

Tabac, poumon et VIH

Enjeux de la prise en charge du tabagisme chez les PVVIH

Vendredi 21 octobre 2016

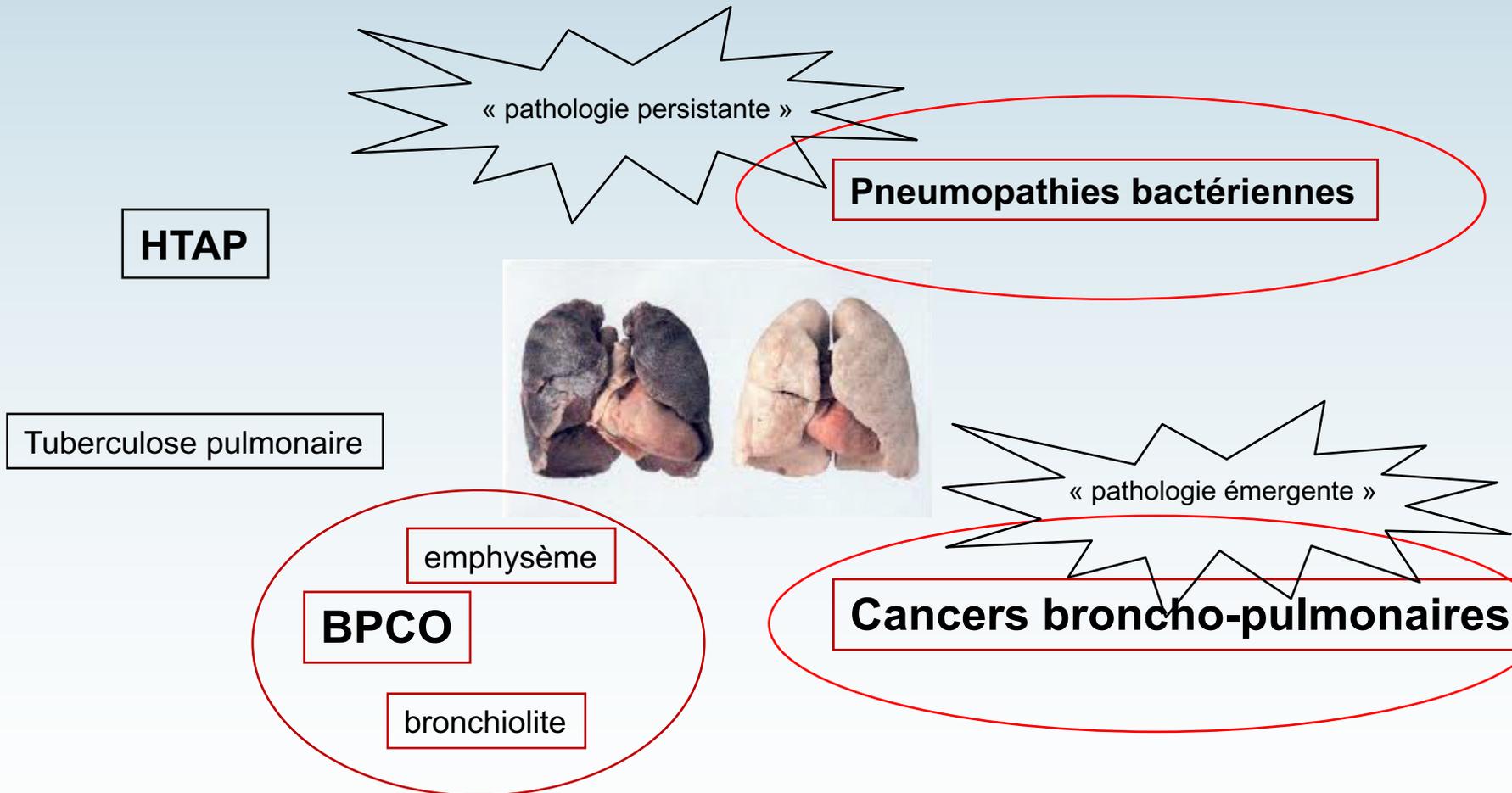
Alain Makinson

**Service des Maladies infectieuses et tropicales, CHRU Montpellier
Service de Médecine interne, clinique Beau Soleil
Unité de recherche UMI233/INSERM U1175, IRD**

Objectifs

- **Souligner l'importance des comportements dans l'émergence des complications pulmonaires chez les PVVIH**
- **Grader les stratégies de préventions/diagnostic précoce du CBP et d'autres complications pneumologiques**
- **Du traitement vers la prévention des complications : le sevrage tabagique en pratique**

Aspects pneumologiques de l'épidémiologie des morbidités chez les PVVIH

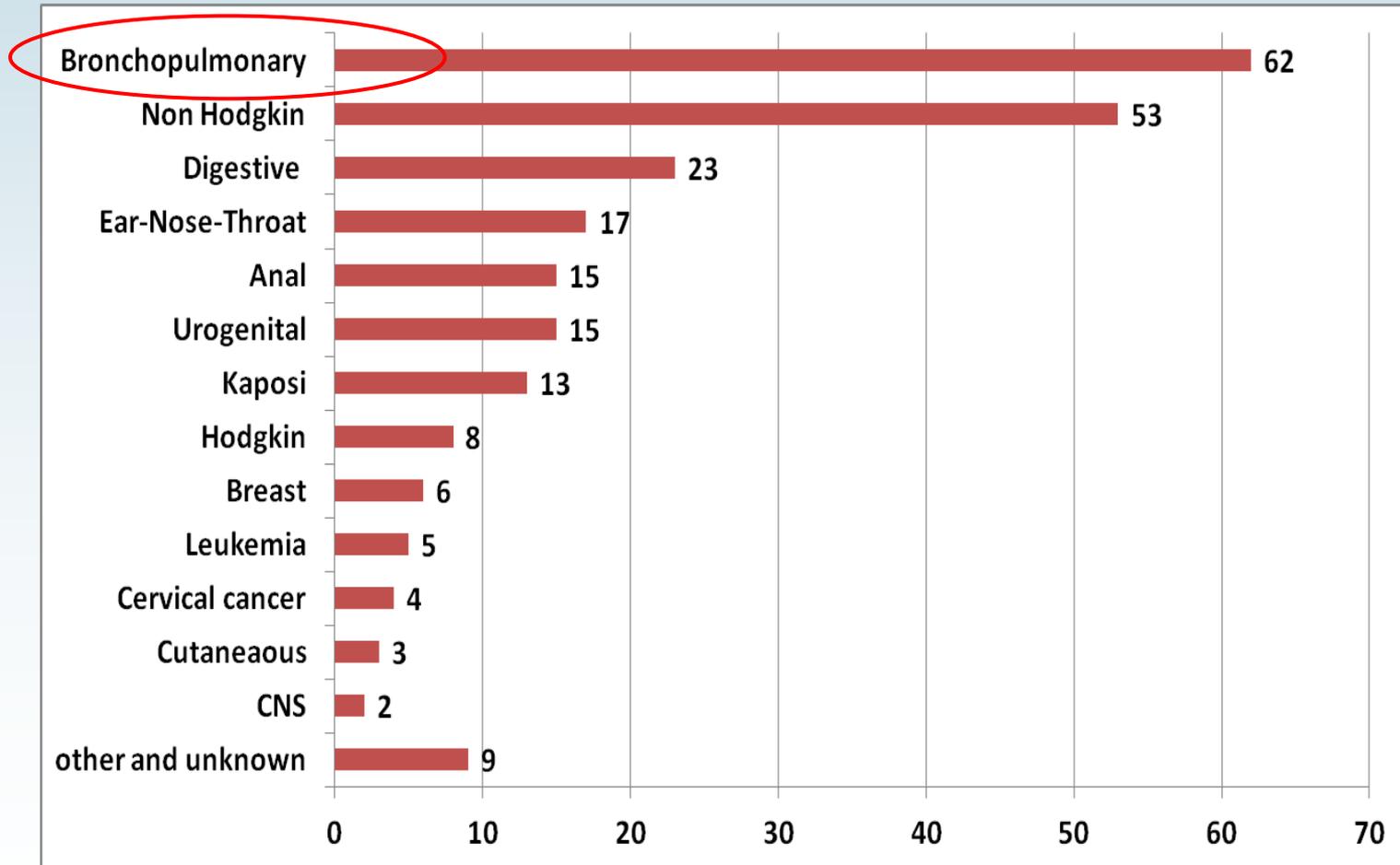


Plan

Tabac, poumon et VIH

- **Cancer broncho-pulmonaire, tabac et VIH**
- **Pneumopathie, tabac, et VIH**
- **BPCO, tabac et VIH**
- **Prévention et dépistage du CBP chez les PVVIH à risque**
- **Le sevrage du tabagisme, en pratique**

CBP : 1^{ère} cause de décès par cancer. Enquête mortalité 2010



Le FDR principal de CBP chez PVVIH et population générale : le tabac+++

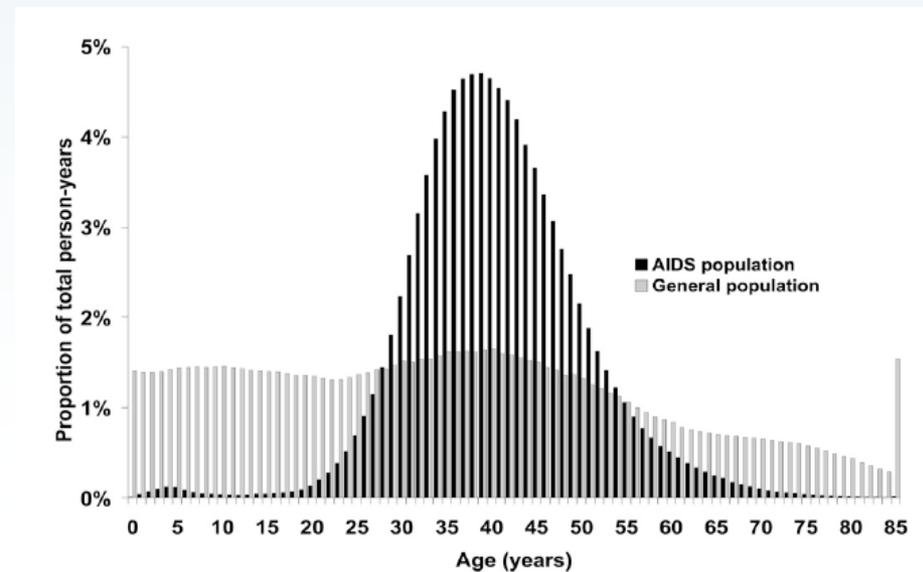
Adapté de Morlat et al. AIDS 2014

Ratio d'incidence standardisé dans des études de comparaison de registres de cancers et de PVVIH

