



**HAL**  
open science

# Leucémie aiguë chez les patients VIH+ : épidémiologie, prise en charge thérapeutique et pronostic

Florence Rabian

► **To cite this version:**

Florence Rabian. Leucémie aiguë chez les patients VIH+ : épidémiologie, prise en charge thérapeutique et pronostic. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01633895

**HAL Id: dumas-01633895**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01633895>**

Submitted on 13 Nov 2017

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

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

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 89

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Leucémie aiguë chez les patients VIH+ : épidémiologie,  
prise en charge thérapeutique et pronostic

Présentée et soutenue publiquement  
le 22 juin 2016

Par

***Florence RABIAN***

Née le 24 avril 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Emmanuel Raffoux, PH

Jury :

M. Le Professeur Hervé Dombret, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Éric Oksenhendler, PU-PH

M. Le Professeur Pierre-Marie Girard, PU-PH

Mme Le Professeur Stéphanie Nguyen Quoc, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## ***Remerciements***

A mon président de Jury, Monsieur le Professeur Hervé Dombret pour m'avoir transmis son intérêt pour les leucémies aiguës. Merci pour votre sens critique, votre disponibilité et votre confiance. Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Dr Emmanuel Raffoux qui m'a proposé ce sujet de Thèse. Merci pour ton aide, ton écoute, ton énergie et ta gentillesse. Merci pour le temps que tu passes auprès des patients. Merci pour ce semestre à M3 qui m'a tant apporté.

A monsieur le Professeur Eric Oksenhendler pour l'honneur que vous me faites en participant à ce Jury de thèse et pour votre expertise. J'aurai aimé avoir plus de temps dans mon internat pour venir apprendre à vos côtés.

A monsieur le Professeur Pierre Marie Girard pour m'avoir montré la réalité de la prise en charge globale des patients VIH et pour ce semestre très enrichissant que j'ai passé au MIT.

A madame la Professeur Stéphanie Nguyen, pour avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse. Merci pour ton enseignement, ton dynamisme et ton enthousiasme à toute épreuve.

A madame la Professeur Sylvie Chevret pour sa disponibilité et son aide précieuse dans l'analyse des données.

A Mme Dominique Costagliola pour nous avoir permis d'exploiter la base de données nationale des patients VIH+.

A tous les centres, médecins, ARCs, TECs et secrétaires qui m'ont aidé dans ce recueil de données.

Aux chefs de services et aux Professeurs qui m'ont accueillie et formée, me permettant de m'épanouir tout au long de mon internat : Pr Castaigne, Pr Rousselot, Dr Blot, Pr Dombret, Pr Femand, Pr Arnulf, Pr Leblond, Pr Socié, Pr Peffault de la Tour, Pr Delhommeau, Pr Hermine, Dr Rothschild.

A monsieur le Professeur François Dreyfus qui m'a fait découvrir l'hématologie et a contribué à mon plongeon dans cette spécialité passionnante.

Au Professeur Patricia Ernst pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche outre-Atlantique. Merci pour votre encadrement, votre enthousiasme et pour m'avoir permis de vivre cette expérience très enrichissante.

Aux docteurs qui m'ont transmis leur sens clinique ou biologique et qui ont participé à la richesse humaine et médicale de mon internat : Dr Raffoux bien sûr, Dr Malphettes, Dr Asli, Dr Harel, Dr Szalat, Dr Roos-Weil, Dr Pacanowski, Dr Marzac, Dr Sicre de Fontbrune, Dr Wolffromm, Dr Gomez, Dr Lenglet, Dr Rossignol, Dr Frenzel, Dr Delarue, Dr Harroche.

A ceux qui ont partagé les bancs de la Fac avec moi et avec qui je ne me lasserai jamais de partager : Yohann, Lise, Romain, Virginie, Anne, Camille, Jessica et Clara.

A mes co-internes : de ceux qui ont vu mes premiers pas d'interne à Versailles (Arlette, t'en souviens-tu ?), à celles qui auront vu mes derniers à Necker.

Un clin d'œil et un remerciement particulier à ceux de la théorie des « bien peignés » de M3, à la Famille de M4, à Sarah (n'oublies pas,  *pierre qui roule n'amasse pas mousse*), aux poinçonneuses des Lilas ainsi qu'à la Baronne, Nono et Manman, ma formidable équipe de la Pitié.

Aux infirmières, aux aides soignantes, aux secrétaires et aux ARCs pour tous ces moments passés ensemble et pour ce qu'ils apportent quotidiennement aux patients.

A mes parents et à mon frère pour leur soutien, leurs encouragements, leur aide et leur présence si importante pour moi. Je ne pourrai jamais assez vous en remercier.

A Nicko pour tout ce que tu m'apportes au quotidien et tout ce que tu représentes.

A Laura, Florie, Karen et Brice, mes amis de toujours, à Fabrice mon complice depuis le début et à ceux qui nous ont rejoints : Mylène, Pierre Yves, Nicolas, Lotan, Maxime, Romain et Guillaume. Merci d'avoir toujours été là et de tenir une aussi grande place dans ma vie.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui comptent beaucoup.

*Possunt, quia posse videntur,*

**They can because they think they can, Virgil, *Enéide*, Chant V**

## TABLE DES MATIERES

<b>Table des illustrations</b> .....	6
<b>Abréviations</b> .....	8
<b>I. Introduction</b> .....	9
1. Généralités .....	9
2. Le virus de l'immunodéficience humaine .....	10
<b>a. Définitions</b> .....	10
i. Le VIH .....	10
ii. Le SIDA .....	14
<b>b. Epidémiologie</b> .....	14
i. Dans le monde .....	14
ii. En France .....	18
<b>c. Les traitements anti rétroviraux</b> .....	18
i. Indications du traitement ARV .....	19
ii. Les classes thérapeutiques .....	20
<b>d. La fragilité du patient VIH+</b> .....	22
i. Les comorbidités .....	22
ii. Le syndrome de fragilité .....	22
iii. Les cancers non classant au stade SIDA .....	23
<b>e. Exploration d'une cytopénie chez le patient VIH+</b> .....	23
i. Cytopénie isolée .....	24
ii. Bicytopénie ou pancytopénie .....	25
3. Les leucémies aiguës .....	26
<b>a. Les leucémies aiguës myéloïdes</b> .....	26
i. Diagnostic .....	26
ii. Physiopathologie : une évolution clonale .....	29
iii. Pronostic .....	31
iv. Traitement .....	32
<b>b. Les leucémies aiguës lymphoïdes</b> .....	33
i. Diagnostic .....	33
ii. Physiopathologie : une évolution clonale .....	36
iii. Pronostic .....	38

iv. Traitement.....	39
4. <u>Traitement des hémopathies agressives chez le patient VIH+</u> .....	39
<b>II. Matériel et Méthodes</b> .....	42
1. <u>Population d'étude</u> .....	42
2. <u>Méthodes</u> .....	42
3. <u>Analyse Statistique</u> .....	43
<b>III. Résultats</b> .....	45
1. <u>Caractéristiques des patients VIH ayant une leucémie aiguë</u> .....	46
<b>a. Patients ayant une LAM</b> .....	46
i. <u>Caractéristiques des LAM</u> .....	46
ii. <u>Caractéristiques de la maladie VIH au diagnostic de LAM</u> .....	49
<b>b. Patients ayant une LAL</b> .....	51
i. <u>Caractéristiques des LAL</u> .....	51
ii. <u>Caractéristiques de la maladie VIH au diagnostic de la LAL</u> .....	51
2. <u>Prise en charge thérapeutique des patients VIH ayant une leucémie aiguë</u> .....	53
<b>a. Patients ayant une LAP</b> .....	53
<b>b. Patients ayant une LAM non LAP</b> .....	53
<b>c. Patients ayant une LAL</b> .....	54
3. <u>Devenir des patients VIH ayant une leucémie aiguë</u> .....	55
<b>a. Patients ayant une LAP</b> .....	55
<b>b. Patients ayant une LAM</b> .....	55
<b>c. Patients ayant une LAL</b> .....	56
4. <u>Devenir des patients VIH ayant une leucémie aiguë</u> .....	57
<b>a. Facteurs pronostiques influençant la survie des patients VIH</b> .....	57
i. <u>Analyse univariée</u> .....	57
ii. <u>Analyse multivariée</u> .....	59
<b>b. Pronostic des patients VIH+ ayant une leucémie aiguë</b> .....	60
i. <u>Caractéristiques des témoins</u> .....	60
ii. <u>Comparaison brute du devenir des PPVIH atteints de LA comparés aux témoins</u> .	63
iii. <u>Comparaison du devenir des PPVIH atteints de LA après appariement par score de propension</u> .....	64
<b>IV. Discussion</b> .....	67
1. <u>Particularités épidémiologiques des PPVIH atteints de LA</u> .....	67

2. Association entre VIH+ et développement d'une leucémie aiguë .....	68
<b>a. Les facteurs de leucémogénèse indépendants de l'infection par le VIH</b> .....	68
<b>b. Les facteurs de leucémogénèse liés au VIH</b> .....	69
3. Généralités sur la prise en charge hématologique du PPVIH .....	71
<b>a. Diagnostic de la séropositivité et de l'hémopathie</b> .....	71
<b>b. Recommandations de bonnes pratiques</b> .....	71
4. Traitement par chimiothérapie intensive d'une LA chez un patient VIH+ .....	72
<b>a. Faisabilité d'une chimiothérapie intensive</b> .....	73
<b>b. Eligibilité des patients à la chimiothérapie intensive</b> .....	77
<b>c. Pronostic des PPVIH traités par chimiothérapie intensive</b> .....	78
5. Traitement par allogreffe de moelle d'un PPVIH ayant une LA .....	80
<b>a. Faisabilité de l'allogreffe de moelle chez le PPVIH</b> .....	80
<b>b. Eligibilité du PPVIH à une allogreffe de moelle</b> .....	80
<b>c. Pronostic de l'allogreffe de moelle chez le PPVIH</b> .....	81
6. Facteurs pronostiques du PPVIH ayant une LA .....	81
<b>a. Les facteurs pronostiques traditionnels</b> .....	81
<b>b. Particularités des facteurs pronostiques chez le PPVIH</b> .....	82
7. Perspectives thérapeutiques .....	82
<b>a. Perspectives thérapeutiques pour les patients VIH +</b> .....	82
<b>b. Perspectives thérapeutiques des PPVIH ayant une leucémie aiguë</b> .....	83
<b>V. Conclusion</b> .....	85
<b>Bibliographie</b> .....	86
<b>Annexes</b> .....	93
<b>Résumé</b> .....	96
<b>Abstract</b> .....	96



## Table des illustrations

<b>Figure 1.</b> Le cycle viral	p.11
<b>Figure 2.</b> Evolution du taux de T CD4+, de la charge virale et des manifestations cliniques après infection par le VIH	p.13
<b>Figure 3.</b> Mécanismes d'action des différents ARV	p.20
<b>Figure 4.</b> Modèle intégrant les mutations driver et passager lors de la leucémogénèse	p.31
<b>Figure 5.</b> Evènements génétiques leucémogènes des LAL B	p.37
<b>Figure 6.</b> Study Flow Chart	p.45
<b>Figure 7. A.</b> Antécédents oncologiques des PPVIH	p.47
<b>Figure 7. B.</b> Antécédents hématologiques des PPVIH	p.47
<b>Figure 8.</b> Caractéristiques cytologiques des LAM	p.48
<b>Figure 9.</b> Classification pronostique des PPVIH ayant une LAM selon le groupe ALFA	p.49
<b>Figure 10.</b> Gestion du traitement ARV au diagnostic de LAM	p.50
<b>Figure 11.</b> Traitements des patients sous ARV au diagnostic de LAM	p.50
<b>Figure 12.</b> Prise en charge thérapeutique des LAM non LAP chez les PPVIH	p.53
<b>Figure 13.</b> Survie en fonction du diagnostic	p.56
<b>Figure 14.</b> Survie globale en fonction des facteurs pronostiques associés statistiquement au risque de décès après analyse univariée	p.57
<b>Figure 15.</b> Distribution de l'âge des cas et des témoins en fonction des différents protocoles	p.61
<b>Figure 16. A.</b> Survie brute des cas et des témoins en fonction du type de LA	p.64
<b>Figure 16. B.</b> Survie globale et survie sans évènement des témoins à 2 ans	p.64
<b>Figure 17.</b> Déséquilibre des covariables avant et après appariement	p.65
<b>Figure 18.</b> Devenir des patients après appariement par le score de propension excepté sur le statut VIH	p.66
<b>Tableau 1.</b> Classification de l'infection par le VIH du CDC	p.15
<b>Tableau 2.</b> Classification de l'infection par le VIH de l'OMS	p.16
<b>Tableau 3.</b> Statistiques du VIH et du SIDA dans le monde	p.17
<b>Tableau 4.</b> Initiation d'un traitement ARV chez un adulte symptomatique	p.20
<b>Tableau 5.</b> Recommandations de trithérapies antirétrovirales	p.21
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques clinico-biologiques des LAM	p.27
<b>Tableau 7.</b> Classification OMS des LAM	p.28
<b>Tableau 8.</b> Classification ELN des LAM	p.29
<b>Tableau 9.</b> Classification des LAL selon l'EGIL	p.34
<b>Tableau 10.</b> Classification OMS des LAL	p.35
<b>Tableau 11.</b> Définition des groupes cytogénétiques et moléculaires des LAM selon l'ALFA et des LAL selon le GRAALL	p.43
<b>Tableau 12.</b> Caractéristiques de base des patients de notre cohorte	p.52
<b>Tableau 13.</b> Caractéristiques des PPVIH ayant une LAM allogreffés	p.54
<b>Tableau 14.</b> Traitements des PPVIH ayant une LAL	p.54

<b>Tableau 15.</b> Description du devenir des PPVIH atteints de LAM ou de LAL	p.56
<b>Tableau 16. A.</b> Description des caractéristiques des patients en fonction du statut « vivant »/ « décédé »	p.58
<b>Tableau 16. B.</b> Résultats de l'analyse univariée	p.59
<b>Tableau 17.</b> Modèle pronostique multivarié pour le risque de décès	p.60
<b>Tableau 18.</b> Caractéristiques principales des protocoles dont sont issus les témoins	p.60
<b>Tableau 19.</b> Caractéristiques des témoins	p.62
<b>Tableau 20.</b> Description du nombre de témoins disponibles en fonction du centre de provenance des cas	p.63
<b>Tableau 21.</b> Description du devenir des patients du groupe témoin	p.63
<b>Tableau 22.</b> Estimation de l'effet du statut VIH sur le devenir des patients	p.65

## Abréviations

5-aza : 5-azacytidine  
AraC : aracytine  
ARL : aids related lymphoma ; lymphomes liés au SIDA  
ARV : antirétroviraux  
ATCD : antécédent  
ATRA : acide tout trans rétinoïque  
ATO : trioxyde d'arsenic  
AZT : zidovudine  
Biomol : biologie moléculaire  
CDC : Center for Disease Control and Prevention  
CMF : cytométrie en flux  
CSH : cellule souche hématopoïétique  
CV : charge virale  
CYP : cytochrome  
FDR : facteur de risque  
GVH : graft versus host disease ; réaction du greffon contre l'hôte  
HL : hyperleucocytaire  
INI : inhibiteur de l'intégrase  
INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse  
INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse  
INVS : Institut de veille sanitaire  
IP : inhibiteur de protéase  
IRIS : syndrome inflammatoire de restauration immunitaire  
LAL : leucémie aiguë lymphoïde  
LAM : leucémie aiguë myéloïde  
LAP : leucémie aiguë promyélocytaire  
LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules  
LNH : lymphome non Hodgkinien  
LRA : latency reversing agent ; agents reversant la latence virale  
MGUS : monoclonal gammopathy of unknown significance ; gammopathie monoclonale de signification indéterminée  
NADCs : non AIDS defining cancers ; cancers non classant au stade SIDA  
PA : personne année  
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information  
PPVIH / PVVIH : patient porteur du VIH / personnes vivant avec le VIH  
RC : rémission complète  
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise  
SMD : syndrome myélodysplasique  
TRM : transplantation related mortality ; mortalité liée à la greffe  
TT : traitement  
VHB : virus de l'hépatite B  
VHC : virus de l'hépatite C  
VIH : virus d'immunodéficience humaine

## **I. Introduction**

### 1. Généralités

Les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) sont à risque de développer des complications d'ordre infectieuses ou tumorales. Certaines de ces complications tumorales marquent le passage du patient dans la maladie SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). Ces cancers comme le lymphome B non Hodgkinien, le sarcome de Kaposi ou le cancer invasif du col de l'utérus sont dits « classant ». D'autres tumeurs, dont l'incidence augmente depuis l'arrivée des antirétroviraux de nouvelle génération, sont rapportées chez les patients infectés par le VIH sans que leur association éventuelle avec l'infection par le VIH soit démontrée.

Les syndromes myélodysplasiques sont les hémopathies myéloïdes les plus fréquemment observées et donc les plus décrites chez les patients VIH+. Des syndromes myéloprolifératifs ont été plus rarement rapportés. Des cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de novo ou secondaires ont également été décrits chez des patients séropositifs mais peu de séries existent.

Pour les hémopathies lymphoïdes de bas grade, le lymphome non Hodgkinien B (LNH) de bas grade reste l'hémopathie la plus fréquemment associée au virus du SIDA. Cependant, un nombre croissant de patients VIH présentant une MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) ont été identifiés. Pour les hémopathies lymphoïdes de haut grade, les leucémies/lymphome de Burkitt et les lymphomes B diffus à grandes cellules sont les plus fréquemment observés chez ces patients à la différence des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) non Burkitt qui ne comptent que quelques cas dans la littérature.

L'épidémiologie des LAM et des LAL non Burkitt reste donc méconnue dans la population des patients VIH+ tout comme la prise en charge thérapeutique optimale de ces patients et leur pronostic car ces patients ne sont pas inclus dans les études cliniques du fait de leur séropositivité.

Nous allons nous intéresser dans cette étude, après avoir défini les différentes entités que sont le VIH et les leucémies aiguës (myéloïdes et lymphoïdes non Burkitt) ainsi que l'évolution de la prise en charge thérapeutique des patients VIH+ atteints d'une hémopathie agressive, aux caractéristiques des patients VIH+ ayant une leucémie aiguë, à leur prise en charge thérapeutique, à leur devenir et à leur pronostic.

## 2. Le virus de l'immunodéficience humaine

### **a. Définitions**

#### i. Le VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des rétrovirus du genre des lentivirus.

L'origine du VIH serait simienne selon la théorie communément admise issue des analyses phylogénétiques des lentivirus qui relie le VIH au virus d'immunodéficience simien (VIS). Le passage du singe à l'homme aurait eu lieu selon les études à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle ou au début du XX<sup>ème</sup> siècle.

Le VIH a une très grande variabilité génétique et présente ainsi une très grande diversité. Cette très grande variabilité génétique s'explique par des mutations aléatoires fréquentes lors de transcription de l'ARN en ADN par la transcriptase inverse et par des recombinaisons éventuelles lors de l'infection d'une cellule par deux virions génétiquement différents. Cette variabilité est régulée par le processus de sélection naturelle qui favorise la transmission des virions les plus résistants.

On distingue deux sous types de virus principaux : le VIH-1 qui est majoritaire dans le monde et le VIH-2, moins contagieux, que l'on retrouve principalement en Afrique de l'Ouest. Ces 2 sous types sont eux-mêmes divisés en différents sous-groupes.

#### →Transmission

La VIH peut se transmettre par voie sexuelle, lors de rapports sexuels non protégés (de 4 à 138 pour 10 000 personnes), par voie sanguine (de 23 à 9250 pour 10 000 personnes) après un contact avec du sang contaminé ou par voie materno-fœtale : d'une mère porteuse du virus à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou lors de l'allaitement (2260 pour 10 000 personnes<sup>1</sup>).

#### →Structure

Le VIH-1 et le VIH-2 ont 40% d'homologie au niveau de l'enveloppe et 60% au niveau des gènes gag. Nous décrivons la structure du VIH-1 dans la suite du paragraphe.

Le VIH-1 est un virus sphérique dont l'enveloppe lipidique correspond à un fragment de la membrane de la cellule infectée. Des trimères de glycoprotéines d'enveloppe (Env) sont insérés dans celle-ci, chacun étant composé d'une sous unité de surface gp120 et d'une sous unité transmembranaire gp41.

A l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique (MA) composée de protéines p17 avec à l'intérieur de celle-ci la capsid (CA) elle-même composée de protéines p24. A l'intérieur de la capsid se trouve la néocapsid (NC) composée de protéines p7. Ces dernières recouvrent l'ARN viral en le protégeant. La protéine p6 se trouve entre la matrice et la capsid permettant la sortie par bourgeonnement des virus néoformés dans la cellule.

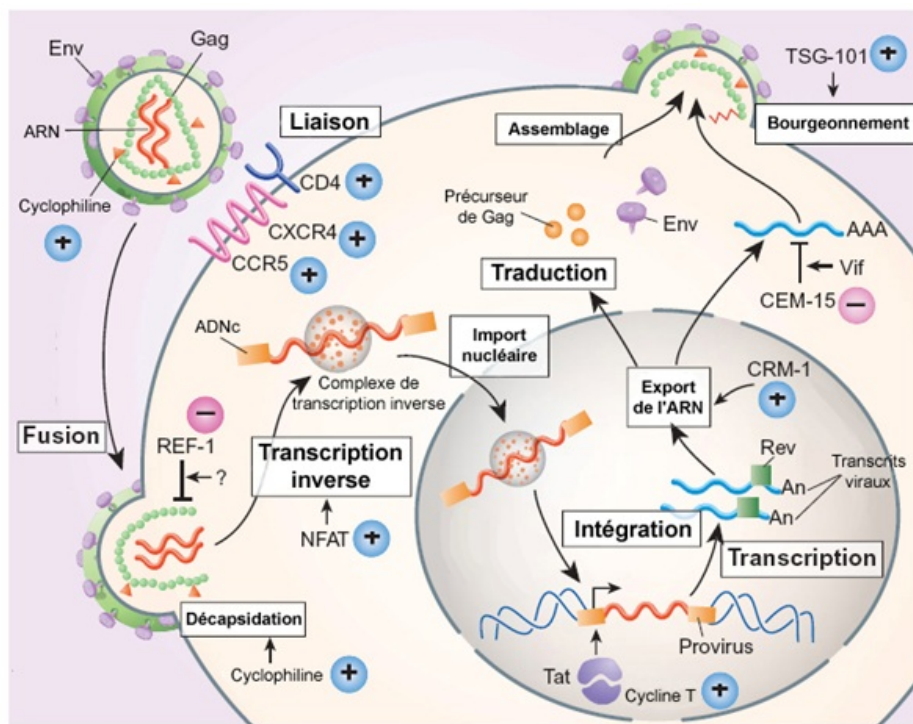
La capside contient le génome du VIH, constitué d'un brin d'ARN en double exemplaire et des enzymes suivantes : la transcriptase inverse p66/p51 qui retranscrit l'ARN viral en ADN viral, l'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire et la protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160. Ces trois enzymes étant spécifiques aux rétrovirus, elles représentent les cibles principales des traitements anti rétroviraux.

Le génome du VIH est composé de 9 gènes dont les 3 principaux, gag, pol et env définissent la structure du virus et sont communs à tous les rétrovirus. Les 6 autres codent des protéines régulatrices.

→ Cycle viral

Le VIH a pour cible les cellules présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi les principales cellules infectées par le VIH sont les lymphocytes T mais aussi les monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans ou les cellules micro-gliales.

Le virus pénètre donc dans sa cellule cible grâce à la protéine gp120 située sur l'enveloppe du virus qui reconnaît le CD4 et grâce à des corécepteurs : CXCR4 (pour les T CD4+) et CCR5 (pour les macrophages). (**Figure 1**<sup>2</sup>).



**Figure 1.** Le cycle viral, tiré de *HIV pathogenesis, Stevenson, Nature Medicine, 2003*

L'union de gp120 avec le co récepteur libère la protéine gp41 qui se fixe sur la membrane cytoplasmique et permet la fusion des membranes cellulaire et virale grâce à un peptide de fusion qu'elle contient. La capside du VIH se désagrège alors dans le cytoplasme de la cellule cible libérant les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contenait. Survient ensuite l'étape de transcription inverse qui est spécifique aux rétrovirus : la transcriptase inverse permet la synthèse d'une première molécule d'ADN (brin(-)) à partir de l'ARN matrice qui est par la suite dégradée par l'activité ribonucléase H de la transcriptase inverse. Le brin (+) est ensuite synthétisé afin d'obtenir un ADN final double brin. La transcriptase inverse n'étant pas fidèle dans sa transcription, elle contribue à la très grande variabilité génétique du VIH.

L'ADN bi-caténaire étroitement associé à l'intégrase et au complexe de pré-intégration traverse la membrane nucléaire pour intégrer aléatoirement le génome de la cellule cible. Cet import est une des spécificités des lentivirus qui sont capables d'infecter des cellules qui ne sont pas en division.

La transcription de l'ADN et la traduction de l'ARNm ont lieu grâce à la machinerie cellulaire. La maturation des protéines virales est achevée dans l'appareil de Golgi après clivage par une protéase virale. Les poly-protéines Gag et Gag-Pol sont transportées à la membrane cellulaire à la sortie du Golgi où elles rejoignent les glycoprotéines virales membranaires. Là, différentes interactions permettent l'assemblage d'une structure globulaire et la formation d'une nouvelle particule virale par bourgeonnement de la membrane plasmique à laquelle ont été préalablement fixées les protéines virales de surface gp120 et gp41.

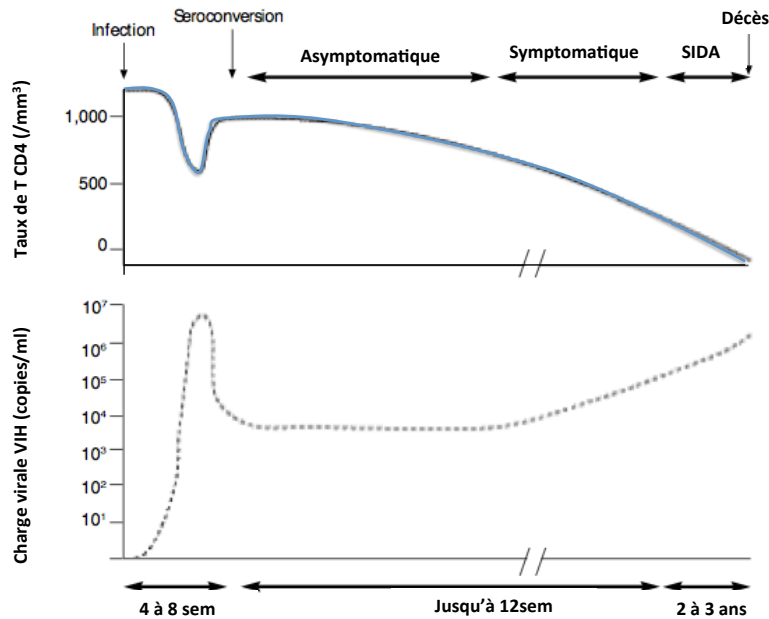
#### → Physiopathologie

Plusieurs phases pouvant se succéder dans le temps suivent l'infection par le VIH. (**Figure 2<sup>3</sup>**).

La primo-infection est une étape qui peut être symptomatique (dans 50 à 75% des cas) ou asymptomatique. Lors de celle-ci, le virus se réplique avec une production quotidienne d'environ 10 milliards de virions entraînant la destruction de 5 milliards de T CD4+.

Une phase de latence lui succède, pendant laquelle la réplication virale se stabilise après quelques semaines à un niveau plus ou moins important selon les sujets. La destruction massive des T CD4+ est alors compensée par une hyperproduction de l'organisme. Il faut noter que la destruction des T CD4+ est souvent liée à leur hyper-activation secondaire à leur interaction avec des structures virales et non par une destruction directe par le VIH : il s'agit du baiser de la mort (« kiss of death »)<sup>4</sup>. La phase de latence est caractérisée parfois cliniquement par une lymphadénopathie généralisée.

Enfin, une phase d'immunodépression profonde, appelée stade SIDA généralement symptomatique du fait d'infections opportunistes ou de complications tumorales révèle parfois l'infection par le VIH. Cette phase peut survenir plusieurs années après la primo-infection, l'épuisement des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettant plus de compenser la perte des T CD4+.



**Figure 2.** Evolution du taux de T CD4+, de la charge virale et des manifestations cliniques après infection par le VIH, tiré de *Plasma viral load testing in the management of HIV infection*, Mylonakis, *American Family physician*, 2001

#### →La notion de réservoir

Dès les premiers jours suivant l'infection par le VIH, apparaissent des cellules infectées par le VIH à l'état latent qui sont invisibles du système immunitaire<sup>5</sup>. Le VIH a ainsi élaboré plusieurs mécanismes pour échapper à la réponse immune innée et adaptative. Les thérapies anti rétrovirales ont permis une augmentation importante de l'espérance de vie des patients VIH+ mais sont incapables d'éliminer les cellules infectées par le VIH à l'état latent. De nouvelles approches thérapeutiques visent actuellement ce réservoir avec pour but la guérison fonctionnelle de l'infection par le VIH.

#### →Le dépistage et le diagnostic

Le test actuellement utilisé dans les laboratoires français est un test Elisa de 4<sup>ème</sup> génération qui permet de détecter simultanément des anticorps contre le VIH-1, le VIH-2 mais également l'antigène p24 permettant ainsi le dépistage des infections récentes (infections supérieures à 6 semaines). Si ce test est positif, un western blot doit être réalisé pour confirmer le diagnostic. On estime en 2015 à 17,1 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH (PPVIH) méconnaissant leur séropositivité.

**Comme nous l'avons vu précédemment, l'infection par le VIH peut rester asymptomatique pendant de nombreuses années, jusqu'à l'apparition de complications infectieuses et/ ou tumorales liées à la profondeur de l'immunodépression et marquant le passage au stade SIDA.**



## ii. Le SIDA

Le SIDA est le syndrome d'immunodéficience acquise. Il est défini par l'ensemble des symptômes consécutifs à la destruction de cellules du système immunitaire par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et donc à l'ensemble des manifestations des infections opportunistes ou de complications tumorales liées à une déplétion profonde de l'immunité cellulaire. Certains patients ne développent pas le SIDA même en l'absence de traitement. Il s'agit des asymptomatiques à long terme dont une sous population est composée de contrôleurs du VIH (environ 1% des séropositifs). L'année 2016 marque le 35<sup>ème</sup> anniversaire du premier patient séropositif décrit comme ayant le SIDA.

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection par le VIH : la classification du CDC et la classification de l'OMS. Elles sont fondées sur les manifestations cliniques et le taux de T CD4+. (**Tableau 1<sup>6</sup> et 2**).

### **b. Epidémiologie**

Depuis 2002, le SIDA est considéré comme une pandémie mondiale.

Avant de parler des données épidémiologiques du VIH et du SIDA dans le monde puis en France, il convient tout d'abord de redonner les définitions d'incidence et de prévalence. L'incidence est le nombre de nouvelles personnes infectées par le VIH par unité de temps dans une entité géographique donnée alors que la prévalence est le nombre de personnes vivants avec le VIH (PVVIH) à un moment donné.

Une des particularités de l'infection par le VIH et que les nouveaux diagnostics ne reflètent pas l'incidence de la maladie. En effet, même si la déclaration est obligatoire dans certains pays comme en France depuis 2003, ces nouveaux diagnostics sont sous tendus par la pratique des tests de dépistage et des tests diagnostiques, ceux-ci étant d'accès hétérogène en fonction des populations.

