

ONCOVIH 2006

Evaluation prospective des cas de tumeurs malignes
chez des patients infectés par le VIH

Responsables de l'étude

Dominique Costagliola

Unité INSERM U720
Université Pierre et Marie Curie
56 Bld V. Auriol - BP 335,
75625 Paris Cedex 13
dominique.costagliola@ccde.chups.jussieu.fr

Pr Christine Katlama

Département de maladies infectieuses
Université Pierre et Marie Curie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47 Bld de l'Hôpital,
75651 Paris Cedex 13
christine.katlama@psl.ap-hop-paris.fr

Dr Jean-Philippe Spano

Département d'Oncologie Médicale
Université Pierre et Marie Curie
Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47 Bld de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13
jean-philippe.spano@psl.ap-hop-paris.fr

Membres du comité de pilotage

Dominique Costagliola

Pr Christine Katlama

Dr Jean-Philippe Spano

Pr Henri Agut, Pitié Salpêtrière – Paris

Pr Pierre-Marie Girard, Hôpital St Antoine - Paris

Pr Gilles Brucker, InVS – Paris

Dr Guislaine Carcelain, Pitié Salpêtrière - Paris

Pr Geneviève Chêne, Inserm – Bordeaux

Pr Louis-Jean Couderc, Hôpital Foch – Suresnes

Dr Isabelle Poizot-Martin, Ste Marguerite – Marseille

Pr Eric Oksenhendler, Hôpital Saint-Louis - Paris

Dr Caroline Semaille, InVS – Paris

Dr Florence Suzan, InVS - Paris

Pr Stéphane Blanche, Hôpital Nécker -Paris

Pr François Boué, Hôpital A Bécclère, Clamart

Pr Jacques Cadranel, Hôpital Tenon – Paris

Dr Fabrice Bonnet, CHU, Bordeaux

Centre de méthodologie et de gestion

INSERM U 720

Dominique Costagliola

Soutien Financier

Cancéropôle Ile-de-France

Parrainages

Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Institut National du Cancer (INCa)

Agence Nationale de Recherche contre le Sida (ANRS)

Résumé de l'étude

Les tumeurs malignes sont devenues une des principales causes de morbidité et de mortalité des patients infectés par le VIH. Les cas de tumeurs malignes ne définissant pas le sida ont une incidence plus élevée que dans la population non VIH. Ces tumeurs malignes comme la maladie de Hodgkin, le cancer bronchique, les cancers cutanés ou le cancer du canal anal, sont caractérisées par une présentation clinique initiale plus agressive et une évolution plus péjorative que dans la population générale.

Le projet ONCOVIH créé et coordonné par un comité de pilotage spécialisé dans l'infection à VIH et dans les tumeurs malignes a défini ainsi plusieurs objectifs dans le cadre de cette étude dans le but d'améliorer la prise en charge des patients infectés par le VIH atteints de tumeurs malignes.

Les objectifs de l'étude sont :

- Recenser les nouveaux cas de pathologies malignes survenant chez les patients infectés par le VIH sur une période de 12 mois.
- Décrire les facteurs de risque, la typologie, les principales caractéristiques et les différents types de prise en charge de ces pathologies malignes.
- Déterminer le pronostic des patients infectés par le VIH atteints d'une pathologie maligne à 12 mois.

Les retombées de l'étude sont:

- Générer des hypothèses en matière de recommandations de prise en charge des patients infectés par le VIH susceptibles de développer une pathologie maligne (prévention, dépistage, stratégie thérapeutique, surveillance)

Pour répondre à ces objectifs, le projet ONCOVIH repose sur une étude descriptive avec le recueil prospectif de nouveaux cas de tumeurs malignes survenant chez des patients infectés par le VIH suivis en France pendant une période de 12 mois. Les sources d'information sont tous les centres de traitement spécialisés prenant en charge des patients infectés par le VIH ou atteints de pathologies malignes.

L'exhaustivité de l'enquête sera évaluée par croisement avec la base de données hospitalière française sur le VIH et les décès enregistrés en 2006.

Ce projet s'inscrit dans le cadre du parrainage de l'Agence nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites (ANRS), de l'institut de veille sanitaire (InVS) et de l'institut national du cancer (INCa).