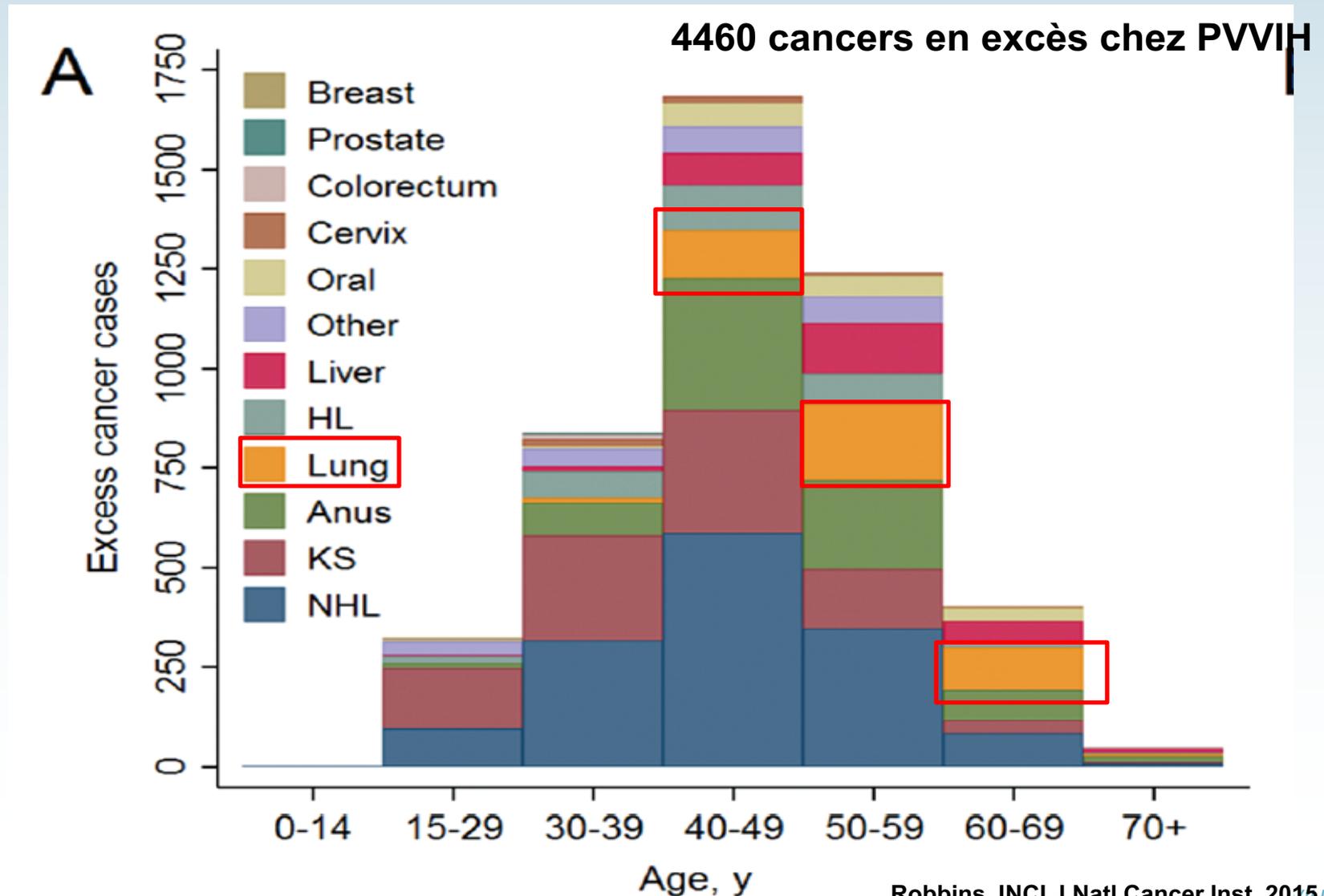
Etude	Engels	Dal Maso	Grulich	Van Leeuwe	Robbins	Hleyhel
N sujets (PA)	317 428	21 951	444 172	53 877	275 975	
Pays	USA	Italie	Méta-analyse	Australie	USA	France
Période	1996-2002	1997-2004	1980 à 2002	2000-2004	2006-2010	2005-2009
Kaposi	3640 (3330-3980)	572 (508-641)	3640 (3326-3976)	2701 (2180–3309)	793 (727- 863)	304,5 (273,9–337,6)
LMNH	22,6 (20,8-24,6)	93.4 (83,9-104)	76.7 (39,4-149)	12,65 (10,49-15,11)	10.0 (9,4, 10,7)	5,4 (4,0–7,0)
Col utérus	5,3 (3,6-7,6)	41.5 (28-59,3)	5.82 (2,9-11,3)	?	3.7 (2,8, 4,8)	-
Hodgkin	13,6 (10,6-17,1)	20.7 (14.6-28.5)	11,0 (8,4-14,4)	7,37 (3.68–13.18)	10 (8.5, 11,7)	26,5 (23,2-30,1)
Cancer anus	19.6 (14,2-26,4)	44.0 (21,8-78,9)	28.7 (21,6-38,3)	32,11 (19.33–50.14)	31,8 (28,2, 35,6)	79,3 (69,5-90,1)
Hépatocarcinome	3,3 (2-5,1)	6.4 (3,7-10,5)	5.2 (3,3-8,2)	2,96 (1.19–6.10)	3.4 (2,9, 4,0)	10,9 (9,6-12,3)
Myélome	2.2 (1,1-3,9)	3,9 (1-10)	2.7 (2,1-3,4)	-	-	-
CBP	2.6 (2,1-3,1)	4,1 (2,9-5)	2.7 (1,9-3,8)	1,10 (0,62–1,82)	1.9 (1,7-2,1)	2,8 (2,5-3,1)
Prostate	0,5 (0,4-0,7)	-	0,70 (0,55–0,89)	0,27 (0,11-0,52)	0,5 (0,4-0,6)	-
Sein	0,8 (0,5-1,2)	0,6 (0,2 – 1,4)	1,03 (0,89–1,20)		0,5 (0,4-0,7)	-
Colorectal	1,0 (0,7-1,4)	1,4 (0,7 – 2,7)	0,92 (0,78–1,08)	0,38 (0,16-0,75)	0,8 (0,7-1,0)	-

Un âge de survenue plus précoce ?

- Dans les séries de cas de CBP chez les PVVIH, âge médian souvent <55 ans, reflet de l'épidémiologie du VIH
- Après standardisation (étude de registres de PVVIH et de cancers en population générale) :
 - la différence d'âge de survenue du CBP était de 4 ans plus jeune (50 versus 54 ans) Shiels Ann Internal Medicine 2010



Un excès de cas de CBP chez les PVVIH à partir de 40 ans (étude de registres PVVIH et cancers)



Le taux de CD4 et l'immunovigilance comme facteur associé au CBP chez les PVVIH

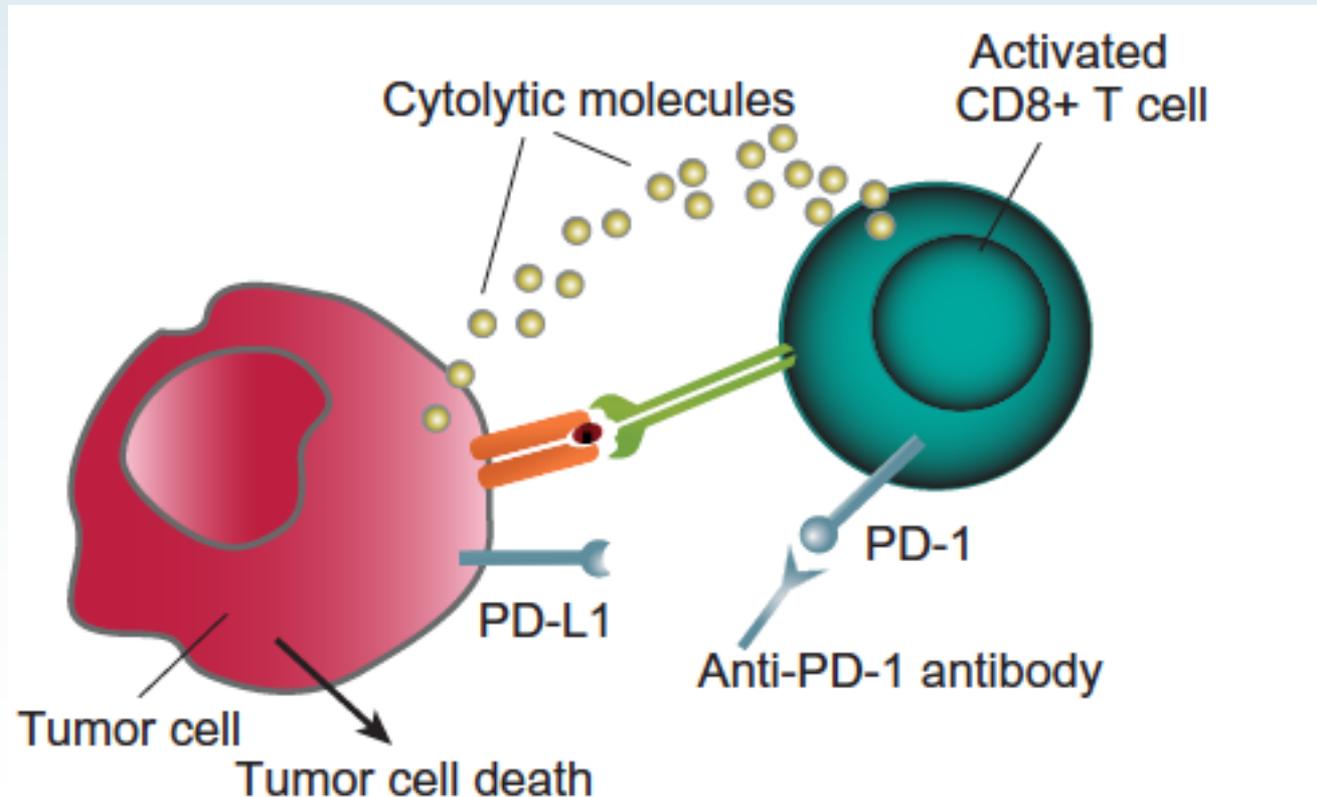
	Lung cancer (n=207)	
	RR (95% CI)	p value
CD4 count (cells)		
≥500	1.0	<0.0001
350-499	2.2 (1.3-3.6)	..
200-349	3.4 (2.1-5.5)	..
100-199	4.8 (2.8-8.0)	..
50-99	4.9 (2.3-10.2)	..
0-49	8.5 (4.3-16.7)	..