#### i. Dans le monde

Les dernières estimations fournies par le rapport ONUSIDA (2014)<sup>7</sup> portent à 36,9 millions le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde avec 2 millions de personnes nouvellement infectées et 1,2 millions de personnes décédées du SIDA la même année. On observe une relative stabilité du taux d'infection mais une augmentation du nombre de patients vivants avec le virus du SIDA à un temps t grâce à l'accès de plus en plus de patients aux trithérapies. En juin 2015, 15,8 millions de personnes avaient accès au traitement anti rétroviral.

Nombre de T CD4+	Catégories cliniques		
	A Asymptomatique, primo-infection ou PGL	B Symptomatique sans critère A ou C	C SIDA
≥500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

#### Catégorie A :

Un ou plusieurs critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH s'il n'existe pas aucun des critères des catégories B et C.

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection asymptomatique

#### Catégorie B :

- Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répond au moins à l'une des conditions suivantes :
  - o Liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
  - o Evolution clinique ou prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH

#### Par exemple :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale persistante, fréquente ou répondant mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38.5°C) ou diarrhées > à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopenique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

#### Catégorie C :

Correspond à la définition du Sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C. :

- Candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire
- Candidose oesophagienne
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extra pulmonaire
- Cryptococcose extra-pulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne
- Histoplasmose disséminée ou extra pulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (>1m)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primaire
- Infection à mycobacterium tuberculosis (quelque soit la localisation)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire
- Pneumonie à Pneumocystis carinii
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhique récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

**Tableau 1.** Classification de l'infection par le VIH, source : C.D.C. - 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance Case definition for AIDS among Adolescents and adults

### **Stade Clinique 1**

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées
- Degré d'activité 1 : activité normale
- 

### **Stade Clinique 2**

- Perte de poids <10% du poids corporel
- Zona (au cours des 5 dernières années)
- Manifestations cutané-muqueuses mineurs (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire)
- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures
- Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale
- 

### **Stade Clinique 3**

- Perte de poids >10% du poids corporel
- Diarrhées inexplicables > 1 mois
- Fièvre prolongée > 1 mois
- Candidose buccale
- Leucoplasie orale chevelue
- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente
- Infection bactérienne sévère
- Degré d'activité 3 : patient alité < 50% du temps

### **Stade Clinique 4**

- Syndrome cachectisant du au VIH
- Pneumocystose
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptosporidiose avec diarrhées > 1 mois
- Cryptococcose extra pulmonaire
- CMV
- Herpes virose cutané-muqueuse > 1 mois ou viscérale
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidiodomycose)
- Candidose oesophagienne, trachéale, pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonelle mineure
- Tuberculose extra pulmonaire
- Lymphome malin
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH
- Degré d'activité 4 : patient alité > 50% du temps

**Tableau 2.** Classification clinique du VIH/SIDA chez les adolescents et les adultes ayant une infection VIH confirmée, selon l'OMS.

A noter que ces chiffres ne sont que des estimations obtenues grâce à l'Epimodel utilisé par l'ONUSIDA et se heurtent à des estimations officielles parfois fausses de certains états qui n'ont pas les moyens d'étudier avec exactitude l'évolution des cas au sein de leur propre pays ou qui préfèrent sous-estimer les chiffres officiels à des fins politiques. Ce qui reste certain c'est que les chiffres de la pandémie restent très importants notamment en Afrique, que l'épidémie s'étend rapidement en Asie, et poursuit son expansion en Europe Orientale.

En Afrique sub-saharienne, on estime à 1,4 million le nombre de nouvelles personnes infectées par le VIH en 2014, ce taux étant de 340 000 en Asie et dans le pacifique, de 140 000 en Europe orientale et en Asie centrale, de 87 000 en Amérique latine, de 85 000 en Europe occidentale et en Amérique du Nord, de 22 000 au moyen Orient et en Afrique du nord et de 13 000 aux caraïbes. (Tableau 3).

## Statistiques et caractéristiques régionales – VIH et sida | 2014

	Adultes et enfants vivant avec le VIH	Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH	Prévalence chez les adultes (15–49) [%]	Décès d'adultes et d'enfants liés au sida
<b>Afrique subsaharienne</b>	25,8 millions [24,0 millions – 28,7 millions]	1,4 million [1,2 million – 1,5 million]	4,8% [4,5% – 5,1%]	790 000 [670 000 – 990 000]
<b>Moyen-Orient et Afrique du Nord</b>	240 000 [150 000 – 320 000]	22 000 [13 000 – 33 000]	0,1% [<0,1% – 0,1%]	12 000 [5300 – 24 000]
<b>Asie et Pacifique</b>	5,0 millions [4,5 millions – 5,6 millions]	340 000 [240 000 – 480 000]	0,2% [0,2% – 0,2%]	240 000 [140 000 – 570 000]
<b>Amérique latine</b>	1,7 million [1,4 million – 2,0 millions]	87 000 [70 000 – 100 000]	0,4% [0,4% – 0,5%]	41 000 [30 000 – 82 000]
<b>Caraïbes</b>	280 000 [210 000 – 340 000]	13 000 [9600 – 17 000]	1,1% [0,9% – 1,3%]	8800 [5700 – 13 000]
<b>Europe orientale et Asie centrale</b>	1,5 million [1,3 million – 1,8 million]	140 000 [110 000 – 160 000]	0,9% [0,7% – 1,0%]	62 000 [34 000 – 140 000]
<b>Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord</b>	2,4 millions [1,5 million – 3,5 millions]	85 000 [48 000 – 130 000]	0,3% [0,2% – 0,5%]	26 000 [11 000 – 86 000]
<b>TOTAL</b>	<b>36,9 millions</b> [34,3 millions – 41,4 millions]	<b>2,0 millions</b> [1,9 million – 2,2 millions]	<b>0,8%</b> [0,7% – 0,9%]	<b>1,2 million</b> [980,000– 1,6 million]

Les fourchettes entourant l'estimation définissent les limites dans lesquelles les chiffres réels se situent, sur la base des meilleures informations disponibles.



**Tableau 3.** Statistiques du VIH et du SIDA dans le monde. Source *ONUSIDA, 2014*

## ii. En France

La France dispose d'un bon dispositif de collecte des données épidémiologiques concernant les PPVIH. Les données de surveillance, les différentes études transversales (ex : PREVACAR et VESPA2) et les cohortes ANRS permettent d'enrichir ces données épidémiologiques. (Rapport Morlat 2013)<sup>8</sup>.

Plusieurs méthodes statistiques permettent une estimation de l'incidence. Celles-ci se rejoignent pour parler sur la période de 2004 à 2007 de 7000 à 8000 nouvelles contaminations par an en France (IC95% 5500-9300) soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 PA. 40 à 50% de ces nouvelles contaminations se produisent chez des hommes ayant des rapports homosexuels (taux d'incidence pour ce sous-groupe : 1000 pour 100 000 PA) suivi par l'incidence chez les personnes originaires d'Afriques sub saharienne et les usagers de drogue par voie intra veineuse. Le nombre de séropositivité, après avoir diminué significativement entre 2004 et 2007, se stabilise. Les découvertes de séropositivité pour le VIH étaient de 6600 en 2014 et touchaient majoritairement les personnes de 25 à 49 ans (INVS).

L'estimation du nombre de personnes étant dans la cascade de la prise en charge est encore plus difficile que celle de l'incidence de la maladie. En 2010, 149 900 personnes vivaient avec le VIH en France dont 81% diagnostiquées, 74% dans le système de soins, 60% sous ARV depuis au moins 6 mois et 52% avaient une charge virale contrôlée. Il semblerait toutefois que la prise en charge du VIH varie en fonction des groupes de transmissions. En France, la moitié des patients séropositifs reçoit des ARV et a une charge virale contrôlée soit deux fois plus qu'aux USA probablement à cause des différences de maintien des patients dans le système de soin.

Une des informations intéressantes que l'on peut tirer des statistiques sur les personnes prises en charge est celle concernant le vieillissement de la population. Ainsi seulement 25% des patients étaient âgés de plus de 50 ans en 2008 contre 35% en 2011. Le management des patients et de leurs complications semble donc s'être amélioré même si les prises en charges diagnostiques pourraient être encore plus précoces. En effet, encore 29% des patients sont diagnostiqués au stade SIDA ou avec moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> et seulement 35% le sont au moment de la primo infection ou avec un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> (InVS, FHDH ANRS CO4). Ces patients recevraient pour 88% à 93% d'entre eux un traitement anti rétroviral combiné avec un nombre médian de CD4 à la mise au traitement de 345/mm<sup>3</sup> en 2011 vs 258/mm<sup>3</sup> en 2007 (InVS, FHDH ANRS CO4), reflétant bien l'évolution des recommandations en faveur d'un traitement précoce, que nous développerons dans le paragraphe suivant.

### **c. Les traitements anti rétroviraux**

Les traitements anti rétro viraux hautement actifs sont largement disponibles dans les pays industrialisés depuis 1996. Leur émergence a permis une nette diminution de la mortalité liée au stade SIDA grâce à la diminution des infections et des tumeurs classant en stade SIDA, transformant l'infection par le VIH en maladie chronique.

Dans la cohorte européenne COHERE<sup>4</sup>, la mortalité des hommes ayant un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis plus de 3 ans est comparable à celle des hommes de la population générale. Cependant, les patients VIH+ sous ARV sont exposés à d'autres risques comme le risque cardiovasculaire, celui de développer des désordres neurocomportementaux ou des cancers non classant au stade SIDA et à la morbi-mortalité qui découle de ces complications.

L'efficacité immuno-virologique restant l'objectif principal, l'amélioration de la tolérance clinico-biologique, la diminution du risque de transmission du virus et l'amélioration de la qualité de vie sont aujourd'hui également très importants.

#### i. Indications du traitement ARV

Durant l'infection par le VIH, 10<sup>9</sup> cellules sont infectées chaque jour. Environ 99% de ces nouvelles cellules infectées meurent dans les 24 à 48H et une grande proportion des cellules restantes dans les 2 à 4 semaines. Après la mise sous ARV, la virémie décroît de 4 à 5 logs mais certaines cellules infectées persistent. Ces cellules qui possèdent des provirus latents ou défectueux pourraient avoir un avantage cellulaire par rapport aux cellules produisant des virions. En effet, elles n'expriment pas de protéines virales ce qui les rend moins vulnérables aux T CD8 cytotoxiques spécifiques du VIH et les protègent de l'effet cytopathique des protéines virales. Ces cellules peuvent donc faire l'objet d'une expansion clonale. Pour minimiser les effets cytopathogènes du VIH et la morbidité qui en découle, le traitement ARV doit permettre une négativation de la charge virale plasmatique (<50/ml) permettant ainsi une meilleure restauration immunitaire et un moindre risque de sélection des virus résistants.

L'initiation précoce d'un traitement ARV permet une meilleure préservation du système immunitaire : restauration ou maintien des CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, CD4/CD8 > 1, préservation des T CD4+ mémoire, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti VIH ainsi que la réduction de l'inflammation systémique chronique. Un traitement ARV débuté précocement permettrait également d'éviter l'apparition de mutants échappant aux lymphocytes T cytotoxiques dans le réservoir du VIH à l'état latent<sup>9</sup>.

L'éducation thérapeutique du patient est bien sûr primordiale avant l'initiation du traitement afin de limiter les risques de défaut d'observance, à savoir l'émergence de virus résistants.

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH quel que soit le nombre de CD4 y compris si il est >500/mm<sup>3</sup>. Ce traitement est cependant différé si une infection opportuniste est concomitante du diagnostic de VIH afin de réduire le risque d'IRIS (syndrome inflammatoire de restauration immunitaire) et la surmortalité immédiate. (**Tableau 4**).

Le traitement ARV est également indiqué sans délai chez les patients VIH+ ayant une néoplasie.

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toutes personnes vivant avec le VIH, quelque soit son nombre de CD4 (**AII**).

Le niveau de preuve de cette recommandation dépend de la situation du patient à l'initiation du traitement :

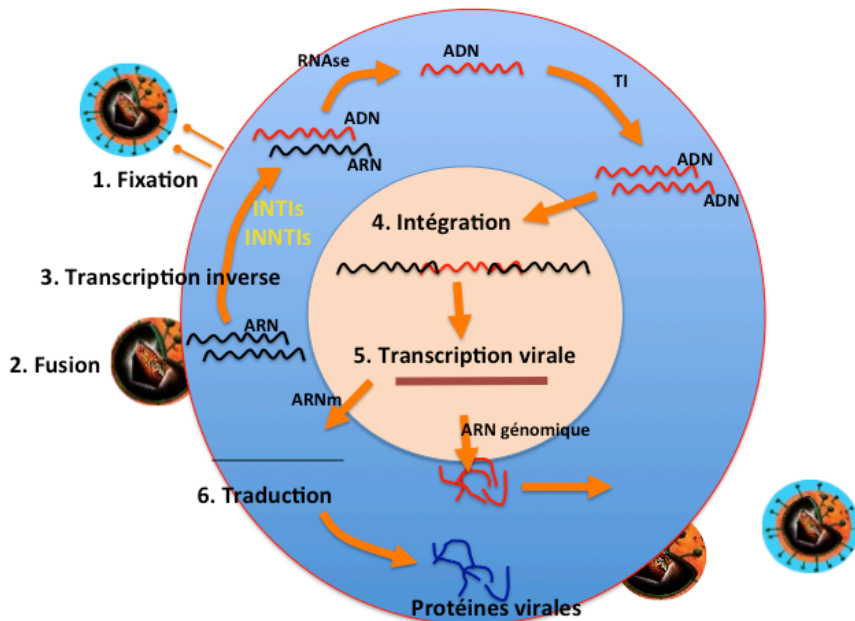
- CD4 < 350/mm<sup>3</sup> : **AI**
- CD4 entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> : **AII**
- CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : **BIII**
- Primo infection : **BII**

Un traitement ARV efficace permet de prévenir la transmission du VIH d'une personne vivant avec le VIH à son partenaire sexuel. Cette information doit être portée à la connaissance des patients et un traitement ARV peut être entrepris dans le but de prévenir la transmission sexuelle du VIH. (**AI** pour la transmission au sein d'un couple hétérosexuel, **BIII** pour les autres situations.)

**Tableau 4.** Initiation d'un traitement ARV chez un adulte symptomatique, *Rapport Morlat 2013*.

## ii. Les classes thérapeutiques

Il existe 6 différentes classes de traitements anti rétroviraux ayant des mécanismes d'action différents sur le cycle viral : les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de protéases (IP) les inhibiteurs de l'intégrase (INI), les inhibiteurs de la fusion (IF) et les antagonistes du CCR5. (anti-CCR5). **Figure 3.**



**Figure 3.** Mécanismes d'action des différents ARV

La tolérance attendue du traitement et son efficacité, la facilité de prise, les interactions médicamenteuses éventuelles, les comorbidités du patient, les résultats du test de résistance génotypique, les résultats de la recherche de l'allèle HLA B5701 et le coût du traitement sont autant de données à prendre en compte lors de son choix.

Il est recommandé en traitement de première ligne d'initier une trithérapie associant 2 INTI et un 3<sup>ème</sup> agent au choix. (**Tableau 5**).

L'association du TénofovirDF et de l'Emtricitabine ou de l'Abacavir et de la Lamivudine doit être utilisée préférentiellement lors de l'initiation d'une première trithérapie. L'association Abacavir/Lamivudine ne doit cependant être utilisée que chez les patients non porteurs de l'HLA B5701.

Un IP peut être utilisé comme 3<sup>ème</sup> agent, il est alors potentialisé par l'addition d'une faible dose de Ritonavir. Les associations Atazanavir/r ou Darunavir/r seront alors préférentiellement choisis.

Le choix d'une trithérapie avec un INNTI se heurte à 2 inconvénients : la connaissance des résultats du test génotypique devant le taux de résistance au INNTI (7,1% en 2012 dans la cohorte PRIMO) et la faible barrière génétique du VIH vis à vis des INNTI qui expose au risque de sélection rapide des virus résistants ; l'Efavirenz ou la Nevirapine seront alors préférentiellement choisis (si CV<5log copies/ml pour cette dernière).

Les INI peuvent également être choisis comme 3<sup>ème</sup> agent avec une bonne efficacité et une bonne tolérance.

2 INTI	INNTI		Commentaires
TénofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	Efavirenz 600mgx1	AI	Disponible en 1cp/j
			Surveillance rénale
			Précautions si clairance<80ml/min
TénofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	Ripivirine 25mgx1	AI	Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
			Disponible en 1cp/j
			Surveillance rénale
			Précautions si clairance<80ml/min
			Uniquement si CV<5 log copies /ml
Abacavir / lamivudine 1 cp/j	Efavirenz 600mgx1	AI	Précautions si CD4 <200/m <sup>3</sup>
			Prise au cours d'un repas
			Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
			Uniquement si CV<5 log copies /ml
			Uniquement si HLA B5701 négatif
2 INTI	IP/r		
TénofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	Atazanavir/r 300/100mg x1	AI	Uniquement si HLA B5701 négatif
			Surveillance rénale rapprochée
TénofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	Darunavir/r 800/100 mg x1	AI	Précautions si clairance<80ml/min
			Surveillance rénale rapprochée
Abacavir / lamivudine 1 cp/j	Atazanavir/r 300/100mg x1	AI	Uniquement si CV<5 log copies /ml
			Uniquement si HLA B5701 négatif

**Tableau 5.** Recommandations de trithérapies antirétrovirales, *Rapport Morlat 2013*



En attendant l'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques, l'accès aux trithérapies, en augmentation de 84% dans le monde depuis 2010, a déjà permis une réduction significative des décès des PVVIH. Le patient VIH sous trithérapie reste toutefois un patient fragile auquel il faut être attentif.

#### **d. La fragilité du patient VIH+**

Les PVVIH ont des facteurs de co morbidités plus fréquents que ceux de la population générale, parmi lesquelles un certain nombre de comorbidités classiquement associées au vieillissement comme les troubles métaboliques, les facteurs de risque cardiovasculaire, les troubles cognitifs, les atteintes rénales ou hépatiques ou encore le développement de cancers (classant mais aussi non classant SIDA). La notion de vieillissement prématuré ou accentué chez les patients PPVIH est donc discutée.

##### **i. Les comorbidités**

Une des comorbidités fréquente des patients VIH+, souvent présente à la découverte de la séropositivité est la présence d'une co infection par le VHB ou le VHC. La prévalence de cette co infection était respectivement de 16,2% en 2011 pour le VHC (FHDH ANRS CO4) et de 7% pour le VHB en 2004.

Les comorbidités des patients séropositifs pour le VIH se diversifient avec le temps. Le nombre d'hospitalisation pour un événement classant SIDA, une infection bactérienne ou un événement psychiatrique a diminué alors que celui-ci a doublé pour les événements cardiovasculaires. En 2012 sur 2784 patients suivis dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, 41% des patients présentaient une lipodystrophie, 66% une dyslipidémie, 9% un diabète et 26% une HTA. L'obésité ( $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$ ) toucherait 9% des personnes suivies avec une prédominance chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne et la maigreur ( $IMC < 18,5 \text{Kg/m}^2$ ) toucherait 6 % de la population (VESPA 2 Métropole).

##### **ii. Le syndrome de fragilité**

Le PVVIH vieillissant présente des caractéristiques particulières. Cette population présente en effet par rapport à la population générale du même âge une incidence accrue d'un syndrome dit de fragilité « frailty » défini par une diminution des réserves fonctionnelles, une augmentation de la vulnérabilité au stress et aux agressions et un risque accru de morbi-mortalité.

Ceci est en partie dû au rôle du virus VIH lui-même ou à ses protéines : par la persistance d'un état inflammatoire, par l'activation immune induisant à long terme une immunosénescence, par un contrôle immunologique généralement moins bon même si il est satisfaisant, par des co infections (CMV ou VHC) mais également par la surreprésentation de facteurs de risque cardiovasculaires ou de cancers.

Les traitements anti rétroviraux sont également capables pour certains d'induire un stress oxydant ou de permettre l'accumulation de protéines de sénescence comme la prélamine A qui pourrait contribuer à cet état de sénescence cellulaire.

Une surveillance accrue est actuellement recommandée chez les PPVIH après 50 ans et en particulier chez ceux infectés depuis longtemps, ayant reçu des ARV de 1<sup>ère</sup> génération plus toxiques, ayant un nadir de CD4 bas, gardant un taux de CD4 sub-optimal et un taux de CD8 élevé.

Ces idées de vieillissement prématuré et de syndrome de fragilité doivent être prises en compte dans la prise en charge des patients VIH+ pour d'autres pathologies. Leur évaluation et la discussion des stratégies thérapeutiques dans un cadre multidisciplinaire semblant primordiale.

### iii. Les cancers non classant au stade SIDA

L'augmentation de l'espérance de vie des PVVIH grâce aux ARV ces dernières années a entraîné chez eux l'émergence de tumeurs considérées comme des tumeurs non classant au stade SIDA. L'émergence de ces tumeurs peut s'expliquer par l'augmentation de leur durée d'exposition à des oncogènes (environnement, mode de vie, co infections virales), leur vieillissement prématuré et leur fragilité. Ces tumeurs sont responsables d'une importante part de la morbi-mortalité qui touche actuellement les patient VIH+ sous ARV. Le rôle de l'immunosuppression dans la pathogénèse des NADCs (*non AIDS defining cancers* ; cancers non classant au stade SIDA) n'est pas bien défini alors que le degré d'immunodépression est au contraire un facteur de risque connu des cancers classant au stade SIDA. Ces tumeurs s'opposent donc aux tumeurs suivantes, définies comme classant au stade SIDA par le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) depuis 1993 : le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien et le cancer invasif du col de l'utérus.

L'incidence des cancers chez les patients VIH par rapport à la population générale est significativement plus élevée. Elle est estimée être 3,5 IC95% [3,3-3,8] fois plus importante chez les hommes, en particulier chez les hommes de moins de 50 ans et 3,6 IC95% [3,2-4] fois plus importante chez les femmes, en particulier chez les femmes de moins de 40 ans, par rapport à la population générale.

L'incidence globale des cancers chez les PVVIH est de 14 pour 1000 patients dont 61% de cancers non classant SIDA. Les NADCs les plus fréquents sont : le cancer du poumon, le carcinome hépatocellulaire, le cancer colorectal, le cancer du canal anal, le lymphome de Hodgkin et les tumeurs cutanées<sup>10</sup>.

Nous allons nous intéresser à deux autres cancers non classant : les leucémies aiguës myéloïdes et les leucémies aiguës lymphoïdes non Burkitt dans la suite de ce mémoire.

### e. Exploration d'une cytopénie chez le patient VIH+

La présence d'anomalies hématologique est fréquente chez les patients VIH+ et touche 11 à 75% des patients au stade SIDA. L'incidence des cytopénies est corrélée au degré d'immunosuppression induit par le VIH<sup>11</sup>. Les traitements anti rétroviraux permettent d'améliorer généralement ces cytopénies mais certains ARV comme la Zidovudine (AZT) sont eux-mêmes la cause de ces cytopénies au même titre que le VIH lui-même, que les infections opportunistes ou que certaines hémopathies (Ex : SMD, syndromes myélodysplasiques).

### i. Cytopénie isolée

La physiopathologie de la survenue d'une anémie, d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie chez les patients VIH+ n'est donc pas totalement comprise mais est souvent d'origine multifactorielle, nécessitant dans la plupart des cas un examen médullaire pour faire le diagnostic et ne pas retarder la découverte d'une éventuelle hémopathie.

Le VIH peut avoir une action directe en infectant les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Peu d'études sont cependant arrivées à démontrer la capacité du VIH à infecter les CSH CD34+<sup>12, 13</sup> et à ainsi y établir un réservoir cellulaire latent. Ce réservoir perturberait le microenvironnement médullaire entraînant une dérégulation de l'immunité, une rupture de la balance cytokinique et une diminution des facteurs requis pour une hématopoïèse normale<sup>14</sup>.

Même si ils sont moins toxiques que ceux de la 1<sup>ère</sup> génération, l'usage prolongé des ARV de seconde génération associé aux autres traitements (notamment les prophylaxies anti-infectieuses) prescrits aux PVVIH peuvent altérer le microenvironnement et ainsi la différenciation des CSH. Ils peuvent également entraîner des hémolyses intravasculaires (Ex : dapsonne, ciprofloxacine) ou avoir une action myélosuppressive (triméthoprime-sulfaméthoxazole).

La dénutrition chez les patients ayant une immunodépression avancée et les carences en vitamines (B12, folates) et en fer qui en découle peut avoir également un impact sur l'hématopoïèse.

De plus, certaines infections peuvent être associées à une hématopoïèse anormale (Ex : mycobactéries, histoplasme, leishmanies, CMV, EBV, ParvoB19).

Les tumeurs développées par les patients VIH+ peuvent également avoir un impact direct sur l'hématopoïèse. Les atteintes médullaires au diagnostic des hémopathies sont fréquentes et sont présentes chez la majorité des patients présentant une maladie de Hodgkin ou un lymphome non Hodgkinien<sup>6</sup>.

#### → L'anémie

L'anémie, qui est classiquement normocytaire, normochrome et arégénérative, est la plus fréquente des anomalies hématologiques observées chez les patients infectés par le virus du SIDA, qu'ils soient ou non sous trithérapie anti rétrovirale. L'incidence de l'anémie augmente avec la maladie VIH. Environ 35% des PVVIH sous ARV développeront une anémie à un moment donné<sup>15</sup>. Celle-ci a été décrite dans la littérature<sup>16</sup> comme associée à une moins bonne qualité de vie, une progression accélérée de la maladie et une augmentation du taux de mortalité. Les causes de cette anémie peuvent être multiples et sont parfois intriquées. 3 mécanismes peuvent entrer en jeu :

- Un défaut de production secondaire à une infection opportuniste, au VIH lui-même, à des médicaments myélosuppresseurs, à un défaut de production d'érythropoïétine ou à un hypogonadisme.
- Une production inefficace des globules rouges secondaire à une carence en B12, en folates ou à une carence mixte.

- Une destruction accrue des globules rouges périphérique liée à une anémie hémolytique auto immune, une micro-angiopathie thrombotique ou à une coagulation intravasculaire disséminée.

#### → La neutropénie

Une neutropénie est décrite chez 70% des patients VIH+ à un stade avancé. Celle-ci peut également être due à la maladie elle-même, à une infection opportuniste, à une origine tumorale ou liée à une toxicité médicamenteuse. L'aggravation de la maladie VIH reflétée par la baisse des CD4+ et l'augmentation du taux d'ARN VIH-1 a été associée au développement de neutropénies.

#### → La thrombopénie

Une thrombopénie est visible chez 40% des patients infectés par le VIH durant l'histoire de leur maladie et peut être l'unique anomalie hématologique au diagnostic. Celle-ci peut être d'origine centrale ou périphérique. L'auto-immunité peut être à l'origine d'une thrombopoïèse inefficace causée par l'analogie entre les glycoprotéines d'enveloppe gp160/120 du VIH et le GpIIb/IIIa des plaquettes<sup>17</sup>. La thrombopénie, lorsqu'elle est isolée, n'affecte pas le pronostic.

### ii. Bicytopénie ou pancytopénie

Les causes des bicytopénies et des pancytopénies chez les patients VIH+ sont les mêmes que celles des cytopénies isolées (notamment les toxicités médicamenteuses) mais il faut évoquer également les hémopathies : infiltration médullaire d'un lymphome ou syndrome myélodysplasique.

Le traitement ARV le plus connu pour être hématotoxique est la zidovudine (AZT). C'est un analogue nucléosidique qui peut donc induire une terminaison de chaîne durant la reverse transcription par le VIH. Ce médicament est également un inhibiteur de certaines ADN polymérases et donc un anti métabolite. Plusieurs études ont montré *in vitro*<sup>18</sup> une réduction du potentiel prolifératif des progéniteurs myéloïdes de 50 à 70% à des concentrations proches de celles utilisées *in vivo* en clinique. Sur 145 patients étudiés, 65 (45%) développaient une toxicité hématologique de grade 3 (Hb<7,5g/dl ; PNN<750/mm<sup>3</sup>, GB<150/mm<sup>3</sup>).

Concernant les hémopathies, le nombre de cas de SMD rapporté chez les patients VIH+ est restreint. Ces patients, en comparaison à la population de SMD non VIH+ sont relativement plus jeunes (médiane d'âge de 55 ans dans la série) et présentent plus de cytogénétique complexe. Ils ont un plus mauvais pronostic (incluant des del7q et des monosomies 7) ainsi qu'un taux de transformation en LAM plus important (63 vs 26% ; p=0,035) entraînant une moins bonne survie globale<sup>19</sup>.

**Les cytopénies ne sont donc pas des évènements rares chez les patients VIH+. Nous avons vu que les causes pouvant expliquer ces cytopénies peuvent être multiples, parfois intriquées. Les explorations nécessaires doivent être mises en œuvre au cas par cas afin de ne pas méconnaître une hémopathie sous jacente comme un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë.**

### 3. Les leucémies aiguës

La leucémie (du grec leukos blanc et haima sang) est une prolifération clonale, maligne, de cellules immatures. Ces hémopathies aiguës peuvent toucher la lignée myéloïde (leucémie aiguë myéloïde, LAM) ou lymphoïde (leucémie aiguë lymphoïde, LAL).

La fréquence des leucémies aiguës dans les pays occidentaux est de 3 pour 100 000 habitants par an, les LAL étant plus fréquentes chez les enfants avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans et les LAM chez l'adulte avec une incidence augmentant avec l'âge et un âge médian de 65 ans.

Sur le plan clinique, on peut distinguer à différents degrés au diagnostic :

- des signes liés à l'insuffisance médullaire : pâleur, asthénie, dyspnée, syndrome hémorragique et signes éventuels en faveur d'une infection ;
- un syndrome tumoral éventuel pouvant toucher les organes hématopoïétiques (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie) ou extra hématopoïétiques (atteinte du système nerveux central, cutanée, gingivale), le syndrome tumoral étant plus rare dans les LAM.

La biologie oriente le diagnostic en montrant souvent à l'hémogramme une pancytopenie associant une anémie normochrome, normocytaire arégénérative, une neutropénie et une thrombopénie avec parfois la présence de blastes circulants. C'est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic lorsque le pourcentage de blaste est supérieur à 20% après coloration des lames au May-Grünwald-Giemsa (MGG). Il permet également d'affiner les caractéristiques de la maladie grâce à l'immuno-phénotypage, la cytogénétique et à la biologie moléculaire.

#### **a. Les leucémies aiguës myéloïdes**

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont donc issues de la prolifération clonale d'une cellule de la lignée myéloïde qui a subi un blocage dans sa différenciation.

##### i. Diagnostic

→ Cytologie

Les LAM peuvent être classées cytologiquement en fonction du stade où se trouve le blocage dans la différenciation myéloïde. La classification cytologique qui reste la plus

employée de nos jours est la classification FAB (French American British) parue en 1976. Elle distingue 8 types de LAM<sup>20</sup> (LAM 0 à LAM 7).

#### → Cytochimie

La cytochimie permet de compléter la cytologie. Le diagnostic de LAM est affirmé lorsque plus de 5% des blastes ont une activité myéloperoxydase positive. La réaction des estérases permet quant à elle de distinguer des myéloblastes « granuleux » des myéloblastes monocytaires dont la réaction aux estérases est diminuée par le fluorure de sodium.

#### → Immuno-phénotypage

La morphologie cellulaire et la cytochimie doivent être complétées au diagnostic et lors des éventuelles rechutes, d'une étude par cytométrie en flux (CMF) des blastes sur les prélèvements sanguins et médullaires. Auparavant les blastes leucémiques étaient considérés comme étant équivalents à des cellules hématopoïétiques normales, bloquées à un stade de leur différenciation. La CMF a permis de montrer que le profil de ces cellules diffère de la cellule normale en cours de maturation. L'étude des différents marqueurs permet en plus de la distinction des LAM et des LAL, d'aider à préciser le type de LAM (classification FAB), en particulier en cas de LAM 0 ou LAM 7. (**Tableau 6**).

