPV. Ils peuvent être plus moins végétants ou plans et ne peuvent se développer que sur une muqueuse épidermoïde (canal ou marge anal). Ils sont bénins mais peuvent être associés à une dysplasie de bas grade jusque dans 50 p. 100 des cas [21].

De nombreuses études menées avant l'ère des trithérapies ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevée d'infection à HPV du canal anal, surtout chez les homosexuels infectés par le VIH (90 p. 100), mais aussi, à un moindre degré, parmi les autres patients séropositifs (20-50 p. 100) [22-24]. L'impact de la restauration immunitaire sous trithérapie sur la prévalence des dysplasies anales est encore mal connu. Les premières études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des dysplasies anales [25, 26]

L'analyse de la cohorte française FHDH-ANRS CO4 montre, en accord avec d'autres études, qu'il existe une augmentation significative de l'incidence des cas de cancer du canal anal malgré l'introduction des trithérapies, principalement chez les patients homosexuels masculins mais aussi chez les autres patients porteurs du VIH [27, 28]. Ainsi l'incidence globale a-t-elle significativement augmenté à 40 pour 100 000 patients-années dans la période 1999-2004 (75 pour 100 000 patients-années chez les patients homosexuels masculins).

Dépistage et surveillance

L'ensemble de ces données apporte des arguments forts pour proposer un dépistage systématique aux hommes ayant des rapports sexuels anaux car il s'agit de la population nettement la plus à risque. Un dépistage pourra également être proposé chez les femmes ayant une dysplasie du col et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux. Dans ce cadre, un examen proctologique annuel incluant un toucher rectal et une anoscopie est recommandé. Celui-ci permettra la réalisation de biopsies des lésions macroscopiquement suspectes. Les résultats de ce bilan proctologique guideront la périodicité de la surveillance ultérieure. La réalisation de ce dépistage nécessite une mobilisation conjointe des médecins prenant en charge les patients infectés par le VIH, des gastro-entérologues et proctologues, et des anatomopathologistes.

Le dépistage des lésions dysplasiques anales par cytologie est prometteur [29], mais encore insuffisamment développé et validé à large échelle. Dans les centres de référence, la sensibilité et la spécificité du dépistage cytologique du canal anal sont équivalentes à celles observées dans le dépistage cytologique des lésions cervicales chez la femme. Selon les études, la sensibilité varie de 81 à 91 p. 100 et la spécificité de 38 à 63 p. 100 [30]. Le *gold standard* reste néanmoins l'histologie qui doit être systématiquement pratiquée en cas de cytologie anormale. Il est recommandé que les proctologues s'initient à la pratique des frottis anaux et que les laboratoires d'anatomopathologie se familiarisent avec l'analyse de

la cytologie anale. À l'avenir, la stratégie de dépistage pourrait être une surveillance par cytologie annuelle puis, en cas de cytologie anormale, la réalisation d'une anoscopie idéalement à « haute résolution » sous colposcope.

Traitement

Les modalités des traitements locaux des dysplasies ne sont pas encore bien codifiées.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'essai randomisé qui ait démontré une meilleure efficacité et/ou tolérance de tel ou tel traitement local. La stratégie de prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité des lésions (dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade, carcinome in situ), de l'étendue des lésions et de leur topographie intracanalair ou externe. Selon les cas, le traitement peut reposer sur l'électrocoagulation sous anesthésie locale ou générale (suivant l'étendu des lésions), la cryothérapie, l'exérèse laser, l'imiquimod (Aldara®) et la podophyllotoxine (Condyline®). Ces lésions ont un fort taux de récurrence qui impose une surveillance post-thérapeutique.

Les condylomes (avec ou sans dysplasie) sont traités de la même manière.

Le cancer invasif de l'anus est accessible à un traitement associant radiothérapie et/ou chimiothérapie et parfois chirurgie, avec un pronostic d'autant meilleur qu'il est traité précocement avant l'apparition de métastases ganglionnaires.