N=253 353 patient-années ; 52 278 patients inclus ; suivi médian 4,9 ans

Un marqueur supplémentaire de risque de CBP chez les PVVIH : rapport CD4/CD8 (2)

Renforcement de l'immunité anti-tumorale dans le CBPNPC : exemple des anti-PD1

- **Restauration des « check-points » immunitaires**
 - 2 études de phase III sur nivolumab ont montré un bénéfice sur la survie dans le CBP (AdenoK et carcinome épidermoïde) en population générale (1-2)



Une prise en charge plus difficile du CBP chez les PVVIH vs population générale probable

- **Un pronostic sévère en population générale : 18% survie à 5 ans (1)**
- **Un pronostic possiblement plus sévère chez les PVVIH :**
 - **Stade par stade**
 - **Survie égale (2-4) ou pronostic plus sévère chez les PVVIH (5-6)**
 - **Tumeur plus agressive ?**
 - **Risque de sous traitement (7)**
 - **Co-morbidités plus nombreuses chez les PVVIH**
- **Ce qu'il faut faire (groupe d'expert de prise en charge)**
 - **Ne pas arrêter les ARV (péjoratif) (8-9)**
 - **Discussion multidisciplinaire des dossiers (RCP de recours nationale)**
 - **Inclure dans les études thérapeutiques (CHIVA-2)**
 - **Antibioprophylaxie des infections opportunistes systématiques**

(1) Siegel et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; (2) Brock JAIDS 2006), (3) D'jaen Clin Lung Cancer, 2010 ; (4) Rengan Lancet Oncology 2012; (5) Sigel et al. BJC 2013 (6) Suneja AIDS 2013 (7) Suneja J Clin Oncology 2014 (8) Makinson, JTO, 2011 (9) Lavole Lung Cancer 2009 (9)

Infection par le VIH et CBP non à petites cellules. Survie

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.

Résultats très similaires dans d'autres cohortes rétrospectives dont Lavole et al. Lung cancer 2009

Infection par le VIH et CBP non à petites cellules. Toxicité

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	Cisplatine + 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	Cisplatine + etoposide	IDV/ZDV/3TC	3	1/1	IV	Neutropenia	No
4	Cisplatine + vinorelbine	ZDV/3TC/EFV	2	1/1	IIIB	Anemia	No
5	Cisplatine + vinorelbine	ZDV/3TC/SQV/r	1	1/1	IV	Neutropenia	Yes
6	Cisplatine + gemcitabine	None	2	1/1	IV	Neutropenia	Yes
7	Cisplatine + gemcitabine	ZDV/3TC/ABC/DDI	1	1/4	IV	Neutropenia	No
8	Cisplatine + vinorelbine	LPV/r/ZDV/3TC/ABC	1	1/1	IV	Neutropenia	Yes
9	Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab	None	2	1/1	IV	Thrombopenia	No
10	Cisplatine + gemcitabine	LPV/r/D4T/3TC	3	1/1	IV	Neutropenia	Yes
11	Cisplatine + vinorelbine	None	2	1/1	IV	Anemia	No
12	Docetaxel	FPV/r/ABC/3TC	1	1/1	IV	Neutropenia	Yes
13	Cisplatine + vinorelbine	SQV/3TC/D4T	1	1/2	IV	Anemia	No

En analyse multivariée, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase était associée à une toxicité hématologique de grade IV (OR=5,22, IC95% 1,07-25,38)

Infection par le VIH et CBP non à petites cellules. Toxicités par interactions et toxicités additives

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 Potential nephrotoxicity and tenofovir dose adaptation with renal insufficiency
Taxanes	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV Neurological toxicity with d4T, DDI
Vincaalkaloids	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV
Etoposide	←	↓	↑	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV
Gemcitabine	←	←	←	←	←	←	Hematological toxicity with ZDV 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.

Tabac, VIH et pneumopathies bactériennes

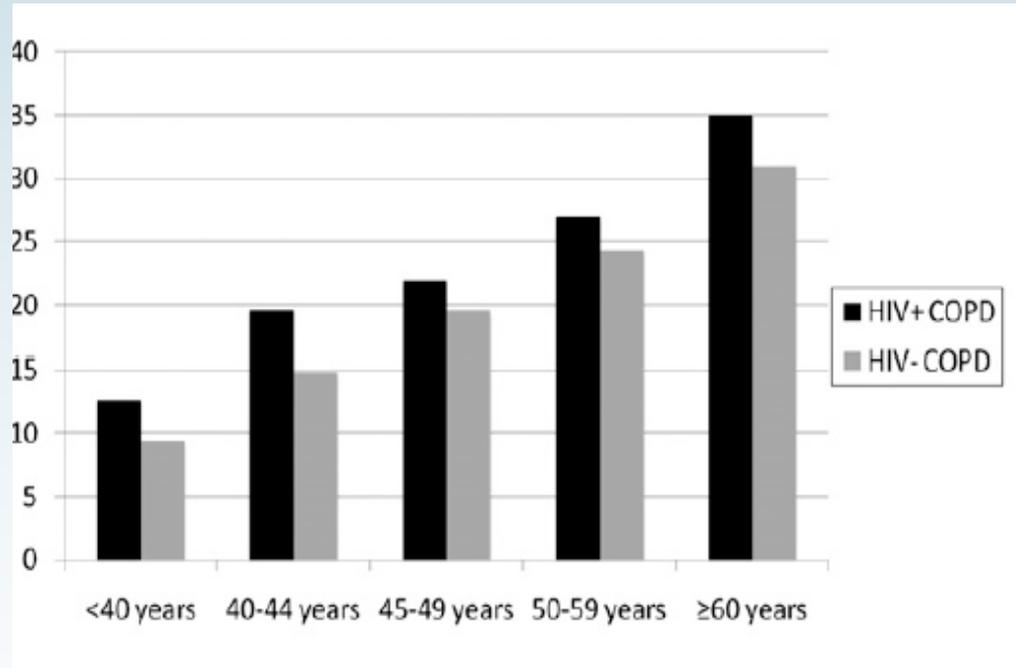
3336 sujets (période 2000-2007) d'âge médian 39,6 ans, médiane CD4 à 421/mm³

Incidence pneumopathie (/1000 personnes-année)			
Incidence globale	fumeurs	sevrés	Jamais fumeur
12 (9,9-14)	15,9 (13,1-19,3)	7,9 (4,2-14,9)	5,9 (3-10)

Facteurs associés								
Variable		HR	IC95%		Variable		HR	IC95%
Tabagisme	actif	1			Age (années)	<30	1	
	sevrés	0,48	0.26–0.90		30-40	2,38	0.86–6.62	
	jamais	0,50	0.29–0.86		40-50	2,70	0.96–7.61	
Taux de CD4	≥ 500	1			50-60	3,53	1.13–10.9	
	350-499	0,93	0.54–1.60		Charge virale VIH (copies/ml)	<1000	1	
	200-349	1,98	1.25–3.15		≥ 1000	1,75	1,19-2,56	
UDIV	< 200	2,93	1,80-4,94		Genre	Homme	1	
	non	1			Femme	1.56	1.07–2.27	
	oui	1,87	1,27-2,73					

Autres variables ajustées non significativement : ATCD SIDA, cART, cotrimaxole, utilisation de statines

Prévalence plus élevée de la BPCO



Données PMSI

VACS cohort n= 33 420 VIH+ et 66 840 VIH- apparié sur âge, sexe, ethnie et résidence.

Diagnostic précoce de la BPCO dans une cohorte de PVVIH à risque

- **Objectif : estimer la prévalence de la BPCO (GOLD) chez les PVVIH dans une cohorte de dépistage ANRS EP48 HIV CHEST**

BPCO chez 88 sujets (26%) des 338 sujets inclus, dont \approx 75% ignorant leur statut

Stade I : léger	31 (35%)
Stade II : modéré	50 (57%)
Stade III : sévère	7 (8%)
Stade IV : très sévère	aucun

**Proposition d'un diagnostic précoce de la BPCO chez les PVVIH à risque (âge > 40 ans, tabagisme chronique > 20 paquets-années)
(recommandations du groupe d'experts, 2013)**

Etude ancillaire de START sur la BPCO rôle de l'immunodépression?

Etude START : bénéfique d'un traitement antirétroviral précoce ?

Traitement ARV sujets avec
taux de CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$

Traitement ARV différé
(CD4 $< 350/\text{mm}^3$)

Etude ancillaire : traitement différé est-il associé à une diminution plus rapide des
fonctions respiratoires ?