Cytologie	Cytochimie	Immunologie	Cytogénétique	Clinique
<b>LAM 0</b> Indifférenciée	MPO - Estérase -	CD34+ ; CD33+ ; CD13+ ; CD15- ; CD16- ; marqueurs lymphoïdes -		
<b>LAM 1</b> Sans maturation granuleuse	MPO + Estérase +	CD34+ ; HLADR+ ; CD16- ; CD33+ ; CD13+ ;	t(9; 22) rare	
<b>LAM 2</b> Avec maturation granuleuse	MPO + Estérase +	CD34+/- ; HLADR+ ; CD16+ ; CD33+ ; CD13+ ;	t(8; 21)	Chlorome
<b>LAM 3</b> Promyélocytaire		CD34- ; HLADR- ; CD33+ ; CD13+ ;	t(15;17)	CIVD
<b>LAM 4</b> Myélomonocytaire	MPO + Estérase + inhibée par fluorure	CD34+ ; HLADR+ ; CD14+ <50% ; CD36+ <50%	Inv(16)	Atteinte méningée, cutanée, gingivale
<b>LAM 5</b> Myéloblastique	MPO +/- Estérase + inhibée par fluorure	CD34+ ; HLADR+ ; CD14+ >50% ; CD36+ >50%	Anomalies du 11q23 t(8; 16)	Leucostase dans formes hyperleucocytaires CIVD Tubulopathie au lysozyme
<b>LAM 6</b> Erythroblastique		CD34+ ; HLADR+ ; GPA+	Complexe	
<b>LAM 7</b> Mégacaryoblastique	Péroxydase plaquettaire + ( <i>microscope électronique</i> )	CD34+/- ; HLADR+ ; CD41+ ; CD42+		

**Tableau 6.** Caractéristiques clinico-biologiques des LAM

→ Cytogénétique

L'étude du caryotype des blastes médullaire est indispensable au diagnostic et au suivi des LAM. L'étude des translocations récurrentes a permis d'isoler de réelles entités oncogéniques qui possèdent une valeur pronostique.

La classification OMS de 1999 puis de 2008 révisée en 2016 complète la classification FAB<sup>21</sup> (**Tableau 7.**). Elle distingue les LAM à anomalies cytogénétiques récurrentes, les LAM avec signes de myélodysplasie, les LAM secondaires à des traitements et les LAM sans autres spécificités.

LAM avec anomalies génétiques récurrentes :

LAM avec t(8; 21)(q22; q22); RUNX1-RUNX1T1

LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16; 16)(p13.1; q22) ; CBFβ-MYH11

LAP avec t(15; 17)(q22; q12) ; PML-RARA

LAM avec t(9; 11)(p22; q23) ; MLLT3-MLL

LAM avec t(6; 9)(p23; q34) ; DEK-NUP214

LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3; 3) (q21; q26.2) ; RPN1-EVI1

LAM (mégacaryoblastique) avec t(1; 22)(p13; q13) ; RBM15-MKL1

Entité provisoire : LAM avec mutation de NPM1

Entité provisoire : LAM avec mutation de CEBPα

LAM avec changements liés à une myélodysplasie

Hémopathie myéloïde secondaire à un traitement

LAM sans autre spécificité

LAM avec différenciation minimale

LAM sans maturation

LAM avec maturation

Leucémie aiguë myélomonocytaire

Leucémie aiguë monoblastique / monocytaire

Leucémie aiguë érythroïde

Leucémie aiguë érythroïde pure

Erythroleucémie érythroïde/myéloïde

Leucémie aiguë mégacaryoblastique

Leucémie aiguë basophilique

Panmyélose aiguë avec myélofibrose

Sarcome myéloïde

Prolifération myéloïde associée au syndrome de Down

Anomalie transitoire de la myélopoïèse

Leucémie myéloïde associée au syndrome de Down

Tumeur dendritique blastique plasmacytoïde

**Tableau 7.** Classification OMS des LAM, Révision 2016 d'après Vardiman and al., Blood 2016

La sensibilité de détection des anomalies génétiques s'est améliorée ces dernières années avec les techniques d'hybridation in situ et de SNP microarrays. Plus de 55% des patients ayant une LAM présentent ainsi une ou plusieurs anomalies cytogénétiques.

La classification OMS est sur le point d'évoluer grâce à l'apport de la biologie moléculaire qui a permis de préciser notamment le pronostic des différentes LAM et une de ses sections sera sûrement dédiée aux hémopathies myéloïdes familiales de caractérisation récente.

→Biologie moléculaire

La biologie moléculaire a permis de préciser la classification basée sur la cytogénétique en particulier pour les patients ayant des cytogénétiques intermédiaires (45%) qui avaient des devenir très différents. Le pronostic des différentes mutations décrites en biologie moléculaire a été très étudié ces dernières années afin d'affiner les stratégies thérapeutiques proposées. Trois marqueurs moléculaires : *NPM1*, *CEPBA* et *FLT3* sous tendent les recommandations ELN (European LeukemiaNet). (**Tableau 8**).

Risque	Cytogénétique
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ; inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutation <i>NPM1</i> sans <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal) Mutation bi-allélique de <i>CEBPA</i> (caryotype normal)
Inter-1	Mutation <i>NPM1</i> et <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal) <i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal) <i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal)
Inter-2	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> ; Anomalies cytogénétiques non classées comme favorables ou défavorables
Défavorable	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EV11</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); réarrangement de <i>MLL</i> -5 ou del(5q); -7; abnl(17p); caryotype complexe

**Tableau 8.** Classification ELN des LAM

D'autres marqueurs moléculaires comme *RUNX1*, *ASXL1* et *TP53* qui ont été associés à un mauvais pronostic pourraient faire partie des prochaines recommandations alors que la signification d'autres mutations comme *DNMT3A*, *IDH1* et *IDH2* reste encore discutée.

Le démantèlement en biologie moléculaire des LAM permet peu à peu une meilleure compréhension de la leucémogénèse et permettra peut-être de proposer un jour des stratégies thérapeutiques personnalisées.

ii. Physiopathologie : une évolution clonale

Les leucémies sont le résultat de l'accumulation de mutations somatiques touchant les progéniteurs hématopoïétiques au cours de la vie. Ces mutations donnent naissance à un clone malin à l'origine d'une hématopoïèse maligne entrant en compétition ou pouvant jouer un rôle de suppression auprès de l'hématopoïèse normale.

Jusqu'à l'ère du séquençage haut débit, avant 2008, on distinguait essentiellement 2 classes de mutations :



- les mutations de classe I donnant un avantage prolifératif (Flt3, Kit, NRAS);
- les mutations de classe II qui touchent des facteurs de transcription ou des gènes qui codent des protéines faisant partie des complexes coactivateurs de la transcription mais également des gènes de la différenciation ou impliqués dans la capacité d'auto renouvellement des progéniteurs hématopoïétiques (ex : NPM1, CEBPa);

Ces 2 types de mutations étant retrouvés dans les mêmes blastes de LAM, elles sont considérées comme fonctionnellement complémentaires pour la leucémogénèse.

Le séquençage haut débit a permis d'identifier d'autres mutations géniques pivotales dans le développement des LAM et notamment les mutations des régulateurs de l'épigénétique<sup>22</sup> qui forment une 3<sup>ème</sup> classe mutationnelle et qui est également complémentaire des 2 autres sur le plan fonctionnel.

C'est depuis 2013 et grâce au Cancer Genome Atlas Project que d'autres gènes d'intérêt ont été identifiés comme des gènes codants pour des protéines du spliceosome ou des complexes cohésines faisant ainsi apparaître d'autres classes également fonctionnellement importantes pour la leucémogénèse<sup>23</sup>.

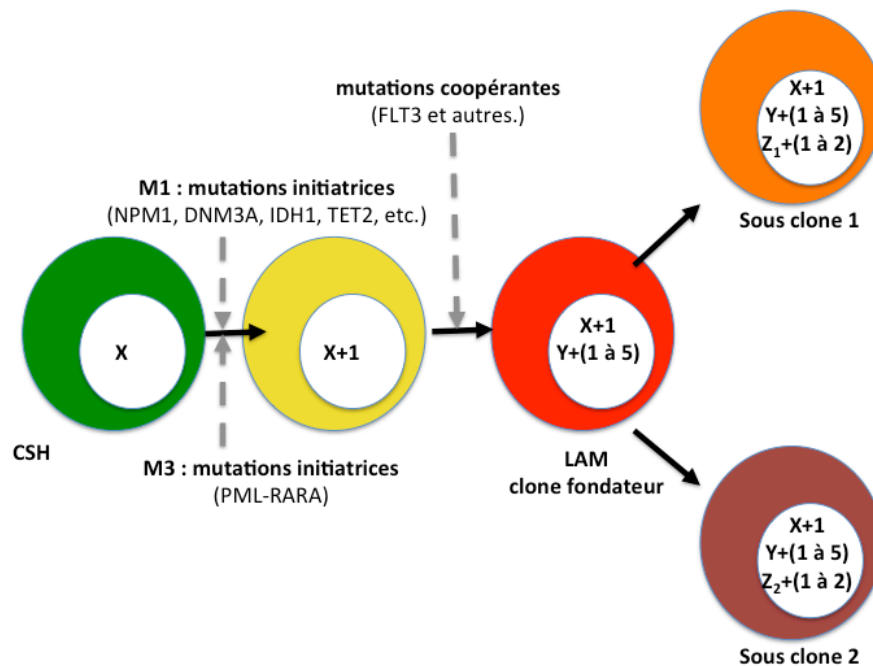
La leucémogénèse apparaît donc comme un processus multi étape dans lequel la survenue de plusieurs mutations ayant des effets fonctionnels différents au sein d'un même progéniteur hématopoïétique conduit à la transformation maligne. La survenue d'autres mutations par la suite conduit à une hétérogénéité clonale<sup>24</sup> et à l'apparition d'une architecture sous-clonale. Il semblerait qu'une grande diversité clonale serait associée à un mauvais pronostic probablement du fait du risque accru pour un sous clone d'acquérir une mutation de résistance au traitement. Ces sous clones seraient également responsables des rechutes.

On distingue ainsi des mutations « driver » et des mutations « passager ».

Les mutations passager sont des mutations bénignes qui s'accumulent au cours du temps dans un progéniteur et qui favorisent ainsi l'apparition d'une mutation driver. La mutation driver quant à elle confère un avantage à la cellule, celle-ci se multipliant en gardant les différentes mutations en son sein (driver et passager). Lorsqu'une seconde mutation driver survient, les nouvelles mutations passager survenues entre temps sont elles aussi capturées. On obtient ainsi l'apparition d'un clone fondateur et de sous clones qui évoluent au gré des traitements. **Figure 4.**

Le clone présent à la rechute<sup>25</sup> peut être issu du clone dominant initial qui a pu acquérir de nouvelles mutations ou de l'expansion d'un sous clone qui était minoritaire au diagnostic et qui a survécu au traitement.

Le Cancer Genome Project a permis d'identifier une moyenne de 13 mutations par individu, dont 5 mutations récurrentes, ce qui est moins que dans les autres types de cancer. Cela supporte l'hypothèse selon laquelle les mutations de type driver sont à l'origine de la transformation leucémique et le caractère multi-étapes de cette transformation.



**Figure 4.** Modèle intégrant les mutations driver et passager lors de la leucémogénèse, source *Welch JS et al., Cell. 2012*. **X** : mutation âge dépendante « passager » préexistante ; **Y** : mutation « passager » gagnée entre les mutations initiatrices et les mutations coopérantes ; **Z** : mutation « passager » acquise durant l'évolution en sous-clone.

### iii. Pronostic

Le pronostic des leucémies aiguës myéloïdes est dans la plupart des cas défavorable avec une survie globale à 5 ans de 21,9% chez des patients traités entre 1996 et 2004. (Ries, L.A.G., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005).

Outre l'état général du patient et ses comorbidités<sup>26</sup>, un des facteurs pronostiques péjoratifs communément admis est l'âge lorsqu'il est supérieur à 60 ans. Ces patients sont en effet plus fragiles (plus de comorbidités, moins bon état général) ce qui entraîne une mortalité liée au traitement plus importante. Ils présentent également des LAM plus chimio-résistantes (plus de LAM secondaires, cytogénétique plus souvent défavorable, multidrug resistance). Il semblerait que l'âge de 60 ans marque un tournant dans la présentation biologique des LAM. La survie globale de ces patients à 2 ans est en effet de moins de 10%<sup>27</sup>.

Le caractère secondaire de la LAM (par opposition au LAM de novo) dont la fréquence augmente avec l'âge<sup>28</sup> est lié à l'exposition à un agent toxique (benzène, chimiothérapie, radiations ionisantes) ou à la transformation d'un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif.

L'hyperleucocytose représente un autre facteur de risque cytologique péjoratif. Elle est définie par un taux de leucocytes > 50 000/mm<sup>3</sup>.

La cytogénétique<sup>29</sup> est un des facteurs pronostiques le plus fortement corrélé à la réponse au traitement. Les LAP et LAM CBF (core binding factor) respectivement caractérisées par la t(15 ;17) ou par la t(8 ;21)/t(16 ;16) ou l'inversion du 16 sont de bons pronostics. Au contraire, les caryotypes complexes, monosomaux (une monosomie autosomale associée à au moins une autre autosomie monosomale ou au moins une anomalie

de structure chromosomique exceptée une anomalie caractéristique d'une CBF ou d'une LAM3), les atteintes des chromosomes 5, 7, du gène TP53, une translocation impliquant MLL (exceptée la t(9 ;11)), une t(3 ;3)/inv(3) ou la translocation t(6 ;9) sont de mauvais pronostic.

La biologie moléculaire<sup>30</sup> tend de plus en plus à apporter un complément d'information sur le risque pronostique. Plusieurs groupes coopératifs ont établi des groupes pronostiques à partir de la stratification des cytogénétiques et des biologies moléculaires grâce à l'analyse du pronostic de cohortes de patients uniformément traités dans le cadre d'essais cliniques. Nous utiliserons la classification décrite par le groupe ALFA (**Tableau 11.**) dans la suite de l'étude.

#### iv. Traitement

Les LAM, alors qu'elles étaient considérées comme incurables il y a 50 ans, sont maintenant considérées comme guéries dans 35 à 40 % des cas chez les patients de moins de 60 ans et chez 5 à 15% des patients de plus de 60 ans.

Cette hétérogénéité pronostique illustre bien leur hétérogénéité intrinsèque. Le décryptage du profil mutationnel d'une leucémie permet de mieux comprendre son ontogénie, ses caractéristiques, son pronostic et ainsi de choisir la prise en charge thérapeutique<sup>31</sup>.

Celle-ci est en premier lieu guidée par la détermination de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie intensive.

##### → Traitement des LAP

Le traitement par acide tout trans rétinoïque (ATRA) associé à une chimiothérapie par anthracycline et aracytine a permis des taux de guérisons de plus de 80% chez les patients ayant une LAP ces dernières années. Ce traitement étant associé à un risque de décès toxique pendant l'induction notamment, un traitement sans chimiothérapie associant ATRA et trioxyde d'arsenic (ATO) est de plus en plus utilisé permettant une même efficacité avec moins de toxicités.

##### → Traitement des patients ayant une LAM, éligibles à la chimiothérapie intensive

Si le patient est considéré comme « fit », il recevra une chimiothérapie intensive à base d'une anthracycline et d'aracytine (« 3+7 »)<sup>32</sup>, chimiothérapie d'induction qui reste le standard depuis 30 ans car aucune autre combinaison n'a permis de montrer une supériorité.

Cette induction permet d'obtenir un taux de rémission complète (RC) de 70 % chez les patients de moins de 60 ans ayant une LAM de novo avec une mortalité précoce de 5 à 10%. 50% des patients obtenant une RC1 rechutent le plus souvent dans les 2 ans. La survie globale à 5 ans est environ de 50%<sup>33</sup>.

Le pronostic des patients de plus de 60 ans est moins bon comme nous l'avons vu précédemment, du fait de leur fragilité intrinsèque et du caractère souvent chimio-résistant de leur maladie. Le traitement intensif est donc discuté en fonction de ces différents paramètres au cas par cas<sup>34</sup>. Le taux de RC attendu après chimiothérapie intensive est chez ces patients de 50-60% avec un taux de rechute élevé, entraînant une survie globale à 5 ans de 10-15%<sup>9</sup>.

Le traitement de consolidation est décidé également selon les caractéristiques de l'hémopathie et du patient. La réponse au traitement d'induction précisée par l'étude de la maladie résiduelle<sup>35,36</sup> oriente la suite de la prise en charge thérapeutique. Le traitement de consolidation peut comporter de la chimiothérapie seule, associée à une autogreffe ou à une allogreffe de moelle osseuse<sup>37</sup>.

Une chimiothérapie de consolidation seule est souvent décidée chez les patients ayant un risque favorable ou intermédiaire 1 selon la classification du groupe ALFA, celle-ci est composée de préférence de 2 à 4 cycles d'aracytine à dose intermédiaire ou haute (2 à 3g/m<sup>2</sup>). L'adjonction d'autres drogues à la cytarabine n'a pas montré de différence significative en termes de survie dans différentes études prospectives.

Les patients ayant une cytogénétique intermédiaire 2 ou défavorable ont une indication d'allogreffe<sup>38</sup> qui est réalisée sous réserve de la disponibilité d'un donneur HLA compatible, de la réponse de la leucémie aiguë au traitement initial et de l'état général du patient.

→ Traitement des patients ayant une LAM, non éligibles à la chimiothérapie intensive

Chez les patients considérés comme non éligibles à la chimiothérapie intensive, des traitements de chimiothérapie de plus faible intensité peuvent être proposés comme les agents hypométhylants<sup>39</sup> (5 azacytidine, décitabine) ou l'aracytine à faible<sup>40</sup> dose. La mise en place de soins de support est dans certains cas décidée d'emblée.

La prise en charge thérapeutique des LAM n'a donc pas beaucoup changé ces dernières décennies. Cependant, grâce au progrès de la biologie moléculaire, à une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la leucémogénèse et ainsi au démantèlement des LAM, de nouvelles thérapeutiques ciblées apparaissent et l'immunothérapie progresse ce qui est prometteur.

## **b. Les leucémies aiguës lymphoïdes**

Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) sont issues de la prolifération clonale d'une cellule de la lignée lymphoïde qui a subi un blocage dans sa différenciation.

Les LAL T représentent respectivement 15% des LAL de l'enfant et 25% de celles de l'adulte.

### **i. Diagnostic**

→ Cytologie

En cytologie, les blastes de LAL sont de taille moyenne à petite, ont un noyau nucléolé et une chromatine fine. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé et les grains absents du cytoplasme.

La classification FAB permet de distinguer cytologiquement 3 types de LAL :

- les LAL 1 aux blastes de petites tailles, au rapport nucléocytoplasmique élevé, au noyau rond, irrégulier, au nucléole peu visible et au cytoplasme basophile ;

- les LAL 2 dont les blastes sont plus grands, souvent de population mixte, dont le rapport nucléocytoplasmique est moyen, le noyau irrégulier, encoché, les nucléoles volumineux et le cytoplasme basophile ;
- les LAL 3 dont les blastes sont de taille moyenne, au noyau irrégulier arrondi ou ovale, les nucléoles visibles, le cytoplasme abondant et de basophilie intense, avec présence de nombreuses vacuoles.

A noter que la distinction d'une LAL avec un envahissement médullaire d'un lymphome lymphoblastique est purement sémantique.

#### → Cytochimie

Les peroxydases sont négatives en immunocytochimie dans les LAL.

#### → Immuno-phénotypage

L'immunophénotypage permet de compléter le diagnostic cytologique en confirmant la nature lymphoïde B ou T et en donnant des indications sur le stade de maturation comme proposé dans la classification de l'EGIL<sup>41</sup>. (**Tableau 9**).

75% des LAL de l'adulte sont de la lignée B et 20 à 40% d'entre elles expriment aussi des marqueurs myéloïdes (CD13, CD14, CD33) caractérisant les leucémies aiguës biphénotypiques<sup>42</sup>. 10% des LAL ont un phénotype non B non T représentant des cellules très précoces dans la différenciation lymphoïde. C'est alors la recherche d'un réarrangement du TCR ou des gènes des immunoglobulines en biologie moléculaire qui permet d'affirmer le diagnostic de LAL.

<b>Toutes les LAL-B ont au moins 2 ou 3 des Ag suivants : CD19+ ; CD22+ (s ou c), cCD79a+</b>			
	<b>CD10</b>	<b>cμ</b>	<b>sIg</b>
<b>B-I (Pro-B)</b>	-	-	-
<b>B-II (LAL commune)</b>	+	-	-
<b>B-III (Pre-B)</b>	+/-	+	-
<b>B-IV (Mature B)</b>	+/-	+/-	+

<b>Pour affirmer le caractère T : cCD3+</b>				
	<b>CD7</b>	<b>CD2 et/ou CD5 et/ou CD8</b>	<b>CD1a</b>	<b>sCD3</b>
<b>T-I (Pro-T ou early T)</b>	+	-	-	-
<b>T-II (Pre-T)</b>	+	+ (au moins un)	-	-
<b>T-III (Thymocytes communs, corticaux, intermédiaires)</b>	+/-	+ (au moins un) CD4+ et CD8+	+	+/-
<b>T-IV (Mature T) Groupe a : TCR */* + Groupe b : TCR */* +</b>	+/-	+ (au moins un) CD4+ et CD8+	-	+

**Tableau 9.** Classification des LAL selon l'EGIL.

Ag=antigène ; s=surface ; c=cytoplasmique

## → Cytogénétique

La cytogénétique des LAL est anormale dans 50% des cas<sup>43</sup>. La prévalence des différentes anomalies diffère beaucoup chez l'enfant et chez l'adulte. Ces anomalies chromosomiques sont caractéristiques des LAL et ont une valeur pronostique.

L'hyperdiploïdie (>50 chromosomes) est associée à un pronostic favorable au contraire de l'hypodiploïdie (<44 chromosomes). Elle est présente chez 25 à 30% des LAL de l'enfant contre moins de 3% des LAL du jeune adulte. Les réarrangements chromosomiques récurrents touchent des facteurs de transcription hématopoïétiques, des gènes impliqués dans les modifications épigénétiques, des récepteurs aux cytokines et des tyrosines kinases.

Les réarrangements fréquents dans les LAL B sont<sup>44</sup>: la translocation t(12;21)(p13;q22) qui code pour ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) et qui représente 25 à 30% des LAL de l'enfant mais moins de 3% des LAL du jeune adulte, la t(1;19)(q23;p13) qui code pour TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), la translocation t(9;22)(q34;q11.2) qui entraîne la formation du chromosome Philadelphia, du transcrite BCR-ABL1 et qui est présente chez 2 à 5% des LAL de l'enfant mais représente près d'un quart des LAL de l'adulte<sup>45</sup>, le réarrangement de MLL (KMT2A) en 11q23 avec différents partenaires de fusion et le réarrangement du récepteur de cytokine CRLF2<sup>46</sup> à la région pseudo autosomique 1 (PAR1) en Xp22.3/Yp11.3.

20% des LAL B de l'enfant ne présentent aucune de ces anomalies chromosomiques mais une autre lésion génétique sentinelle impliquant une dérégulation du facteur de transcription ERG de la famille ETS ou une altération qui active la voie des kinases dans les LAL phi-like.

Les LAL T sont également caractérisées par des translocations qui dérégulent des facteurs de transcription par le réarrangement du récepteur à l'antigène de la cellule T (TCR), des séquences de mutation récurrentes et des altérations du nombre de copies d'ADN qui impactent le développement, les voies de signalisation et la voie des gènes suppresseurs de tumeur dont BCL11B, NOTCH1, FBXW7, MYB, PTEN, RB1, et d'autres gènes dont le rôle dans la leucémogénèse des LAL T n'est pas encore élucidé (PHF6, WT1)<sup>47</sup>.

Comme pour les LAM, l'OMS<sup>48</sup> a mis en place une classification des LAL basée sur la cytogénétique. (**Tableau 10**).

- Leucémie aiguë de lignée ambiguë
  - Leucémie aiguë indifférenciée
  - Leucémie aiguë bi-phénotypique avec t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
  - Leucémie aiguë bi-phénotypique avec t(v;11q23); MLL réarrangé
  - Leucémie aiguë bi-phénotypique B-myéloïde, NOS
  - Leucémie aiguë bi-phénotypique T-myéloïde, NOS
  - Entité provisoire : leucémie lymphoblastique/lymphome à cellules NK
- Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B
  - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B, NOS
  - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec anomalies cytogénétiques récurrentes
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec (v;11q23); MLL réarrangé
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec t(12;21) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec hyperploïdie
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec hypoploïdie
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
    - Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome B avec t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Leucémie aiguë lymphoblastique/Lymphome T
  - Entité provisoire : leucémie lymphoblastique à précurseur de cellule T précoce
  - Entité provisoire : leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules natural killer (NK)

**Tableau 10.** Classification OMS des LAL, Révision 2016 d'après *Vardiman et al., Blood 2016*

## → Biologie moléculaire

La biologie moléculaire a également permis un apport dans la prise en charge thérapeutique devant la valeur pronostique de certaines mutations<sup>49</sup> et grâce au suivi de la maladie résiduelle évaluée sur l'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines pour les LAL B et du TCR pour les LAL T en cas d'absence d'autres mutations.

Les gènes codant les facteurs de transcription régulant le développement lymphoïde sont les plus fréquemment mutés, en particulier dans les LAL B comme par exemple PAX5, IKZF1 et EBF1<sup>50</sup>. Des anomalies additionnelles touchent souvent les gènes suppresseurs de tumeur et ceux impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (TP53, RB1 et CDKN2A/CDKN2A), des récepteurs de cytokines, la voie des tyrosine kinase (ABL1, ABL2, CRLF2, CSF1R, EPOR, FLT3, IL2RB, IL7R, JAK1/2/3, NTRK3, and PDGFRB), la voie RAS (NF1, KRAS, NRAS, and PTPN11) ou les gènes impliqués dans les modifications épigénétiques (EZH2, CREBBP, SETD2, MLL2 [KMT2D], et NSD2 [WHSC1]).

Les LAL T sont caractérisées par des mutations activatrices de NOTCH1 et le réarrangement des facteurs de transcriptions TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), LYL1, TAL1, et MLL. Le séquençage de l'exome a permis d'identifier récemment des mutations récurrentes dans des protéines ribosomales et dans CNOT3<sup>51</sup> qui code une partie d'un complexe de régulation de la transcription. Des mutations touchant des kinases déjà observées dans les LAL B ont également été identifiées dans les LAL T (AB1, PTK2B, JAK2). Les altérations des régions non codantes sont également importantes dans les LAL T<sup>52</sup>.

### ii. Physiopathologie : une évolution clonale

Les LAL comme les autres cancers proviennent de l'interaction entre l'exposition à certains facteurs exogènes ou endogènes, une susceptibilité génétique et le facteur chance. On retrouve dans la plupart des LAL comme dans les LAM une diversité clonale qui évolue avec le temps. On distingue cependant plusieurs sous types de LAL avec des mécanismes de leucémogénèse distincts.

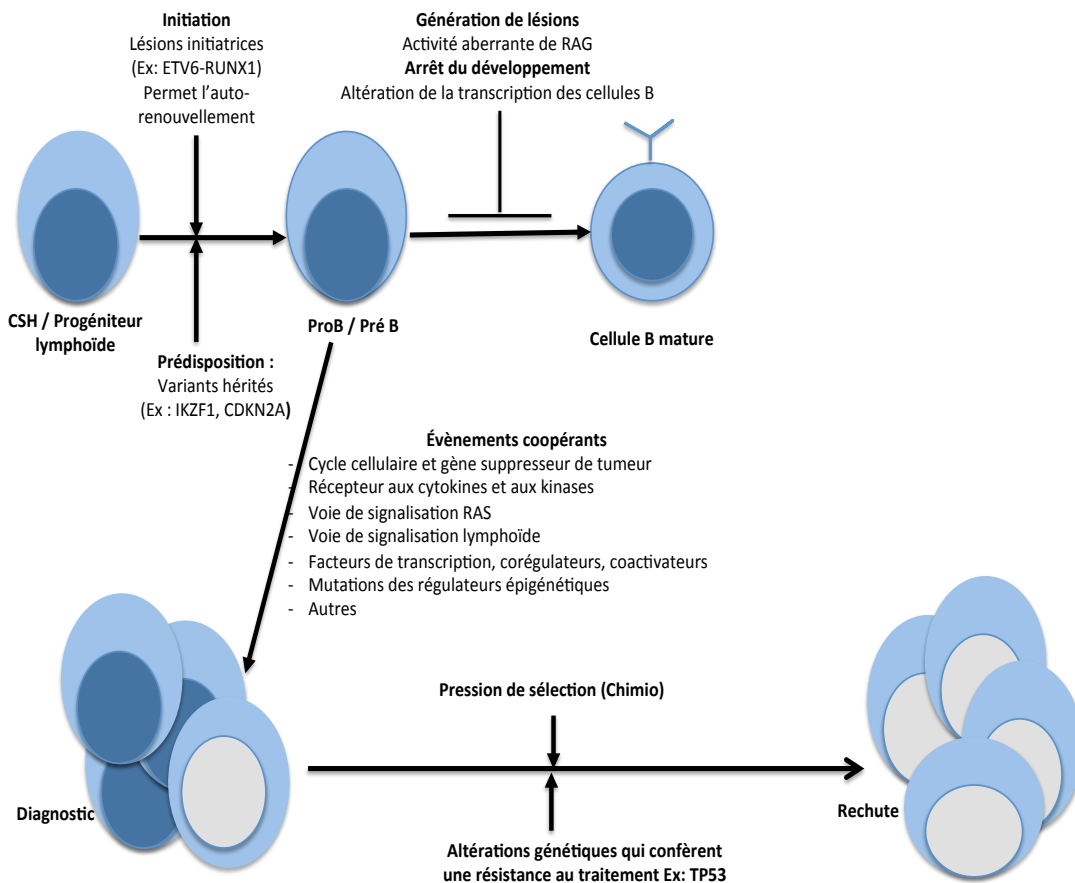
Il existe des événements précoces dans la leucémogénèse que sont les réarrangements chromosomiques et l'aneuploïdie alors que les altérations du nombre de copies d'ADN et les mutations géniques sont acquises dans un second temps. Plusieurs observations vont dans le sens de cette oncogénèse multi-étapes :

- l'étude des jumeaux monozygotes qui sont concordants pour la translocation initiale mais différents pour la seconde altération génétique<sup>53</sup> ;
- la présence universelle d'une translocation ou aneuploïdie dans les cellules de LAL d'un patient donné ou d'une xéno greffe dérivée d'un patient mais une variabilité dans les altérations génétiques submicroscopiques<sup>54</sup> ;
- les études génomiques de patients au diagnostic et lors de leur rechute qui montrent pour chaque patient la persistance de leur translocation initiatrice mais une évolution dans les changements génétiques additionnels<sup>55</sup> ;

- Les études de séquençage qui montrent que les LAL ont de multiples sous clones avec diverses mutations d'un même gène mais que le réarrangement chromosomique initial reste constant<sup>56</sup>.