Plan du projet ONCOVIH 2006

1. Contexte et justification de la recherche
2. Activités antérieures de l'équipe dans le domaine
3. Hypothèses de travail et retombées attendues
4. Estimation du nombre de cas
5. Objectifs de l'étude ONCOVIH
 - 5.1. Objectif principal
 - 5.2. Objectifs secondaires
6. Critères d'inclusion
7. Schéma de l'étude (modalités d'inclusion et de suivi des patients)
 - 7.1. Schéma général
 - 7.2. Recueil des données
 - 7.3. Exhaustivité
 - 7.4. Transmission des données
 - 7.5. Evaluation de la qualité de remplissage de la fiche de recueil des données de cas de tumeurs malignes
8. Garanties de confidentialité
9. Organisation / échéancier
10. Coordination
11. Cadre légal et information des patients
 - 11.1. Lois relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés
 - 11.2. Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
12. Cadre administratif et financement
13. Etat d'avancement du projet
14. Publications
15. Documents de référence du projet ONCOVIH
16. Bibliographie.

1. Contexte et justification de la recherche

Données épidémiologiques

L'introduction des thérapies anti-rétrovirales a profondément modifié la survie des patients infectés par le VIH. A l'heure actuelle, on peut estimer à plusieurs dizaines d'années la survie d'un patient dont l'infection par le VIH est contrôlée par un traitement antiviral c'est à dire s'accompagnant d'une indétectabilité de la charge virale et donc de la réplication virale plasmatique, et d'une restauration immunitaire avec des lymphocytes CD4 supérieurs à 250-300/mm³. La mise à disposition des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives (HAART) a, en effet, à partir de 1996, transformé durablement le pronostic des patients infectés par le VIH, réduisant le nombre d'infections opportunistes, leur gravité, le nombre de séjours à l'hôpital et la mortalité générale liée au VIH (1).

Ainsi, la diminution drastique de la sévérité de l'infection VIH et son corollaire, le vieillissement de la population infectée par le VIH, ont conduit à l'émergence de co-morbidités et d'autres causes de mortalité. Dans l'enquête mortalité 2000 (1) dont l'objectif était la description de la répartition des causes de décès en 2000 des adultes infectés par le VIH et leurs caractéristiques, a montré nettement l'émergence de décès liés au VHC et à des cancers non classant sida, ces décès survenant avec un niveau d'immunodépression relativement peu avancé.

Dans cette étude, sur un total de 964 décès, 269 (28%) ont été attribués à des cancers dont 149 (15%) étaient de type classant.

Les LMNH (lymphomes malins non hodgkiniens), dont l'incidence a diminué de façon moins importante que celles des infections opportunistes, ont été responsables de 11% des décès (105 cas) dont 27 lymphomes cérébraux primitifs. Le sarcome de Kaposi a été responsable de 40 décès (4%) et le cancer du col utérin de 5 décès (0,5%). Les cancers non associés au sida ont été responsables de 120 décès (13%) comprenant 103 tumeurs solides (hépatocarcinome, cancers digestifs, cancer du canal anal, cancer bronchique) et 17 hémopathies (maladie de Hodgkin, leucémie myéloïde, myélome).

Les particularités les plus marquantes étaient la proportion importante de consommateurs excessifs d'alcool parmi les personnes décédées du VHC, et de fumeurs parmi celles décédées de cancer, dont la localisation la plus fréquente était le poumon. Comparés avec les autres causes de décès, les patients qui sont décédés de tumeurs solides étaient plus fréquemment des hommes, fumeurs, plus âgés et avec un nombre absolu de CD4 plus élevé.

Les différents types de tumeurs malignes directement associés à l'infection à VIH ont été largement décrites depuis le début de l'épidémie : sarcome de Kaposi, lymphome malin non hodgkinien (LMNH) de type B, lymphome cérébral primitif et le cancer du col utérin (2). Ces tumeurs malignes partagent, sur le plan étiologique, la caractéristique d'être associées et probablement causées par des virus à ADN, du groupe herpès-EBV, HHV8, papillomavirus (HPV), dont la persistance et le rôle oncogénique sont favorisés par l'immunodépression cellulaire induite par le VIH.

- Mais les thérapeutiques antirétrovirales de type HAART ont également eu un impact important sur l'histoire naturelle de ces tumeurs malignes associés au VIH. Ainsi, pour le sarcome de Kaposi, l'incidence a considérablement diminué, à un moindre degré pour les LMNH.

De la même façon, l'histoire naturelle des LMNH a été modifiée. Besson et al (3) ont étudié l'incidence des lymphomes en France chez des patients infectés par le VIH avant et après 1996 correspondant au début des thérapies de type HAART. Entre 1993 et 1998, 145 cas de lymphomes ont été diagnostiqués dans la base de données hospitalières française (FHDR), avec une incidence nettement moindre de lymphomes associés au sida dans la période post-HAART par rapport à la période pré-HAART (42, 9 % vs 86 % respectivement), y compris pour les lymphomes cérébraux primitifs (9, 7 % vs 27, 8 % respectivement). La survie des patients a également augmenté entre les deux périodes (passant en moyenne de 6 à 20 mois, $P=0,004$). Ainsi, le pronostic des patients atteints de LMNH associés au sida s'est amélioré depuis l'utilisation des thérapies de type HAART. Cependant, les LMNH représentent en France la première cause de mortalité chez les patients infectés par le VIH (3).