MALADIE DE KAPOSI

Traitement curatif

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la maladie de Kaposi (MK) avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades [31]. Cette réponse peut être longue à s'établir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux [32, 33]. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine [Velbé®] ou bléomycine ou acide rétinoïque gel topique [Panretin®]), radiothérapie [34]. Dans cette situation, la place d'une chimiothérapie systémique courte (2 à 3 mois) par bléomycine ou doxorubicine liposomiale (Caelyx®) n'a pas été évaluée, mais la toxicité des molécules devrait limiter leur utilisation. La place de l'interféron α 2a recombinant est désormais très restreinte et, de toute façon, contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (< 200 CD4/mm³).

Dans le cas de MK évoluée symptomatique, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine de reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral [34-36]. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomiale (Caelyx®) administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu de sa plus grande efficacité et de sa meilleure tolérance en particulier sur le plan cardiaque [35]. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomiale (Daunoxome®) est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec sous anthracyclines (environ 50 p. 100 des patients), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel (Taxol®) et docétaxel (Taxotère®), qui ont montré une

efficacité de l'ordre de 60 p. 100 dans cette situation [37]. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier sur les mécanismes de l'angiogenèse (telles que bévécizumab et sirolimus), sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

Coordination de la chimiothérapie et de la thérapeutique antirétrovirale

Elle est décrite dans le dernier paragraphe de ce chapitre.

LYMPHOMES

Leur prise en charge doit être réalisée dans des centres onco-hématologiques de référence ou dans des services prenant en charge des patients VIH ayant une forte expérience des pathologies considérées.

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour un lymphome [38]. Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de débiter un traitement antirétroviral efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser.

Coordination de la chimiothérapie des lymphomes et de la thérapeutique antirétrovirale

Elle est décrite dans le dernier paragraphe du présent chapitre.

Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) systémiques

Principes du traitement

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m² J1, vincristine 1,2 mg/m² J1, cyclophosphamide 750 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² J1 à J4 tous les 14 ou 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le m-Bacod ou surtout l'ACVBP qui est proposé dans des LMNH plus sévères (avec score IPI > 1⁽¹⁾) [39, 40]. La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours), démontrée chez les patients non infectés par le VIH, reste à valider chez les séropositifs.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être plus large que chez les patients non VIH. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab (Mabthera®), à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de plus de 60 ans non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs du VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085 [41] a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200/mm³ et un score IPI inférieur à 2. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant ces critères de mauvais pronostic [41, 42]. L'essai nord-américain AMC O10 [43] ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm³.

(1) Le score IPI est quantifié de 0 à 3, un point donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale, Karnofsky < 60 p. 100 (ou ECOG 2 à 4), stade d'Ann Arbor III ou IV.

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

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50/mm³ et un score IPI de 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50/mm³ et un score IPI supérieur à 1 : soit six CHOP 14 ou quatre ACVBP (l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non infecté par le VIH) suivis d'une consolidation avec prophylaxie méningée ; soit une chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) [44] ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50/mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies encore plus intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non infectés par le VIH (protocole de type LMB : COP-COPADEM-CYVE). Une prophylaxie méningée intrathécale ou systémique est recommandée.

Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe [45, 46]. Les risques infectieux sont élevés mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

Lymphome cérébral primitif

Si leur état général le permet, les patients atteints de lymphomes cérébraux peuvent bénéficier, en plus d'un traitement antirétroviral efficace, de protocoles chimiothérapeutiques comprenant le plus souvent de fortes doses de méthotrexate et de corticoïdes [47]. Sinon, seule la radiothérapie cérébrale associée à une corticothérapie ou des chimiothérapies palliatives seront utilisées.

Maladie de Hodgkin [48]

Au cours des maladies de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire sont observées plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. La présentation de la maladie y est souvent plus péjorative que dans la population générale.

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie (combinaisons de type ABVD) et la radiothérapie pour les tumeurs localisées.

MALADIE DE CASTELMAN

La maladie de Castleman (MC) est un syndrome lymphoprolifératif associé au virus HHV-8 et souvent associée à une maladie de Kaposi. Sa prise en charge requiert néanmoins des mesures thérapeutiques spécifiques. L'agressivité des poussées de MC est variable mais peut parfois rapidement conduire à une défaillance multiviscérale fatale.