### → LAL B

Le Genome Wide association study (GWAS) a permis de mettre en relief de potentiels facteurs de susceptibilité génétiques. Des variants alléliques de IKZF1, ARID5B, CEBPE et CDKN2A ont été mis en évidence comme associés aux LAL de l'enfant. Ces gènes sont impliqués dans la régulation du développement, de la prolifération et de la différenciation cellulaire suggérant que ces variants contribuent à la vulnérabilité intrinsèque des cellules souches ou des précurseurs hématopoïétiques à la transformation et donc à la promotion de l'évolution clonale. Il semblerait que le développement de la leucémie nécessite un évènement initiateur pouvant être la présence d'un variant prédisposant et un ou plusieurs évènements coopérateurs. (**Figure 5**).



**Figure 5.** Evènements génétiques leucémogènes des LAL B, adapté de *Mullighan, Lancet, Juin 2013*

### → LAL T

La transformation leucémique de la cellule T est également un processus multi étape dans lequel plusieurs atteintes génétiques coopèrent pour altérer les mécanismes qui



contrôlent la croissance cellulaire, la prolifération, la survie et la différenciation du thymocyte. L'activation constitutive de la voie NOCTCH1 est le mécanisme de transformation prédominant. Celui-ci coopère dans 70% des cas avec la délétion du locus de CDKN2A (bande 9p21) qui englobe les gènes suppresseurs de tumeur p16/INK4A et p14/ARF constituant ainsi le corps du programme d'oncogenèse des LAL T<sup>57</sup>. De même que dans les LAL B, on retrouve fréquemment dans les progéniteurs l'expression aberrante de facteurs de transcription à potentiel oncogénique suite à une translocation qui les place sous contrôle d'un enhancer (TCRb (7q34) ou TCRA-TCRd (14q11)). Ces facteurs de transcription à potentiels oncogéniques sont : TAL1, TAL2 et BHLHB1 de la famille bHLH, LMO1 et LMO2 de la famille LMO (Lim only domain), les gènes de la familles HOX : TLX1/HOX11, TLX3/HOX11L2, NKX2,1, NKX2,2, NKX2, 5 et HOXA, MYC, MYC et TAN 1<sup>58</sup>.

Ainsi les profils d'expression génique ont révélé un nombre limité de sous-groupes moléculaires bien définis<sup>59</sup>. Des études récentes ont quant à elles fait le lien entre les LAL T précoces immatures et l'activation d'un programme transcriptionnel relatif aux cellules souches hématopoïétiques et aux progéniteurs myéloïdes comme l'expression aberrante de MEF2C, la mutation de certains oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur de LAM et l'inactivation de certains facteurs de transcription important comme RUNX1, GATA3 et ETV6<sup>60</sup>.

### iii. Pronostic

Le pronostic des patients adultes atteints de LAL s'est beaucoup amélioré ces dernières années grâce à l'intensification des chimiothérapies avec l'apparition de protocoles d'inspiration pédiatrique. Le taux de rémission complète étant de 93,5% et l'EFS et l'OS à 42 mois respectivement de 55% IC 95% [48% ; 52%] et 60% IC 95% [53% ; 66%] chez les patients traités dans le protocole GRAALL 2013<sup>61</sup>.

Les progrès en biologie moléculaire ont permis de définir de nouveaux facteurs pronostiques qui tendent à se substituer aux facteurs de risque conventionnels représentés par l'âge, l'hyperleucocytose (>30 000/mm<sup>3</sup>), l'atteinte du système nerveux central, l'immunophénotypage, la cytogénétique standard et le caractère cortico ou chimio sensible. L'étude de la maladie résiduelle est devenue un puissant marqueur pronostique, une MRD>10<sup>4</sup> étant associée à un risque significativement plus important de rechute tout comme les marqueurs cytogénétiques suivant<sup>62</sup> :

- la délétion d'IKZF1 ou le réarrangement de MLL pour les LAL B ;
- l'absence de mutation de NOTCH1 (sa présence confère au contraire un bon pronostic), la présence d'une mutation de N/K-RAS ou de PTEN.

Ces nouveaux facteurs pronostiques permettent, dans les nouveaux protocoles, d'orienter les patients vers les traitements post-induction en fonction de leurs facteurs de risque de rechute.

#### iv. Traitement

De même que pour les LAM, les traitements des LAL sont donc adaptés en fonction de l'âge du patient, de ses comorbidités, des facteurs pronostiques de la LAL déterminés au diagnostic ainsi qu'à la réponse thérapeutique initiale. Les protocoles de traitements des LAL de l'adulte, ont évolué ces dernières années en s'enrichissant de l'expérience des protocoles pédiatriques où l'importance de la dose-intensité a été démontrée<sup>63</sup>. Cependant, 5 à 10% des patients décèdent des complications liées à l'induction et 60 à 70% des patients qui obtiennent une RC seront amenés à rechuter<sup>64</sup>.

Les protocoles de chimiothérapie de LAL sont composés d'une induction, de blocs de consolidation, d'une intensification retardée et d'une phase d'entretien ou de maintenance. Y sont associés une corticothérapie, une polychimiothérapie comprenant souvent une anthracycline, du cyclophosphamide, de la L asparaginase, de la vincristine, du méthotrexate de l'aracytine et des ponctions lombaires thérapeutiques pour réduire le risque de rechute neuro-méningée.

Comme nous l'avons vu précédemment, une allogreffe peut être proposée pour clôturer le traitement de chimiothérapie en fonction des caractéristiques initiales de la LAL et de la réponse thérapeutique (importance du suivi de la maladie résiduelle). On observe ces dernières années également l'apparition de nouvelles drogues prometteuses dans la prise en charge des patients réfractaires ou en rechute comme la clofarabine<sup>65</sup>, la nélarabine ou le blinatumomab dont la place dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAL pourrait évoluer dans les prochaines années.

**Nous venons de voir dans ce chapitre les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique des patients non séropositifs atteints de LAM ou de LAL. Nous allons voir par la suite que les hémopathies agressives chez les patients VIH+ n'ont pas toujours été traitées de la même façon que dans la population séronégative pour le VIH.**

#### 4. Traitement des hémopathies agressives chez le patient VIH+

Les lymphomes associés au SIDA (ARL, Aids Related Lymphoma) sont un bon exemple de l'histoire de la prise en charge des hémopathies agressives chez les patients VIH+. Ceux-ci sont divisés en 3 catégories : les lymphomes survenant également chez les sujets immunocompétents : lymphome de Burkitt et lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) ; les lymphomes des patients VIH+ : lymphomes des séreuses et lymphome plasmablastique ; et les lymphomes survenant également dans d'autres états d'immunodépression comme les lymphoproliférations post transplantation.

Les lymphomes B diffus à grandes cellules et le lymphome de Burkitt sont les ARL les plus fréquents. L'incidence des lymphomes non Hodgkiniens est en effet 100 fois plus importante chez les patients VIH+ que dans la population générale. Le lymphome de Burkitt à la particularité, à la différence des autres lymphomes liés à l'immunodépression, de survenir à un taux de CD4 plus haut (>200/mm<sup>3</sup>).

→ L'exemple de la prise en charge des LNH (LBDGC, lymphome de Burkitt)

A la fin des années 1990 et au début des années 2000, l'association de faibles doses de chimiothérapie aux ARV chez les patients VIH+ atteints d'ARL a été testée avec succès, entraînant par la suite l'étude de la tolérance et de l'efficacité d'un traitement comportant des doses standards de chimiothérapie chez ces patients. Les résultats de ces études<sup>66</sup> montraient que la tolérance des ARV administrés de façon concomitante aux doses standard de chimiothérapie était bonne.

Le début des années 2000 a vu apparaître la question de l'augmentation de la dose/intensité des traitements chez les patients séronégatifs atteints de lymphome B diffus à grandes cellules qui étaient jusqu'alors traités par CHOP (apparition du traitement par ACVBP). Plusieurs études ont montré une augmentation des taux de réponse et de survie avec ces protocoles de chimiothérapie intensive<sup>67, 68</sup>. Cette question de l'intensification des traitements s'est donc également posée chez les patients VIH+, question sous tendue par la peur d'une toxicité accrue.

Plusieurs études ont montré la faisabilité de ces traitements intensifs chez les patients séropositifs sous ARV<sup>69</sup>. L'essai NHL-HIV-93 avait par exemple pour but d'évaluer un traitement intensif adapté au score pronostic du patient VIH défini par le performans status, l'antériorité du stade SIDA et le taux de CD4 (<100/mm<sup>3</sup>). Il a permis de montrer que le score HIV, l'IPI (index pronostique international) et la présence d'un traitement par ARV affectaient la survie mais que celle-ci était indépendante de l'intensité du conditionnement<sup>70</sup>.

L'ère des ARV de nouvelle génération et avec elle l'augmentation de l'espérance de vie des patients VIH+ a rendu au type d'hémopathie et à ses caractéristiques leur caractère pronostique à part entière. C'est ce qu'ont prouvé Lim and Al<sup>71</sup>, en montrant que le traitement par CHOP qui permettait d'augmenter la survie globale des patients atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules sous ARV n'améliorait pas la survie des patients atteints de lymphome de Burkitt. L'idée selon laquelle il ne fallait pas traiter toutes les hémopathies agressives de la même façon chez le patient séropositif a ainsi vu le jour.

Les protocoles de chimiothérapie intensive pour traiter les patients séropositifs atteints de lymphome de Burkitt ont alors été évalués. Le groupe Allemand GMALL (German multicenter study group for the treatment of Adult Acute Lymphoblastic leukemia) a appliqué avec succès le protocole B-ALL/NHL 2002 aux patients VIH+ ayant un lymphome de Burkitt avec des taux de RC de 80%, d'échec de 9% et de décès pendant l'induction de 11%<sup>72</sup>. Il n'y avait pas de différence en terme de RC et de taux de survie chez les patients VIH+ comparés aux patients VIH négatifs même si les infections sévères et les infections fongiques étaient plus fréquemment observées chez les patients séropositifs.

Ces protocoles étaient composés comme le traitement des LAL non Burkitt d'une polychimiothérapie associant de hautes doses de méthotrexate, de cytarabine et d'anthracycline. Ils permettent donc de faire un parallèle sur la faisabilité d'une chimiothérapie intensive chez un patient séropositif atteint d'une LAL non Burkitt.

Le groupe espagnol PETHEMA LAL 3 est allé plus loin en designant l'étude LAL3/97 dont le but était de comparer la réponse thérapeutique et la survie au regard du statut VIH. 53 patients dont 14 patients VIH positifs étaient inclus et traités intensivement par un schéma thérapeutique dérivé du GMALL, le B ALL 05/93 entre juin 1997 et mai 2001. Après analyse, aucune différence n'était notée entre les groupes VIH positifs et

négatifs, chez les patients de moins de 60 ans, en termes de réponse, de survie globale et de toxicité.

→ L'exemple de l'autogreffe

L'autogreffe est le traitement de référence des patients séronégatifs ayant un LNH agressif en rechute. Cependant, devant sa toxicité potentielle, elle n'est pas proposée en routine chez les patients ayant un ARL et la littérature concernant son utilisation reste limitée.

Le groupe Français a rapporté en 2004<sup>73</sup> les résultats de 14 patients autogreffés pour ARL. Aucun décès par toxicité n'y était observé et la reconstitution hématologique était bonne. Le groupe italien<sup>74</sup> rapporta également l'autogreffe chez les patients sous ARV comme possible, sans observer d'infections opportunistes chez les patients autogreffés ni d'augmentation significative de la toxicité des traitements.

Ces études confirment bien la faisabilité des stratégies de chimiothérapie intensives chez les patients VIH+ de moins de 60 ans traités par ARV, la stratégie optimale de traitement des sujets âgés restant cependant à définir. Ces patients sembleraient cependant exposés à un risque infectieux accru.

→ L'exemple de l'allogreffe

L'allogreffe est la seule thérapeutique qui a démontré sa capacité à guérir un patient de l'infection par le VIH. En effet, les traitements ARV inhibent différents stades du cycle viral, réduisent le risque de transmission et améliorent l'espérance de vie mais ne permettent pas la guérison du fait de la persistance du « réservoir ». Les cellules T CD4+ mémoire peuvent héberger le virus dans un état latent et différents réservoirs peuvent produire de faibles quantités de virus comme les astrocytes et la microglie du système nerveux central, les cellules dendritiques, les macrophages et les T NK (natural killers). Cette latence expose le patient à un phénomène d'expansion clonale par prolifération homéostatique.

Le premier cas de patient VIH+ guéri par une allogreffe de cellules souches hématopoïétique est celui d'un patient qui présentait également une LAM et dont le greffon avait la mutation CCR5-  $\Delta 32/\Delta 32$ . Cette mutation confère aux cellules une résistance au VIH. En effet, la protéine CCR5 a un rôle de corécepteur pour l'entrée du VIH dans les cellules CCR5+ T CD4+ et les personnes homozygotes pour la délétion de 32pb au sein du gène CCR5 sont naturellement résistantes à l'infection<sup>75</sup>.

**Il semble donc d'après la littérature sur les hémopathies agressives que la chimiothérapie intensive, l'autogreffe et l'allogreffe sont des traitements envisageables chez les patients VIH+. Les données concernant les patients séropositifs ayant une leucémie aiguë restent cependant manquantes, notamment car ces patients ne sont jamais inclus dans les protocoles.**

**L'objectif de notre étude était de préciser l'épidémiologie, la prise en charge thérapeutique optimale, le devenir ainsi que le pronostic des PPVIH ayant une LAM ou une LAL non Burkitt et de comparer leur devenir à celui de patients séronégatifs ayant une LA.**

## II. Matériel et Méthodes

### 1. Population d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, nationale, multicentrique, s'étendant sur la période de janvier 2000 à février 2016.

Les centres français ayant un service d'hématologie adulte étaient sélectionnés et contactés de même que les services de maladies infectieuses et/ou de médecine interne de ces centres si ils existaient.

Les patients éligibles à une inclusion dans l'étude étaient identifiés au sein de chacun de ces hôpitaux par les données PMSI, via la base de données Nadis des services de maladie infectieuses ou grâce à la mémoire des médecins des différents services. Certains patients avaient préalablement été identifiés via leur inscription au registre national des patients VIH.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : patient âgé de plus de 18 ans, ayant un diagnostic d'infection par le VIH (sérologie VIH-1 ou VIH-2 positive confirmée par western blot) et un diagnostic de leucémie aiguë myéloïde ou de leucémie aiguë lymphoïde non Burkitt, de novo ou secondaire au cours de son histoire (myélogramme retrouvant plus de 20% de blastes).

Etaient exclus les patients de moins de 18 ans et les patients VIH+ ayant un diagnostic de LAL de type Burkitt.

Les données cliniques et biologiques relatives aux patients eux-mêmes, à leur mode de vie, à leurs antécédents, à leur infection par le VIH ainsi qu'à leur leucémie aiguë étaient recueillies rétrospectivement à partir des dossiers cliniques des patients puis analysées.

Les témoins étaient choisis parmi les patients inclus dans les protocoles de traitement des LAM et des LAL ouverts sur la période concernée par notre étude (2000 à 2016). Les données concernant les témoins étaient issues des bases de données de ces protocoles.

### 2. Méthodes

L'objectif de l'étude était de comparer le devenir des patients VIH+ ayant une leucémie aiguë à celui des patients VIH négatif ayant une leucémie aiguë.

Pour cela, des patients provenant des protocoles ALFA (ALFA 9801, ALFA 9802, ALFA 0701 avec exclusion des patients du bras GO, ALFA 0702), APL (APL 2006), CBF (CBF 2006) et GRAALL (GRAALL 2005) ont été pris comme témoins et appariés à chaque PPVIH ayant une leucémie aiguë sur les critères suivants (individuellement ou via un score de propension) : âge, sexe, hémopathie (LAM non LAP/LAP/LAL), caractère de novo ou secondaire de la leucémie aiguë, leucocytose au diagnostic et cytogénétique (selon la classification des groupes ALFA et GRAALL, **Tableau 11**).

Les patients VIH+ avaient donné leur consentement éclairé pour être traités selon les protocoles cités ci-dessus lorsqu'ils étaient éligibles à la chimiothérapie intensive.

A

Risque	Faible	Intermédiaire	Haut
Définition	t(8; 21), inv(16); t(16; 16)	Autres	-5 ; -7 ; 5q- ; 7q- ; 11q23 et MLL+ sauf t(9; 11); +8 ; t(6; 9); 3q26 ; EVI1+; Complexe ≥ 3

↓

Int-1	Int-2
NPM1+ / Flt3- CEBPa+ / Flt3-	Autres

B

Risque	Non défavorables	Défavorables
Définition	Autres	t(4; 11) ; t(1; 19) ; MLL non t(4; 11) Hypotétraploïde Complexe

**Tableau 11. A.** Définition des groupes cytogénétiques et moléculaires des LAM selon l'ALFA. **B.** Définition des groupes cytogénétiques des LAL selon le GRAALL

### 3. Analyse Statistique

Les caractéristiques de base des patients ont été classifiées selon leur médiane [écart interquartile, IQR] ou leur pourcentage (\*"Statistiques").

Les critères de jugements compétitifs (incidence cumulée de rechute) ont été analysés en utilisant les modèles à risques compétitifs prenant en compte les décès précédant la rechute comme des risques concurrents et par la suite comparés en utilisant le test de Gray. Les critères de jugements appropriés (survie globale, survie sans événement) ont été estimés par la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier puis comparés entre les groupes de base par le test du logrank.

Des scores de propension ont été utilisés pour identifier et contrôler les facteurs de confusion dans cette étude observationnelle afin d'étudier le lien entre la maladie VIH et le devenir de la leucémie aiguë. Rosenbaum et Rubin ont utilisé le score d'exposition pour annuler son effet sur les non-malades et ont démontré les propriétés d'équilibrage de ce qu'ils ont appelé le « score de propension », ainsi que la performance de ses différentes mises en œuvre. Si  $Z$  est un indicateur de l'exposition d'intérêt, i.e.  $Z=1$  si le sujet est séropositif ou  $Z=0$  dans le cas contraire, et  $X$  est un vecteur de déterminants potentiels sur le VIH et sur le devenir, alors le score de propension est la probabilité conditionnelle de recevoir le traitement en fonction des co-variables ; c'est à dire,  $PS(X)=Pr(Z= 1|X)$ . Le score de propension a été, selon l'usage, estimé par des modèles de régression logistique multivariés non parcimonieux. Chaque sujet séropositif pour le VIH a été apparié avec un témoin séronégatif, en utilisant un « caliper » de 0,20 dans le score de propension. Le test c-statistique après appariement a été utilisé comme mesure générale d'équilibre (Franklin 2014).

Dans l'échantillon apparié, nous avons utilisé un modèle de régression de risques proportionnels de Cox pour décrire l'association entre le VIH et la durée jusqu'à l'événement d'intérêt.

Les modèles ont été regroupés par séries appariées pour permettre de déterminer la corrélation entre les paires de patients appariés selon leur statut VIH.

Tous les tests statistiques ont été réalisés de façon bilatérale avec un p inférieur ou égal à 0,05 montrant un résultat statistiquement significatif.

Les analyses statistiques ont été faites sur les logiciels SAS 9.3 (SAS Inc, Cary, NC) et R 3.2.2 (<http://www.R-project.org/>).

### III. Résultats

Sur les 41 centres interrogés, 153 patients répartis dans 19 centres (service d'hématologie, de maladie infectieuse ou de médecine interne) répondaient a priori aux critères d'inclusion de l'étude. Sur ces 153 patients, 106 ont été exclus (69,28%) : 29 car ils présentaient en fait une LAL de type Burkitt, 8 car ils présentaient un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif non acutisé, 2 car ils présentaient un lymphome de Hodgkin et 67 pour d'autres raisons (autre diagnostic hématologique, absence de séropositivité, dossier du patient non présent aux archives). Au total, 47 patients VIH+ présentant une LAM (42 patients) ou une LAL non Burkitt (5 patients) ont été inclus dans l'étude. (Figure 6).

Nous allons présenter par la suite, les caractéristiques de ces patients, les stratégies thérapeutiques utilisées pour les traiter, leur devenir et enfin leur pronostic.

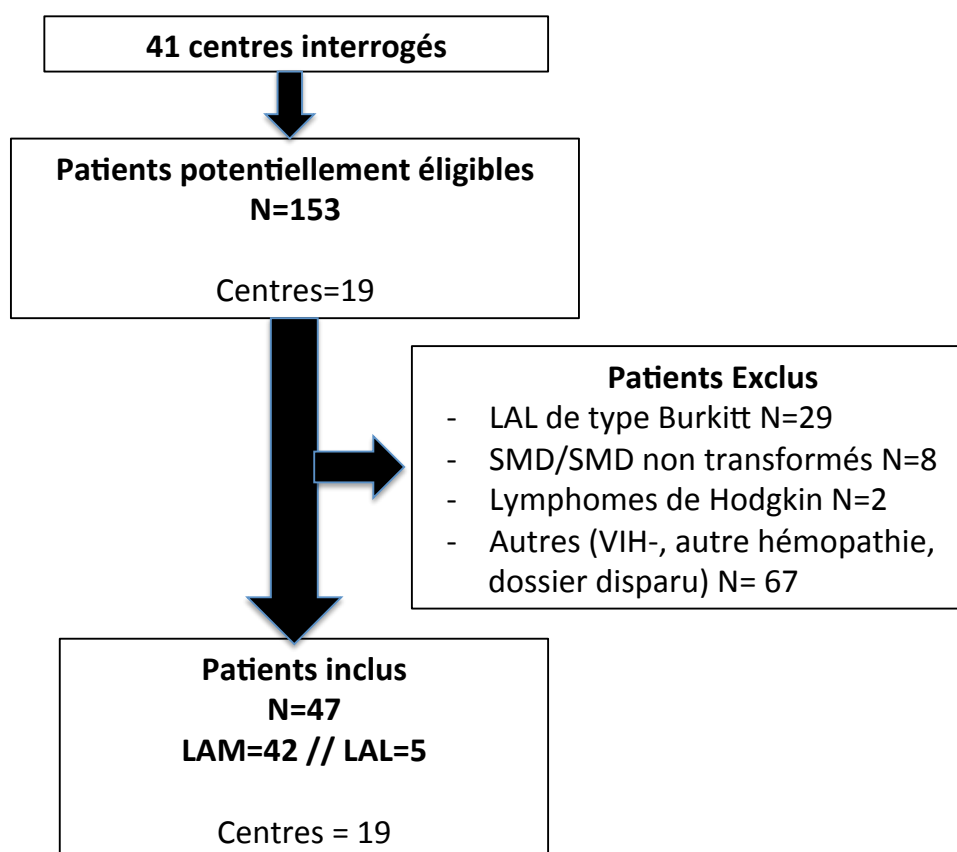


Figure 6. Study Flow chart



## 1. Caractéristiques des patients VIH ayant une leucémie aiguë

### **a. Patients ayant une LAM**

Parmi les 47 patients séropositifs présentant une leucémie aiguë, 42 patients soit 89,36% présentaient une leucémie aiguë myéloïde. Ces patients étaient pour 73,81% des hommes et 26,19% des femmes dont l'âge médian était 50,1 ans [46,27 ; 58,2]. Les caractéristiques de base des patients sont résumées **Tableau 12**.

#### i. Caractéristiques des LAM

Sur les 42 patients présentant une LAM, 25 patients (59,52%) présentaient une LAM de novo et 17 patients (40,48%) une LAM secondaire.

##### → LAM secondaire

Le diagnostic de LAM secondaire était porté lorsque des signes de dysplasie multilignée existaient sur le myélogramme au diagnostic ou de manière systématique lorsque le patient avait été exposé à une chimio et/ou radiothérapie en traitement d'un antécédent onco-hématologique ou à un agent carcinogène environnemental. Nous avons cependant décidé de compter tous les patients ayant une LAP quel que soit leur exposition à un carcinogène éventuel dans les LAM de novo car elles restent d'excellent pronostic contrairement aux LAM secondaires.

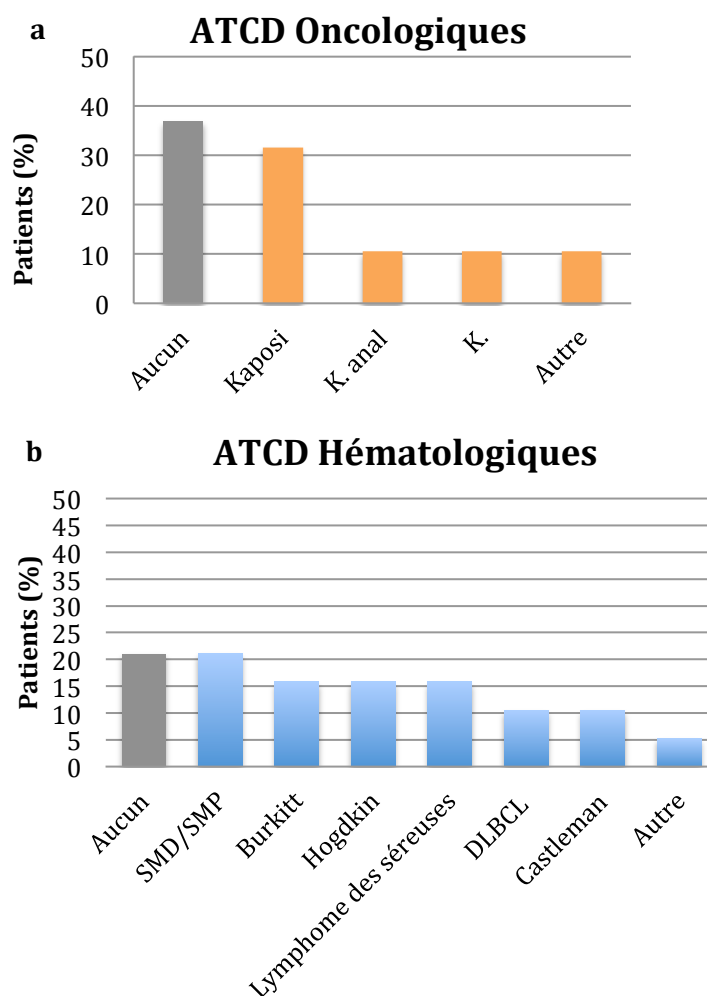
5 des 17 patients (29,4%) avaient été exposés de par leur profession à des carcinogènes (solvants, peinture ou amiante).

La présence d'au moins un antécédent (ATCD) onco-hématologique ayant nécessité un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie était retrouvé chez 19 patients (46,34%) : les 17 patients présentant une LAM secondaire et 2 des patients ayant une LAP. (Cette information était manquante chez un des patients de la cohorte). Parmi eux, 7 patients (36,84%) avaient présentés à la fois un ATCD oncologique et un ATCD hématologique. 14 patients (73,68%) avaient reçus de la chimiothérapie seule en traitement anti tumoral, 1 patient (5,26%) de la radiothérapie seule et 4 patients (21,05%) de la radio-chimiothérapie.

Le temps médian entre le premier antécédent onco-hématologique présenté par le patient et le diagnostic de leucémie aiguë était de 3,68 ans [1,33; 12,44].

Les diagnostics posés pour les patients ayant un ATCD hématologique étaient : un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif pour 21,05% des patients (soit 4/19), un lymphome de Burkitt, une maladie de Hodgkin ou un lymphome des séreuses pour respectivement 15,79% des patients (soit 3/19) et un lymphome B diffus à grandes cellules ou une maladie de Castleman pour respectivement 10,53 % des patients (soit 2/19). Le dernier patient (5,26%) présentait un lymphome non hodgkinien avec atteinte digestive. 2 des 19 patients (10,53%) avaient déjà présentés 2 antécédents hématologiques avant leur diagnostic de leucémie aiguë. (**Figure 7a**).

Les diagnostics posés pour les patients ayant un ATCD oncologique étaient : une maladie de Kaposi pour 31,57% des patients (soit 6/19), un cancer anal ou un cancer bronchique chez respectivement 10,53% des patients (soit 2/19), un cancer du testicule ou un CHC chez respectivement 5,26% des patients (soit 1/19). (**Figure 7b**).

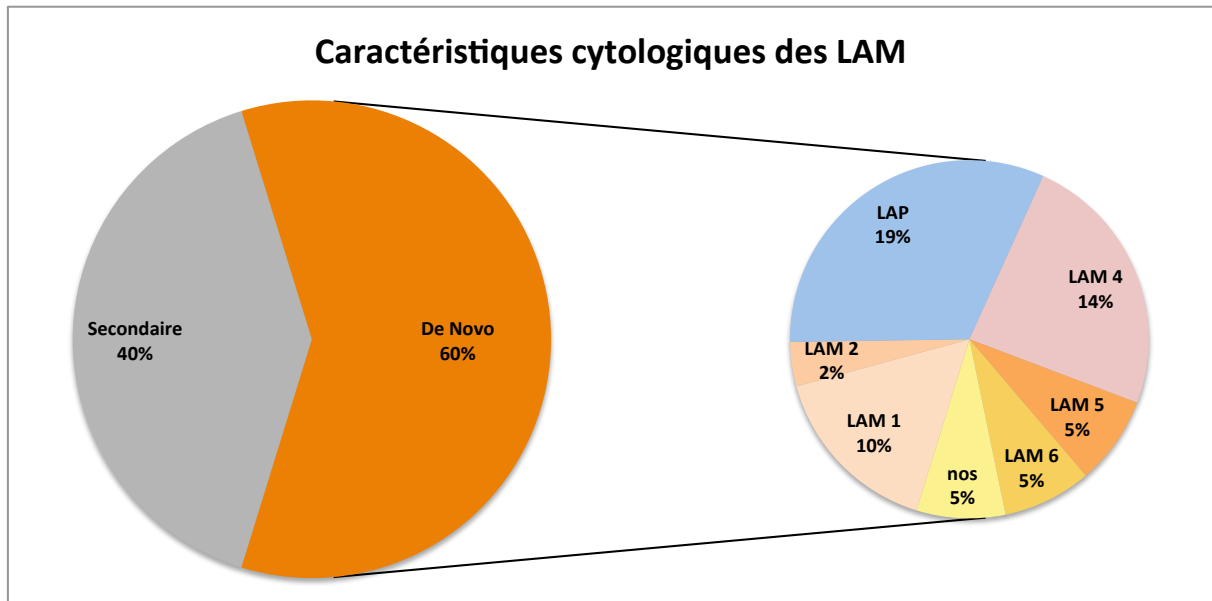


**Figure 7.** ATCD oncologiques (**7a**) et hématologiques (**7b**) présentés par les patients VIH ayant une LAM

#### → Données cytologiques

Les sous types cytologiques les plus représentés dans notre cohorte selon la classification FAB (French American British) étaient : la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) avec 8 patients (19,05%), la LAM 4 avec 7 patients (dont une considérée comme secondaire soit 16,67%), la LAM1 avec 4 patients (9,5%) puis les LAM 2, LAM 5 et LAM 6 avec 2 patients (4,76%) pour chacun de ces sous types (une des LAM2 considérée comme secondaire). 2 autres patients (4,76%) avaient une LAM de novo dont le sous type FAB n'était pas précisé. (**Figure 8**). La classification FAB de 15 des 17 LAM secondaires (88,23%) n'était pas non plus précisée.

Une hyperleucocytose était présente au diagnostic chez 7 patients (16,67%) dont 2 des LAP.