- Avant les thérapeutiques de type HAART, les cancers non associés au sida comptaient moins de 1% des causes de décès dans cette population (4-7) alors qu'ils représentent plus de 10% des causes de décès actuellement en France si on tient compte des résultats de l'enquête « mortalité 2000 » (1).

L'augmentation importante de ces cas de tumeurs malignes peut être attribuée à l'augmentation de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH, mais aussi au possible rôle oncogénique des virus soit fréquemment associés au VIH tels que hépatite B, C, EBV, HPV, voire même le VIH lui-même. Enfin, en plus de l'immunodépression évoluant depuis plusieurs années, les déficits fonctionnels immunitaires qui existent dans le cadre de cette infection chronique à VIH pourraient jouer un rôle physiopathologique dans la genèse de ces pathologies malignes.

- Plusieurs études épidémiologiques ont récemment montré par rapport à la population générale une augmentation du risque pour la maladie de Hodgkin (6, 7), le cancer bronchique

(pour lequel un tabagisme excessif est souvent retrouvé chez des patients infectés par la VIH), certains cancers de la tête et du cou, le cancer du canal anal, les tumeurs du testicule, les cancers cutanés et le mélanome (2 ; 4-11).

Ces tumeurs malignes, en dehors peut être des LMNH, sont caractérisées par une présentation clinique initiale plus agressive que dans la population générale et une évolution clinique péjorative semblant dépendre du statut immunitaire des patients au moment du diagnostic. L'étude de Hérída et al (7) a évalué l'incidence des cancers non associés au sida chez des patients infectés par le VIH au cours de deux périodes, la période P1 (1992-1995) pré-HAART, et la période P2 (1996-1999) post-HAART. Les incidences ont été comparées à celles de la population générale pour le même âge et le même sexe. Le nombre de cancers diagnostiqués au cours de la période P1 a été de 260 cas et de 391 cas au cours de la période P2, chez les 77 025 patients infectés par le VIH suivis entre 1992 et 1999. L'incidence estimée pour tous les cancers a été plus élevée chez les hommes durant les deux périodes par rapport à celle de la population générale (P1, SIR= 2,36 ; P2, SIR= 1,91). Seule l'incidence de la maladie de Hodgkin a été plus élevée par rapport à la population générale, pour les deux sexes et pour les deux périodes, et plus élevée dans la période P2 comparée à la période P1. L'incidence des cancers bronchiques a été plus élevée pour les deux sexes durant la période P2.

- La maladie de Hodgkin (MH) représente la tumeur maligne la plus fréquente parmi les cancers non associés à l'infection à VIH. Le risque relatif de développer une MH chez les patients infectés par le VIH varie selon les études de 5 à 50,9 (1-7): ce risque relatif a été de 23 et de 32 respectivement entre la période pré-HAART et la période post-HAART chez les hommes et de 10 et 14 chez les femmes pour les mêmes périodes dans l'étude de Hérída et al susmentionnée (7) pour l'ensemble des 77 000 patients infectés par le VIH suivis entre 1992 et 1999. Si la plupart des études semblent suggérer que le risque de MH augmente avec la durée de l'immunodéficience, l'étude de Herida et al (7) montre que l'incidence de la MH augmente dans la période post HAART par rapport à la période pré-HAART avec un nombre de lymphocytes CD4 significativement plus élevé et une proportion plus faible de patients au stade sida.

- Il en est de même pour le cancer bronchique dont les données épidémiologiques convergent également vers une augmentation de l'incidence chez les patients infectés par le VIH sans pour autant qu'il soit possible d'établir une éventuelle relation de cause à effet. Cependant, un certain nombre de caractéristiques clinico-pathologiques apparaissent différentes chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale, comme un âge de survenue plus précoce, un tabagisme très important, une prédominance des adénocarcinomes et surtout une présentation clinique initiale plus avancée et un pronostic plus péjoratif (2, 12, 13).