Inclusion de **1026** sujets de 80 sites dans 20 pays

Critères d'inclusion :
fumeurs et non fumeurs, PVVIH, ≥ 25 ans, absence de symptomatologie
pulmonaire

Critères de jugement : critère européen d'inférieur à limite normale du rapport
VEMS/CVF (spirométrie)

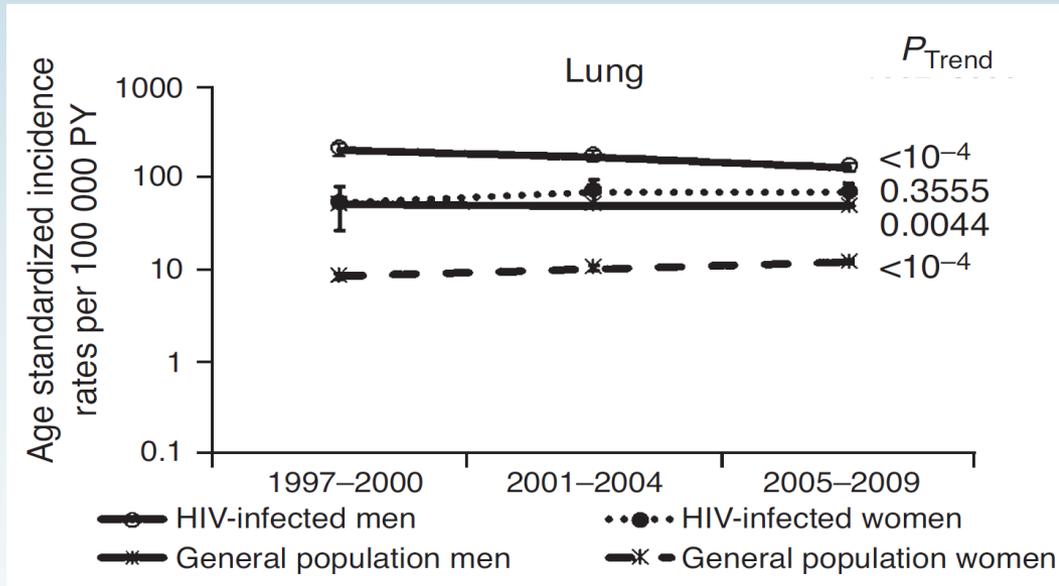
Etude ancillaire START sur la BPCO

Principaux résultats (analyse à l'inclusion uniquement)

Caractéristiques	Valeur (médiane, %)	EIQ ou déviation standard
Age (ans)	36	(30-44)
Femmes	29%	
Ly TCD4 (/mm ³)	648	583-767
Charge virale (log copies/ml)	4,2	3,5-4,7
Fumeurs actifs/anciens fumeurs	28%/11%	

- **Prévalence de la BPCO 6,8% (5,5% selon critères GOLD)**
- **Association à la BPCO (analyse multivariée) :**
 - **âge, tabagisme (PA), taille, ethnie caucasienne, région de l'étude**
- **Pas d'association avec taux de Ly TCD4 (dernier ou nadir), rapport CD4/CD8, Taux de Ly TCD8, CV VIH, et durée de l'infection par le VIH**

Le traitement ARV précoce comme prévention du CBP (un tout petit peu)



- Pas de surrisque de CBP par rapport à la population générale si taux de CD4 > 500 c/μl.

Heydhei AIDS 2014

Cancer broncho-pulmonaire	RIS (95% confidence interval)					
	1996-2000		2001-2005		2006-2010	
	3.4	(3.1, 3.7)	2.4	(2.2, 2.6)	1.9	(1.7, 2.1)

Déclin significatif de 2,8% du taux d'incidence standardisé du cancer broncho-pulmonaire entre 1996 et 2010, et de l'estimation du RIS de 4,4%.

Le diagnostic précoce du CBP par TDM faible dose (un peu plus)

National Lung Cancer
Screening Trial (NLST)

**Fumeurs
Anciens fumeurs
≥ 30 PA
Age 55-74**



**Scanner low dose 1/anX3
Adhésion : 95%**

N = 26,722

**Radiographie 1/anX3
Adhésion : 93%**

N = 26,732

Years

0

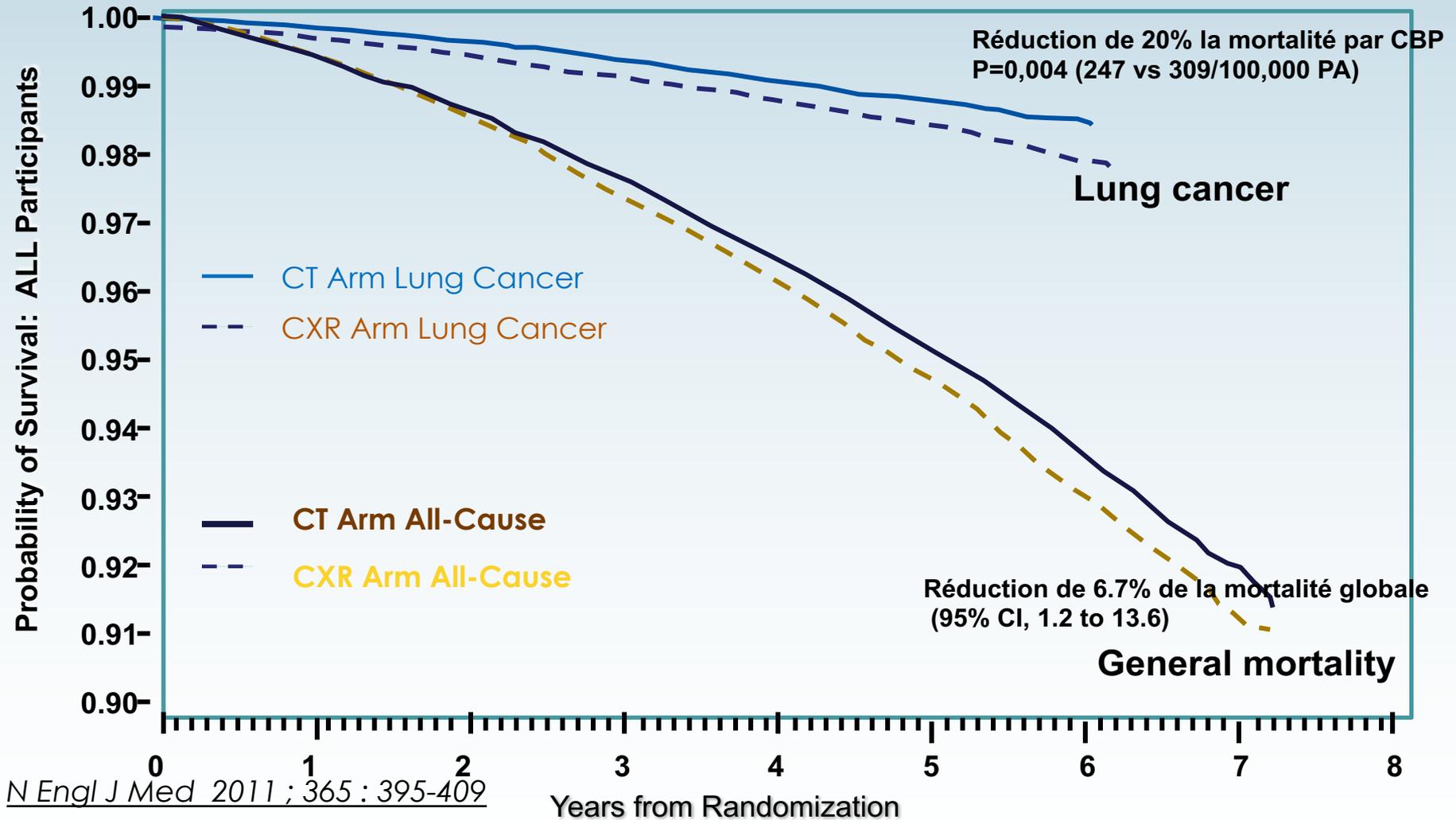
1

2

Aout 2002-Aout 2004 ;
suivi jusqu'en décembre 2009
(médiane 6,5 ans)

Réduction de 20% la mortalité par CBP $P=0,004$ (247 vs 309/100,000 PA)
Réduction de 6.7% de la mortalité globale (95% CI, 1.2 to 13.6)

Décès global et par CBP



Quelques controverses sur le dépistage du CBP

Pour 1000 TDM thoraciques faible doses

↓ Décès par CBP	↓ 3 à 4	Chirurgie pour FP	10
↓ Décès par autres causes	↓ 0 à 1	Complication sévère pour FP	3
Découverte de nodules FP	375	Cancers radio-induits	?
Biopsie invasive pour FP	41	Encouragement à la poursuite du tabac si TDM normale	incertain

- Meilleur algorithme de suivi des nodules significatifs impérativement (algorithme de l'étude NELSON)
- Durée de suivi, jusqu'à quel âge...?
- Comment diminuer le nombre de FP ?
- Surdiagnostic \approx 18%
- CBP radio-induits (synergie âge/tabac)
- Screening annuel, biennal...
- Recherche des meilleurs critères d'inclusion
 - Dans des registres américains : seulement 27% des KBP présentaient les critères NLST
- Généralisation des résultats de l'étude NLST à la population générale?



Y a t-il une spécificité du dépistage du CBP chez les PVVIH ?

Evaluer la faisabilité, l'efficacité et les effets indésirables d'une stratégie de diagnostic précoce du CBP chez les PVVIH à risque (ANRS EP48 HIV CHEST)

- **Critères d'inclusion**
 - Infection par le VIH
 - TCD4 > 100cellules/mm³ à l'inclusion
 - Nadir TCD4 < 350 cellules/mm³
 - Age ≥ 40 ans
 - Tabagisme > 20 paquets-années, actif ou possiblement sevré < 3 ans



Caractéristiques des 442 sujets

Caractéristiques des 442 sujets	Valeur
Age (médiane), (EIQ)	49,8 (46,3-53,9)
Hommes (%)	370 (84)
Nadir CD4 (cellules/mm ³), (EIQ)	168 (75-256)
Dernier taux de CD4, médiane (cellules/mm ³)	574 (408-765)
Dernière CV VIH < 50 copies/mL (%)	396 (90)
ATCD d'infection VHC (%)	147 (33)
Tabagisme, durée (années), (EIQ)	30 (28-36)
Tabagisme, paquets-années (EIQ)	30 (25-40)
Cannabis, n (%)	155 (35)
UDIV, n (%)	125 (28)