**Figure 8.** Caractéristiques cytologiques des LAM

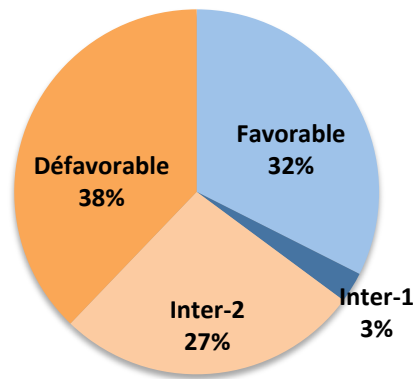
→ Données cytogénétiques et moléculaires

Les 8 LAP présentaient toutes bien une t(15;17) associée au transcrite PML-RARA. Une mutation de Flt3 était surajoutée chez un des patients. 3 des LAM 4 étaient des LAM Eo présentant pour 2 d'entre elles une inversion du 16 et pour la 3<sup>ème</sup> une t(16;16) avec une monosomie du 7 surajoutée. Elles exprimaient toutes le transcrite CBFb-MYH11. Les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires n'étaient disponibles que chez un des 2 patients ayant une LAM 2 qui présentait la t(8;21) classique associée à une perte du chromosome Y et exprimait le transcrite AML1-ETO. Au total, 7 patients avaient des cytogénétiques normales. 5 patients présentaient des caryotypes complexes dont 3 des caryotypes monosomaux. Les données cytogénétiques étaient manquantes chez 5 patients.

Sur le plan moléculaire, MLL était touché chez 3 patients, CEBPa double muté était retrouvé chez un patient et une mutation de NPM1 associé à Flt3-ITD chez un autre patient. EVI1 était surexprimé chez un patient. IDH2 était muté chez 1 patient et IDH1 chez 2 patients. Les données moléculaires étaient manquantes chez 14 patients.

D'après la classification cytogénétique et moléculaire du groupe ALFA, 12 des 42 patients (32,43%) avaient un pronostic favorable dont les 8 LAP, 3 des LAM 4 et une des LAM 2. Un patient (2,7%) avait un risque intermédiaire 1, 10 patients un risque intermédiaire 2 (27,03%) et 14 patients un risque défavorable (37,8 %). (**Figure 9**).

## Classification pronostique des PPVIH ayant une LAM



**Figure 9.** Classification pronostique des PPVIH ayant LAM selon le groupe ALFA

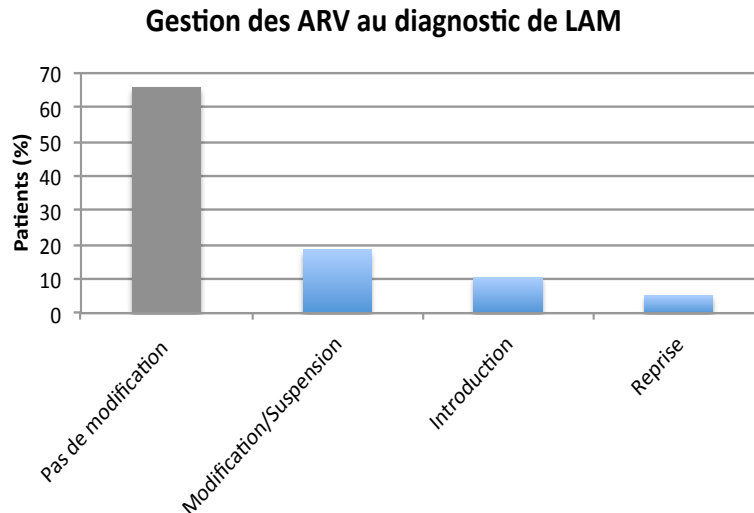
### ii. Caractéristiques de la maladie VIH au diagnostic de LAM

La séropositivité pour le VIH des patients de la cohorte LAM avait été découverte à l'âge médian de 39,27 ans [31,18 ; 48,18]. Le délai médian entre le diagnostic de la séropositivité pour le VIH et celui de la LAM était de 11,81 ans [3,32 ; 19,77]. La séropositivité avait été découverte concomitamment au diagnostic de la LAM chez 2 patients (4,76%).

Les caractéristiques de la maladie VIH (charge virale, taux de CD4, stade) étaient connues pour 37 des 42 patients (88,09%). La charge virale médiane au diagnostic de la LAM était de 0log [0 ; 2,17] et le taux de lymphocytes T CD4+ médian était de 347/mm<sup>3</sup> [210 ; 571] avec en particulier 10 patients (27,03%) ayant des T CD4+ inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> et parmi eux 2 patients (5,4%) dont le taux était inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

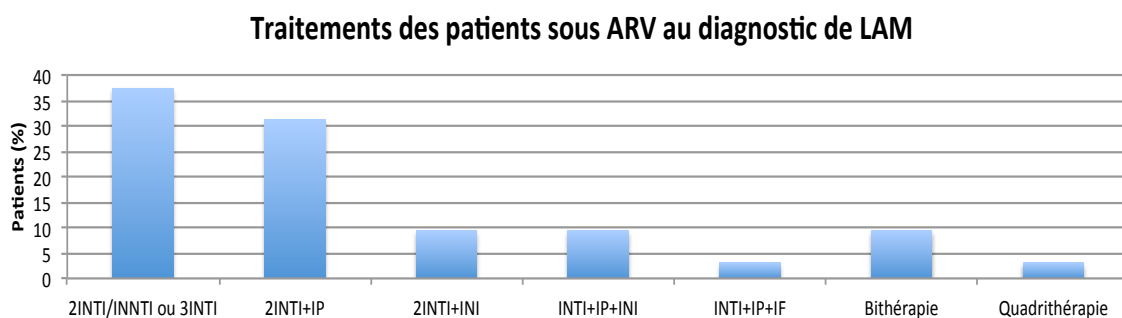
Les données concernant le traitement du VIH au diagnostic de la leucémie étaient disponibles chez 38 des 42 patients (90,48%). 34 patients (89,47%) avaient déjà reçu un traitement ARV dans leur histoire lors du diagnostic de LAM. Les ARV ont été repris chez 2 patients (5,26%) qui étaient en rupture thérapeutique au diagnostic de LAM (traitement repris dès le diagnostic pour l'un et au cours du traitement d'entretien pour l'autre). Un traitement ARV a été introduit à l'occasion du diagnostic de LAM pour 4 patients (10,53 %) mais celui-ci n'a commencé qu'à distance de l'induction de la LAM pour deux d'entre eux. Le traitement ARV de 6 des patients (15,79%) a été modifié au diagnostic de LAM et suspendu chez un autre patient par crainte d'interaction ARV/chimiothérapie. Au total, 25 patients (65,79%) n'ont eu aucune modification de traitement au diagnostic de LAM. (**Figure 10**).

La compliance des patients à leur traitement ARV était difficile à évaluer car cette donnée n'apparaissait pas clairement dans les dossiers.



**Figure 10.** Gestion du traitement ARV au diagnostic de LAM

Parmi les 32 patients qui étaient donc déjà sous ARV au diagnostic de LAM, 87,5% des patients recevaient une trithérapie, 9,38% une bithérapie et 3,12% une quadrithérapie. Les trithérapies les plus fréquentes étaient : une association de 3 molécules parmi un inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) pour 12 patients (37,5%), une association de 2 INTI et d'un inhibiteur de protéase (IP) le plus souvent boosté pour 10 patients (31,25%), une association de 2 INTI et d'un inhibiteur d'intégrase (INI) pour 3 patients (9,38%). 3 autres patients recevaient un INTI associé à un IP et à un INI (9,38%) et un patient un INTI associé à un IP et à un inhibiteur de fusion (IF) (3,13%) . (**Figure 11**) .



**Figure 11.** Traitements des patients sous ARV au diagnostic de LAM

## b. Patients ayant une LAL

Parmi les 47 patients séropositifs présentant une leucémie aiguë, 5 avaient pour diagnostic une LAL non Burkitt (10,63%). Ils étaient tous de sexe masculin (100%) et avaient une moyenne d'âge de 36,8 ans [34,66 ; 42,75]. Les caractéristiques de base des patients sont résumées **Tableau 12**.

### i. Caractéristiques des LAL

Parmi les 5 patients ayant une LAL, 3 présentaient une LAL de phénotype T (60%) et 2 une LAL de phénotype B (40%). Aucun des patients n'avait une LAL hyperleucocytaire au diagnostic.

3 des 5 patients présentaient une LAL secondaire (60%). Un de ces patients (20%) avait été exposé à un facteur environnemental potentiellement carcinogène (pesticides). 3 de ces patients (60%) avaient eu un ATCD oncologique (carcinome papillaire de la thyroïde, carcinome épidermoïde du bas rectum) et/ou hématologique (maladie de Castleman multicentrique, leucémie myéloïde chronique) ayant nécessité une prise en charge par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

La cytogénétique était connue pour 3 des patients : elle était favorable pour 1 patients (33,33%) et défavorable chez les 2 autres. (66,67%).

### ii. Caractéristiques de la maladie VIH au diagnostic de la LAL

Les patients de la cohorte LAL avaient eu leur séropositivité pour le VIH découverte à l'âge médian de 31,8 ans [25,3 ; 36,4]. Le délai médian entre le diagnostic de la séropositivité VIH et le diagnostic de LAL était de 2,2 mois [1,944 ; 2,883].

Concernant les caractéristiques de la maladie VIH au diagnostic de la LAL : le taux de T CD4+ était connu pour 2 des patients (40%) avec un taux de T CD4+ médian au diagnostic de LAL de 254,5/mm<sup>3</sup> [220,8 ; 288,2]. Un seul patient avait des CD4<200/mm<sup>3</sup>. La charge virale au diagnostic de la LAL était connue chez 4 des 5 patients (80%) ; sa médiane était de 2,6log [0 ; 5,54].

Concernant la prise en charge de leur séropositivité au diagnostic de LAL, 3 patients (60%) étaient déjà sous ARV au diagnostic de la LAL (2 traités par 2INTI+IP et un par 2INTI+INNTI). Un patient en rupture thérapeutique a été remis sous ARV (20%). Le traitement ARV devait être débuté chez un des patient (20%) pour qui le VIH+ et la LAL avaient été diagnostiqués concomitamment mais ce patient est décédé avant l'initiation du traitement. 1 patient (20%) a vu son traitement modifié au diagnostic de LAL. Les 2 autres (40%) n'ont pas eu de modification de traitement.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*
		5	LAL	42	LAM
Age		5	36.8 [34.66;42.75]	42	50.07 [46.24;58.16]
Sexe	F	0	0 %	11	26.19 %
	M	5	100 %	31	73.81 %
ATCD.onco.hémato	non	2	40 %	23	54.76 %
	oui	3	60 %	19	45.24 %
Delai VIH/LA		5	2.22 [1.944;2.883]	40	11.81 [3.32;19.77]
CD4.à.la.LA		2	254.5 [220.8;288.2]	37	347 [210;571]
CD4 <200	non	1	50 %	29	78.38 %
	oui	1	50 %	8	21.62 %
	NA	3		5	
CV.à.la.LA		4	2.6 [0;5.54]	37	0 [0;2.17]
ARV	pas de modif/arrêt	2	40 %	25	65.79 %
	modif/arrêt	1	20 %	7	18.42 %
	intro	0	0 %	4	10.53 %
	reprise	1	20 %	2	5.26 %
	pas de tt	1	20 %	0	0 %
	NA	0		4	
FDR.env	non	4	80 %	36	87.8 %
	oui	1	20 %	5	12.2 %
	NA	0		1	
Type.LA	LAL B	2	40 %	0	0 %
	LAL T	3	60 %	0	0 %
	LAM	0	0 %	17	40.48 %
	LAM1	0	0 %	4	9.52 %
	LAM2	0	0 %	2	4.76 %
	LAM4	0	0 %	7	16.67 %
	LAM5	0	0 %	2	4.76 %
	LAM6	0	0 %	2	4.76 %
	LAP	0	0 %	8	19.05 %
	secondaire	0	0 %	0	0 %
	Hémopathie	LAL	5	100 %	0
	LAM	0	0 %	42	100 %
Caractère de novo	non	3	60 %	17	40.48 %
	oui	2	40 %	25	59.52 %
HL	non	4	100 %	35	83.33 %
	oui	0	0 %	7	16.67 %
	NA	1		0	
Caryotype	favorable	1	20 %	12	28.57 %
	intermédiaire	0	0 %	10	23.81 %
	défavorable	2	40 %	15	35.71 %
	NA	2	40 %	5	11.9 %
Risque défavorable	non	3	60 %	27	64.29 %
	oui	2	40 %	15	35.71 %
TT		0	0 %	1	2.38 %
	araC LD-5-aza	0	0 %	6	14.29 %
	ATRA-ATO	0	0 %	4	9.52 %
	intensif	5	100 %	27	64.29 %
	palliative	0	0 %	4	9.52 %
RC	non	1	20 %	14	33.33 %
	oui	4	80 %	24	57.14 %
	oui après rattrapage	0	0 %	4	9.52 %
Absence de RC	non	4	80 %	28	66.67 %
	oui	1	20 %	14	33.33 %
TT.si.RC.0	palliatif	1	100 %	11	84.62 %
	araC LD-5-aza	0	0 %	1	7.69 %
	intensif	0	0 %	1	7.69 %
	NA	4		29	

**Tableau 12.** Caractéristiques de base des patients de notre cohorte  
CV (charge virale) ; FDR.env (facteurs de risque environnementaux, HL (hyperleucocytose),  
TT (traitement) ; TT.si.RC.0 (traitement si absence de RC) ; araC LD (aracytine faible  
dose) ; 5-aza (5-azacytidine).

## 2. Prise en charge thérapeutique des patients VIH ayant une leucémie aiguë

### **a. Patients ayant une LAP**

Un diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire avait été porté chez 8 des 42 patients (19,05%).

La totalité des patients a été traitée, 50% par un traitement classique de type chimiothérapie intensive + ATRA (anthracycline, aracytine et ATRA à l'induction et à la consolidation) et 50% par un traitement comprenant uniquement des agents différenciant, ATRA et Arsenic. Aucun patient ayant une LAP n'a été allogreffé.

### **b. Patients ayant une LAM non LAP**

→Prise en charge initiale :

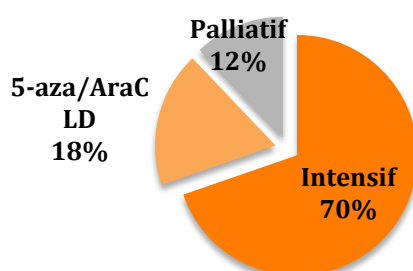
Les patients présentant une LAM non LAP étaient au nombre de 34 sur les 42 PPVIH ayant une LAM (80,95%). Les données concernant leur prise en charge thérapeutique étaient disponibles chez 33 d'entre eux (97,05%).

23 des 33 patients (69,7%) avaient reçu une chimiothérapie intensive, le plus souvent une induction de type « 3+7 » associant 3 jours d'anthracycline et 7 jours d'aracytine. Cette induction avait été retardée chez un des patients devant un mauvais état général initial.

6 des 33 patients (18,18%) avaient été traités par agents déméthylant (5-azacytidine) ou aracytine faible dose. Ces patients avaient tous une LAM secondaire.

La décision d'une prise en charge palliative et de mise en place de soins de support avait été prise d'emblée au diagnostic pour 4 des patients (12,12%). **Figure 12.**

### **Prise en charge thérapeutique des LAM non LAP chez les PPVIH**



**Figure 12.** Prise en charge thérapeutique des LAM non LAP chez les patients VIH+

→ Traitement de consolidation

L'information concernant le traitement de consolidation était disponible chez 21 des 23 patients (91,3%) ayant une LAM non LAP traités intensivement. 8 patients (38,1%) avaient reçus une consolidation de type « 1+5 » (1 jour d'anthracycline et 5 jours d'aracytine), 4 avaient été consolidés par aracytine haute dose (19%), 3 par aracytine à dose



intermédiaire (14,3%) et un patient par gemtuzumab ozogamicin associé à de l'aracytine (4,7%). Un des patients avait rechuté avant le début du traitement de consolidation (4,7%) et 4 patients n'avaient pas été consolidés du fait de l'absence de RC (19,0%).

Un patient a par la suite été consolidé par autogreffe et 7 par allogreffe de moelle.

Au total, 7 des 42 patients (16,67%) ayant une LAM ont été allogreffés. En RC1 pour 6 patients et en RC2 pour le dernier patient. Les caractéristiques des patients allogreffés se trouvent **Tableau 13**.

4 patients avaient reçu un conditionnement myéloablatif (57,14%) et 3 patients (42,86%) un conditionnement d'intensité réduite. Tous les types de donneurs étaient représentés puisqu'un patient a reçu une greffe syngénique, un des donneurs était géno-identique, 2 donneurs provenaient du fichier international (phéno 8/9 mismatch DP), une allogreffe avait été réalisée à partir de doubles cordons et une allogreffe avec un donneur haploidentique.

Le traitement ARV n'avait pas été modifié chez 4 des 7 patients (57,1%) pendant la procédure d'allogreffe alors que les 3 autres (42,9%) avaient vu leur traitement modifié durant l'hospitalisation pour la greffe.

2 des 7 patients allogreffés ont présenté une GVHa (28,6%) : une GVHa cutanée grade 3 pour le premier, non précisée pour le second patient.

n.	sexe	Maladie initiale :			Greffe :								
		Diagnostic	Caryotype	Biomol	Statut	Age	Conditionnement	Donneur	GVHa	GVHc	Rechute	Statut	Cause du décès
1	M	LAM secdR	t(9;11)	MLL-AF9	RC1	17,0	MA	Phéno 10/10	O	N	non	DCD	nc
2	M	LAM 2	t(8;21); -Y	AML1-ETO; WT1+	RC2	62,1	RIC	Cordons	N	N	oui	DCD	LA
3	F	LAM secdR	Echec	WT1+	RC1	48,2	MA	Génold	O	N	non	DCD	Greffe
4	F	LAM 4	t(7;11); t(11;16)	MLL	RC1	44,5	RIC	Cordons	N	N	oui	DCD	LA
5	M	LAM secdR	complexe	WT1	RC1	65,4	RIC	Phéno 8/9	nc	N	oui	V	-
6	F	LAM 1	t(3;22)	EV1	RC1	43,3	MA	Haploïd	N	N	non	V	-
7	M	LAM 4	t(9;11)	neg	RC1	42,1	MA	syngénique	N	N	non	V	-

**Tableau 13.** Caractéristiques des patients ayant une LAM allogreffés.

secdR : secondaire ; MA : myéloablatif ; RIC : réduit ; Phéno : donneur fichier ; Genoid : donneur géno-identique ; Haploïd : haplo-identique ; O : oui ; N : non ; DCD : décédé ; V : vivant.

### c. Patients ayant une LAL

Les 5 patients atteints de LAL ont été traités par chimiothérapie intensive : 4 des patients selon le GRAAL/GRAAPH 2005 et le dernier patient par Nélarabine. (**Tableau 14**).

Un des patients a été consolidé en RC1 par une allogreffe de moelle (allogreffe de cordons après conditionnement myéloablatif).

n.	Sexe	Age	Diagnostic	Cytogénétique	Biomol	TT	RC	Rechute	Allogreffe	Statut	Cause
1	M	36	LAL B	nc	nc	GRAALL	oui	non	non	vivant	
2	M	34	LAL B	Complexe	bcr-abl	ITK + vincr/DXM	oui	oui	non	DCD	LA
3	M	55	LAL T	T14	nc	Nélarabine	non	non	non	DCD	LA
4	M	42	LAL T	Echec	NOTCH non muté	GRAALL	oui	oui	non	vivant	
5	M	29	LAL T	Complexe	del p53, MLL remanié	GRAALL	oui	non	oui	DCD	Greffe

**Tableau 14.** Traitements des PPVIH ayant une LAL

### 3. Devenir des patients VIH ayant une leucémie aiguë

Au total, sur les 47 patients inclus, 8 patients ont été consolidés par une allogreffe de moelle, 16 patients ont rechuté et 30 patients sont décédés. La médiane de suivi des patients dans notre étude était de 11, 93 mois [6,38 ; 21, 87].

#### **a. Patients ayant une LAP**

Tous les PPVIH pris en charge pour LAP ont obtenu une rémission complète. Aucun patient n'a rechuté. 2 des 8 patients (25%) sont décédés dont un par probable toxicité de l'arsenic (décès d'origine cardiaque) et un de complication infectieuse (choc septique à point de départ digestif alors qu'il était sous traitement d'entretien).

La survie globale à 2 ans des PPVIH de notre cohorte ayant une LAP était de 67% IC95% [38 ; 100] et la survie sans événement à 2 ans de 56% IC95% [28 ; 100].

#### **b. Patients ayant une LAM**

20 des 34 patients (58,82%) ayant une LAM non LAP ont obtenu une RC dont 4 après un traitement de rattrapage. C'est donc au total 28 des 42 patients VIH+ atteints de LAM (66,67%) qui ont obtenu une RC et 27 des 32 patients traités par chimiothérapie intensive (84,38%). Aucun décès toxique n'a été observé durant l'induction. (**Tableau 15**).

On rappelle que pour consolider la RC1, un de ces patients a été autogreffé et 6 patients ont été allogreffés.

14 des 42 patients ayant une LAM ont rechuté (33,33%) avec une médiane entre la RC1 et la rechute de 8,55 mois [3,23 ; 15,38]. Ceux-ci ont été rattrapés par un traitement intensif pour 5 d'entre eux (35,71%). 4 patients (28,57 %) ont été traités en post rechute par agents déméthylant ou aracytine faible dose et les 5 autres (35,71%) ont été pris en charge de façon palliative.

Une RC2 a été obtenue chez 3 des patients (21,43%). Un de ces patients a été consolidé par une allogreffe et un autre par une autogreffe au décours de la RC2 mais ces 2 patients ont rechuté une nouvelle fois par la suite.

3 des 7 patients allogreffés ont rechuté en post allogreffe (42,86%). La durée médiane de survie sans rechute était de 8,47 mois [4,42 ; 31,27]. 2 des patients ayant rechuté en post allogreffe ont reçu un traitement de rattrapage par agent déméthylant (5-azacytidine) ne permettant cependant pas une nouvelle rémission. Le troisième a reçu une prise en charge palliative.

4 des 7 patients allogreffés sont décédés (57,14%), un décès étant lié à la greffe, les 2 autres aux complications secondaires à la rechute de leur leucémie (AEG, infection). La cause de décès du dernier patient n'était pas disponible.

Au total, la survie globale à 2 ans des PPVIH de notre cohorte ayant une LAM était de 29% IC95% [15 ; 54] et la survie sans événement à 2 ans de 20% IC95% [8 ; 51]. L'incidence cumulée de rechute à 2 ans était de 43,6% IC95% [24 ; 63]. (**Figure 13**).

### c. Patients ayant une LAL

4 des 5 patients VIH+ traités pour LAL ont obtenu une rémission complète (80%). Il n'y a eu aucun décès toxique durant l'induction. (**Tableau 15**).

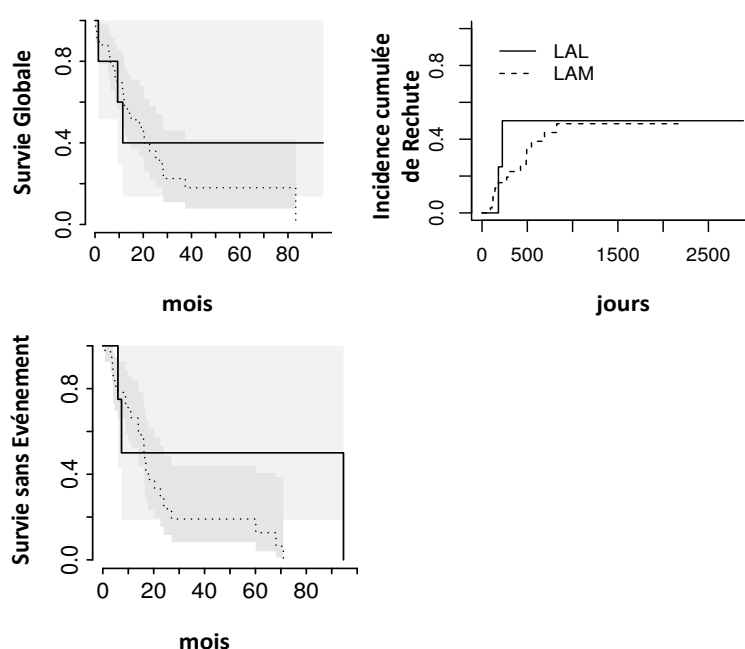
Parmi ces 5 patients, 2 ont rechuté (20%) avec délai médian entre la RC1 et la rechute de 5,73 mois [5,37 ; 6,1]. Un d'eux a reçu un nouveau traitement intensif qui a cependant échoué et l'autre a été pris en charge de façon palliative.

Sur les 5 patients, 3 sont décédés (60%) avec un décès lié pour 2 d'entre eux à leur leucémie et pour le dernier à l'allogreffe. L'un des 2 patients vivants à la date de point de l'étude présentait une rechute cytologique non encore traitée.

Au total, la survie globale à 2 ans des PPVIH ayant une LAL non Burkitt était de 40% IC95% [14 ; 100] et la survie sans événement à 2 ans de 50% IC95% [19 ; 100]. L'incidence cumulée de rechute à 2 ans était de 50,0% IC95% [0 ; 100]. (**Figure 13**).

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*
Réponse	non	1	20 %	42	LAM 33.33 %
	oui	4	80 %	24	57.14 %
	oui après rattrapage	0	0 %	4	9.52 %
Allogreffe	non	4	80 %	35	83.33 %
	en RC1	1	20 %	6	14.29 %
	en RC2	0	0 %	1	2.38 %
Evénement	non	2	40 %	16	38.1 %
	rechute	2	40 %	14	33.33 %
	Décès sans rechute	1	20 %	12	28.57 %
Traitement Rechute	Palliatif	1	50 %	5	35.71 %
	5-aza/araC SC	0	0 %	4	28.57 %
	intensif	1	50 %	5	35.71 %
	NA	3		28	
Etat	vivant	2	40 %	15	35.71 %
	décédé	3	60 %	27	64.29 %
Cause du décès	vivant	2	40 %	15	35.71 %
	LA	2	40 %	23	54.76 %
	greffe	1	20 %	1	2.38 %
	autre	0	0 %	3	7.14 %

**Tableau 15.** Description du devenir des PPVIH atteints de LAM ou de LAL



**Figure 13.** Survie en fonction du diagnostic

#### 4. Devenir des patients VIH ayant une leucémie aiguë

##### a. Facteurs pronostiques influençant la survie des patients VIH

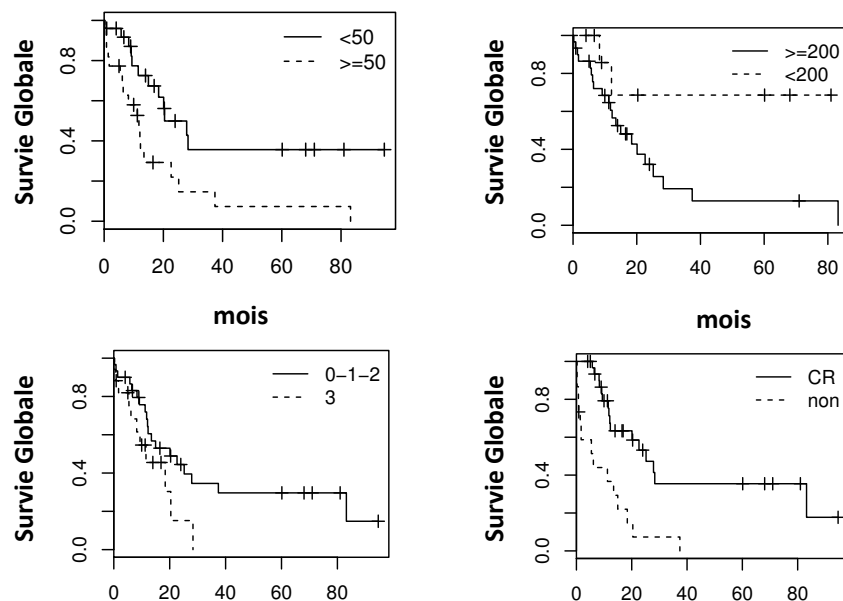
Plusieurs facteurs de risque associés à la survie sont classiquement décrits chez les patients atteints de leucémie aiguë. Nous nous sommes ici interrogés sur les facteurs pronostiques des PPVIH atteints de leucémie aiguë qui pouvaient influencer le risque de décès.

###### i. Analyse univariée

Nous avons donc mesuré la force de l'association entre chacune des caractéristiques des PPVIH au diagnostic de leur leucémie aiguë avec la survenue ou non d'un décès. Les caractéristiques des PPVIH étudiés étaient : l'âge, le sexe, la présence d'un antécédent onc-hématologique, la notion d'exposition à un carcinogène de l'environnement, le délai entre le diagnostic de la séropositivité et le diagnostic de leucémie aiguë, le taux de CD4, la charge virale VIH, la gestion des ARV, le type de leucémie aiguë, son caractère de novo ou secondaire, son éventuel caractère hyperleucocytaire, son risque cytogénétique, le type de traitement reçu, l'obtention ou non d'une RC et si oui avec ou sans nécessité d'un traitement de rattrapage.

Les caractéristiques des patients en fonction de leur statut « vivant » / « décédé » et les résultats de l'analyse univariée sont résumés **Tableau 16 (A et B)**.

En prenant pour seuil  $p < 10\%$ , l'analyse univariée retrouve 4 variables associées au risque de décès : l'âge ( $p = 0,029$ ), le taux de CD4 inférieur à  $200/\text{mm}^3$  ( $p = 0,065$ ), la présence d'un risque cytogénétique défavorable ( $p = 0,021$ ) et l'absence de rémission complète ( $0,0003$ ). La survie globale en fonction de ces 4 facteurs pronostiques est représentée **Figure 14**.



**Figure 14 :** Survie globale en fonction des facteurs pronostiques associés statistiquement au risque de décès après analyse univariée : âge, taux de CD4, risque cytogénétique (défavorable=3 vs 0-1-2 : favorable et intermédiaire.), obtention d'une RC (CR=oui vs non).

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*
Age		17	0	30	1
Sexe	F	7	41.18 %	4	13.33 %
	M	10	58.82 %	26	86.67 %
ATCD.onco.hématoo	non	11	64.71 %	14	46.67 %
	oui	6	35.29 %	16	53.33 %
Delai VIH/LA		17	14.16 [2.22;20.76]	28	6.982 [2.244;15.33]
CD4.à.la.LA		16	240 [163.2;487]	23	390 [273;543]
CD4 <200	non	9	56.25 %	21	91.3 %
	oui	7	43.75 %	2	8.7 %
	NA	1		7	
CV.à.la.LA		17	0 [0;3.8]	24	0 [0;0.395]
ARV	pas de modif/arret	8	50 %	19	70.37 %
	modif/arret	2	12.5 %	6	22.22 %
	intro	3	18.75 %	1	3.7 %
	reprise	3	18.75 %	0	0 %
	pas de tt	0	0 %	1	3.7 %
	NA	1		3	
FDR.env	0	16	94.12 %	24	82.76 %
	1	1	5.88 %	5	17.24 %
	NA	0		1	
Type.LA	LAL B	1	5.88 %	1	3.33 %
	LAL T	1	5.88 %	2	6.67 %
	LAM	2	11.76 %	15	50 %
	LAM1	3	17.65 %	1	3.33 %
	LAM2	0	0 %	2	6.67 %
	LAM4	2	11.76 %	5	16.67 %
	LAM5	2	11.76 %	0	0 %
	LAM6	0	0 %	2	6.67 %
	LAP	6	35.29 %	2	6.67 %
	secondaire	0	0 %	0	0 %
Hémopathie	LAL	2	11.76 %	3	10 %
	LAM	15	88.24 %	27	90 %
Caractère de novo	non	5	29.41 %	15	50 %
	oui	12	70.59 %	15	50 %
HL	non	13	76.47 %	26	89.66 %
	oui	4	23.53 %	3	10.34 %
	NA	0		1	
Caryotype	favorable	7	41.18 %	6	20 %
	intermédiaire	2	11.76 %	8	26.67 %
	défavorable	6	35.29 %	11	36.67 %
	NA	2	11.76 %	5	16.67 %
Risque défavorable	non	11	64.71 %	19	63.33 %
	oui	6	35.29 %	11	36.67 %
TT		0	0 %	1	3.33 %
	araC LD= 5-aza	1	5.88 %	5	16.67 %
	ATRA-ATO	3	17.65 %	1	3.33 %
	intensif	13	76.47 %	19	63.33 %
	palliative	0	0 %	4	13.33 %
RC	non	1	5.88 %	14	46.67 %
	oui	14	82.35 %	14	46.67 %
	oui après rattrapage	2	11.76 %	2	6.67 %
Absence de RC	non	16	94.12 %	16	53.33 %
	oui	1	5.88 %	14	46.67 %
tt.si.RC.0	palliatif	1	100 %	11	84.62 %
	araC LD- 5-aza	0	0 %	1	7.69 %
	intensif	0	0 %	1	7.69 %
	NA	16		17	

**Tableau 16 : A.** Description des caractéristiques des patients en fonction du statut « vivant » ou « décédé ». CV (charge virale) ; FDR.env (facteurs de risque environnementaux, HL (hyperleucocytose), TT (traitement) ; TT.si.RC.0 (traitement si absence de RC) ; araC LD (aracytine faible dose) ; 5-aza (5-azacytidine).