- Le cancer du canal anal présente des caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques chez les patients infectés par le VIH différentes des sujets non infectés pour le VIH. Les tumeurs sont plus agressives, moins faciles à traiter avec une radio-chimio-résistance plus fréquente d'où une fréquence plus élevée de récurrence et d'échec du traitement. Ceci souligne l'importance du dépistage des lésions dysplasiques de haut grade et des cancers du canal anal à un stade très précoce. L'enjeu thérapeutique dans ce cancer fréquent chez les patients infectés par le VIH est donc d'augmenter l'efficacité du traitement afin de contrôler des tumeurs plus agressives, tout en diminuant les effets secondaires qui sont plus fréquents et plus importants que dans la population générale (14).
- Enfin, il a été rapporté un risque plus élevé de développer un mélanome chez les patients immunodéprimés (2). Des cas ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH, montrant une prépondérance de survenue chez les homosexuels, une invasion cutanée plus importante au moment du diagnostic, une présentation clinique initiale le plus souvent métastatique, un nombre absolu de CD4 bas, une évolution atypique, plus agressive, tous ces éléments contribuant à un pronostic plus péjoratif.
- En revanche, pour certains cancers, comme le cancer du sein, il ne semble pas qu'il y ait d'augmentation du risque (7,11). Cependant, compte tenu de l'organisation des soins, il existe probablement un déficit de recensement de ces cas d'où l'utilité d'un recueil plus exhaustif à partir des différentes bases de données mais aussi grâce au contact auprès des différents services concernés.
- Ces nouveaux types de cancers requièrent plus que jamais une approche multidisciplinaire afin d'adapter au mieux les options thérapeutiques appropriées.

Evaluer l'incidence/la prévalence du cancer chez les sujets infectés par le VIH

En France, il n'existe pas de recueil parfaitement approprié des cas de pathologies malignes (absence de registre national), a fortiori chez les patients infectés par le VIH. Parmi les données épidémiologiques recueillies dans un nombre important de CISIH (FDBH-DMI2), les tumeurs non liées au VIH ne sont pas recueillies systématiquement. D'autre part, les centres DMI2 ne représentent pas la totalité des acteurs de soins impliqués dans le VIH.

Parce que leur fréquence semble en augmentation, parce que leur sévérité plus grande est fortement suggérée, parce que leur prise en charge doit être multidisciplinaire, cette nouvelle approche nécessite donc l'intervention et l'expertise d'oncologues, d'infectiologues et d'internistes ou d'autres spécialistes concernés par la prise en charge de patients infectés par le VIH.

Ces nouvelles complications conduisent donc à mettre en place des études épidémiologiques et biologiques destinées à mieux comprendre la pathogenèse, le dépistage, l'évolution et la prise en charge de ces pathologies malignes survenant chez des patients infectés par le VIH.

Au total,

L'étude ONCOVIH a pour but d'identifier en France les nouveaux cas de tumeurs malignes survenant chez des personnes infectées par le VIH sur une période de 12 mois, de décrire la typologie de ces pathologies malignes, leur prise en charge et leur évolution sur 12 mois. Ces informations sont essentielles pour mieux dépister et améliorer la prise en charge de ces pathologies qui deviennent une cause de mortalité fréquente chez les sujets infectés par le VIH.

2. Activités antérieures de l'équipe dans le domaine.

Les trois études qui ont dorénavant et déjà été publiées sur ce sujet, ont permis d'apporter des données pour estimer l'incidence des cancers survenant chez des patients infectés par le VIH (1, 3, 7). Notre équipe a dorénavant et déjà montré que les cancers ne définissant pas le sida représentaient une cause non négligeable de décès (1 décès sur 5), que ces cancers avaient une incidence plus élevée par rapport à la population générale et que pour certains d'entre eux (maladie de Hodgkin), leur incidence était en augmentation à la différence des tumeurs malignes classantes. Cependant, des données restent manquantes sur les caractéristiques cliniques de ces cancers et en particulier sur leur prise en charge thérapeutique. Un certain nombre de questions persistent sur le rôle oncogène de certains virus, sur l'impact des thérapies virales optimales sur l'incidence de ces tumeurs malignes, sur les raisons de leur évolution la plupart du temps plus agressive par rapport à la population générale.

3. Hypothèses de travail et retombées attendues.

- Le cancer devient une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH et pourtant très peu de données épidémiologiques sont disponibles alors qu'elles sont un préalable pour bâtir des études physiopathologiques, de prise en charge thérapeutique et d'interactions médicamenteuses qui permettraient de définir des recommandations de prise en charge thérapeutique.
- L'augmentation de l'âge, le tabagisme important, l'allongement de la durée de vie sous traitement, une co-infection virale, et peut être les thérapeutiques de type HAART, pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence de certains cancers non classants chez les patients infectés par le VIH.
- Ce projet de recueil prospectif des nouveaux cas de tumeurs malignes vise ainsi à décrire ces cas de cancers, leurs étiologies, leur évolution, leur traitement, le rôle de l'HAART sur leur évolution, leur pronostic et leur suivi et les mesures nécessaires en termes de prévention, chez des personnes infectées par le VIH. Afin d'améliorer la couverture par rapport aux autres études d'incidence ou de mortalité, cette étude sera élargie à l'ensemble des praticiens concernés par l'infection à VIH ou les pathologies malignes.