Le traitement actuellement le plus efficace pour contrôler une poussée reste l'étoposide (Celltop®). Utilisé par voie intraveineuse à une posologie entre 100 et 150 mg/m², il permet une régression des symptômes systémiques en 48 heures. Ce traitement peut s'accompagner d'une aggravation initiale des cytopénies et son efficacité est transitoire (8 à 20 jours). Il faut donc envisager un relais per os dès le 10^e jour à une posologie hebdomadaire d'environ 80 à 120 mg/m² [49]. Le caractère potentiellement tératogène de ce médicament impose de trouver une alternative après 3 ou 4 mois de traitement. Parfois, le simple contrôle de l'infection par le

VIH permet de suspendre l'étoposide sans observer de rechute de la MC. Lorsque ce n'est pas le cas, le rituximab, à la dose hebdomadaire de 375 mg/m² pendant 4 semaines consécutives, permet d'obtenir une rémission stable chez 75 p. 100 des patients [50, 51]. Ce traitement s'accompagne parfois initialement de mini-poussées de MC spontanément résolutive, mais aussi chez certains patients de poussées de maladie de Kaposi. Son indication doit donc être discutée en présence d'une maladie de Kaposi non contrôlée. L'intérêt de certains antiviraux comme le ganciclovir ou le cidofovir reste discuté dans cette pathologie [52].

La MC peut se compliquer de l'émergence d'un lymphome agressif HHV-8+. Cette possible évolution doit être suspectée devant toute réponse incomplète ou de très courte durée lors du traitement. La prise en charge rejoint alors celle qui serait utilisée pour un lymphome malin.

CANCERS NON CLASSANTS

De façon générale, et dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été démontré que la prise en charge spécifique d'une néoplasie d'un sujet infecté par le VIH, quelle qu'elle soit, devait différer de celle d'un sujet non infecté par le VIH.

Toutefois, la prise en compte du statut immunitaire, du traitement antirétroviral et des prophylaxies, de la toxicité combinée des différents médicaments et des interactions médicamenteuses sont indispensables.

Cancer bronchique

L'incidence, chez les sujets infectés par le VIH, apparaît deux à quatre fois supérieure à celle de la population générale et semble croître depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales (incidence de 0,7 pour 1 000 patients-années) [54]. Cependant, aucune étude n'a pu ajuster précisément ce risque sur le tabagisme dont la prévalence est chiffrée à 51 p. 100 (IC 95 p. 100 : 49-53) dans la cohorte Aquitaine alors qu'elle n'est que de 34 p. 100 dans la population générale française [55], et l'étude de Clifford ne trouvait aucun cas de cancer des voies aériennes chez les non-fumeurs [56]. La présentation clinique est habituellement avancée et le pronostic moins bon que dans la population générale [57]. Des études épidémiologiques à large échelle devraient permettre d'établir si le risque accru de cancer bronchique des sujets infectés par le VIH est à relier uniquement à une prévalence supérieure du tabagisme ou si d'autres facteurs (viraux, immunologiques, thérapeutiques) sont associés à cet excès de risque. Récemment, une étude de cohorte a ainsi rapporté que l'exposition prolongée à une immunosuppression même modérée (CD4 inférieurs à 500/mm³ pendant un an) augmentait d'environ 20 p. 100 le risque de cancer non classant (à 30 p. 100 de cancers bronchopulmonaires dans cette série) [58].

Sur le plan thérapeutique, aucune étude n'a montré que les patients infectés par le VIH devaient recevoir un traitement différent de celui habituellement recommandé chez les patients non infectés par le VIH, incluant la chirurgie.