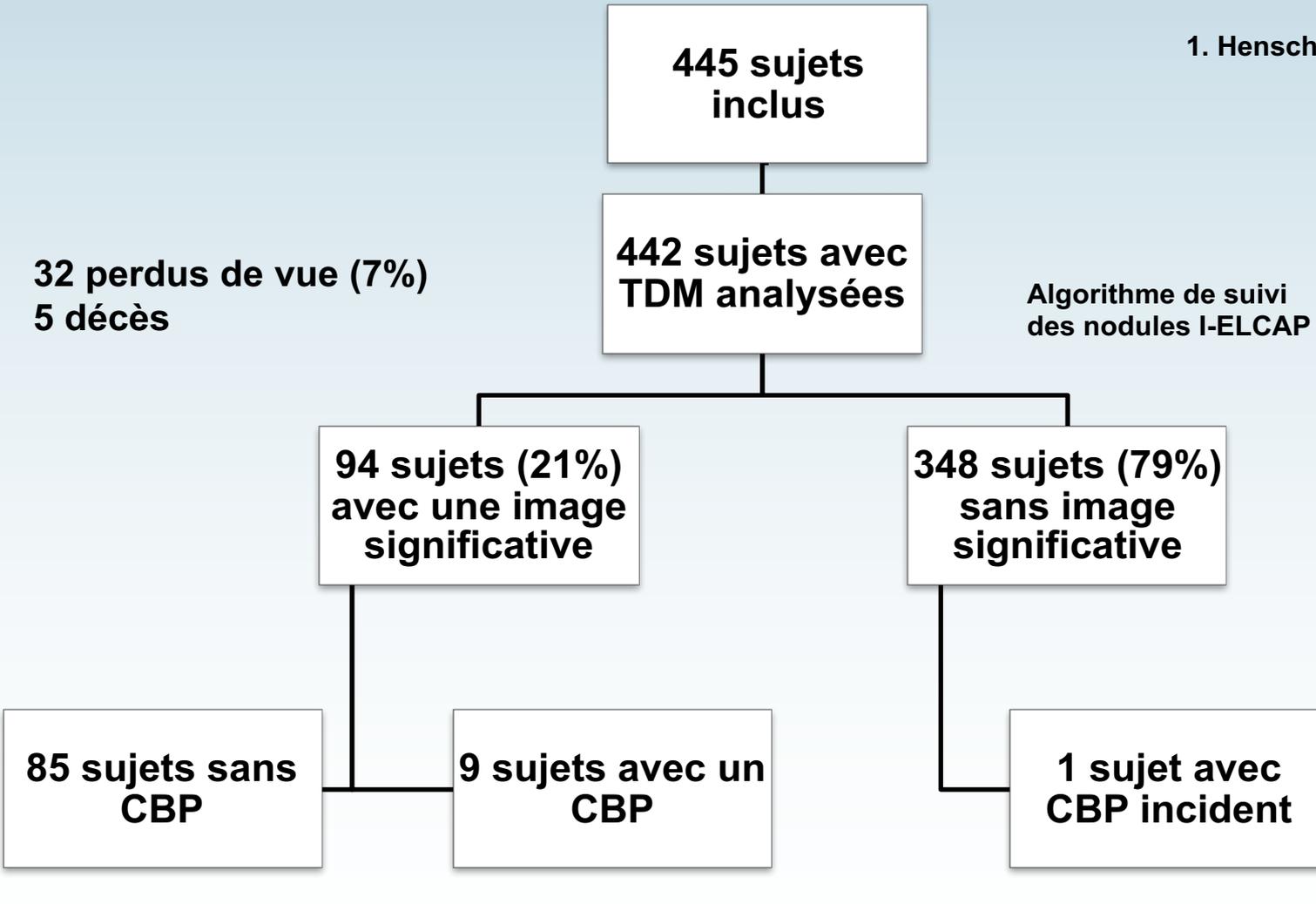
ANRS EP48 HIV CHEST : diagramme de flux

1. Henschke et al. nejm 2006

Sujets suivis 2 ans

32 perdus de vue (7%)
5 décès

Algorithme de suivi
des nodules I-ELCAP (1)



18 procédures diagnostiques chez 15 sujets (3.4%) : pas d'EIG

Description des 10 sujets avec CBP

Patient	Image significative	Histologie	Stade	Age (y)	Tabac (PA)	CV VIH	Ly CD4	CD4/CD8	Nadir CD4
1	Oui	AdenoK	IA	45	30	<40	637	0.58	160
2	Oui	AdenoK	IV	46	52	<40	597	0.84	132
3	Oui	AdenoK	IIA	49	45	<40	378	0.88	321
4	Oui	AdenoK	IV	50	27	61	590	1.02	60
5	Oui	AdenoK	IV	52	35	<40	568	0.47	236
6	Oui	AdenoK	IA	52	60	43	859	2	214
7	Oui	Epidermoïde	IA	54	28	<20	345	0.42	71
8	Oui	AdenoK	IB	56	34	<40	480	1	201
9	Oui	Pas d'histologie	IA	58	21	<40	573	0.54	218
10	Non	Petites cellules	étendu	50	40	<20	448	0.34	1

10 CBP

9 images significatives

6 stades précoces

8 sujets < 55 ans

Rapport CD4/CD8 abaissé

Prévalence CBP : 2,03%, IC95% (0,90-3,80)

Quelles attitudes face aux enjeux pneumologiques chez les PVVIH ?

Et vous, en pratique, pouvez-vous dépister vos patients ?



Et vous, en pratique, pouvez-vous dépister vos patients ?

- Attente des prochains résultats du groupe NELSON
- Dernier Plan Cancer recommande « une validation d'une stratégie de dépistage sensible et spécifique d'ici l'horizon 2019 »
- Réponse HAS du 19 mai 2016 en population générale : non !
- Expérimentation en pratique dans certaines populations à risque

Place pour la recherche clinique
cependant

Haute Autorité de Santé - Cancer du poumon : conditions non réunies ...

19 mai 2016 | Communiqué de Presse

Cancer du poumon : conditions non réunies pour un dépistage chez les fumeurs

Le cancer du poumon est le cancer responsable du plus grand nombre de décès en France. Lié dans 90% des cas au tabagisme, il est généralement très agressif et d'évolution rapide. Dans le cadre du 3ème Plan cancer 2014-2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué la possibilité et l'intérêt de dépister ce cancer chez les fumeurs, dans le but de détecter et de traiter la maladie à un stade précoce. La HAS conclut que les conditions ne sont actuellement pas réunies pour que ce dépistage soit possible et utile, et insiste sur la nécessité de poursuivre la recherche sur ce cancer et d'intensifier la lutte contre le tabagisme.

A l'origine d'environ 45 200 nouveaux cas en France en 2015, le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier chez l'homme (21 000 décès) et le 2ème chez la femme (9 500 décès) après le cancer du sein. Cinq ans après le diagnostic de la maladie, moins d'un malade sur six est encore en vie. Alors que le tabagisme est de loin le principal facteur de risque de cancer du poumon, un adulte sur trois déclarait fumer quotidiennement en 2014.

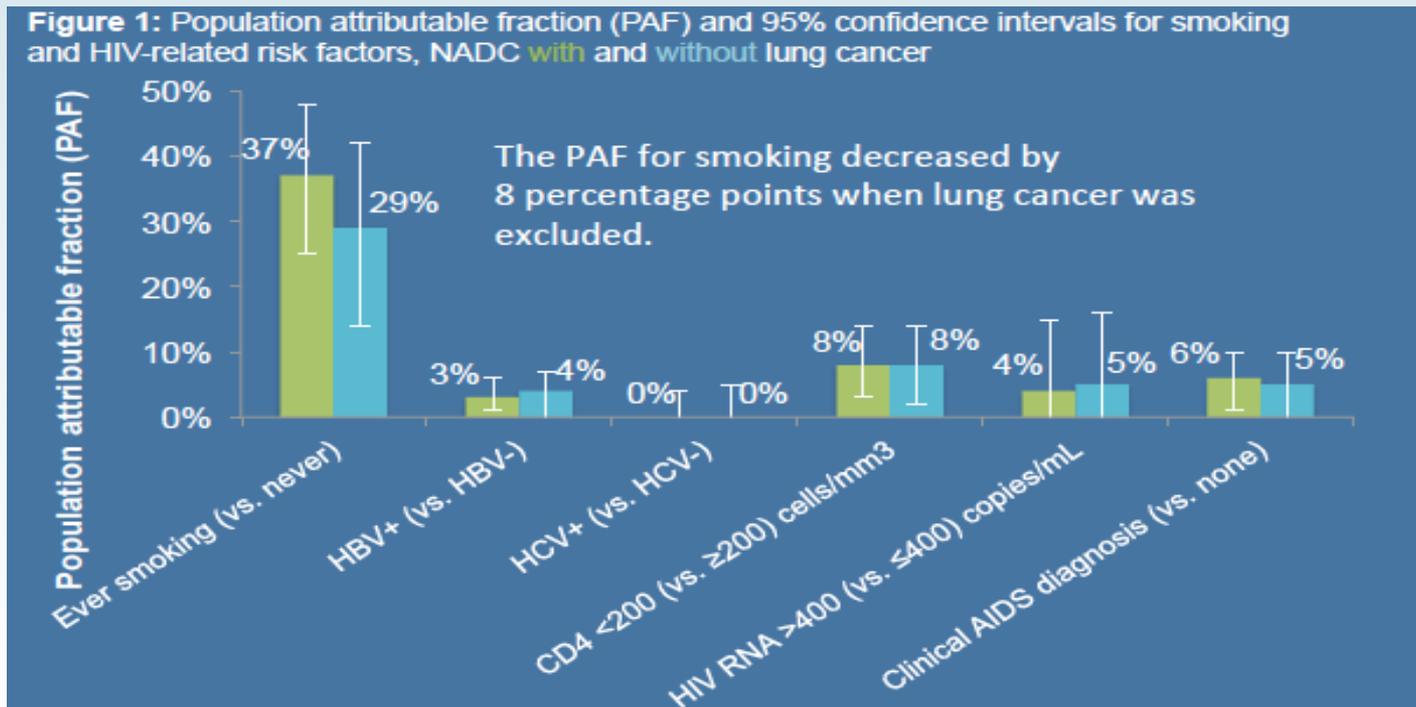
A la demande de professionnels de santé et dans le cadre du 3ème Plan cancer 2014-2019, la HAS a évalué la pertinence d'un dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique à rayons x à faible dose chez les fumeurs⁽¹⁾. La HAS publie ses conclusions aujourd'hui.