4. Estimation du nombre de cas

Compte tenu des données de la base hospitalière française on s'attend à recueillir environ 700 cas au cours des 12 mois d'inclusion. En effet, dans la base de données (FHDH) de 2003, 156

cancers non classants et 198 cancers classants soit 354 cas ont été recensés. On peut donc projeter à environ 700 le nombre de cas sur un an compte tenu de la couverture de la base.

5. Objectifs de l'étude ONCOVIH

5.1. Objectif principal

Recenser les nouveaux cas de pathologies malignes survenant chez les patients infectés par le VIH sur une période de 12 mois en France.

5.2. Objectifs secondaires

5.2.1. Décrire les facteurs de risque, la typologie, les principales caractéristiques, les différents types de prise en charge thérapeutique mis en œuvre au moment du diagnostic de la pathologie maligne

5.2.2. Déterminer l'évolution de la pathologie maligne chez les patients infectés par le VIH (survie à 12 mois et comparaison aux données de référence).

5.2.3. Aider à établir des recommandations de prise en charge des patients infectés par le VIH susceptibles de développer un cancer (prévention, dépistage, stratégie thérapeutique, surveillance)

5.2.4. Comparer les données de cette base nationale aux autres données disponibles à l'échelon international

6. Critères d'inclusion

- Infection par le VIH documentée
- Patient ayant un nouveau cas de tumeur maligne prouvée histologiquement (en dehors des lymphomes cérébraux primitifs) y compris les cancers classant sida (LMNH, cancer du col utérin, maladie de kaposi)
- Pour le lymphome cérébral primitif, définition : masse cérébrale ne répondant pas au traitement anti-toxoplasmique, ni cliniquement, ni radiologiquement (après 15 jours d'un traitement bien conduit)
- Cas de tumeurs malignes diagnostiquées en post-mortem
- Information du patient de l'étude épidémiologique

7. Schéma de l'étude (modalités d'inclusion et de suivi des patients)

7.1. Schéma général.

Il s'agit d'une étude descriptive avec recueil prospectif de tout nouveau cas de tumeur maligne survenant chez des patients infectés par le VIH suivis en France avec un suivi sur 12 mois.

Les sources d'information sont les centres de traitement spécialisés prenant en charge des patients infectés par le VIH ou atteints de pathologies malignes : services de maladies infectieuses, services de médecine interne, services de gynécologie médicale et chirurgicale, services d'hépatogastro-entérologie, services de pneumologie, service de dermatologie, services d'hématologie, services d'oncologie médicale et de radiothérapie.

Comme dans Mortalité 2000 et Mortalité 2005, on contactera les services par le biais des sociétés savantes pour avoir une couverture qui ne soit pas que celle des centres spécialisés dans l'infection à VIH.

7.2. Recueil des données.

Le centre coordinateur INSERM U720 attribuera un numéro composé de 3 chiffres à chaque centre participant et un numéro à 4 chiffres aux patients de ce centre.

Mais comme il est possible que le signalement des cas de tumeur par les centres soit fait avant l'attribution des ces numéros, afin d'éviter toutes confusions les initiales et la date de naissance des patients seront notées sur les fiches transmises au centre coordinateur.

Le recueil des données se fera à partir des fiches de suivi pendant la période comprise entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2006 :

Fiche n°1: Fiche de signalement d'une nouvelle tumeur apparue à partir de janvier 2006

Fiche descriptive de notification d'un nouveau cas de pathologie maligne prise en charge par le service participant comprenant :

- Initiales du patient et date de naissance :
(Jour, mois, année mais seuls le mois, l'année du naissance et le numéro du patients attribué par le centre coordinateur INSERM U720 sont informatisés)
- le diagnostic certain ou présomptif de tumeur maligne
- le centre où le diagnostic de la pathologie maligne a été fait et où le patient est traité pour cette pathologie maligne

- le centre où l'infection à VIH est prise en charge

Pour que le signalement des cas de tumeurs se fasse le plus rapidement possible cette fiche est transmise au centre coordonnateur par fax (cf chapitre transmission des données et l'arbre décisionnel).