Compte tenu de la fréquence des néoplasies bronchiques et ORL, et de leur pronostic très défavorable, la prévention par le sevrage tabagique doit être systématiquement évoquée avec les patients fumeurs. Un contact avec un centre anti-tabac, en tenant compte des symptômes dépressifs et des co-dépendances associées, doit être proposé. Dans la population générale, le tartrate de varénicline (Champix[®], 1 à 2 cp/j pendant 12 semaines) a une efficacité supérieure aux autres molécules classiquement utilisées telles que le bupropion LP (Zyban[®]) ou les substituts nicotiques sous forme de patchs ou gommes. Sa voie de métabolisation ne faisant pas intervenir le cytochrome P450, cette molécule est un candidat crédible pour l'aide au sevrage tabagique chez les patients infectés par le VIH. Cependant, la fréquence de survenue de symptômes dépressifs graves possiblement rapportés à cette molécule doit rendre prudent : une évaluation de la tolérance et de l'efficacité de

cette molécule dans le cadre d'un essai clinique chez les patients infectés par le VIH serait d'intérêt avant de recommander une prescription plus large dans cette population.

Par ailleurs, le maintien ou la restauration d'une immunité satisfaisante doit également constituer un objectif du traitement antirétroviral pour la prévention des néoplasies.

En termes de dépistage, le bénéfice apporté par la réalisation périodique d'une imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie) chez les sujets fumeurs infectés par le VIH n'est pas évalué.

Hépatocarcinome

L'incidence et la mortalité associée aux hépatocarcinomes sont en augmentation chez les patients infectés par le VIH. L'incidence est principalement liée aux co-infections par les virus des hépatites B et C, mais aussi à la prise excessive d'alcool et à la fréquence de l'insulino-résistance qui entraîne des stéatohépatites non alcooliques et des cirrhoses métaboliques. La mortalité est surtout liée au diagnostic tardif de ces tumeurs. De nombreux arguments biologiques et épidémiologiques confortent l'idée d'un rôle facilitant du VIH dans la genèse des hépatocarcinomes, impliquant le maintien d'une immunité la plus élevée possible et donc la mise en place précoce d'un traitement antirétroviral chez les patients co-infectés.

Les mesures de prévention de l'hépatocarcinome reposent sur le dépistage systématique des hépatites, leur prise en charge thérapeutique précoce, le sevrage alcoolique, la correction d'une insulino-résistance et la vaccination contre l'hépatite B. Le dépistage de l'hépatocarcinome par la réalisation tous les 3 à 6 mois d'une échographie (complétée d'une échographie de contraste, ou d'une IRM hépatique ou d'une TDM en cas de suspicion d'hépatocarcinome) et d'un dosage de l' α -fœtoprotéine est justifié chez les patients cirrhotiques, qu'ils aient été ou non traités pour leur co-infection.

Dans les stades précoces (tumeur unique de moins de 5 cm ou trois tumeurs de moins de 3 cm), la résection chirurgicale, la transplantation hépatique ainsi que la radiofréquence ou l'alcoolisation chez les patients non opérables peuvent être proposés à visée curative. Dans les stades plus tardifs, la chimio-embolisation améliore la survie chez des patients sélectionnés et peut permettre, en cas de réponse tumorale suffisante, la réalisation d'un traitement curatif [59]. L'injection intra-artérielle hépatique d'iode 131 couplé au lipiodol (Lipiodol[®]) peut avoir un intérêt en situation adjuvante et chez les patients ayant une thrombose porte. Enfin, la place de l'embolisation artérielle par microsphères chargées en yttrium 90 et de la radiothérapie de conformation, dans ces stades tardifs, reste en évaluation et difficile d'accès. Chez les patients infectés par le VIH avec un hépatocarcinome, le maintien d'une charge virale VIH indétectable améliore la survie [60]. L'utilisation des inhibiteurs d'angiogenèse de type tyrosine kinase comme le sorafénib (Nexavar[®]) n'est pas évaluée chez les patients infectés par le VIH et pourrait poser le problème d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de protéase via le CYP450 3A4.

Autres cancers

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de montrer une incidence accrue de tumeurs du système nerveux central, de la lèvre, du rein, de l'œil, de séminome testiculaire, de leucémie et de mélanomes par rapport à la population générale.

L'excès de risque des leucémies aiguës myéloblastiques pourrait être expliqué par l'augmentation de l'incidence des myélodysplasies au cours de l'infection par le VIH, mais une cause iatrogène n'est pas exclue (chimiothérapie, inhibiteurs nucléosidiques). Les traitements intensifs doivent être envisagés chez ces patients [61].