Paramètres	Valeurs	N	HR	IC95%	pvalue
Age		47	1.04	( 1 ; 1.07 )	0.029
Sexe	F	11	1.00		
	M	36	2.28	( 0.79 ; 6.55 )	0.13
ATCD.onco.hémato	non	25	1.00		
	oui	22	1.22	( 0.59 ; 2.55 )	0.59
Delai VIH/LA		45	0.97	( 0.93 ; 1.02 )	0.23
CD4.à.la.LA		39	1	( 1 ; 1 )	0.88
CD4<200	non	30	1.00		
	oui	9	0.25	( 0.06 ; 1.09 )	0.065
CV.à.la.LA		41	0.89	( 0.7 ; 1.12 )	0.32
ARV	pas de modif/arret	27	1.00		
	modif/arret	8	1.18	( 0.46 ; 2.99 )	0.73
	intro	4	0.32	( 0.04 ; 2.39 )	0.27
	reprise	3	0	( 0 ; Inf )	1.00
	pas de tt	1	18.16	( 1.62 ; 203.19 )	0.02
FDR.env	non	40	1.00		
	oui	6	1.16	( 0.43 ; 3.09 )	0.77
Type.LA	LAL B	2	1.00		
	LAL T	3	2.93	( 0.24 ; 36.41 )	0.40
	LAM	17	7.79	( 0.84 ; 71.86 )	0.07
	LAM1	4	1.88	( 0.1 ; 35.4 )	0.67
	LAM2	2	2.15	( 0.19 ; 23.72 )	0.53
	LAM4	7	1.88	( 0.19 ; 18.46 )	0.59
	LAM5	2	0	( 0 ; Inf )	1.00
	LAM6	2	31.92	( 2.26 ; 450.39 )	0.01
	LAP	8	0.98	( 0.08 ; 12.25 )	0.99
	secondaire	0		( NA ; NA )	NA
Hémopathie	LAL	5	1.00		
	LAM	42	1.56	( 0.46 ; 5.28 )	0.48
Caractère de novo	non	20	1.00		
	oui	27	0.67	( 0.33 ; 1.39 )	0.28
HL	non	39	1.00		
	oui	7	0.59	( 0.18 ; 1.95 )	0.39
Caryotype	favorable	13	1.00		
	intermédiaire	10	2.06	( 0.71 ; 6 )	0.18
	défavorable	17	3.08	( 1.11 ; 8.6 )	0.03
	NA	7	1.96	( 0.59 ; 6.52 )	0.27
Risque défavorable	non	30	1.00		
	oui	17	2.01	( 0.92 ; 4.38 )	0.079
TT		1	1.00		
	araC LD- 5- a z a	6	0.11	( 0.01 ; 1.2 )	0.070
	ATRA ATO	4	0.02	( 0 ; 0.48 )	0.015
	intensif	32	0.04	( 0 ; 0.45 )	0.008
RC	palliative	4	0.35	( 0.03 ; 3.85 )	0.390
	non	15	1.00		
	oui	28	0.28	( 0.13 ; 0.6 )	0.001
Absence de RC	oui après rattrapage	4	0.14	( 0.03 ; 0.64 )	0.01
	non	32	1.00		
tt.si.RC.0	oui	15	3.92	( 1.87 ; 8.23 )	0.0003
	palliatif	12	1.00		
	araC LD- 5 - a z a	1	0.57	( 0.07 ; 4.61 )	0.59
	intensif	1	1.83	( 0.21 ; 15.86 )	0.58

**Tableau 16 : B.** Résultats de l'analyse univariée. CV (charge virale) ; FDR.env (facteurs de risque environnementaux, HL (hyperleucocytose), TT (traitement) ; TT.si.RC.0 (traitement si absence de RC) ; araC LD (aracytine faible dose) ; 5-aza (5-azacytidine).

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
Age	0.03	1.03	0.02	1.26	0.21
CD4 $\leq$ 200	-0.62	0.54	0.82	-0.76	0.45
Risq défavorable	0.58	1.79	0.53	1.10	0.27
Pas de RC	1.13	3.10	0.47	2.44	0.01

**Tableau 17** : Modèle pronostique multivarié pour le risque de décès

### b. Pronostic des patients VIH+ ayant une leucémie aiguë

Afin de déterminer si les patients VIH+ ayant une leucémie aiguë ont un pronostic différent des patients séronégatifs ayant une leucémie aiguë, et donc l'influence du statut VIH sur le devenir des patients ayant une leucémie aiguë, nous avons apparié les patients de notre cohorte avec des témoins issus des protocoles de traitement dans lesquels ou selon lesquels les patients séronégatifs atteints de leucémie aiguë étaient traités entre 2000 et 2016. Cet appariement a été réalisé grâce l'estimation d'un score de propension rendant ainsi les patients comparés identiques en tout point excepté pour la séropositivité pour le VIH.

#### i. Caractéristiques des témoins

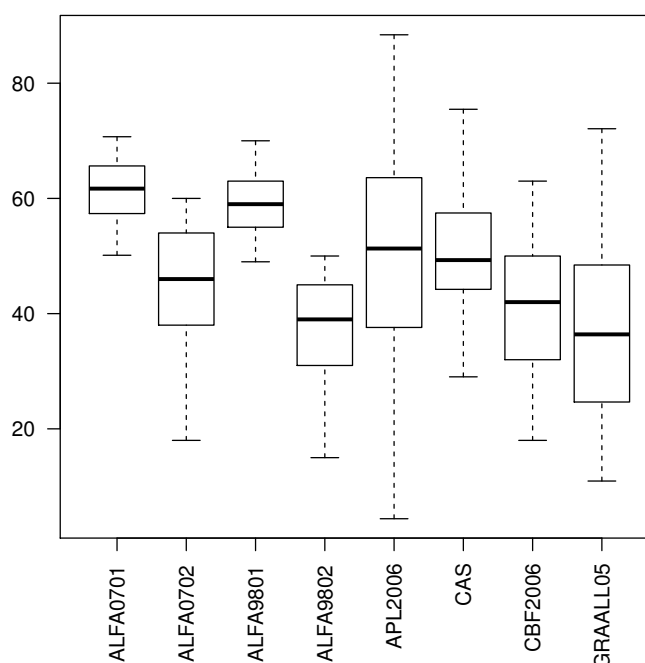
Les témoins étaient issus des protocoles de traitement dans lesquels ou selon lesquels les patients qui avaient un diagnostic de leucémie aiguë étaient traités entre 2000 et 2016. Tous les témoins étaient séronégatifs pour le VIH par définition, ces protocoles ayant tous dans leurs critères d'exclusion le statut VIH+. Les témoins étaient donc issus des protocoles suivants : ALFA9801 (n=478), ALFA9802 (n=459), ALFA0701 à l'exclusion du bras traité par Gemtuzumab ozogamicin (n=278) et ALFA 0702 (n=713) pour les patients atteints de LAM non LAP ; APL2006 (n=952) pour les patients atteints de LAP, CBF2006 (n=200) pour les patients atteints de LAM CBF et GRAALL2005 (n=813) pour les patients atteints de LAL. Les traitements et les caractéristiques principales des patients inclus dans ces protocoles sont regroupés **Tableau 18**.

Protocole	Période	Nombre	Patients	Induction
<b>ALFA9802</b>	1999-2006	n=459	LAM 15-50 ans	DNR 80mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 + AraC 500mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 + mitoxantrone 12mg/m <sup>2</sup> /j J8-J9 + AraC 500mg/m <sup>2</sup> /12H J8-J10 +/- GM-CSF 5µg/Kg/j J1-J10
<b>ALFA9801</b>	1999-2006	n=478	LAM 50-70 ans	AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + DNR 80mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 ou Idarubicine 12mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 or J1-J4
<b>CBF 2006</b>	2007-2010	n=200	LAM CBF 18-60 ans	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 puis DNR 35mg/m <sup>2</sup> /j J8-J9 + AraC 500mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 puis AraC 1g/m <sup>2</sup> /12H/j J8-J10 ou DNR 60mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 + AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7
<b>APL2006</b>	2006-2016	n=952	LAP > 18 ans	ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /j jusqu'à RC + Ida (9mg/m <sup>2</sup> /j ou 12mg/m <sup>2</sup> /j 3j +/- Arac 200mg/m <sup>2</sup> /j ou 120mg/m <sup>2</sup> /j 5 ou 7j +/- Dex 10mg/12h J1-J3

<b>ALFA0701</b>	2007-2013	n=272	LAM 50-70 ans	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 + AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 (Bras GO exclus)
<b>ALFA0702</b>	2009-2015	n=713	LAM 18-60 ans	DNR 60mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 puis DNR 35mg/m <sup>2</sup> /j J8-J9+ AraC 500mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 puis AraC 1g/m <sup>2</sup> /12H/j J8-J10 + G-CSF 5µg/Kg/j J1-J10
<b>GRAALL</b>	2006-2013	n=813	LAL 18-60 ans	Vincristine, 2 mg J1-J8, puis J15 et J22, Daunorubicine, 50 mg/m <sup>2</sup> J1-J3 puis 30mg/m <sup>2</sup> J15-16, Cyclophosphamide, 750 mg/m <sup>2</sup> à J1 puis J15, Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> L-asparaginase 6000 UI/m <sup>2</sup> à J8, J10, J12, J20, 22, 24, 26, 28 + G-CSF de J18 à PNN>1000/mm <sup>3</sup>

**Tableau 18.** Caractéristiques principales des protocoles dont sont issus les témoins

Les témoins potentiels étaient donc au nombre de 3754 comprenant 2057 hommes (54,79%) et 1694 femmes (45,13%). L'âge médian de la cohorte témoin au diagnostic de leucémie aiguë était de 47,4 ans [34,57 ; 57,35]. La distribution de l'âge des patients séropositifs de notre cohorte d'étude (cas) et celle des témoins en fonction des différents protocoles dont ils sont issus est résumée **Figure 15**. 2396 patients soit 87,32 % avaient un ECOG < 2. Un diagnostic de LAM non LAP concernait 1989 patients de la cohorte (52,98%), un diagnostic de LAP 952 patients (25,36%) et un diagnostic de LAL 813 patients (21,65%) (326 LAL B et 487 LAL T). Une hyperleucocytose était présente au diagnostic pour 796 patients (21,51%) de la cohorte témoin. Les leucémies de novo représentaient 2948 patients (78,53 %) et les leucémies secondaires 806 patients (21,47 %) des LA. Le risque cytogénétique de ces témoins selon l'ALFA était favorable pour 1791 patients (47,71 %), intermédiaire pour 1134 patients (30,21 %) et défavorable pour les 559 autres (14,89 %). Celui-ci n'était pas connu chez 270 patients (7,19%). Les caractéristiques des témoins sont résumées **Tableau 19**. La répartition des patients VIH+ ayant une leucémie aiguë à travers les centres et le nombre de témoins disponibles par centre est décrite **Tableau 20**.



**Figure 15.** Distribution de l'âge des cas et des témoins en fonction des différents protocoles



Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*
		3754	Témoin	47	Cas
Protocole	ALFA0701	139	3.7 %	0	0 %
	ALFA0702	713	18.99 %	0	0 %
	ALFA9801	478	12.73 %	0	0 %
	ALFA9802	459	12.23 %	0	0 %
	APL2006	952	25.36 %	0	0 %
	CAS	0	0 %	47	100 %
	CBF2006	200	5.33 %	0	0 %
	GRAALL05	813	21.66 %	0	0 %
Type	LAL B	326	8.68 %	2	4.26 %
	LAL T	487	12.97 %	3	6.38 %
	LAM	1989	52.98 %	17	36.17 %
	LAM1	0	0 %	4	8.51 %
	LAM2	0	0 %	2	4.26 %
	LAM4	0	0 %	7	14.89 %
	LAM5	0	0 %	2	4.26 %
	LAM6	0	0 %	2	4.26 %
	LAP	952	25.36 %	8	17.02 %
	LA de novo	non	806	21.47 %	20
oui		2948	78.53 %	27	57.45 %
Age		3751	47.4 [34.57;57.35]	47	49.29 [44.21;57.47]
Sexe	F	1694	45.13 %	11	23.4 %
	M	2057	54.79 %	36	76.6 %
		3	0.08 %	0	0 %
Leucocytes		3649	7.3 [2.1;28.2]	0	
HL	non	2905	78.49 %	39	84.78 %
	oui	796	21.51 %	7	15.22 %
	NA	53		1	
Plaquettes		2003	50 [25;94]	0	
ECOG	0-1	2396	87.32 %	43	91.49 %
	2-4	348	12.68 %	4	8.51 %
	NA	1010		0	
Caryotype	favorable	1791	47.71 %	13	27.66 %
	intermédiaire	1134	30.21 %	10	21.28 %
	défavorable	559	14.89 %	17	36.17 %
	NA	270	7.19 %	7	14.89 %
Risque 3	non	3195	85.11 %	30	63.83 %
	oui	559	14.89 %	17	36.17 %

**Tableau 19.** Caractéristiques des témoins.  
Leucocytes et plaquettes en mm<sup>3</sup> ; Risque3 = défavorable

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*
		3754	Témoin	47	Cas
centre	Argenteuil	19	0.74 %	1	2.13 %
	Avicenne	44	1.7 %	1	2.13 %
	Besancon	46	1.78 %	1	2.13 %
	Bordeaux	89	3.45 %	2	4.26 %
	Caen	53	2.05 %	1	2.13 %
	Cochin	10	0.39 %	1	2.13 %
	Bicetre	0	0 %	1	2.13 %
	Lyon	113	4.38 %	1	2.13 %
	Mondor	33	1.28 %	1	2.13 %
	Montpellier	36	1.39 %	2	4.26 %
	Nantes	58	2.25 %	1	2.13 %
	Necker	17	0.66 %	4	8.51 %
	Nice	25	0.97 %	4	8.51 %
	Pitié	20	0.77 %	2	4.26 %
	Reims	33	1.28 %	1	2.13 %
	St Antoine	14	0.54 %	3	6.38 %
	St Etienne	40	1.55 %	1	2.13 %
St Louis	101	3.91 %	17	36.17 %	
Toulouse	94	3.64 %	2	4.26 %	

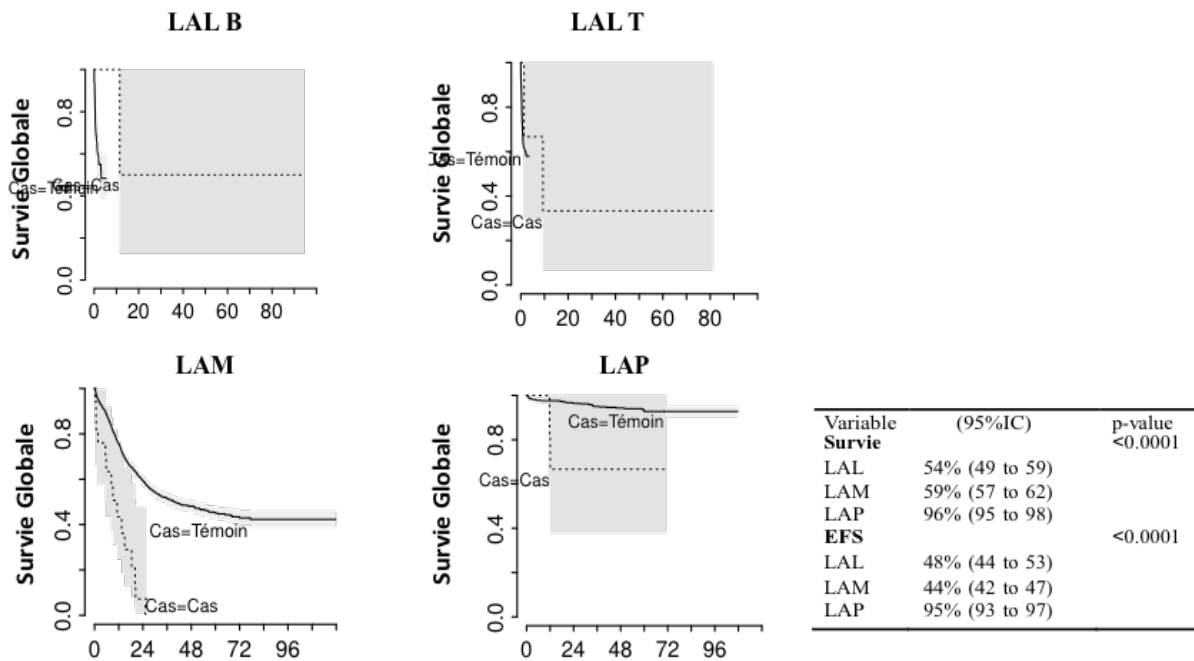
**Tableau 20.** Description du nombre de témoins disponibles en fonction du centre de provenance des cas

ii. Comparaison brute du devenir des PPVIH atteints de LA comparés aux témoins

Nous avons réalisé une comparaison brute, avant appariement par le score de propension, des devenirs des patients séropositifs (cas) atteints de LA comparés à leurs témoins séronégatifs. Le taux de RC était de 84.34% dans le groupe témoin contre 59.57 % pour les patients de notre cohorte. On rappelle que le taux de RC était de 84,38% dans le sous groupe des patients de notre cohorte traités par chimiothérapie intensive. Les taux de rechute et de décès étaient respectivement de 26.01 % et 32.47 % pour les témoins contre 34.04% et 63.83 % pour les PPVIH de notre cohorte. Le devenir des patients est résumé **Tableau 21**. La survie globale brute des cas et des témoins en fonction du type de leucémie aiguë est représentée **Figure 16A**. Les survies globale et sans événement à 2 ans des témoins sont résumées en **Figure 16B**.

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*	N	Statistiques*
		3754	Témoin	47	Cas
Réponse	non	510	13.59 %	15	31.91 %
	oui	3167	84.36 %	28	59.57 %
	oui après rattrapage	77	2.05 %	4	8.51 %
Décès	vivant	2423	64.54 %	17	36.17 %
	décédé	1331	35.46 %	30	63.83 %
Evénement	non	2122	56.53 %	18	38.3 %
	événement	1632	43.47 %	29	61.7 %
Rechute	non	2118	59.53 %	18	38.3 %
	rechute	1147	32.24 %	16	34.04 %
	décès avant rechute	293	8.23 %	13	27.66 %
	NA	196		0	

**Tableau 21.** Description du devenir des patients du groupe témoin



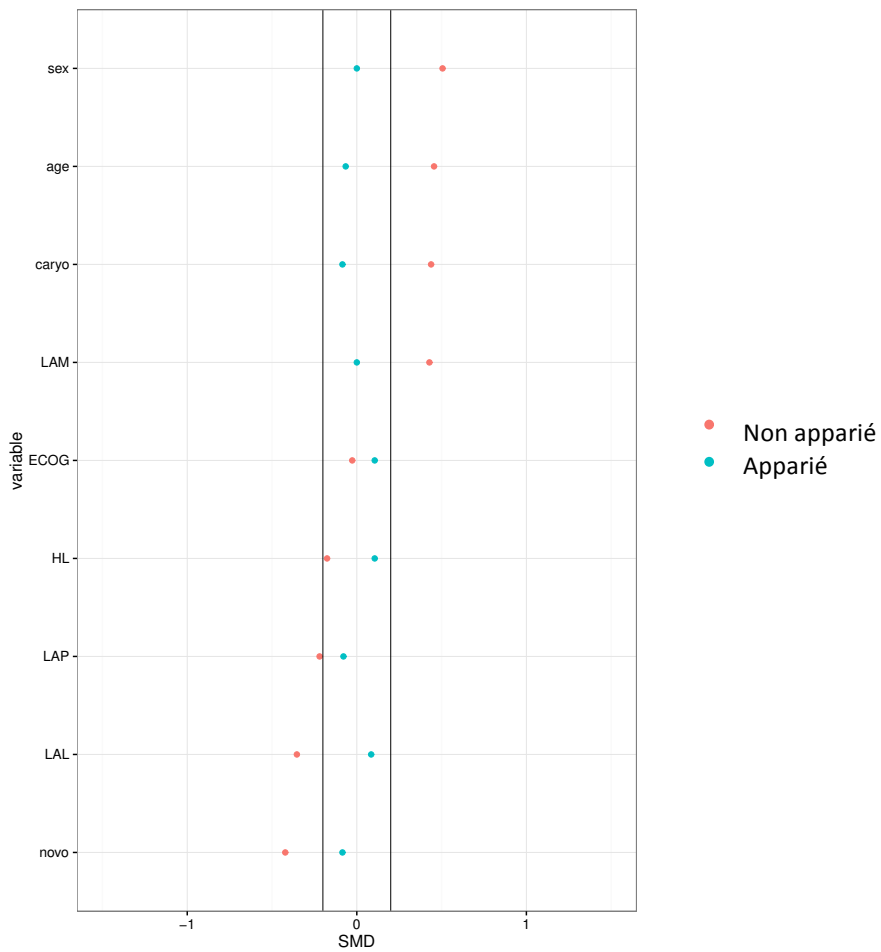
**Figure 16. A.** Survie brute des cas et des témoins en fonction du type de leucémie aiguë **B.** Survie globale et survie sans événement des témoins à 2 ans.

### iii. Comparaison du devenir des PPVIH atteints de LA après appariement par score de propension

Afin d'étudier de façon rigoureuse l'impact du statut VIH+ sur le devenir des patients atteints de la leucémie aiguë, un score de propension a été estimé par un modèle de régression logistique multivarié non parcimonieux. Les paramètres inclus dans le modèle étaient l'âge, le sexe, l'ECOG >1, le type de leucémie (LAM non LAP, LAP ou LAL), son caractère de novo, l'hyperleucocytose et la présence d'un caryotype défavorable.

Ce score a permis l'appariement de 32 des 47 patients VIH+ de notre cohorte (68,09%). Chaque PPVIH de notre cohorte (cas) qui le pouvait a ainsi été apparié à un témoin séronégatif ayant une LA et présentant les mêmes caractéristiques à l'exception du statut VIH. 64 patients ont donc été au total analysés. **La Figure 17** représente le déséquilibre des covariables avant et après appariement. Après appariement, le test c-statistique était 0.630 (équilibre parfait à 0.50).

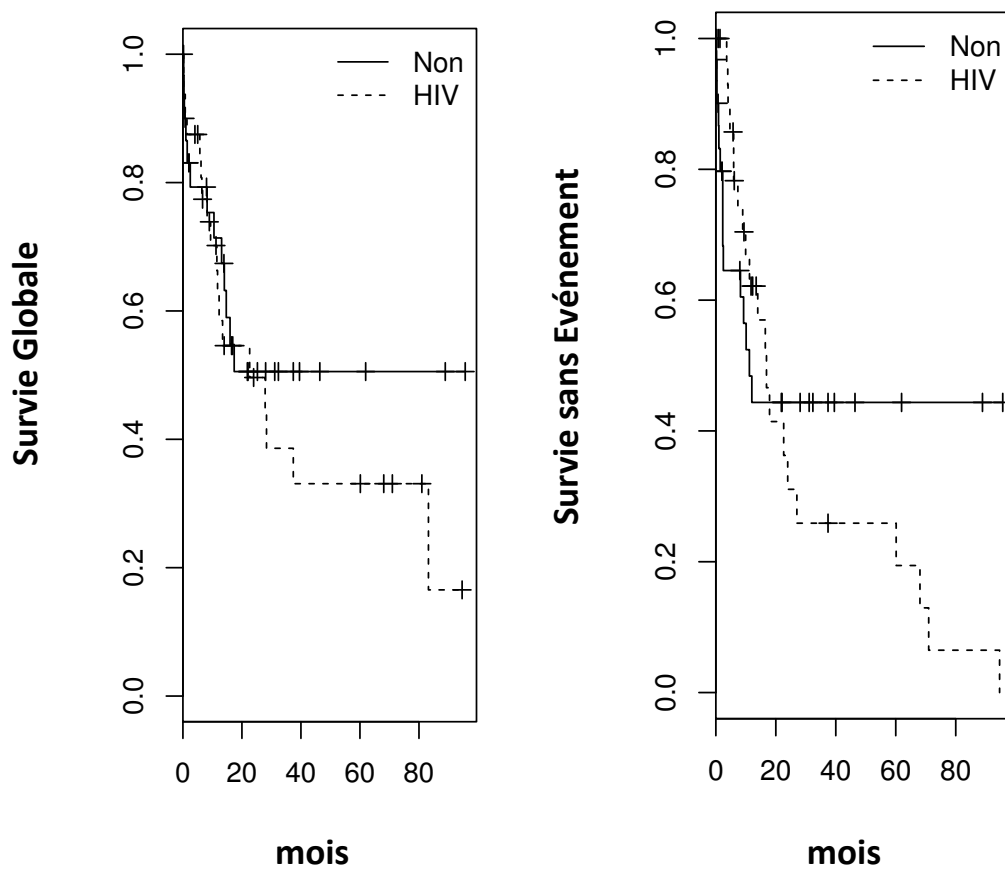
Après analyse des patients appariés par le score de propension excepté pour leur statut pour le VIH, il n'existait aucune différence en terme de survie globale HR= 1.347 [0.6486-2.796] ; p=0.42 et de survie sans événement HR=1.196 [0.6193-2.311] ; p=0.59. **Tableau 22.** La survie globale à 2 ans était pour le groupe VIH négatif de 51% IC95% [34 ; 74] et pour le groupe VIH positif 50% IC95% [34 ; 73]. La survie sans événement à 2 ans était de 44% IC95% [29 ; 68] pour le groupe VIH négatif de 36% IC95% [21 ; 64] pour le groupe VIH positif. **Figure 18.**



**Figure 17.** Déséquilibre des covariables avant et après appariement.

Devenir	HR (95%IC)	p-value
OS	1.347 (0.6486-2.796)	0.42
EFS	1.196 (0.6193-2.311)	0.59

**Tableau 22.** Estimation de l'effet du statut VIH sur le devenir des patients.  
(OS=overall survival ; survie globale / EFS= event free survival ; survie sans événement)



**Figure 18.** Devenir des patients après appariement par le score de propension excepté sur le statut VIH

**On peut donc conclure que le devenir des PPVIH atteints de LAM ou de LAL non Burkitt n'est pas différent de celui des patients séronégatifs ayant une LA. Le statut VIH n'a donc pas d'impact sur le devenir des patients atteints de la leucémie aiguë.**

## **IV. Discussion**

### **1. Particularités épidémiologiques des PPVIH atteints de LA**

Notre étude multicentrique nationale a permis de recueillir 47 patients, 42 LAM et 5 LAL de janvier 2000 à février 2016. Il s'agit de la plus grande cohorte de patients séropositifs pour le VIH présentant une leucémie aiguë décrite à ce jour, (hors revue de la littérature<sup>76</sup>), après celle de Sutton et al<sup>77</sup> qui rapportait 16 cas de LAM recueillis entre les années 1990 et 1996. Il s'agit également de la première série comportant des patients VIH ayant une LAL non Burkitt.

Le faible nombre de cas rapportés dans la littérature rend difficile l'estimation de l'incidence des leucémies aiguës dans la population VIH+. Sur la période des 16 dernières années qui correspond à la période de notre étude, on peut considérer la prévalence des PVVIH stable à environ 150 000 personnes d'après les estimations des différents rapports (rapport Yeni 2008, ccde 2010 et 2012).

Le calcul de l'incidence des leucémies aiguës dans la population VIH+ sur les 16 dernières années retrouve donc d'après nos 47 patients recueillis, une incidence d'environ 2 leucémies aiguës pour 100 000 PPVIH par an ce qui est comparable à l'incidence des leucémies aiguës dans la population générale (environ 3 leucémies aiguës pour 100 000 habitants par an). Le fait d'être séropositif n'augmenterait donc pas le risque de développer une leucémie aiguë.

Toutes leucémies aiguës confondues, les hommes semblent plus représentés que les femmes chez les PPVIH de notre cohorte (sexe ratio H/F à 3, 27 contre sexe ratio à 1,5-2 communément admis chez les séronégatifs<sup>78</sup>). Les patients de notre cohorte sont également plus jeunes que ceux de la population générale avec une médiane d'âge de 49,29 ans [44,21 ; 57,47], l'âge moyen étant dans la population générale de 65 ans pour les LAM et de 19 ans pour les LAL (médiane d'âge de 36,4 ans [24,66; 48,44] pour les patients du GRAALL2005). L'âge plus précoce de survenue de la leucémie aiguë ne s'explique pas par le nombre de patients ayant une LAL qui ne représentent que 10,6% des patients de notre étude mais pourrait par contre s'expliquer par la présence d'une proportion plus importante de leucémies aiguës secondaires chez les PVVIH.

La fréquence des leucémies aiguës considérées comme secondaires dans notre cohorte comparée à leur fréquence dans la population des patients séronégatifs est en effet un résultat marquant de notre étude (40,48% dans notre cohorte contre 26,4 %<sup>79</sup> dans la population générale) avec un âge médian de 57,14 ans [47,87 ; 61,36] pour ces patients dans notre cohorte contre 67,8 ans habituellement dans la population générale. Cette autre différence d'âge peut s'expliquer par l'âge relativement jeune de survenue des complications onco-hématologiques chez les PPVIH et donc à leur exposition précoce éventuelle à une radio chimiothérapie. Allant dans le sens de ces résultats, les PPVIH atteints de syndromes myélodysplasiques sont plus jeunes, ont des cytogénétiques de plus mauvais pronostic et un fort risque de transformation en LAM<sup>80</sup>.

Concernant les leucémies de novo, les LAP et les LAM CBF ont des fréquences inversées dans notre cohorte comparées à celles observées dans la population des patients

séronégatifs avec 17% de LAP, 9,5% de LAM CBF dans notre cohorte contre 10% de LAP et 15% de LAM CBF dans la population générale. De même, les LAL B sont normalement plus fréquentes que les LAL T alors qu'elles ne représentent que 40% des LAL de notre cohorte. On ne peut cependant pas tirer de conclusions devant leur faible nombre (5 LAL dans notre cohorte).

La proportion de patients présentant une hyperleucocytose au diagnostic était relativement moins importante dans notre cohorte (15,22%) que dans la cohorte témoin des patients séronégatifs (21,48%).

Sur le plan cytogénétique, 37,84% des patients de notre cohorte présentaient des cytogénétiques défavorables, allant de pair avec l'importante représentation des leucémies secondaires dans notre cohorte alors qu'elles ne sont habituellement décrites que chez 20 à 25% des leucémies aiguës survenant dans la population générale.