Les conditions ne sont pas réunies pour qu'un dépistage soit possible et utile

Pour qu'il soit possible et utile de dépister une maladie, au moins six conditions doivent être réunies ; ce qui n'est pas le cas actuellement pour le cancer du poumon. La HAS estime en effet que :

Le tabagisme impliqué dans une mortalité importante (2)

- Adults from 16 NA-accord cohorts from 2000-2009 (n=38962 subjects, 592 incident cancers)



Althoff CROI 2015

Le tabagisme impliqué dans une mortalité importante (1)



- **Les PVVIH qui fument perdent 12,3 années de vie IC95% (11,5-13,0) par rapport aux PVVIH n'ayant jamais fumées**
 - > médiane de perte d'années entre sujets VIH et non VIH : 5.1 années IC 95% (1.6–8.5).
- **Tabagisme plus élevé qu'en population générale**
 - étude VESPA 2: 38%
 - baromètre santé 2014 : 28,2% tabagiques réguliers (Guignard BEH 2015)

Stratégie le plus efficace- sevrage du tabac

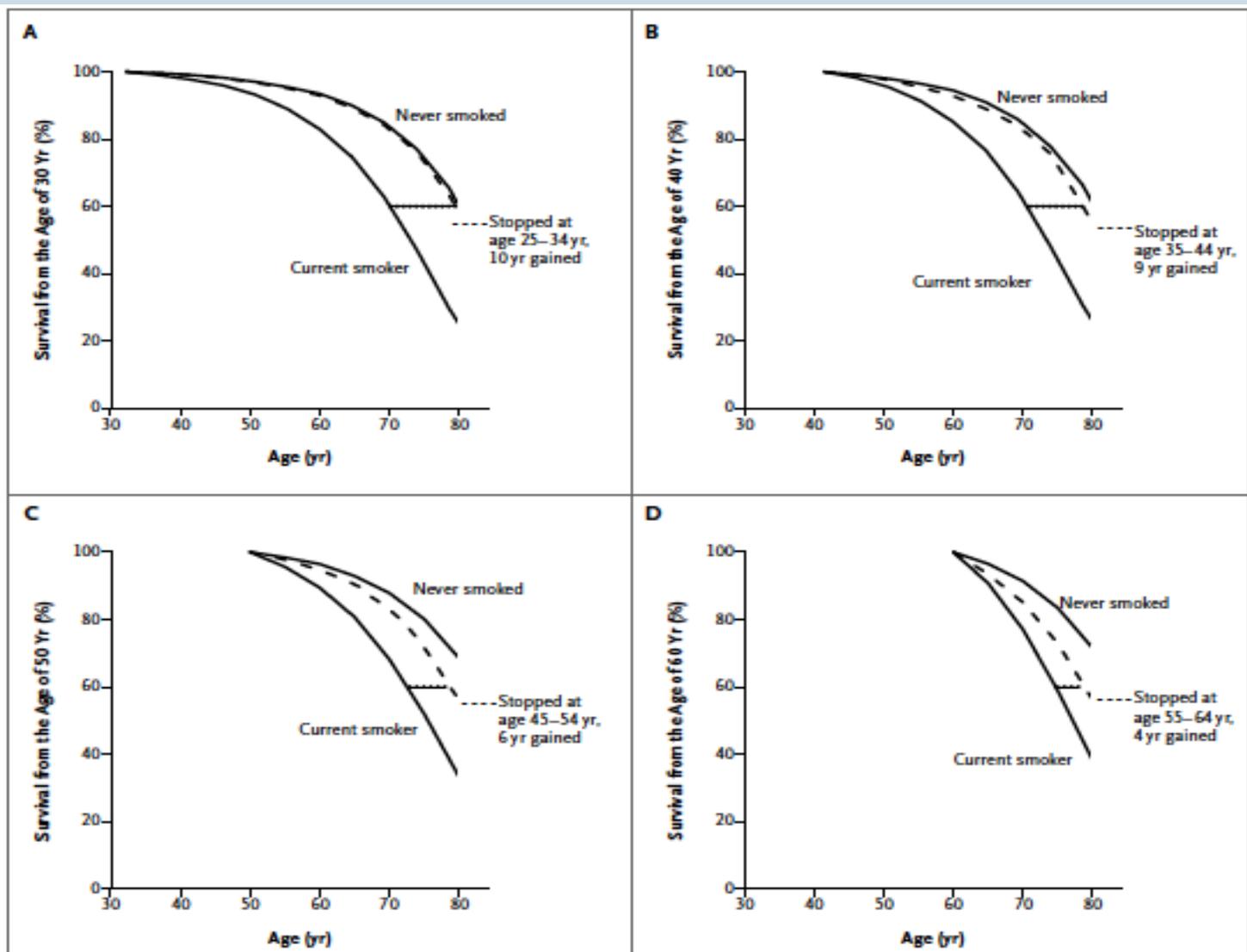


Figure 3. Effect of Smoking Cessation on Survival to 80 Years of Age, According to Age at the Time of Quitting.

Le sevrage tabagique aurait été beaucoup plus efficace que le dépistage même dans l'étude NLST



Table 7. Cause of Death on the Death Certificate, According to Screening Group.*

Cause of Death	Low-Dose CT Group	Radiography Group	Total
		<i>number/total number (percent)</i>	
Neoplasm of bronchus and lung†	427/1865 (22.9)	503/1991 (25.3)	930/3856 (24.1)
Other neoplasm	416/1865 (22.3)	442/1991 (22.2)	858/3856 (22.3)
Cardiovascular illness	486/1865 (26.1)	470/1991 (23.6)	956/3856 (24.8)
Respiratory illness	175/1865 (9.4)	226/1991 (11.4)	401/3856 (10.4)
Complications of medical or surgical care	12/1865 (0.6)	7/1991 (0.4)	19/3856 (0.5)
Other	349/1865 (18.7)	343/1991 (17.2)	692/3856 (17.9)

➤ **80 % des décès en lien avec une pathologie en grande partie secondaire au tabac dans NLST**

Spécificités du sevrage tabagique chez les PVVIH

Addiction particulière à la nicotine

- Possible interactions médicamenteuses (inhibition cytochrome CYP2A6)

Addiction particulière à la nicotine : groupes à risques

- ATCD UDIV
- Sujets ayant des Maladies psychiatriques

Co-dépendance avec d'autres substances

- Cannabis
- Alcool

Le cannabis aussi un FDR de CBP ?

- **Cannabis et CBP ? (12,5% des sujets dans VESPA 2)**
 - **Argument épidémiologique (qualité faible)**
 - >10.5 joint-yrs : RR 5.7 (ajusté dont tabac) (Aldington Eur Respir J 2008)
 - **Inhalation plus profonde, plus longue, sans filtre, plus d'oxygène, donc plus de fumée (Wu nejm 1988)**
 - **Plupart des carcinogènes en plus forte concentration dans fumée de Cannabis**

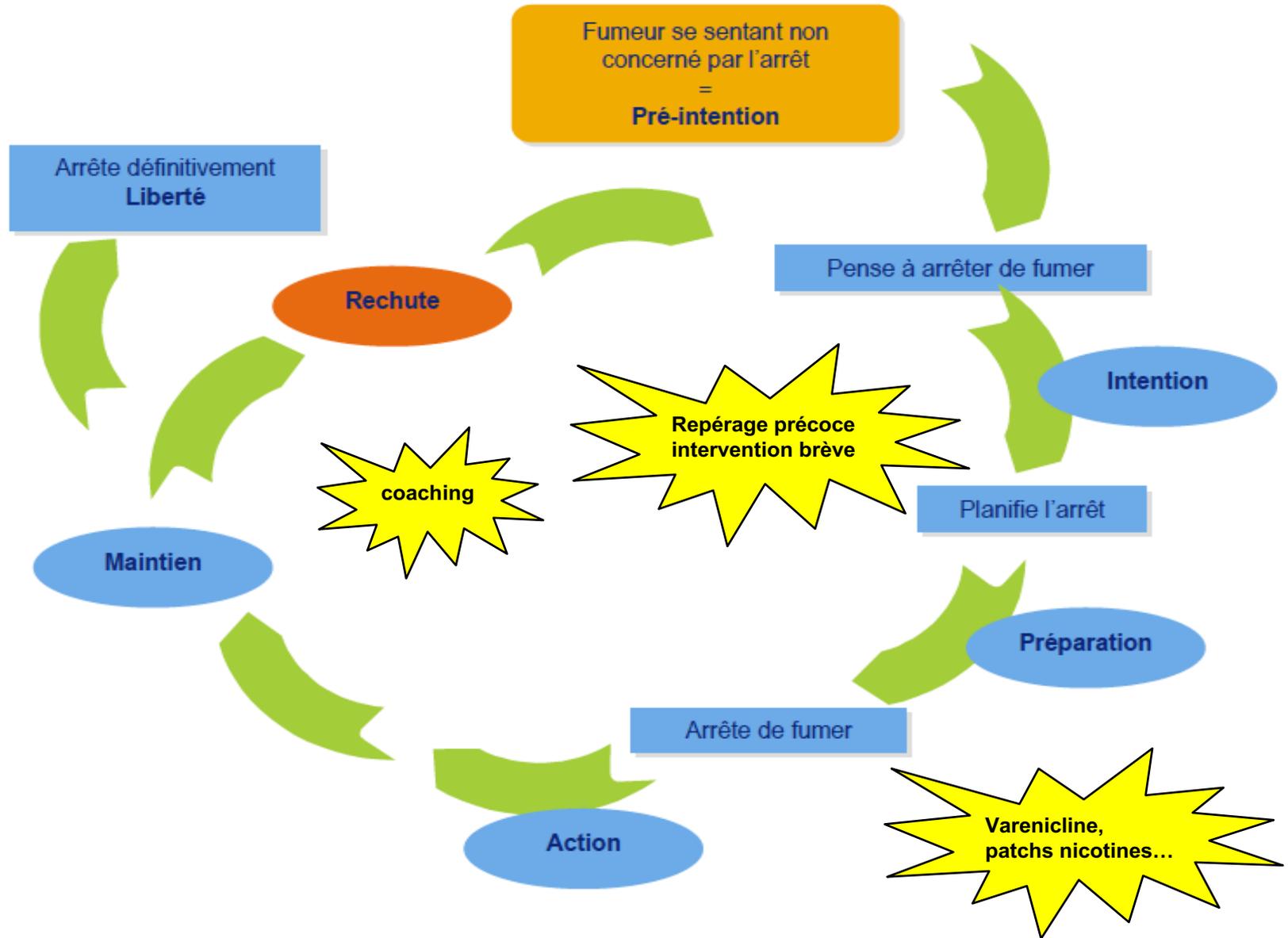
TABLEAU : RÉSULTATS DES TESTS DE FUMAGE SELON LES PARAMÈTRES DE LA NORME ISO 3308 AVEC UN FILTRE CARTON²