L'incidence des cancers de la tête et du cou semble également supérieure à la population générale et serait étroitement liée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr [62], le rôle de l'HPV étant également évoqué. Enfin, le carcinome conjonctival présente une prévalence importante en Afrique subsaharienne et est associé de façon étroite à l'infection par le VIH

(risque relatif de 10). Les causes du carcinome conjonctival restent indéterminées à ce jour, mais l'infection à HPV et l'exposition aux radiations ultraviolettes sont évoquées comme de possibles circonstances favorisant.

Prophylaxies des infections opportunistes en cas de chimio- et radiothérapies

L'immunodépression induite par les chimio- et radiothérapies implique la mise en place d'une prophylaxie systématique de la pneumocystose et de la toxoplasmose cérébrale par cotrimoxazole (1 cp à 400 mg/j), quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4. Au décours du traitement immunodépresseur, la prophylaxie ne sera interrompue qu'après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ depuis au moins 3 mois.

Lors de chimiothérapies apaisantes il convient d'évaluer mensuellement, chez les patients ayant des anticorps anti-CMV dans le plasma, la PCR CMV afin d'initier en cas de positivité un traitement prophylactique par valganciclovir (Rovalyce®) (900 mg/j) jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie.

CHIMIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

La responsabilité de l'immunodépression, et potentiellement du VIH lui-même, dans les processus d'oncogenèse doit faire proposer une initiation de traitement antirétroviral chez les patients naïfs ou une optimisation de celui-ci chez les sujets prétraités affectés d'une néoplasie, quel que soit le taux de lymphocytes CD4. Ce traitement doit toutefois prendre en compte les problèmes de toxicité cumulée (hématotoxicité de la zidovudine, neurotoxicité de la stavudine associée à la vincristine ou à la vinblastine). Néanmoins, l'initiation ou le changement de traitement antirétroviral ne doit pas retarder le traitement spécifique par chimiothérapie ou radiothérapie de la néoplasie. En particulier, en cas de difficultés digestives (vomissements chimio-induits, mucites), il est préférable de privilégier la chimiothérapie qu'à arrêter transitoirement le traitement antirétroviral.

En cas de suspension thérapeutique, les précautions habituelles concernant les INNTI (arrêt décalé) devront être adoptées et, si l'arrêt est programmé, les associations thérapeutiques dépourvues de cette classe thérapeutique seront privilégiées.

Le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique doit être systématiquement évoqué et pourrait diminuer la morbidité de ces patients.

La fonction rénale, en raison du risque d'acidose lactique, doit faire l'objet d'une surveillance régulière, en particulier en cas d'administration de produits néphrotoxiques (sels de platine, fluorouracile), et le traitement antirétroviral peut justifier une adaptation en fonction de la clairance de la créatinine.

Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant été ou étant atteints d'une hépatite B répliquative (Ag HBs+/ADN VHB+). Chez ces patients, un traitement par lamivudine, emtricitabine et/ou ténofovir doit être systématiquement poursuivi pour éviter une hépatite de réactivation (en particulier avec le rituximab).

Interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie antitumorale et les antirétroviraux

Les interactions sont à craindre lorsqu'il existe une voie métabolique commune entre les agents cytotoxiques et les inhibiteurs de protéase ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Tableau 16-1). Ainsi l'inhibition du cytochrome P450 3A par les IP et en particulier par le ritonavir peut-elle conduire à un surdosage chimiothérapeutique et à

Tableau 16-I Effet des antirétroviraux sur le métabolisme des médicaments antinéoplasiques. (Modifié d'après Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and anti-neoplastic drug therapy. Clin Pharmacokinet, 2005, 44 : 111-145.)