Fiche N°2. Fiche Initiale

Il s'agit d'une fiche d'information complémentaire à la fiche n°1 qui comprend:

- sexe/âge patient
- origine géographique du patient
- **données VIH**
 - date de diagnostic de l'infection à VIH
 - type de VIH (VIH1 ou VIH2)
 - antécédents de sida, si oui type et date de la 1^{ère} manifestation
 - date du 1^{er} traitement antirétroviral
 - groupe de transmission
 - une co-infection VHC, VHB, HPV, HTLV1, HHV8
 - HPV et antécédents de condylomes : si oui, date de survenue de la 1^{ère} lésion
 - nadir des CD4 /mm³ et date si disponible
 - valeur des CD4 actuelle
 - charge virale VIH actuelle
 - durée de la charge virale indétectable
 - Date de début du 1^{er} de traitement antirétroviraux et de trithérapie
 - Autres traitement : Interferon, PEG, IL2, Corticoïdes
- **données Cancer**
 - terrain : - consommation d'alcool
 - pour le tabac : durée d'exposition, consommation quotidienne
 - antécédents personnels de cancers
 - antécédents familiaux de cancer (1^{er} degré)
 - histologie de la tumeur
 - stade tumoral
 - la stratégie thérapeutique envisagée :
 - . Chimiothérapie : oui/non, date
 - . Radiothérapie : oui/non, date
 - . Chirurgie : oui/non, date

- . Immunothérapie : oui/non, date
- . Autres à préciser

Fiche N°3. Fiche de suivi.

Fiche de suivi de l'infection à VIH et de la pathologie maligne remplie à :

- 3 mois
- 6 mois
- 12 mois

Cette fiche est adressée au centre coordinateur. (cf chapitre transmission des données et l'arbre décisionnel).

Etant donné que ces fiches seront envoyées à des temps différés elles comprendront les initiales du patient et sa date de naissance afin d'éviter toute confusion.

7.3. Exhaustivité.

L'exhaustivité de l'enquête sera évaluée par croisement avec la base de données hospitalière française sur le VIH et les déclarations de décès par cancer portant la mention VIH en 2006. Pour certains départements où des registres de cancers existent, 3 sources pourront être disponibles (la base de données hospitalières, notre enquête et les cas enregistrés par le registre) ; un des départements pressentis (demande en cours auprès du Pr Jean Faivre) est le département de la côte d'Or.

La base de données hospitalière française a une couverture estimée à 50% et les données de 2005 et 2006 ne seront complètement disponibles qu'en 2007. Ainsi, si la base de données hospitalière française peut servir pour évaluer l'exhaustivité, elle ne peut pas servir de support pour l'étude puisqu'elle n'est pas exhaustive et que les données ne seront disponibles qu'à posteriori.

7.4. Transmission des données.

La fiche n°1 doit être communiquée au moment du diagnostic au centre coordinateur par fax .

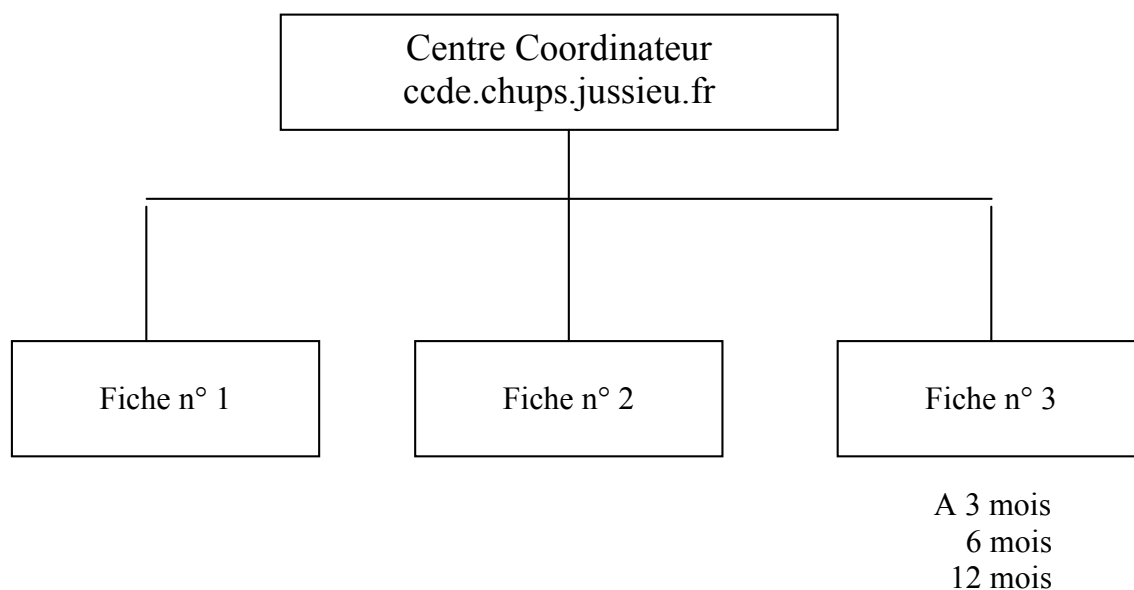
La fiche N°2 sera remplie dans un second temps et adressée par courrier au centre coordinateur impérativement dans le mois qui suit la visite.