**Au total, d'après les résultats de notre cohorte, la survenue d'une leucémie aiguë dans la population VIH+ n'est pas plus fréquente que dans la population générale. Les leucémies aiguës semblent survenir cependant plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes VIH+ et plus précocement que chez les séronégatifs. On note notamment chez les PPVIH une surreprésentation des leucémies aiguës secondaires et avec elles, des patients présentant une cytogénétique défavorable.**

## 2. Association entre VIH+ et développement d'une leucémie aiguë

Les données épidémiologiques françaises et internationales montrent une augmentation de l'incidence des cancers chez les patients VIH+ depuis la fin des années 1990. Cette population est considérée plus à risque que la population générale du fait de la réplication virale du VIH, de l'immunodépression (nombre et nadir des CD4), de l'exposition à des virus oncogènes (HPV, VHB, VHC, EBV) et d'une forte consommation de toxiques dans cette population (tabac, alcool, cannabis). Certains auteurs ont évoqué une association entre l'infection par le VIH et l'apparition d'une leucémie aiguë mais celle-ci reste cependant incertaine. Nous allons essayer de distinguer ici les mécanismes pouvant participer à l'émergence des leucémies aiguës chez les patients séropositifs.

### **a. Les facteurs de leucémogénèse indépendants de l'infection par le VIH**

On distingue des facteurs intrinsèques inhérents à l'hôte et indépendants de sa séropositivité. Il s'agit notamment de certains facteurs de susceptibilité génétique<sup>81</sup> (Ex : GATA2) et de polymorphismes comme ceux du cytochrome P450<sup>82</sup> qui ont été évoqués comme ayant un potentiel oncogénique.

En opposition aux facteurs intrinsèques, les facteurs extrinsèques sont tous les facteurs extérieurs à l'hôte qui peuvent favoriser la leucémogénèse. Ce sont les facteurs environnementaux auxquels le patient est exposé via son mode de vie ou sa profession comme le benzène, les pesticides ou les radiations ionisantes, toxiques à potentiel

leucémogène.

L'étude des LAL de l'enfant a suscité le développement de plusieurs théories concernant leur leucémogénèse. Kinlen<sup>83</sup> émit l'hypothèse selon laquelle les leucémies de l'enfant seraient dues à un agent infectieux non encore mis en évidence<sup>84</sup> après l'observation à plusieurs reprises d'une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës dans différents sites soumis à des mouvements de population importants. Pour Greaves<sup>85</sup>, c'est plutôt la réponse anormale à une infection banale chez les enfants ayant un système immunitaire insuffisamment stimulé par des infections antérieures qui favoriserait chez eux l'émergence de leucémie. Ces deux auteurs pensaient donc qu'un agent infectieux et une dysfonction du système immunitaire pouvaient avoir un rôle dans la leucémogénèse.

### **b. Les facteurs de leucémogénèse liés au VIH**

Le VIH favorise, comme nous l'avons vu, l'émergence de cancers classant ou non classant au stade SIDA. Leurs traitements qui comportent le plus souvent une chimio et/ou une radiothérapie peuvent induire des leucémies secondaires. (Notamment lorsque des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase II sont utilisés).

Certaines études avaient discuté d'une éventuelle toxicité des traitements anti-rétroviraux. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sembleraient en effet avoir un rôle mutagène *in vitro*. Le potentiel oncogénique des ARV n'a cependant jamais été démontré et c'est l'immunodépression au long cours et non la toxicité des ARV qui serait impliquée dans l'émergence de tumeur chez le PPVIH.

Au même titre que l'immunodépression et la dysfonction immunitaire, l'inflammation chronique et l'immuno-senescence induites par l'infection par le VIH pourraient participer à l'ontogénèse des leucémies aiguës. L'altération du micro environnement médullaire par le VIH pourrait également le rendre plus permissif à la leucémogénèse.

L'implication indirecte du VIH en tant qu'oncogène a déjà été décrite dans de nombreuses études s'intéressant à la lymphomagenèse mais son rôle dans la leucémogénèse a peu été étudié. La perte du contrôle immunorégulateur, la stimulation antigénique chronique et l'hyperproduction cytokinique favoriseraient l'infection de l'hôte par d'autres virus oncogéniques impliqués dans l'ontogénèse des lymphomes. Des découvertes récentes supportent que le VIH contribuerait même directement à la lymphomagenèse<sup>86</sup>. L'International Agency for research on Cancer Monographs a en effet identifié le VIH lui-même comme faisant partie des carcinogènes du groupe 1 aux côtés des virus EBV, HVB et HVC, HHV8, HPV, HTLV1 et de *helicobacter pylori*, *clonorchis sinensis*, *opisthorchis viverrini* et *schistosoma haematobium*<sup>87</sup>.

Plusieurs études ont essayé de démontrer qu'il existait un lien de causalité entre l'infection par le VIH et le développement d'une leucémie aiguë, faisant ainsi le parallèle avec le virus T lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) et le l'ATLL (leucémie/lymphome T de l'adulte). L'hypothèse virale a déjà été démontrée comme à l'origine de LAL chez certains animaux mais jamais chez l'homme. Murphy and Co<sup>88</sup> ont réussi à isoler en 1991 le VIH à partir de cellules myélomonoblastiques circulantes d'un



patient séropositif présentant une LAM 4. Les cellules myélomonoblastiques cultivées en l'absence de facteur de croissance exprimaient l'antigène p24 et la reverse transcriptase dans leur surnageant. Il s'agit cependant de la seule étude ayant réussi à mettre en évidence des particules virales dans des myéloblastes de patients malades, Costello et Al ou Farber et al<sup>89</sup> ayant de leur côté échoué. Des études récentes suggèrent cependant que les progéniteurs hématopoïétiques pourraient être des réservoirs du VIH<sup>90</sup> à l'état latent. Ce rôle de réservoir augmenterait ainsi la susceptibilité des progéniteurs à l'apoptose, au développement de myélodysplasies<sup>91</sup> et donc peut être également au développement de leucémies aiguës.

D'autres études ont évoqué le caractère oncogénique de certaines protéines ou de certains variants protéiques du VIH. En effet, durant la phase aiguë de l'infection des lymphocytes T CD4+ par le VIH, la protéine transactivatrice Tat joue un rôle majeur dans l'angiogenèse, processus également impliqué dans la leucémogénèse. Tat est connue pour favoriser la survenue de sarcomes de Kaposi par deux mécanismes : le premier est la médiation de la migration et de l'invasion de cellules vasculaires ainsi que l'expansion des cellules endothéliales via l'adhésion du domaine arginine-glycine-acide aspartique de Tat situé en carboxy terminal aux intégrines  $\alpha 5\beta 1$  et  $\alpha v\beta 3$ . Le deuxième mécanisme est l'induction du bFGF (basic fibroblast growth factor) dont la fixation aux héparanes sulfates protéoglycanes induit la croissance vasculaire. La fixation du bFGF au récepteur au FGF favorise par ailleurs la myélopoïèse comme l'ont montré plusieurs groupes. Tat a également la capacité de déréguler la protéine suppresseur de tumeur pRb2/p130 en entrant dans les lymphocytes B après relargage par les cellules infectées par le VIH. Des variants de gp120 et p17 ont aussi été récemment décrits comme pouvant participer à l'émergence de lymphomes et pourraient être impliqués dans la leucémogénèse<sup>4</sup> en favorisant la clonogénicité (activation par p17 de pi3k/akt via son interaction avec CXCR2).

La latence virale intracellulaire expose également le patient au phénomène d'expansion clonale. Plusieurs équipes ont démontré qu'il existe des sites spécifiques d'intégration virale du VIH et que ceux-ci sont liés à la persistance et à l'expansion clonale des cellules infectées. Il existe dans ces clones persistants, des sites d'intégration virale multiples et indépendants incluant des gènes connus pour être associés à la croissance cellulaire (STAT5B, PARP8, DDX6, MKL2, BATCH2), à la division cellulaire (PKP4 ou MAP4) ou aux deux (MKL2, BATCH 2). Ces sites d'intégration virale peuvent donc contribuer au développement de tumeur et en particulier ici à la leucémogénèse<sup>92</sup>. STAT5, gène impliqué dans le renouvellement cellulaire et qui est critique dans la leucémogénèse<sup>93</sup> fait notamment partie de ces sites d'intégration virale.

**L'implication directe ou indirecte du VIH en tant qu'oncogène a donc été démontré pour plusieurs tumeurs, notamment pour les lymphomes. Son rôle dans la leucémogénèse semble plus incertain d'autant plus que l'incidence des leucémies aiguës est comparable chez le PPVIH et chez les patients séronégatifs. La recherche d'une séropositivité pour le VIH doit dans tous les cas faire partie du bilan initial de tout cancer.**

### 3. Généralités sur la prise en charge hématologique du PPVIH

#### **a. Diagnostic de la séropositivité et de l'hémopathie**

La survenue d'une hémopathie chez le PPVIH n'est pas un événement rare. Celle-ci peut être diagnostiquée au cours du suivi du PPVIH ou être au contraire révélatrice de la séropositivité, le dépistage du VIH étant alors effectué lors du bilan initial de l'hémopathie comme le recommande les groupes d'experts<sup>94</sup>.

Dans notre cohorte, le diagnostic de leucémie aiguë a été réalisé dans le cadre du suivi du PPVIH par l'équipe qui le suivait ou par une équipe indépendante pour 44 des 47 patients (93,62%). A l'inverse, l'infection par le VIH a été découverte au cours de la prise en charge initiale de la LA en hématologie pour les 3 autres patients de notre cohorte (6,38%).

Le délai médian entre le diagnostic du VIH et celui de la leucémie aiguë était de 11, 81 mois [3,32 ; 19,77] pour les LAM et de 2,22 mois [1,944 ; 2, 883] pour les LAL. Aucun retard au diagnostic lié à l'attribution des cytopénies à un traitement par AZT n'était noté dans notre cohorte contrairement à certaines séries dans la littérature<sup>95</sup>.

Une fois le diagnostic fait, se pose la question de la prise en charge thérapeutique globale du PPVIH atteint de leucémie aiguë. Les problèmes alors soulevés sont ceux du contrôle de la maladie VIH sur le plan immuno-virologique d'une part, et du traitement de l'hémopathie en tenant compte de la fragilité du patient VIH, de ses comorbidités et des éventuelles interactions médicamenteuses d'autre part. L'éducation thérapeutique du patient sur son traitement ARV prend alors une dimension d'autant plus importante qu'elle permet de limiter les complications infectieuses ou tumorales secondaires à un mauvais contrôle immuno-virologique, le risque de résistance secondaire à une mauvaise compliance et d'améliorer la qualité de vie des patients.

#### **b. Recommandations de bonnes pratiques**

Le patient séropositif pour le VIH doit bénéficier au même titre qu'un patient séronégatif des recommandations de bonne pratique de prise en charge communes à tous les cancers incluant le dispositif d'annonce, l'élaboration au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire cancer/VIH d'un parcours personnalisé de soins intégrant les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités. Afin de favoriser la prise en charge des patients VIH, 28 COREVIH (comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH) ont été créés et répartis sur le territoire français. Ils ont pour mission de favoriser la coordination des professionnels du soin, de la recherche clinique et épidémiologique, des acteurs sociaux et médico-sociaux, des associations de patients et des patients pour optimiser la prévention, le dépistage, l'éducation et la prise en charge thérapeutique des patients. Le but est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients et de tendre vers une harmonisation des pratiques tout en recueillant et en analysant les données médico-épidémiologiques.

C'est dans cette optique que le réseau CANCERVIH a été créé en 2014 par l'Institut National du Cancer (INCa). Il s'articule autour d'un centre expert national en Ile de France, situé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, et de vingt centres experts régionaux répartis dans toute la France. La coordination du réseau est assurée par le Pr. Jean-Philippe Spano, oncologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. La coordination scientifique et médicale est assurée pour la partie VIH par le Dr Isabelle Poizot-Martin à l'hôpital Sainte Marguerite à Marseille et pour la partie hématologie par le Pr. François Boué de l'hôpital Antoine Béchère à Clamart. Plusieurs centres experts régionaux (PACA-Corse, Rhône-Alpes et Languedoc-Roussillon) s'articulent avec le centre expert national. La mission de chaque centre expert régional est de coordonner les soins pour tous les patients infectés par le VIH et atteints de cancer dans sa région. L'objectif principal est d'offrir des soins de qualité et une égalité de soins à tous les patients, quelque soit leur lieu d'habitation pour cette double pathologie demandant une expertise particulière.

Le centre expert national assure la fonction de recours au niveau national en permettant d'apporter un avis sur des problèmes thérapeutiques ou diagnostiques concernant les patients infectés par le VIH et atteints d'un cancer. Une RCP oncoVIH a été créée en mai 2014 au sein du réseau et se tient deux fois par mois (les mardis). Elle est accessible par web-conférence à tous les médecins de France et des DOM-TOM. Une représentation pluridisciplinaire y est assurée avec les présences systématiques d'oncologues, hématologues, radiothérapeutes, infectiologues, immunologistes et pharmacologues. Le but de la RCP est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et identique à celle proposée dans la population générale (comorbidités et immunodépression prises en compte), tout en permettant de limiter le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement carcinologique (adaptation du traitement ARV, monitoring pharmacologique) ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire (chimio prophylaxie des infections opportunistes) et aux comorbidités (décompensation hépatique, rénale)<sup>15</sup>. Plus de 70 cas ont ainsi été discutés depuis la création de la RCP mais seulement un cas dans notre cohorte probablement du fait de la création récente de cette RCP. Il semble important cependant, pour la qualité de la prise en charge globale et l'harmonisation des pratiques, que tout nouveau patient VIH présentant un cancer soit présenté à cette RCP dont la fiche de présentation se trouve en **annexe**.

**Nous allons discuter par la suite des recommandations existantes sur la prise en charge thérapeutique du PPVIH atteint d'une complication onco-hématologique (rapport Morlat)<sup>15</sup>, de la prise en charge thérapeutique des patients de notre cohorte et des possibilités d'harmonisation des prises en charge thérapeutiques des leucémies aiguës des PPVIH entre eux et avec les patients séronégatifs.**

#### 4. Traitement par chimiothérapie intensive d'une LA chez un patient VIH+

La question de la prise en charge thérapeutique des patients VIH ayant une leucémie aiguë reste une question majeure peu décrite dans la littérature. L'absence d'études prospectives randomisées et l'exclusion des PPVIH des protocoles thérapeutiques ne

permettent pas de déterminer la place de la chimiothérapie intensive dans la prise en charge de ces patients. Quels sont donc les patients VIH+ qui peuvent bénéficier d'une chimiothérapie intensive, et quelle est la faisabilité de celle-ci ?

### **a. Faisabilité d'une chimiothérapie intensive**

Les questions qui sous-tendent celles de la faisabilité de la chimiothérapie intensive chez le PPVIH sont celles des comorbidités et de l'immunodépression du patient, du risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement de l'hémopathie (risque de sous-traiter l'hémopathie, d'acquisition de résistances virales ou de toxicité d'organe) et celle de la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire. Tous ces éléments peuvent entraîner une majoration des effets secondaires du traitement intensif et des décès toxiques pendant ou après l'induction.

Aucun décès toxique post induction n'a été observé dans notre cohorte, ce qui rendrait un traitement par chimiothérapie intensive faisable chez le PPVIH, moyennant le respect de certaines recommandations.

→ Les comorbidités et l'immunodépression des patients

Par définition et comme nous l'avons vu précédemment, le patient VIH positif est considéré comme fragile. Il faut tenir compte dans son évaluation globale de son histoire, de ses antécédents, de ses co-infections (HVB ou HVC chroniques), des éventuels troubles métaboliques, de l'existence d'une insuffisance rénale et/ou hépatique et de son risque cardio vasculaire. Le SIDA est d'ailleurs classé parmi les comorbidités pouvant influencer le plus le risque de décès à 1 an dans le score de Charlson<sup>96</sup>.

Dans notre cohorte, 91,49% des patients présentaient un performans status  $\leq$  à 2. Le nombre de patients co-infectés VIH/VHB était de 19 (40,43%), le nombre de patients co-infectés VIH/VHC de 9 (19,15%) et 4 patients (8,5%) présentaient une co-infection VIH/VHB/VHC. Ces comorbidités ont orienté le choix de traitement des patients de notre cohorte vers une éventuelle chimiothérapie intensive mais n'ont pas grevé le pronostic de nos patients effectivement traités intensivement.

La présence de comorbidités nécessite un suivi particulier en plus du suivi biologique traditionnel dicté par le traitement de l'hémopathie. La surveillance des fonctions rénale et hépatique doit faire l'objet d'une attention particulière du fait des possibles interactions médicamenteuses. Le suivi de la charge virale VIH plasmatique est recommandé mensuellement de même que la surveillance de la virémie CMV chez les patients ayant une sérologie positive et que la virémie VHB chez les patients co-infectés VIH/VHB. Il est également recommandé d'effectuer le typage lymphocytaire CD4/CD8 tous les 3 mois.

Dans notre cohorte, le suivi mensuel des PCR virales n'a pas toujours été respecté, ce suivi étant essentiellement réalisé lors des réadmissions des patients en hospitalisation.

## → Les ARV

La gestion des ARV chez le PPVIH est considérée comme une des principales limites à la prise en charge classique des patients probablement car ces médicaments sont méconnus et leur gestion perçue comme complexe<sup>97</sup>.

Il est recommandé, quelque soit la tumeur traitée, d'essayer de contrôler la réplication virale tout au long de la prise en charge. La charge virale devant être indétectable si possible. Un traitement anti rétroviral doit donc être initié chez les patients non traités ou optimisé chez les patients déjà sous ARV en fonction des interactions potentielles avec les traitements envisagés pour la néoplasie. Cette optimisation doit bien entendu tenir compte du risque de toxicité accrue (notamment hématologique, neurologique et rénale) et/ou du risque de perte d'efficacité des différents médicaments mais également du profil de résistance du virus, des éventuels traitements ARV antérieurs et leur profil de tolérance ainsi que du statut sérologique vis à vis du VHB. C'est ce que rapporte plusieurs auteurs comme Levine<sup>98</sup> qui écrit que la toxicité de la chimiothérapie associée aux ARV ne diffère pas de celle de la chimiothérapie seule et qu'il faut donc peser dans la décision le degré d'immunodépression du patient (risque d'infections bactériennes sévères et d'infections opportunistes) et le bénéfice d'une suppression virale sur la survie et la réponse tumorale. Les groupes français et allemand vont également dans ce sens en recommandant la poursuite des ARV ou leur introduction en cas d'hémopathie d'autant plus que ceux-ci contribuent probablement à l'amélioration du pronostic<sup>99</sup>.

Les interactions médicamenteuses entre les différents traitements peuvent être d'ordre pharmacocinétique et ou pharmacodynamique et peuvent réduire l'efficacité d'un traitement ou majorer la toxicité d'un autre. Les ARV peuvent en effet potentialiser la toxicité de la chimiothérapie ou diminuer l'effet dose de la chimiothérapie ou au contraire, les ARV peuvent être sous dosés à cause du traitement de chimiothérapie et ainsi entraîner un mauvais contrôle du VIH et l'acquisition par celui-ci de résistances.

Les toxicités principales pouvant être observées et qui doivent être particulièrement surveillées sont :

- hématologiques : lors de chimiothérapie par anthracyclines ou carboplatine ou bien lors de l'emploi d'AZT du fait de son potentiel myélosuppresseur<sup>100</sup>;
- neurologiques : lors d'une chimiothérapie par vincristine par exemple ;
- rénales : lors de l'utilisation des sels de platine, du 5-FU ou d'autres drogues à élimination majoritairement tubulaires (cyclophosphamide, méthotrexate).

Il n'existe pas d'études contrôlées mais le potentiel d'interaction semble plus important lorsque la trithérapie anti rétrovirale inclus un inhibiteur enzymatique puissant comme le ritonavir utilisé comme boost d'un inhibiteur de protéase du VIH. En effet, l'inhibiteur enzymatique réduit l'activité du cytochrome P 450 qui est important pour métaboliser la chimiothérapie. Cette réduction entraîne donc une augmentation du niveau de drogue intracellulaire et une toxicité surajoutée. Un traitement contenant un inhibiteur d'intégrase devrait être préféré si l'histoire thérapeutique du VIH et son profil de résistance l'autorise. A l'inverse, les INNTI (y compris l'etravirine) et certains IP tels que le ritonavir, le tipranavir, le darunavir et l'amprenavir (fosamprenavir) ont un effet inducteur sur certaines enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments et peuvent donc entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques conduisant à un traitement anti-tumoral sous

optimal. Les INTI pouvant potentialiser une toxicité d'organe associés à certaines chimiothérapies sont à éviter (Ex : ténofovir et chimiothérapie à élimination tubulaire) de même que tout autre médicament pouvant potentialiser au plan pharmacodynamique les effets secondaires d'un autre. Compte tenu d'un potentiel d'interaction limité et d'un profil de tolérance favorable, le raltégravir, glucuronoconjugué non métabolisé par les CYP et le maraviroc, métabolisé par CYP3A4 sans être inducteur ou inhibiteur et le dolutégravir, la rilpivirine et l'enfuvirtide (T20) sont à privilégier. (En **annexe** : Principales interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamique avec les antinéoplasiques, Rapport Morlat, 2013).

Dans notre cohorte, 35 des 47 patients (74,47%) étaient déjà sous ARV au diagnostic de LA (32 LAM et 3 LAL). Le traitement ARV a été introduit à l'occasion du diagnostic de LA chez 4 des 47 patients (8,51 %, tous des LAM), et a été repris chez 3 patients (6,38 %, 2 LAM et 1 LAL) qui étaient en rupture thérapeutique. Le traitement ARV de 8 des 47 patients de notre cohorte (17,02 %, 1 LAL et 7 LAM) avait été modifié ou suspendu par craintes d'interactions médicamenteuses. Au total, parmi les patients ayant eu une introduction, une reprise ou une modification d'un traitement ARV soit 15 patients, 7 patients (46,67%) avaient un traitement comportant un inhibiteur d'intégrase et 5 patients (33,33%) avaient un traitement comportant un inhibiteur de protéase qui ne comportait cependant pas de boost pour 3 de ces patients. Les patients qui avaient initialement une trithérapie comportant un INNTI avaient eu leur traitement le plus souvent modifié au diagnostic de LA et l'INNTI arrêté au profit de l'introduction d'un INI ou d'un IP.

La suspension du traitement ARV est une façon d'éviter le problème de sa gestion, parfois complexe, lors du traitement d'une hémopathie. Plusieurs auteurs se sont intéressés aux conséquences de cet arrêt des ARV durant la chimiothérapie intensive. Dans l'étude de Little et al<sup>101</sup> les ARV étaient arrêtés durant l'administration de la chimiothérapie et repris immédiatement après. Une diminution du taux de CD4 et une augmentation de la charge virale étaient observées à l'issue du traitement avec un retour au taux de base 6 mois à un an après la reprise des ARV. Aucun patient n'avait développé d'infection opportuniste durant le traitement mais 3 patients en développèrent une dans les 3 mois suivant la reprise. Cette étude rapporte également que le devenir des patients ayant un taux de CD4<100/mm<sup>3</sup> reste insatisfaisant. Le rapport Morlat<sup>15</sup> rappelle la possibilité en cas d'urgence thérapeutique à traiter l'hémopathie de suspendre les ARV si nécessaire. Ceux-ci doivent alors être arrêtés tous simultanément si possible 48H avant le début de la cure et repris en même temps 48H après la cure.

La suspension d'un traitement par ARV est donc lourde de conséquences car il faudra un an pour le patient avant de retrouver son taux de CD4 de base.

Il ne faut pas oublier qu'en plus du risque d'interactions médicamenteuses, il existe un risque de défaut d'observance pendant le traitement par chimiothérapie du fait des nausées/vomissements et de l'apparition éventuelle d'une mucite. Le risque des arrêts répétés des ARV est celui de l'émergence de mutations de résistance notamment en cas de traitement par INNTI ce pourquoi les autres classes médicamenteuses doivent leur être préférées. (Les

patients initialement sous INNTI dans notre cohorte avaient bien vu leur traitement modifié). Pour faciliter la prise des traitements et leur observance, des formes galéniques telles que les sirops et les formes orodispersibles devront donc être préférées chez les patients atteints d'une mucite. L'intérêt d'un monitoring pharmacologique du traitement ARV doit également être discuté en RCP lorsque l'optimisation du traitement antirétroviral est incomplète ou en cas de risques d'interactions. Aucun des patients de notre cohorte n'a cependant eu un monitoring régulier de son traitement ARV en cours de chimiothérapie.

De même que lors d'une chimiothérapie, une majoration des toxicités lors de la prise des ARV pendant une radiothérapie est crainte. Les IP pourraient potentialiser les radiations ionisantes et entraîner une majoration des radiodermites et des mucites post radiques mais les données de la littérature ne permettent pas de conclure. Il est donc recommandé de maintenir le traitement ARV sans le modifier pendant la durée de la radiothérapie.

#### → Prophylaxie anti infectieuse

Les patients VIH+ ayant une leucémie aiguë ont une immunodépression majorée par la chimiothérapie ou la corticothérapie au long cours qu'ils reçoivent, ce qui les expose à un risque accru d'infections opportunistes indépendamment des seuils de CD4 classiquement retenus. Les différentes études reprises dans la revue de la littérature de M. Spina et C. Gisselbrecht<sup>102</sup> montrent que la prophylaxie des infections opportunistes est essentielle dans le contexte de chimiothérapie intensive et de dose/intensité chez les patients atteints de lymphomes associés au SIDA (ARL, AIDS related lymphoma).

Il est donc recommandé d'initier systématiquement chez ces patients une prophylaxie contre la pneumocystose et la toxoplasmose au diagnostic de l'hémopathie quelque soit le taux de CD4. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole doit être préférentiellement utilisé. En cas de sérologie CMV positive, la PCR CMV devra être contrôlée avant la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie et un traitement prophylactique par valganciclovir prescrit après vérification du fond d'œil jusqu'à la fin des chimiothérapies. En cas de PCR CMV négative, une prophylaxie par valaciclovir pourra être prescrite. Certains traitements anti infectieux substrats des CYP et inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques peuvent interagir avec les ARV ou la chimiothérapie ce qui impose une surveillance rapprochée.

D'après les recommandations, le traitement prophylactique ne doit être interrompu qu'à distance de toute chimiothérapie chez un patient présentant des  $CD4 > 200/mm^3$  et supérieur à 15% des lymphocytes totaux depuis au moins 6 mois.

Chez les patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B, la combinaison anti rétrovirale devra comprendre au minimum du tenofovir ou en cas de contre-indication (insuffisance rénale, chimiothérapie comportant du méthotrexate ou un sel de platine) un traitement par entecavir (après recherche de la mutation YMDD pour les patients pré exposés à la lamivudine) en association au traitement ARV. Une PCR VHB devra être prélevée tous les mois pour le suivi. Chez les patients ayant un Ac anti Hbc isolé, il est également recommandé de maintenir ou d'initier un traitement anti rétroviral actif sur l'hépatite B.

Les patients de notre cohorte présentaient un taux de CD4 médian de 347/mm<sup>3</sup> [210 ; 571] pour les patients atteints de LAM et de 254,5/mm<sup>3</sup> [220,8 ; 288,2] pour les LAL. Les données concernant les prophylaxies anti infectieuses introduites n'étaient disponibles que chez peu de patients mais ceux-ci recevaient la plupart du temps du triméthoprime/sulfaméthoxazole ou de l'atovaquone et de l'aciclovir ou du valaciclovir prophylactique. Un traitement antifongique prophylactique par posaconazole était souvent discuté mais pas toujours introduit par peur d'interactions médicamenteuses. Un des patients ayant une LAL avait été mis sous ganciclovir devant une suspicion de colite à CMV. Le diagnostic avait été par la suite infirmé et le traitement arrêté. 2 des 47 (4,26%) patients avaient développé une infection opportuniste au cours du traitement de leur LA (une infection à mycobactérie atypique et une maladie à CMV disséminée) mais aucun des patients de notre cohorte n'est décédé d'infection opportuniste.

#### → Traitements de confort et facteurs de croissance

Les traitements symptomatiques et les traitements de confort peuvent également avoir des interactions médicamenteuses avec les ARV ce qui nécessite un encadrement de ces prescriptions et une discussion de leur éventuelle introduction en RCP. En effet, les antiémétiques comme les antagonistes de 5HT<sub>3</sub> (Ex : ondansétron) sont métabolisés partiellement par les CYP tandis que l'aprépitant est un inducteur du CYP3A4 et CYP2C9. La posologie des corticostéroïdes doit par exemple être réduite de moitié en cas de co-administration par voie orale avec l'aprépitant. Il faut de la même façon réduire les doses de corticoïdes (y compris inhalés ou infiltrés) chez les patients traités par ritonavir qui sont à risque de développer une insuffisance surrénalienne ou un syndrome de Cushing à l'arrêt. Seule la béclo méthasone ne présente pas de risque d'interaction.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques semblent pouvoir être utilisés selon les mêmes indications que dans la population générale.

Aucune complication suite à l'introduction d'un traitement de confort ou d'un traitement par facteur de croissance n'a été notée dans notre cohorte.

**D'après les résultats de notre cohorte, le respect des spécificités du PPVIH, de ses comorbidités, du risque infectieux lié à son immunodépression sous jacente et des interactions médicamenteuses potentielles avec les ARV rendrait un traitement d'induction par chimiothérapie intensive faisable. En effet, l'association des ARV et de la chimiothérapie a été bien tolérée chez les patients de notre cohorte et aucun décès toxique n'a été observé. Ces résultats doivent cependant être confirmés par une étude prospective.**

#### **b. Eligibilité des patients à la chimiothérapie intensive**

Nous venons de voir que la chimiothérapie intensive chez le patient VIH atteint de leucémie aiguë paraît faisable avec le respect de certaines précautions. Cependant, devant l'aspect complexe de leur prise en charge et le fait que le patient VIH+ soit souvent considéré



comme ayant une fragilité intrinsèque, ces patients sont parfois de facto écartés des traitements de chimiothérapie intensive en plus d'être systématiquement exclus des protocoles de traitement car ils sont considérés comme plus à risque de complications et ayant un pronostic plus péjoratif. Même si elle semble faisable, la question de la proportion de patients éligibles à cette chimiothérapie intensive et le pronostic de ces patients reste ouverte.

Dans notre cohorte, 69,7% des patients ayant une LAM non LAP ont reçu une chimiothérapie intensive, le plus souvent une induction de type « 3+7 » associant 3 jours d'anthracycline et 7 jours d'aracytine, 18,18% ont été traités par agents déméthylant (5-azacitidine) ou aracytine faible dose et 12,12% des patients ont eu une prise en charge d'emblée palliative.

Les patients traités par agents déméthylants ou aracytine faible dose avaient un état général conservé (PS à 0 ou 1). La présence d'une défaillance d'organe pour 2 patients (insuffisance rénale chronique avec clairance de la créatinine <30ml/min pour l'un et cirrhose pour l'autre) avait fait surseoir à la chimiothérapie intensive. Le choix thérapeutique avait sûrement été orienté pour les autres par le fait qu'ils présentaient tous une LAM secondaire avec un risque cytogénétique défavorable chez 80% et un risque intermédiaire chez 20% d'entre eux.

Les patients pris en charge d'emblée de façon palliative l'avaient été du fait d'un mauvais état général contre-indiquant une chimiothérapie plus intensive.

50% des LAP avaient reçu une chimiothérapie intensive, l'autre moitié recevant un traitement par ATRA et ATO. Les patients traités uniquement par agents différenciants avaient un état général aussi bon que ceux traités intensivement (PS à 0 pour 1 patient, à 1 pour 2 patients et à 2 pour un patient). C'est probablement la date de diagnostic de la LAP qui explique la différence de prise en charge thérapeutique, les patients traités par chimiothérapie intensive et ATRA ayant été diagnostiqués au début des années 2000 alors que les diagnostics des patients traités uniquement par agents différenciants étaient compris entre 2012 et 2015.