Médicaments antinéoplasiques	Voie métabolique et d'élimination principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des chimiothérapies associées
Antinéoplasiques cytotoxiques		
Taxanes Docétaxel (Taxotère®) Paclitaxel (Taxol®)	Métabolisme par CYP3A	IP associé au ritonavir⁽¹⁾ Inhibition importante du métabolisme et augmentation des concentrations des cytotoxiques Surveiller la tolérance, voire diminution de posologie IP sans ritonavir⁽¹⁾ Augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques Surveillance de la tolérance INNTI Diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
Alcaloïdes de la pervenche Vincristine (Oncovin®) Vinblastine (Velbé®) Vinorelbine (Navelbine®) Vindésine (Eldésine®) Étoposide, VP16 (Vépéside®) Irinotécan (Campto®) Ifosfamide (Holoxan®) Erlotinib (Tarceva®) Thiotépa Tamoxifène (Novaldex®) Exémestane (Aromasine®)		
Corticostéroïdes Prednisone (Solupred®) Méthylprednisolone (Solu-Médrol®) Dexaméthasone		
Cyclophosphamide (Endoxan®) Dacarbazine (Déticène®) Bortézomib (Velcade®)	Autres CYP	INNTI et certains IP inducteurs (tels que ritonavir ⁽²⁾) Diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
Melphalan (Alkérán®) Doxorubicine (Adriamycine®) Mitomycine (Amétycine®) Mitoxantrone (Novantrone®) Bléomycine (Bléomycine®)	Autres (conjugaison, etc.)	
Méthotrexate Fluorouracile (Fluorouracile® et, per os, Capécitabine®) Cisplatine Carboplatine	Voie rénale sous forme inchangée	Interactions peu probables
Anticorps monoclonaux antinéoplasiques		
Rituximab (Mabthera®) Alemtuzumab (MabCampath®) Cétuximab (Erbix®) Trastuzumab (Herceptin®) Bévécizumab (Avastin®)	Dégradation peptidique	Interactions peu probables

(1) L'importance de l'inhibition peut varier en fonction des IP associés au ritonavir.

(2) L'effet inducteur potentiel du ritonavir à faible dose et des associations fosamprenavir ou tipranavir avec le ritonavir est très mal évalué.

une augmentation du risque de toxicité. À l'inverse, l'induction enzymatique non spécifique de la majorité des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments par les INNTI (dont l'étravirine) et certains IP tels que le ritonavir, le tipranavir, le darunavir et l'amprénavir (fosamprénavir) peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et être responsable d'un traitement antitumoral sous-optimal (voir Chapitre 11). Le dosage plasmatique des chimiothérapies n'étant pas réalisé en pratique courante, une modification du traitement antirétroviral, voire sa suspension totale (de 48 heures avant à 48 heures après la cure) ou partielle (comme l'arrêt du seul ritonavir la veille au soir et le matin de la chimiothérapie) peut être envisagée en cas de risque d'interaction.

Les interactions entre les antirétroviraux et le méthotrexate, le 5-fluorouracile ou les dérivés des sels de platine sont, en revanche, peu probables compte tenu de l'élimination par voie rénale sous forme inchangée de ces médicaments.

L'impact des chimiothérapies sur la pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques, possiblement médié par la glycoprotéine P (Pgp), n'a en revanche pas été évalué.

L'enfuvirtide (T20) peut aussi faire l'objet d'une indication temporaire dans cette situation. Le raltégravir (glucuronococonjugué et donc non métabolisé par un CYP) et le maraviroc (bien que métabolisé par le CYP3A) pourraient constituer des alternatives intéressantes mais se heurtent à un manque d'évaluation.

Points forts

- Il existe des arguments épidémiologiques forts pour évoquer un effet de l'immunosuppression sur le risque de survenue de tumeurs chez les personnes infectées par le VIH.
- Malgré le bénéfice des antirétroviraux, l'incidence des tumeurs classant Sida reste nettement plus élevée chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale.
- Dans une moindre mesure, l'incidence des cancers non classant Sida est également supérieure chez les patients infectés par le VIH.
- Les taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer sont significativement plus faibles chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés.
- Le contrôle de la répllication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour lymphome.