Les fiches N°3 seront remplies et adressées au centre de coordination à 3, 6 et 12 mois par courrier.

Afin d'améliorer le remplissage des fiches on pourra, en plus des visites sur site par les moniteurs d'étude clinique (MEC), leur proposer un entretien téléphonique.

Les différentes fiches sont ensuite saisies sur le plan informatique.

ARBRE DECISIONNEL



7.5. Evaluation de la qualité de remplissage de la fiche de recueil des données de cas de tumeurs malignes

Au total, 3 fiches seront nécessaires, la fiche de signalement ou fiche n°1, la fiche N°2 dite fiche initiale et la fiche n°3 dite de suivi, comme explicité précédemment. La validité des données reste sous la responsabilité du clinicien qui les remplit. Cependant, il est prévu d'adresser un moniteur d'étude clinique (MEC) pour aider au remplissage des fiches (visites de monitoring). Les incohérences et les données incomplètes relevées par les MEC feront l'objet de demandes d'informations complémentaires.

Le monitoring sera réalisé conformément aux bonnes pratiques et une des principales missions du comité de pilotage (centre coordinateur) est d'aider les cliniciens à améliorer la qualité des données par une relecture des formulaires reçus au centre de coordination et par la comparaison des données reçues aux données sources (dossiers cliniques des patients) lors des visites de monitoring.

8. Garanties de confidentialité.

Seules les données correspondant strictement aux objectifs seront collectées. En vue de descriptions épidémiologiques et de croisement avec les différentes bases de données, les données nominatives (au sens de la loi 78-17 du 6 janvier 1978) suivantes sont recueillies : la

date et le lieu de naissance, la date et le lieu de décès. Les données indirectement nominatives ont été réduites au minimum.

En cas de suspicion de double signalement, le centre coordinateur demande à un des cliniciens concernés de vérifier auprès de son confrère qu'ils n'ont pas inclus tous les deux le même patient. Pour permettre le chaînage des visites d'un même patient ainsi que l'envoi éventuel de demandes d'informations complémentaires par le centre coordinateur, les patients seront identifiés par un numéro d'anonymat attribué par le responsable du centre et lors de leur travail dans les centres de traitement, les MEC du centre coordinateur sont soumis au secret professionnel. Aucune donnée directement nominative ne doit sortir des centres de traitement. Au niveau du centre coordinateur, la base de données gérant les informations de l'enquête ONCOVIH est sur un ordinateur dont l'accès est protégé par un système de mots de passe. Ordinateur et sauvegardes sont dans des pièces fermant à clé et dont l'accès est contrôlé.

9. Organisation/ échéancier

- Constitution du comité de pilotage fin décembre 2004
- Première réunion du comité de pilotage et présentation du projet (**18 février 2005**)
- Finalisation du projet pour soumission à l'appel d'offre de l'ANRS (**15 mars 2005**)
- Une fois le projet établi et validé, l'ensemble des services cliniques concernés de métropole et des DOM-TOM seront répertoriés pour être contactés individuellement afin de pouvoir débiter le recueil des données à partir du **1^{er} Janvier 2006**, et pour une durée préliminaire de 1 an.
- La liste des participants est celle de l'étude Mortalité 2005
- à laquelle s'ajoute celle des services d'oncologie et d'hématologie de France, répartis dans les centres hospitaliers, les structures privées et les centres anti-cancéreux,
- les services répertoriés par l'ANRS,
 - les CISIH,
 - le responsable de chaque réseau ville - hôpital
 - les médecins adhérents à la SPILF
 - les médecins adhérents au CMIT

Parallèlement un contact pourra être pris avec les sociétés savantes suivantes lors du démarrage de l'enquête :

- Société Française d'Hématologie
- Société Française de Cancérologie
- Société de Pneumologie de Langue Française

- Société de Médecine Interne
- Société Française de Gastro-entérologie
- Société Française de Dermatologie

10. Coordination

Centre de coordination

- Comité de pilotage : il a pour mission la mise en forme du projet et des formulaires de recueil des données, la mise en œuvre des procédures destinées à garantir une bonne qualité des données, l'analyse des données et la mise en forme des résultats, la diffusion des documents et informations.

- Les membres de ce comité de pilotage sont :

Pr Henri Agut, Pr Gilles Brücker, Dr Guislaine Carcelain, Pr Geneviève Chêne, Pr Louis-Jean Couderc, Dominique Costagliola, Pr Pierre-Marie Girard, Pr Christine Katlama, Dr Isabelle Poizot-Martin, Pr Eric Oksenhendler, Dr Caroline Semaille, Dr Jean-Philippe Spano, Dr Florence Suzan, Pr Jacques Cadranel, Pr Stéphane Blanche, Pr François Boué et Dr Fabrice Bonnet.