	Nicotine (en mg par cigarettes)	Goudrons (en mg par cigarettes)	CO (en mg par cigarettes)	Benzène (en µg par cigarette)	Toluène (en µg par cigarette)
Herbe + tabac	1,8	57	64	12	11
Résine + tabac	2,41	72	78	20	15
Herbe pure	-	58	60	10	9
Marlboro rouge®	0,8	10	10	10	5

Sources : 60 millions de consommateurs, Mildt, 2006

Hecht IJC 2011

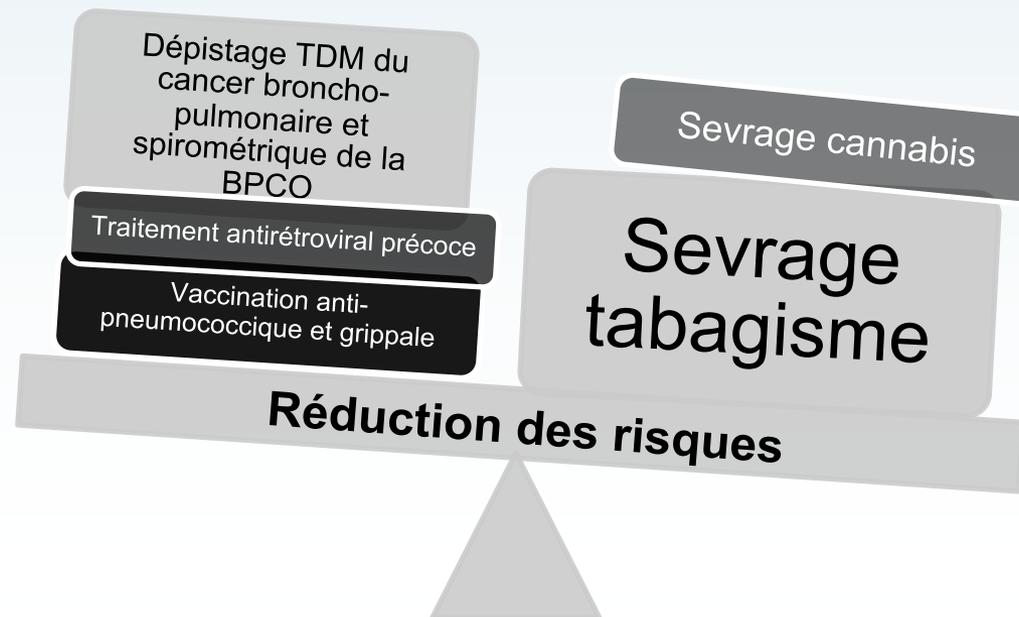
Modèle transthéorique de Prochaska



Take home messages



- Fraction de risque attribuable au tabac important dans l'épidémiologie des complications pulmonaires chez les PVVIH à l'ère des combinaisons antirétrovirales
- La prise en charge des enjeux pneumologiques (et autres) doit se centrer surtout sur le sevrage tabagique, même si les autres armes (dont le dépistage par scanner thoracique faible dose, le traitement antirétroviral précoce, la vaccination) sont importantes



Merci pour votre attention



Back up slides

Incidence des comorbidités mortelles sous traitement antirétroviral

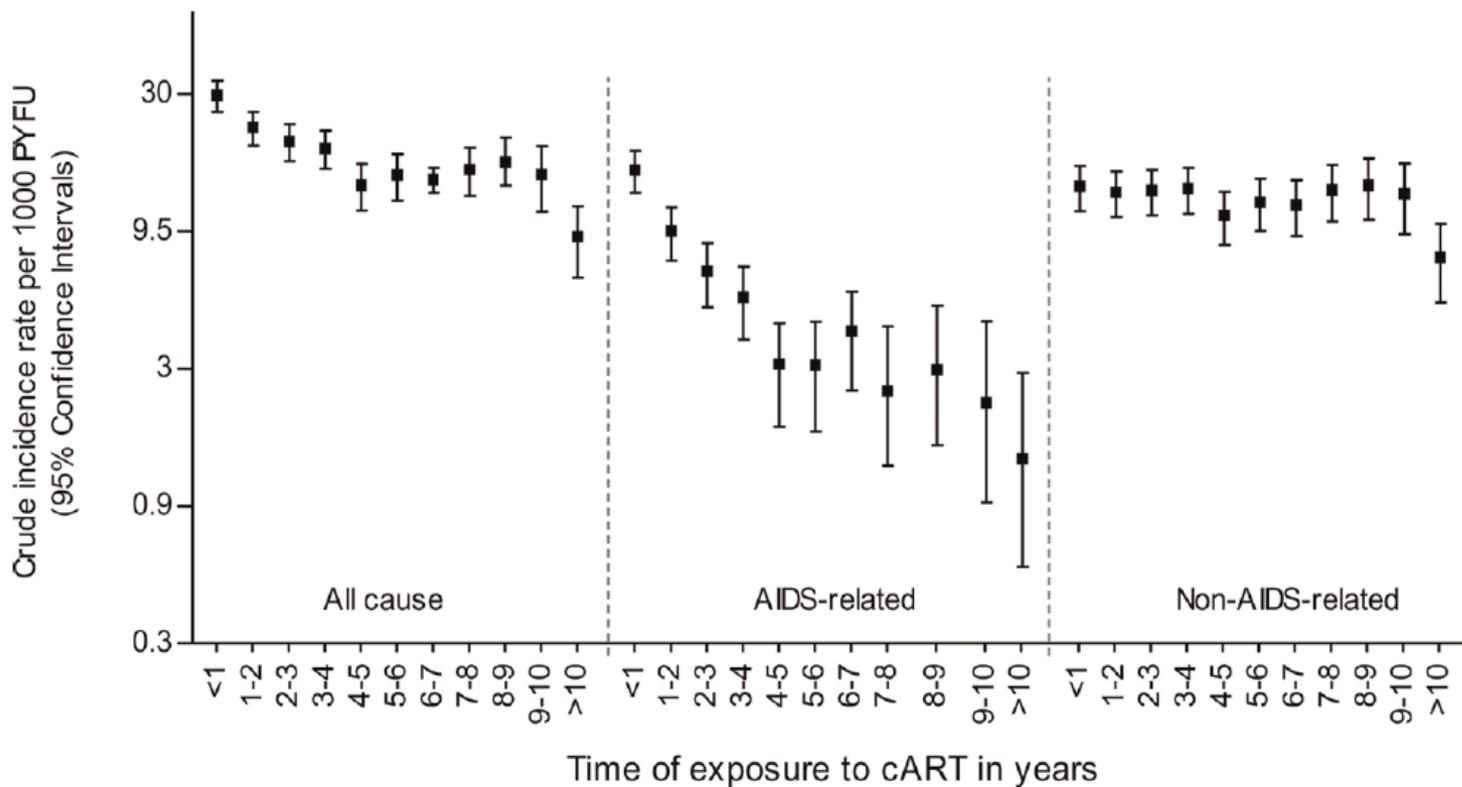
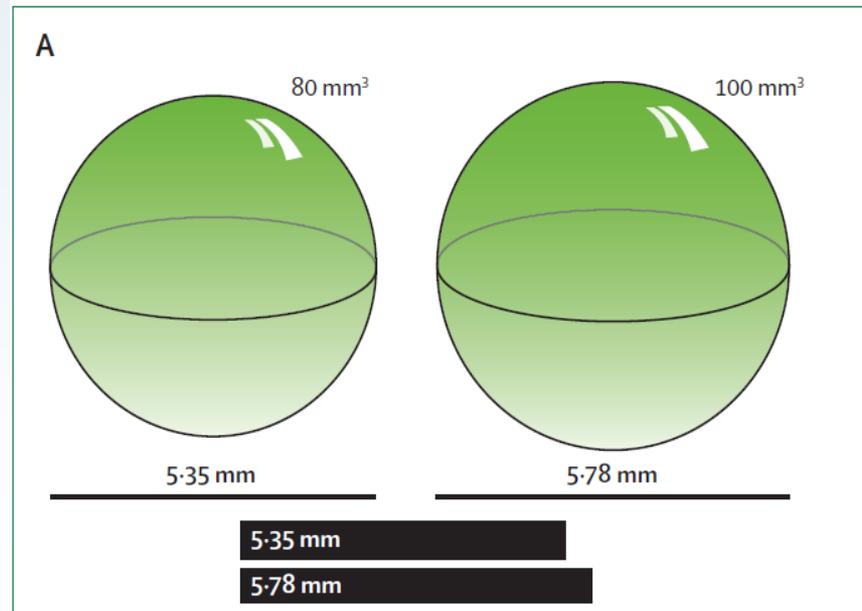


Fig. 1. The crude incidence rate of all-cause, AIDS and non-AIDS related death by time on cART.

Quel algorithme pour le suivi/exploration des nodules ?

- **Nodule + sur CT-Low dose baseline**
 - négatif si $< 50 \text{ mm}^3$ ($< 5 \text{ mm}$), Positif si $> 500 \text{ mm}^3$ ($> 10 \text{ mm}$)
 - indéterminé si > 5 et $< 10 \text{ mm}$ avec évaluation à 3 mois (mesure volumétrique), positif si temps de doublement < 400 jours.
- **Se= 94.6%, Sp=96.4%, VPP=35.7%, VPN=99.9%**



Evolution non significative selon NLST mais significative selon NELSON

Vrais et faux positifs par "round" et par bras

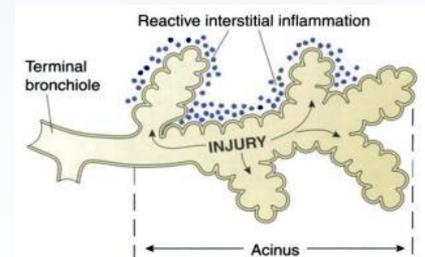
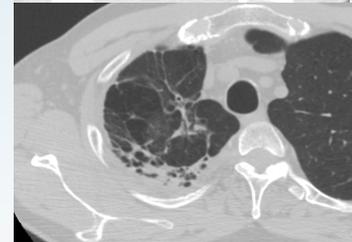
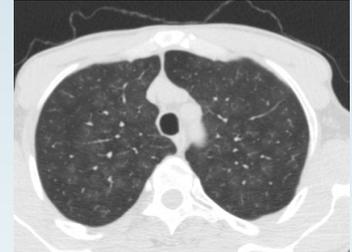
Résultats	TDM low dose			Radiographie		
Round	1	2	3**	1	2	3**
Examens positifs* (%)	7,191 (27,3)	6,901 (27,9)	4,054 (16,8)	2,387 (9,2)	1,482 (6,2)	1,174 (5,0)
Examens positifs mais non suspects	2695 (10.2)	1519 (6.1)	1408 (5.8)	785 (3.0)	429 (1.8)	361 (1.5)
Cancers (%)	270 (4)	168 (2)	211 (5)**	136 (6)	65 (4)	78 (7)**
Pas de cancer (%)	6,923 (96)	6,734 (98)	3,843 (95)	2,251 (94)	1,417 (96)	1,097 (93)