Le groupe d'experts recommande :

- de pratiquer tous les ans chez les femmes séropositives un frottis cervical pour le dépistage des dysplasies (AII). Une coloscopie doit être réalisée devant toute anomalie cytotologique (AII) ;
- de réaliser un examen proctologique (toucher rectal, anoscopie) annuel chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux et chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin (BIII) ;
- chez les patients infectés par le VIH et atteints d'une néoplasie, de débuter un traitement antirétroviral efficace s'ils sont naïfs d'antirétroviraux, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 (BIII) ;
- chez les patients sans déficit immunitaire majeur, d'assurer une prise en charge des néoplasies similaire à celle d'un sujet non infecté par le VIH (BIII). Elle impose toutefois de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux et de la toxicité combinée des différents médicaments. Enfin, la prophylaxie

vis-à-vis de la pneumocystose, de la toxoplasmose et éventuellement de l'infection à CMV doit être instaurée (BII) ;

- de lutter contre le tabagisme en raison de la fréquence des néoplasies bronchiques et ORL chez les sujets séropositifs et de proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique, si possible en relation avec un centre anti-tabac (BIII) ;*
- de dépister systématiquement les co-infections par les virus des hépatites B et C (AII), et de les traiter pour limiter l'incidence des cirrhoses et des hépatocarcinome. Il convient également d'insister sur l'importance du sevrage alcoolique et de prendre en charge l'insulino-résistance (BII). Un dépistage pluri-annuel de l'hépatocarcinome est justifié chez les patients cirrhotiques (AII).*

BIBLIOGRAPHIE

Épidémiologie

1. CLIFFORD GM, POSESEL J, RICKENBACH M et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97 : 425-432.
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. HERIDA M, MARY-KRAUSE M, KAPHAN R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*, 2003, 21 : 3447-3453.
4. SAVÈS M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 292-298.
5. ENGELS EA, BROCK MV, CHEN J et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*, 2006, 24 : 1383-1388.
6. 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.
7. GRULICH AE, LEEUWEN MT, FALSTER MO, VAJDIC CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients : a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370 : 59-67.
8. BRUYAND M, THIEBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers : ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. Conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, 3-6 February, 2008 (abstract 15).
9. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Causes of death among HIV-infected adults in France in 2005 and evolution since 2000. *J AIDS*, 2008, *in press*.
10. BIGGAR RJ, ENGELS EA, LY S et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J AIDS*, 2005, 39 : 293-299.

Infections gynécologiques à HPV

11. KOJIC EM, CU-UVIN S. Update : human papillomavirus infection remains highly prevalent and persistent among HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19 : 464-469.
12. HEARD I, PALEFSKY JM, KAZATCHKINE MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther*, 2004, 9 : 13-22.
13. KITCHENER H, NELSON L, ADAMS J et al. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women : an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer*, 2007, 121 : 2484-2491.
14. DUERR A, PARAMSOTHY P, JAMIESON DJ et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 855-861.
15. ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Paris, ANAES, 2002 : 2-22.

16. HEARD I, POTARD V, FOULOT H et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J AIDS*, 2005, *39* : 412-418.
17. PALEFSKY JM, HOLLY E, RALSTON M. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 383-391.
18. PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007, *369* : 2161-2170.
19. AULT KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*, 2007, *369* : 1861-1868.
20. WEINBERG A, SONG L, HANDELSMAN E et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human papillomavirus in HIV-infected children : IMPACT P1047. 15th Conference of retrovirus and opportunistic infections, 2008 (abstract) 619.

Infections anales à HPV

21. ABRAMOWITZ L, BENABDERRAHMANE D, RAVAUD P et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women : prevalence and associated factors. *AIDS*, 2007, *21* : 1457-1465.
22. MELBYE M, SMITH E, WOHLFAHRT J et al. Anal and cervical abnormality in women : prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer*, 1996, *68* : 559-564.
23. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOGEBROOM CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J AIDS Hum Retrovirol*, 1998, *17* : 314-319.
24. PIKETTY C, DARRAGH TM, DA COSTA M et al. High prevalence of anal HPV infection and anal cancer precursors among HIV-infected individuals in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*, 2003, *138* : 453-459.
25. PIKETTY C, DARRAGH TM, HEARD I et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*, 2004, *31* : 96-99.
26. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRD JC et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 2005, *19* : 1407-1414.
27. BOWER M, POWLES T, NEWSOM-DAVIS T et al. HIV-associated anal cancer : has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome ? *J AIDS*, 2004, *37* : 1563-1565.
28. PIKETTY C, SELINGER-LENEMAN H, GRABAR S et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with cART. *AIDS*, 2008, *in press*.
29. GOLDIE SJ, KUNTZ KM, WEINSTEIN MC et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*, 1999, *281* : 1822-1829.
30. FOX PA, SEET JE, STEBBING J et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia : a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect*, 2005, *81* : 142-146.