11. Cadre légal et information des patients

11.1. Lois relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et à la loi du 1^{er} juillet 1994 relative aux traitements de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, les patients sont informés que des données les concernant vont faire l'objet d'un traitement automatisé.

L'information comprend la finalité de l'étude, la nature, les destinataires et la durée de conservation des données, les conditions du droit d'accès et de rectification ainsi que le droit d'opposition. Une note sert de support écrit à cette information. Elle doit être remise à chaque patient préalablement à la transmission de toute donnée. La date de remise est consignée dans le *formulaire visite*.

Toutes les mesures sont prises pour garantir l'anonymisation et la confidentialité des données à caractère personnel.

L'accord du CCTIRS a été obtenu en date du 17 janvier 2006 et le dossier est en cours d'examen par la CNIL (N°906058) avec une réponse attendue fin mars 2006..

11.2. Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

Le projet ONCOVIH s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans aucun traitement contrôlé, examen spécifique ou modification du rythme des visites. Il ne relève donc pas de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet.

12. Cadre administratif et financement

Le projet ONCOVIH bénéficie d'un soutien financier issu d'une partie du budget de la Cancéropôle d'Ile-de-France, prévu pour des projets de recherche sur cancer et VIH.

Une fois le projet approuvé par l'ensemble des membres du comité de pilotage, un financement sera demandé au prochain appel d'offre de l'ANRS.

Les différents postes budgétaires (matériel, transport, stockage des données, emploi de MEC) seront financés en fonction des fonds obtenus par les précédentes instances.

Ce projet s'inscrit pleinement dans le cadre d'un partenariat et avec le soutien d'une part de l'institut de veille sanitaire (InVS) dirigé par le Pr Gilles Brückner et d'autre part de l'institut national du cancer (INC) dirigé par le Pr David Khayat.

13. Etat d'avancement du projet.

Le projet a démarré comme convenu le 1^{er} Janvier 2006, grâce au financement de la Cancéropôle d'Ile-de-France. Au 1^{er} Mars 2006, nous comptons 39 notifications, principalement des lymphomes malins non hodgkiniens, des maladies de Hodgkin, des cancers bronchiques, des cancers du canal anal et des cancers du col utérin.

14. Publications

Ce projet ONCOVIH a, comme tout projet de recherche, une ambition de se conclure par la publication d'au moins un article scientifique. Les signataires (chercheur proposant et membres du comité de pilotage) doivent fournir une « contribution substantielle » telle que définie dans *The uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (cf. <http://www.icmje.org/>). La liste des signataires doit être suivi de la mention pour le groupe français ONCOVIH. Le parrainage de l'ANRS, de l'InVS et de l'INCa doit être mentionné. Les membres du comité de pilotage ou de coordination, des participants cliniciens ayant pris une part

active à la collecte des données (triés par ordre décroissant d'importance de contribution des centres de traitement) doivent si possible être individuellement cités en annexe. Si cette citation n'est pas possible, un renvoi doit être fait vers un autre article ou vers un site web où cette liste figure. Tout projet d'article doit être soumis au comité de pilotage pour avis avant soumission à une revue.

15. Documents de référence du projet ONCOVIH.

Les documents de référence du projet ONCOVIH et des informations relatives peuvent être disponibles sur le site web : www.cede.fr

Ces documents et informations sont notamment les suivants :

- le protocole résumé
- la note d'information
- la fiche de signalement

16. Bibliographie.

1. 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 : 317-24.
2. Spano JP, Faivre S. Non-Aids related malignancies: pronostic and treatment. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 413-18.
3. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001 ; 98 : 2339-44.
4. Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 1711-16.
5. Launay O, Guillevin L. Epidemiology of HIV-associated malignancies. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 387-392.
6. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative group on AIDS and Tumor (GICAT). *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1758-67.
7. 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 : 3447-53.
8. 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 : 563-9.
9. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
10. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer Risk in the Swiss HIV cohort: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-32.

11. Patel P, Hanson D, Novak R, et al. Incidence of AIDS defining and Non-AIDS defining malignancies among HIV-infected persons. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2006. Abstract 813.
12. Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature. *Med Oncology* 2004; 21: 109-15.
13. Lavole A, Wislez M, Antoine M, Mayaud C, Milleron B, Cadranel J. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer* 2006 ;51:1-11.
14. Ortholan C, François E, Gérard JP. Preneoplastic anal lesions and anal carcinoma. *Bull Cancer* 2003; 90: 405-11.