* **Positive screen: nodule \geq 4 mm or other findings potentially related to lung cancer.**

** **Abnormality stable for 3 rounds could be called negative by protocol.**

Autre intérêt du dépistage du CBP chez les PVVIH par TDM faible dose (études ancillaires ANRS EP48 HIV CHEST)

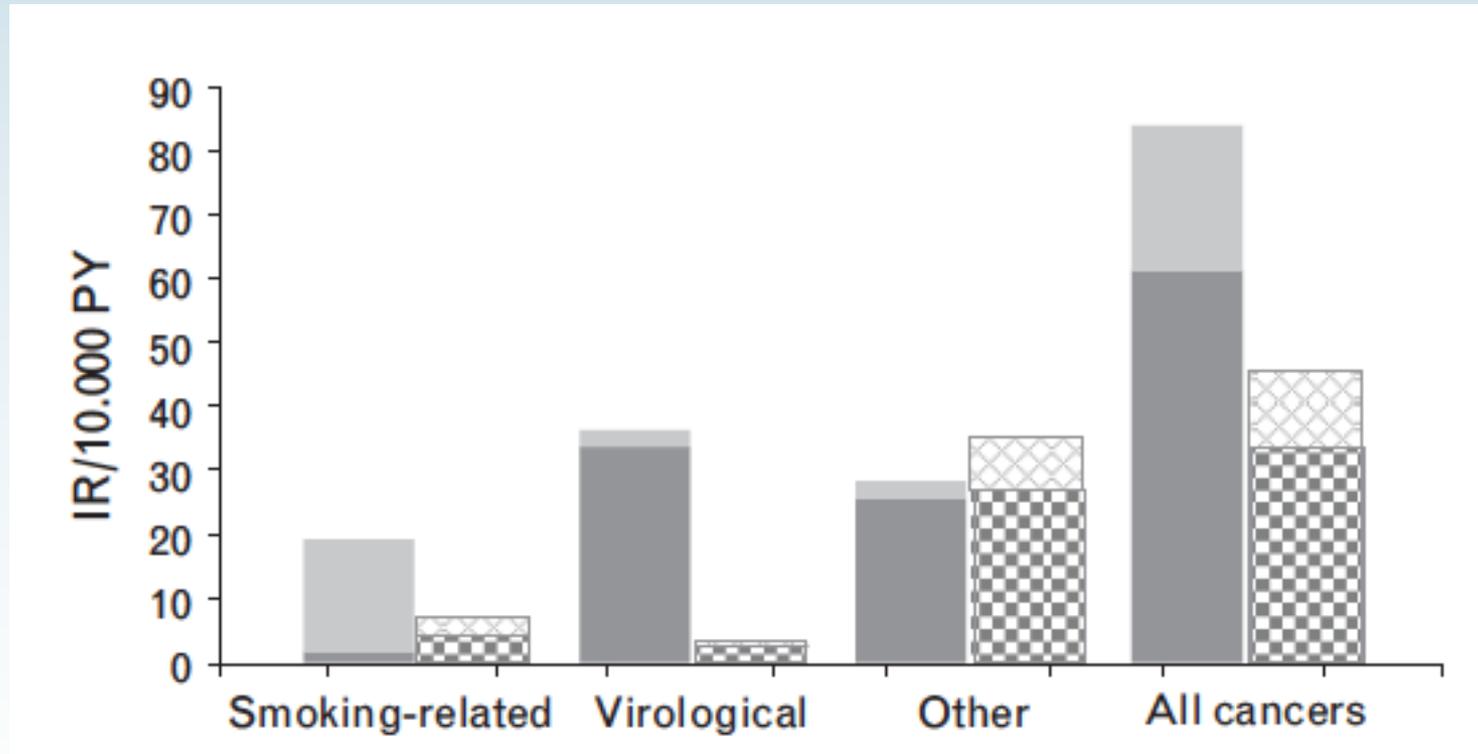
- 84 fractures chez 46 sujets (11,6%) (1)
- Prévalence élevée de la bronchiolite (49%) et de l'emphysème (74%) seuls ou associés
- Prévalence élevée des calcifications Coronaires (67%) (2)
 - score ≥ 4 (14,5%)



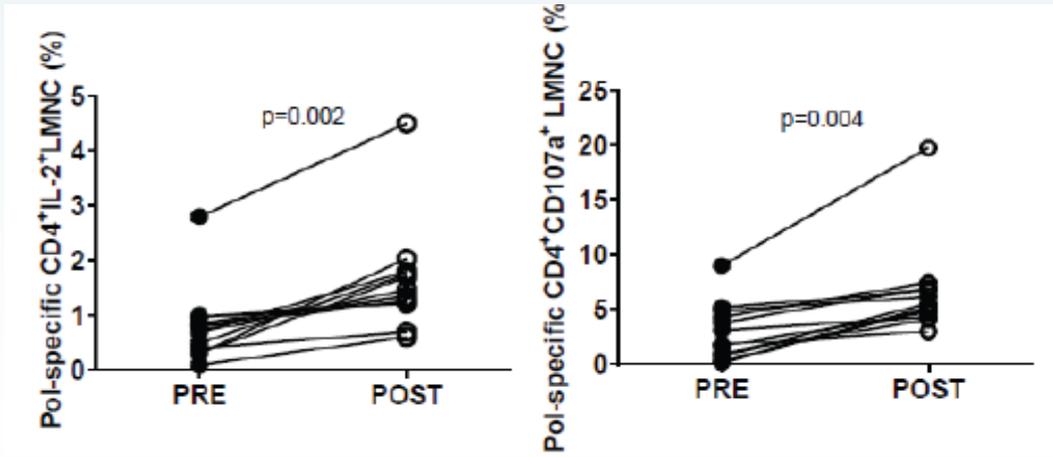
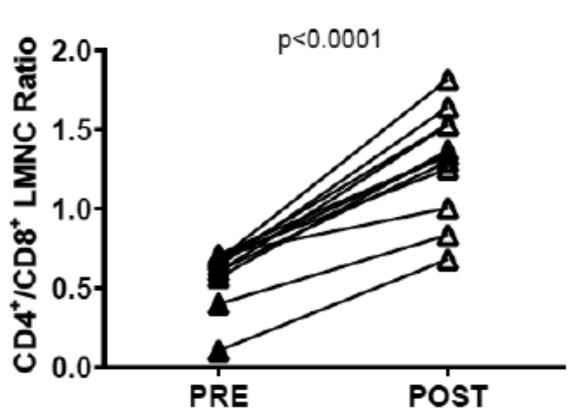
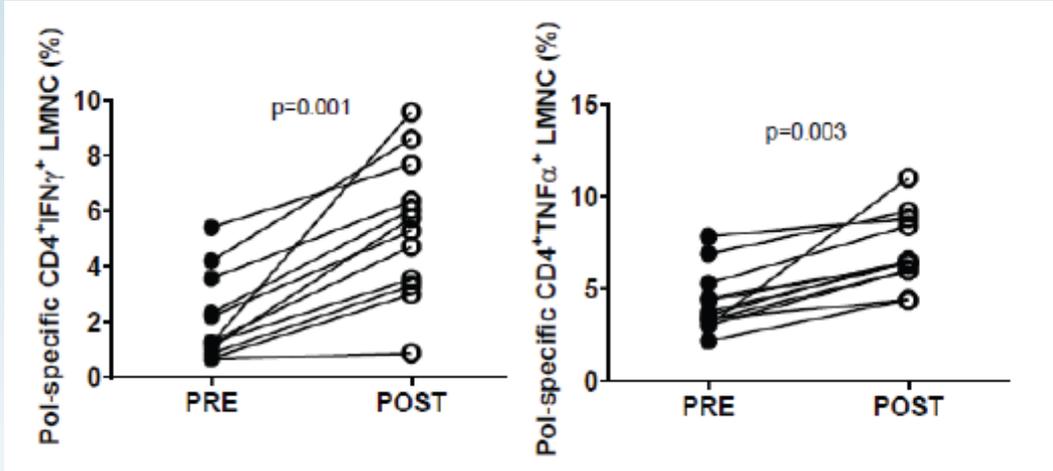
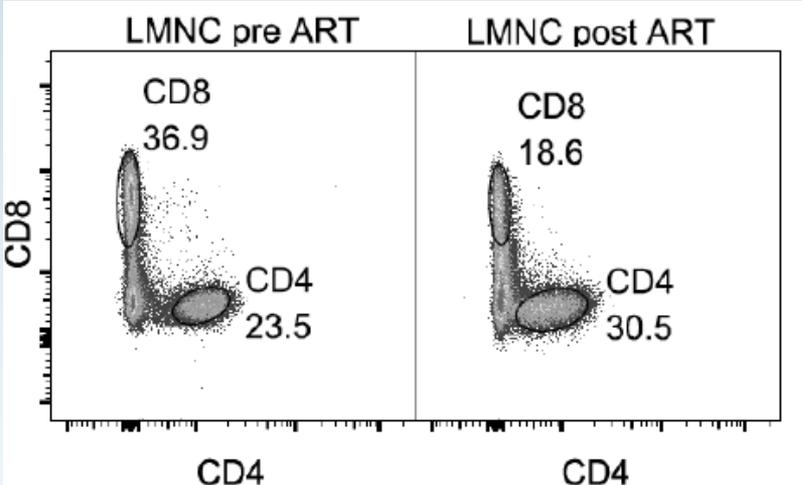
(1) Thouvenin et al. ANRS HIV CHEST Study Team. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015

(2) Makinson et al. Abstract 16-214 CROI 2016

Le sevrage est le facteur le plus important chez les PVVIH



Traitement ARV et immunité pulmonaire



LBA de 12 fumeurs avant et après ARV

Popescu JID 2016