Maladie de Kaposi

31. DUPONT C, VASSEUR E, BEAUCHET A et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS*, 2000, *14* : 987-993.
32. DEZUBE BJ. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 2000, *12* : 445-449.
33. BOWER M, NELSON M, YOUNG AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005, *23* : 5224-5228.
34. MARTIN-CARBONERO L, BARRIOS A, SABALLS P et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 2004, *18* : 1737-1740.
35. NORTHFELT DW, DEZUBE BJ, THOMMES JA et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, 1998, *16* : 2445-2451.

36. GILL PS, WERNZ J, SCADDEN DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1996, *14* : 2353-2364.
37. GILL PS, TULPULE A, ESPINA BM et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, *17* : 1876-1883.

Lymphomes

38. BESSON C, GOUBAR A, GABARRE J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*, 2001, *98* : 2339-2344.
39. TILLY H, LEPAGE E, COIFFIER B et al. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003, *102* : 4284-4289.
40. MOUNIER N, SPINA M, GABARRE J et al. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma : final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*, 2006, *107* : 3832-3840.
41. BOUE F, GABARRE J, GISSELBRECHT C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, *24* : 4123-4128.
42. RIBERA JM, ORIOL A, MORGAGES 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.
43. KAPLAN LD, LEE JY, AMBINDER RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphom : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 2005, *106* : 1538-1543.
44. SPITZER TR, AMBINDER RF, LEE JY et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma : AIDS Malignancy Consortium study 020. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008 *14* : 59-66.
45. CAMPBELL P, HAND H, GIBSON J et al. Syngenic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol*, 1999, *3* : 795-798.
46. GABARRE J, AZAR N, AUTRAN B et al. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000, *355* : 1071-1072.
47. JACOMET C, GIRARD PM, LEBRETTE MG et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS*, 1997, *11* : 1725-1730.
48. SPINA M, SANDRI S, TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 1999, *11* : 522-526.

Maladie de Castleman

49. 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.
50. GÉRARD L, BÉREZNE A, GALICIER L et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease : ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol*, 2007, *25* : 3350-3356.
51. BOWER M, POWLES T, WILLIAMS S et al. Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 2007, *147* : 836-839.
52. CASPER C, NICHOLS WG, HUANG ML et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood*, 2004, *103* : 1632-1634.

Cancers non classants

53. BONNET F, LEWDEN C, MAY T et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2004, *101* : 317-324.
54. BOWER M, POWLES T, NELSON M et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, *17* : 371-375.
55. BÉNARD 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
56. CLIFFORD GM, POSESEL J, RICKENBACH et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Nat Cancer Inst*, 2005, *97* : 425-432.

57. TIRELLI U, SPINA M, SANDRI S et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian cooperative group on AIDS and tumors. *Cancer*, 2000, *88* : 563-569.
58. BRUYAND M, THIÉBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Immuno-virological and therapeutic factors associated with the occurrence of AIDS and non-AIDS cancers in HIV infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 February 2008, Boston (poster 15).
59. BRUNO R, PUOTI M, FILICE C et al. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol*, 2006, *44* : S146-S150.
60. BRAU N, FOX RK, XIAO P et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients : a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol*, 2007, *47* : 527-537.
61. SUTTON L, GUENEL P, TANGUY M. Acute myeloid leukaemia in HIV-infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol*, 2001, *112* : 900-908.
62. POWLES T, POWLES J, NELSON M et al. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection : incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol*, 2004, *118* : 207-212.