Tous les patients ayant une LAL avaient été traités par chimiothérapie intensive probablement du fait de leur plus jeune âge (médiane 36,8 ans (34,66 ; 42,75) et de la présence de moindre comorbidités au diagnostic de la leucémie aiguë.

### **c. Pronostic des PPVIH traités par chimiothérapie intensive**

Toutes leucémies aiguës confondues et tous traitements confondus, le taux de rémission complète dans notre cohorte était de 68,09% (32 patients), le taux de rechute de 34,04% (16 patients), le taux d'évènements de 61,7% (29 patients) et le taux de décès de 63,83% (30 patients).

Lorsque l'on s'intéresse au sous-groupe des patients traités par chimiothérapie intensive, le taux de rémission complète toutes LA confondues est de 84,38% (27 patients sur 32) ce qui est comparable au taux observé dans la population séronégative. Il n'a pas été noté de décès toxique au cours des traitements d'induction de ces patients. Les PPVIH peuvent donc être traités efficacement et avec une bonne tolérance par chimiothérapie intensive.

Cependant qu'en est-il de leur devenir par rapport à celui des patients séronégatifs atteints de leucémie aiguë ?

L'impact du statut VIH+ sur le risque de décès a déjà été étudié chez des patients séropositifs ne présentant pas par ailleurs d'autres comorbidités après appariement avec des patients de la population générale. L'introduction des ARV a permis une amélioration significative de la survie des PPVIH. Leur espérance de vie à l'âge de 50 ans a augmenté en effet de plus de 10 ans entre 1996-1999 et 2006-2014 mais celle-ci reste cependant plus basse que dans la population générale même chez les patients sans autres comorbidités ou événements liés à la séropositivité et bien contrôlés sur le plan immuno-virologique (charge virale négative et T CD4+ >350/mm<sup>3</sup>)<sup>103</sup>. Obel et al<sup>104</sup> décrivent également que le taux de mortalité des PPVIH restent légèrement supérieur à celui de la population générale, ce qui pourrait être dû à un vieillissement accéléré lié à une activation immune résiduelle. Il semblerait que dans les pays industrialisés, le taux de mortalité des PPVIH soit en fait comparable à celui de la population générale dans les cinq premières années suivant l'infection mais qu'un excès de mortalité persiste après dix ans de maladie<sup>105</sup>.

Nous avons voulu étudier l'impact du statut VIH sur le risque de décès des patients atteints de leucémie aiguë. Nous avons pour cela apparié les patients de notre cohorte qui sont VIH+ et ont une LA avec des témoins issus des protocoles de traitement des LA, en vigueur sur la période de notre étude sur la base de un cas pour un témoin. L'appariement s'est fait grâce à un score de propension estimé par une régression logistique multivariée incluant l'âge, le sexe, l'ECOG>1, le type d'hémopathie, la présence d'une hyperleucocytose au diagnostic ou d'une cytogénétique défavorable. Grâce à cette méthode, nous avons obtenu 2 groupes équilibrés pour les co-variables citées ci-dessus et déterminées a priori. Nous avons ainsi pu estimer de manière non biaisée et optimale l'effet du statut VIH sur le devenir des patients. Seulement 32 des 47 patients (68,08%) de notre cohorte ont pu être appariés réduisant ainsi la puissance de notre analyse. Cependant, l'appariement était de bonne qualité avec un score c-statistique post appariement de 0,63, permettant un bon contrôle des variables de confusion (équilibre parfait si score de 0,50). L'analyse de l'échantillon apparié par le modèle de régression aléatoire de Cox ne retrouvait pas de différence significative en terme de survie globale 1.169 (0.6225-2.197) ; p=0,63 ou de survie sans événement entre les 2 groupes 1.155 (0.5644-2.364) ; p=0,69. Le statut VIH ne semble donc pas avoir d'impact sur le devenir des patients ayant un diagnostic de leucémie aiguë.

Une des limites à ce modèle est la persistance éventuelle de facteurs de confusion non pris en compte lors de l'appariement par le score de propension. Nous n'avons par exemple pas sélectionné la date du diagnostic de leucémie aiguë comme variable à inclure dans le score de propension car les protocoles de chimiothérapie n'ont pas évolué sur la période de notre étude. La survie des patients atteints de LA s'est cependant améliorée ces 16 dernières années probablement grâce au progrès des soins de support et notamment au développement des prophylaxies anti infectieuses<sup>106</sup>. Une des autres limites de notre étude est bien sûr son caractère rétrospectif.

**Notre étude montre donc que sur ces 16 dernières années, le développement des stratégies de prise en charge globale et pluridisciplinaire des patients VIH+ et l'arrivée des ARV de nouvelle génération ont permis de rendre la chimiothérapie intensive**

**faisable chez les PPVIH permettant à une proportion importante de patients considérés comme éligibles d'en bénéficier.**

**Nos résultats montrent également qu'il n'y a pas de différence entre le devenir des PPVIH et des patients séronégatifs ayant une leucémie aiguë.**

**Les patients séropositifs devraient donc être inclus, si ils le désirent, dans les protocoles de recherche clinique au même titre que les patients séronégatifs et la valeur attribuée au SIDA dans le score de Charlson reconsidérée comme le suggèrent certaines études<sup>107</sup>.**

## 5. Traitement par allogreffe de moelle d'un PPVIH ayant une LA

L'allogreffe de moelle osseuse est une immunothérapie proposée aux patients atteints de leucémies aiguës de mauvais pronostic qui ont de par les caractéristiques de leur maladie un risque de rechute important. Elle est d'autant plus intéressante, dans le contexte de séropositivité pour le VIH sous jacent, du fait de son potentiel curateur à la fois de l'hémopathie et de l'infection VIH en cas de donneur de moelle porteur de la mutation  $\Delta 32/\Delta 32$  CCR5.

### **a. Faisabilité de l'allogreffe de moelle chez le PPVIH**

De même que la décision de chimiothérapie intensive, la question de la faisabilité d'une allogreffe de moelle chez un patient séropositif pour le VIH se pose. Il s'agit cette fois en plus de l'évaluation globale du patient (comorbidités, immunodépression), de la gestion des ARV, de la chimiothérapie et des traitements prophylactiques, de prévenir et de gérer les interactions potentielles avec le traitement immunosuppresseur, une immunodépression encore plus profonde et le risque de réaction du greffon contre l'hôte<sup>108</sup>.

### **b. Éligibilité du PPVIH à une allogreffe de moelle**

Sur les 47 patients de notre cohorte, 8 patients soit 17,02 % ont été allogreffés. Parmi eux, 7 patients avaient une LAM (6 LAM allogreffés en RC1 et 1 LAM en RC2) et un patient avait une LAL T en RC1. Le nombre de patients allogreffés dans notre cohorte est donc très faible comparé au nombre de patients ayant une indication d'allogreffe de par les caractéristiques de leur maladie et selon les recommandations des groupes ALFA et GRAALL. En effet, 14 (37,84%) des patients de notre cohorte ayant une LAM avaient un risque défavorable et 10 (27,03%) un risque intermédiaire 2 soit un total de 24 patients (64,87%) ayant une indication d'allogreffe en RC1. Pour les LAL, 2 des 5 patients avaient une indication d'allogreffe en RC1 soit 66, 67%. Au total, toutes leucémies aiguës confondues, 26 des 47 patients avaient des critères d'allogreffe en RC1 soit 55,32% des patients et seulement 8 patients soit 30,77% des patients ayant une indication d'allogreffe en RC1 ont été effectivement allogreffés.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer la faible proportion des patients effectivement allogreffés par rapport au nombre de patients ayant une indication initiale. Parmi elles, un mauvais état général du patient ne le rendant pas éligible pour l'allogreffe, un biais de jugement des médecins qui du fait de l'infection par le VIH ne retiennent pas l'indication d'allogreffe, l'absence de donneur HLA compatible, la rechute du patient avant l'allogreffe ou encore le refus du patient d'être allogreffé.

Dans notre cohorte, parmi les 18 patients ayant initialement une indication d'allogreffe mais non allogreffés, la cause de non allogreffe était pour 10 des patients un échec de l'induction (55,56%), pour 6 patients une rechute pré allogreffe (33,33%) et pour 2 patients (11,11%) une décision d'autogreffe.

### **c. Pronostic de l'allogreffe de moelle chez le PPVIH**

Concernant le pronostic des patients allogreffés dans notre cohorte, nous n'avons pas pu établir de comparaison formelle avec le pronostic des patients séronégatifs allogreffés pour une leucémie aiguë dans la population générale compte tenu du faible nombre de patients allogreffés dans notre cohorte. Aucun décès toxique n'a été observé durant l'hospitalisation pour la greffe. Cependant, sur les 8 patients, 5 patients (62,5%) sont décédés dont 2 décès liés à la greffe, 2 liés à la rechute de la maladie initiale (3 rechutes au total dont un patient encore vivant) et un décès de cause non précisée.

**L'allogreffe reste donc une thérapeutique très intéressante du fait de son potentiel doublement curateur chez les patients VIH+ atteints de leucémie aiguë mais le pronostic des patients séropositifs allogreffés reste encore à préciser.**

## 6. Facteurs pronostiques du PPVIH ayant une LA

Les facteurs pronostiques liés aux leucémies aiguës peuvent être divisés en deux catégories : ceux inhérents aux patients qui sont souvent associés aux décès précoces et ceux relatifs à leur hémopathie, qui sont plutôt prédicteurs d'une résistance au traitement.

### **a. Les facteurs pronostiques traditionnels**

Les facteurs pronostics traditionnels intrinsèques aux patients sont : l'âge supérieur à 60 ans, l'état général évalué par l'ECOG ou l'indice Karnofsky et l'état nutritionnel en plus des différentes comorbidités ou insuffisances d'organes qui peuvent aggraver le pronostic.

Les facteurs extrinsèques relatifs à l'hémopathie sont comme nous l'avons vu précédemment pour les LAM et LAL : le type de leucémie aiguë (FAB, caractère de novo ou secondaire), la présence d'une hyperleucocytose, la présence d'une atteinte extra-médullaire de l'hémopathie (SNC) et ses caractéristiques cytogénétiques et moléculaires. La réponse au traitement a également une valeur pronostique majeure et la persistance d'une maladie résiduelle positive évaluée par biologie moléculaire ou par cytométrie en flux est péjorative.

## **b. Particularités des facteurs pronostiques chez le PPVIH**

L'infection par le VIH est une comorbidité majeure à prendre en compte dans l'évaluation du patient ayant une leucémie aiguë du fait, comme nous l'avons vu, de la fragilité qu'elle peut entraîner : via l'infection par le VIH lui-même (immunodépression), son traitement (toxicités des ARV, interactions médicamenteuses) et ses complications éventuelles (infections opportunistes, tumeurs). Le SIDA est encore considéré dans le score de Charlson, comme nous l'avons vu précédemment, comme une des comorbidités les plus à risque d'augmenter le risque relatif de décès à un an.

Les études qui se sont intéressées dans la littérature aux facteurs pronostiques des PPVIH ayant une leucémie aiguë évoquent en plus des facteurs traditionnels, le taux de CD4 comme facteur pronostique.

MW. Evans et al<sup>109</sup> concluent dans leur travail qu'un taux de  $CD4 < 200/mm^3$  impacte négativement la survie des PPVIH atteints d'hémopathie (8,5 mois dans le groupe avec  $CD4 \leq 200$  vs 48 mois dans le groupe  $\geq 200/mm^3$ ,  $p=0,03$ ). On pourrait penser intuitivement que c'est l'augmentation des complications infectieuses opportunistes qui diminue la survie des patients ayant des  $CD4 \leq 200/mm^3$  mais ce n'est pas le cas. Ils semblent cependant plus à risque de complications infectieuses « communes » graves durant les périodes d'aplasie. Sutton et al ont montré également qu'un taux de  $CD4 > 200/mm^3$  n'augmentait pas le taux de RC mais était associé à un allongement de la survie tout comme l'évoque Aboulafia et al dans leur étude. Les résultats de ces études sont cependant discutables compte tenu du faible nombre de patient inclus.

Dans notre étude, le taux de  $CD4 < 200/mm^3$  est associé au risque de décès en analyse univariée comme l'âge, la présence d'une cytogénétique défavorable ou l'absence de rémission complète. Cependant, seul l'absence de rémission complète reste associée au risque de décès après analyse multivariée. La cytogénétique défavorable n'impacte donc pas le risque de décès des patients de notre cohorte en analyse multivariée à la différence de ce qui a été décrit chez les PPVIH atteints de SMD.

**Dans notre cohorte, le seul facteur pronostique associé à une augmentation du risque de décès du PPVIH atteint de leucémie aiguë est donc l'absence d'obtention d'une rémission complète. Le taux de CD4 ne semble pas avoir d'impact contrairement à ce qui avait été initialement décrit dans la littérature. Il serait cependant intéressant de confirmer ces résultats par une étude prospective.**

## 7. Perspectives thérapeutiques

### **a. Perspectives thérapeutiques pour les patients VIH +**

Malgré l'efficacité du traitement anti rétroviral sur la suppression de la réplication virale, l'infection par le VIH reste actuellement incurable notamment du fait de la persistance

du réservoir viral. Plusieurs stratégies<sup>110</sup> sont actuellement étudiées pour obtenir une guérison chez les PPVIH, guérison définie par le contrôle de la réplication virale en l'absence de traitement ARV.

La guérison totale nécessite l'éradication de tous les réservoirs viraux et l'allogreffe de moelle est actuellement l'unique thérapeutique à avoir prouvé son potentiel curateur.

La guérison fonctionnelle, consiste au contrôle de la réplication virale sans éradication du réservoir. Celle-ci semble pouvoir être obtenue par modification génomique. Les différentes stratégies visent à inactiver le gène CCR5 par knockout dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ou dans les cellules souches hématopoïétiques autologues afin d'y empêcher l'entrée du VIH. Un knockout des provirus du VIH peut aussi être effectué. L'expression d'un inhibiteur de fusion viral serait également une option. D'autres stratégies visent à agir sur la réponse immunitaire au virus par exemple via le design de CARs (chimeric antigen receptor) exprimés à la surface des lymphocytes T cytotoxiques effecteurs ou par la création d'anticorps neutralisants.

La guérison hybride appelée stratégie « kick and kill » a pour but de réduire le réservoir viral et de booster la réponse immunitaire. Pour cela, des agents reversant la latence virale (LRA latency reversing agent) sont utilisés (Ex : inhibiteurs d'histones déacétylases, activateurs de nfkb) puis la cellule infectée éliminée par le système immunitaire ou par l'effet cytopathogène entraîné par l'expression de protéines virales.

**En attendant ces thérapeutiques, il n'existe actuellement aucune recommandation en terme d'arrêt du traitement ARV. Des exemples de guérison fonctionnelle ou de rémission ont toutefois été récemment rapportés et une optimisation du traitement anti rétroviral peut être proposée chez un patient en succès virologique.**

## **b. Perspectives thérapeutiques des PPVIH ayant une leucémie aiguë**

→ L'allogreffe de moelle

Avec l'emploi des conditionnements atténués et les progrès dans le management des infections, de la GVH et des autres complications post greffe, la mortalité liée à la greffe a beaucoup diminué (TRM) faisant élargir les indications d'allogreffe et ainsi le nombre de patients présentant une hémopathie maligne pouvant en être potentiellement bénéficiaires. Les patients VIH<sup>+</sup> font bien sûr partie de la population pouvant en bénéficier, d'autant plus qu'elle peut permettre chez eux de guérir l'infection VIH en plus de l'hémopathie. Le pronostic des patients VIH<sup>+</sup> allogreffés reste cependant à préciser comme nous l'avons vu auparavant. Comme pour les patients séronégatifs, une des barrières à l'allogreffe de moelle est celle du « bon » donneur même si de nouvelles sources de cellules souches comme les cordons et les donneurs haploidentiques sont apparues ces dernières années et vont permettre d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une allogreffe dans les prochaines années. L'identification d'un donneur HLA identique ayant la mutation à l'état homozygote CCR5-Δ32/Δ32 paraît cependant quasi utopique devant la prévalence de ce variant allélique qui est d'environ 0.8 à 1% chez les patients originaires d'Europe du nord et moindre encore dans les autres groupes ethniques. Les banques de cordons ou l'obtention de greffon CCR5-

$\Delta 32/\Delta 32$  par thérapie génique pourraient cependant constituer des sources de donneurs prometteurs. En plus de son potentiel curatif, l'allogreffe pourrait également être une thérapie intéressante d'un point de vue médico-économique car permettant de s'affranchir de la prise d'un traitement antirétroviral à vie.

→ La clofarabine

La clofarabine est un analogue nucléosidique des purines dont l'action est d'inhiber la ribonucléotide réductase. La clofarabine est déjà utilisée comme traitement de chimiothérapie dans les leucémies aiguës (LAL et LAM) et des études récentes montrent son action dans l'inhibition de la réplication virale du VIH<sup>111</sup>. La clofarabine inhiberait la réplication virale du VIH à la fois dans les lymphocytes T CD4+ et dans les macrophages par une action double : en limitant la présence de dNTPs (désoxyribonucléotides tri-phosphate), substrats de l'ADN synthase et en inhibant directement l'activité ADN polymérase de la transcriptase inverse du VIH.

→ Les LRAs (latency reversing agent)

Certains agents actuellement étudiés pour permettre de réexprimer des provirus latents et ainsi réduire le réservoir viral sont des molécules également en cours d'étude dans le traitement des leucémies aiguës comme les inhibiteurs d'histone déacétylase ou les inhibiteurs de bromodomaine. Ces nouvelles thérapies pourraient donc être très intéressantes en monothérapie ou associées à d'autres traitements pour la prise en charge thérapeutique du PPVIH atteint de leucémie aiguë.

**En attendant ces thérapeutiques prometteuses qui pourraient permettre d'améliorer encore le pronostic des patient VIH+, des patients séronégatifs atteints de leucémies aiguës et le pronostic des patients souffrant de ces 2 pathologies, notre étude montre qu'une harmonisation de la prise en charge des LA chez les PPVIH suivant le modèle des patients séronégatifs est possible. En effet, le devenir des PPVIH atteints de leucémie aiguë ne diffère pas de celui des patients séronégatifs et le statut VIH ne semble pas avoir d'impact pronostic chez les patients atteints de LAM ou de LAL non Burkitt. Les patients séropositifs ayant une LA devraient donc être inclus dans les essais cliniques, au même titre que les patients séronégatifs, si ils le souhaitent et si il n'existe pas d'autres critères d'exclusion.**

## **V. Conclusion**

Notre étude rétrospective, nationale, multicentrique a permis de réunir la plus grande cohorte de PPVIH ayant une leucémie aiguë myéloïde ou lymphoïde connue à ce jour et d'étudier l'épidémiologie, la prise en charge thérapeutique de ces patients ainsi que leur devenir et leur pronostic.

Les LAM et LAL non Burkitt ne semblent pas plus fréquentes chez les patients séropositifs que dans la population générale mais les leucémies secondaires sont plus représentées dans cette population. Les leucémies surviennent également plus précocement chez les PPVIH que dans la population générale.

Notre étude montre que, bien que le PPVIH soit souvent considéré comme fragile, la séropositivité ne contre indique pas son traitement de façon intensive en cas de diagnostic de leucémie aiguë. Les recommandations et les structures récemment mises en place afin d'aider à une prise en charge à la fois globale, pluridisciplinaire, uniforme et personnalisée de ces patients leur permet de recevoir ces traitements intensifs lorsqu'ils sont éligibles avec une bonne tolérance et une efficacité comparable aux patients séronégatifs.

Le degré d'immunodépression des PPVIH reflété par leur taux de T CD4+ a longtemps été considéré comme associé à une augmentation du risque de décès chez ces patients cependant, l'absence d'obtention d'une rémission complète est le seul facteur pronostique péjoratif influençant le décès dans notre cohorte.

Le résultat le plus important de notre étude est qu'il n'existe pas de différence en terme de survie globale et de survie sans évènement entre les PPVIH traités par chimiothérapie intensive selon les protocoles de traitements des leucémies aiguës en vigueur sur la période de notre étude et les patients séronégatifs traités dans ces protocoles. Ce résultat ayant été obtenu grâce à l'estimation d'un score de propension permettant d'apparier les PPVIH et les patients séronégatifs ayant une leucémie aiguë en tout point excepté sur le statut du VIH, on peut conclure que la séropositivité n'a pas d'impact sur le devenir des patients atteints de leucémie aiguë.

Notre étude montre donc par ces différents résultats que les patients VIH positifs ont le même pronostic que les patients VIH négatifs atteints de leucémie aiguë et que la séropositivité pour le VIH ne représente pas un caractère péjoratif pour leur prise en charge. Une harmonisation des pratiques et des prises en charge au sein de la population des PPVIH sur le modèle des stratégies thérapeutiques des patients séronégatifs est à recommander.

Bien qu'il serait souhaitable de confirmer nos résultats par une étude prospective, l'absence d'impact du statut VIH sur le devenir des patients atteints de leucémie aiguë montre que les patients séropositifs devraient être inclus dans les protocoles de recherche clinique si ils le désirent au même titre que les patients séronégatifs. Leur inclusion au sein des protocoles contribuerait ainsi à harmoniser et à améliorer leur prise en charge et leur permettrait de pouvoir bénéficier des avancées de la recherche clinique.



## Bibliographie

- <sup>1</sup> Pragna Patel et al., « Estimating per-Act HIV Transmission Risk: A Systematic Review »,
- <sup>2</sup> Mario Stevenson, « HIV-1 Pathogenesis », *Nature Medicine* 9, n° 7 (juillet 2003): 853-60.
- <sup>3</sup> E. Mylonakis, M. Paliou, et J. D. Rich, « Plasma Viral Load Testing in the Management of HIV Infection », *American Family Physician* 63, n° 3 (1 février 2001): 483-90, 495-96.
- <sup>4</sup> Tsao et al., « CCR5 interaction with HIV-1 Env contributes to Env-induced depletion of CD4 T cells in vitro and in vivo », *Retrovirology*, (2016)13:22.
- <sup>5</sup> Glòria Martrus et Marcus Altfeld, « Immunological Strategies to Target HIV Persistence », *Current Opinion in HIV and AIDS*, 6 avril 2016, doi:10.1097/COH.0000000000000289.
- <sup>6</sup> « 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults », *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Centers for Disease Control* 41, n° RR-17 (18 décembre 1992): 1-19.
- <sup>7</sup> « Le sida en chiffres 2015 - Unaid», disponible sur : [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_fr.pdf).
- <sup>8</sup> « Rapport Morlat 2013 », disponible sur : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf).
- <sup>9</sup> Kai Deng et al., « Broad CTL Response Is Required to Clear Latent HIV-1 due to Dominance of Escape Mutations », *Nature* 517, n° 7534 (15 janvier 2015): 381-85.
- <sup>10</sup> Pierluigi Brugnaro et al., « Non-AIDS Defining Malignancies among Human Immunodeficiency Virus-Positive Subjects: Epidemiology and Outcome after Two Decades of HAART Era », *World Journal of Virology* 4, n° 3 (12 août 2015): 209-18.
- <sup>11</sup> Prakash Vishnu et David M. Aboulafia, « Haematological Manifestations of Human Immune Deficiency Virus Infection », *British Journal of Haematology* 171, n° 5 (décembre 2015): 695-709.
- <sup>12</sup> Nadia T. Sebastian et Kathleen L. Collins, « Targeting HIV Latency: Resting Memory T Cells, Hematopoietic Progenitor Cells and Future Directions », *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 12, n° 10 (octobre 2014): 1187-1201.
- <sup>13</sup> Matthew Pace et Una O'Doherty, « Hematopoietic Stem Cells and HIV Infection », *The Journal of Infectious Diseases* 207, n° 12 (15 juin 2013): 1790-92.
- <sup>14</sup> J. E. Groopman, « Retroviral Infection and Haemopoiesis », *Ciba Foundation Symposium* 148 (1990): 173-80; discussion 180-85.
- <sup>15</sup> Donna Mildvan et al., « Prevalence of Anemia and Correlation with Biomarkers and Specific Antiretroviral Regimens in 9690 Human-Immunodeficiency-Virus-Infected Patients: Findings of the Anemia Prevalence Study », *Current Medical Research and Opinion* 23, n° 2 (février 2007): 343-55.
- <sup>16</sup> Gil Cunha De Santis et al., « Hematological Abnormalities in HIV-Infected Patients », *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 15, n° 12 (décembre 2011): e808-11.
- <sup>17</sup> Klaus Koefoed et Henrik J. Ditzel, « Identification of Talin Head Domain as an Immunodominant Epitope of the Antiplatelet Antibody Response in Patients with HIV-1-Associated Thrombocytopenia », *Blood* 104, n° 13 (15 décembre 2004): 4054-62.
- <sup>18</sup> J. E. Groopman, « Zidovudine Intolerance », *Reviews of Infectious Diseases* 12 Suppl 5 (août 1990): S500-506.
- <sup>19</sup> Koichi Takahashi et al., « Clinical and Cytogenetic Characteristics of Myelodysplastic Syndrome in Patients with HIV Infection », *Leukemia Research* 36, n° 11 (novembre 2012): 1376-79.

- 
- <sup>20</sup> J. M. Bennett et al., « Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. A Report of the French-American-British Cooperative Group », *Annals of Internal Medicine* 103, n° 4 (octobre 1985): 620-25.
- <sup>21</sup> Daniel A. Arber et al., « The 2016 Revision to the World Health Organization (WHO) Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia », *Blood*, 11 avril 2016, doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
- <sup>22</sup> Alan H. Shih et al., « The Role of Mutations in Epigenetic Regulators in Myeloid Malignancies », *Nature Reviews. Cancer* 12, n° 9 (septembre 2012): 599-612.
- <sup>23</sup> Sara C. Meyer et Ross L. Levine, « Translational Implications of Somatic Genomics in Acute Myeloid Leukaemia », *The Lancet. Oncology* 15, n° 9 (août 2014): e382-94.
- <sup>24</sup> John S. Welch et al., « The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia », *Cell* 150, n° 2 (20 juillet 2012): 264-78, doi:10.1016/j.cell.2012.06.023.
- <sup>25</sup> Li Ding et al., « Clonal Evolution in Relapsed Acute Myeloid Leukaemia Revealed by Whole-Genome Sequencing », *Nature* 481, n° 7382 (26 janvier 2012): 506-10.
- <sup>26</sup> E. Estey et al., « Prediction of Survival during Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloblastic Leukemia », *Leukemia* 3, n° 4 (avril 1989): 257-63.
- <sup>27</sup> Joseph Menzin et al., « The Outcomes and Costs of Acute Myeloid Leukemia among the Elderly », *Archives of Internal Medicine* 162, n° 14 (22 juillet 2002): 1597-1603.
- <sup>28</sup> G. Leone et al., « The Incidence of Secondary Leukemias », *Haematologica* 84, n° 10 (octobre 1999): 937-45.
- <sup>29</sup> Richard F. Schlenk et al., « Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia », *The New England Journal of Medicine* 358, n° 18 (1 mai 2008): 1909-18.
- <sup>30</sup> Krzysztof Mrózek et al., « Prognostic Significance of the European LeukemiaNet Standardized System for Reporting Cytogenetic and Molecular Alterations in Adults with Acute Myeloid Leukemia », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, n° 36 (20 décembre 2012): 4515-23.
- <sup>31</sup> Jay P. Patel et Ross L. Levine, « How Do Novel Molecular Genetic Markers Influence Treatment Decisions in Acute Myeloid Leukemia? », *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2012 (2012): 28-34.
- <sup>32</sup> Hartmut Döhner et al., « Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet », *Blood* 115, n° 3 (21 janvier 2010): 453-74.
- <sup>33</sup> Alan K. Burnett, « The Treatment of AML: Current Status and Novel Approaches », *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 10 Suppl 1 (2005): 50-53.
- <sup>34</sup> Thomas Büchner et al., « Acute Myeloid Leukemia: Treatment over 60 », *Reviews in Clinical and Experimental Hematology* 6, n° 1 (mars 2002): 46-59; discussion 86-87.
- <sup>35</sup> Jan Krönke et al., « Monitoring of Minimal Residual Disease in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Study from the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, n° 19 (1 juillet 2011): 2709-16.
- <sup>36</sup> Eric Jourdan et al., « Prospective Evaluation of Gene Mutations and Minimal Residual Disease in Patients with Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia », *Blood* 121, n° 12 (21 mars 2013): 2213-23.

- 
- <sup>37</sup> P. A. Cassileth et al., « Chemotherapy Compared with Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation in the Management of Acute Myeloid Leukemia in First Remission », *The New England Journal of Medicine* 339, n° 23 (3 décembre 1998): 1649-56.
- <sup>38</sup> Alan K. Burnett et al., « The Value of Allogeneic Bone Marrow Transplant in Patients with Acute Myeloid Leukaemia at Differing Risk of Relapse: Results of the UK MRC AML 10 Trial », *British Journal of Haematology* 118, n° 2 (août 2002): 385-400.
- <sup>39</sup> F. Ramos et al., « Azacitidine Frontline Therapy for Unfit Acute Myeloid Leukemia Patients: Clinical Use and Outcome Prediction », *Leukemia Research* 39, n° 3 (mars 2015): 296-306.
- <sup>40</sup> Harry P. Erba, « Finding the Optimal Combination Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed AML in Older Patients Unfit for Intensive Therapy », *Leukemia Research* 39, n° 2 (février 2015): 183-91.
- <sup>41</sup> M. C. Bene et al., « Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) », *Leukemia* 9, n° 10 (octobre 1995): 1783-86.
- <sup>42</sup> Olga K. Weinberg et al., « Mixed Phenotype Acute Leukemia: A Study of 61 Cases Using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias Criteria », *American Journal of Clinical Pathology* 142, n° 6 (décembre 2014): 803-8.
- <sup>43</sup> Monique L. Den Boer et al., « A Subtype of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia with Poor Treatment Outcome: A Genome-Wide Classification Study », *The Lancet. Oncology* 10, n° 2 (février 2009): 125-34.
- <sup>44</sup> Christine J. Harrison, « Cytogenetics of Paediatric and Adolescent Acute Lymphoblastic Leukaemia », *British Journal of Haematology* 144, n° 2 (janvier 2009): 147-56.
- <sup>45</sup> Stephen P. Hunger et Charles G. Mullighan, « Redefining ALL Classification: Toward Detecting High-Risk ALL and Implementing Precision Medicine », *Blood* 125, n° 26 (25 juin 2015): 3977-87.
- <sup>46</sup> Lisa J. Russell et al., « Deregulated Expression of Cytokine Receptor Gene, CRLF2, Is Involved in Lymphoid Transformation in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia », *Blood* 114, n° 13 (24 septembre 2009): 2688-98.
- <sup>47</sup> Martin Neumann et al., « Mutational Spectrum of Adult T-ALL », *Oncotarget* 6, n° 5 (20 février 2015): 2754-66.
- <sup>48</sup> James W. Vardiman et al., « The 2008 Revision of the World Health Organization (WHO) Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Rationale and Important Changes », *Blood* 114, n° 5 (30 juillet 2009): 937-51.
- <sup>49</sup> Charles G. Mullighan et al., « Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia », *The New England Journal of Medicine* 360, n° 5 (29 janvier 2009): 470-80.
- <sup>50</sup> Charles G. Mullighan et al., « Genome-Wide Analysis of Genetic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukaemia », *Nature* 446, n° 7137 (12 avril 2007): 758-64.
- <sup>51</sup> Kim De Keersmaecker et al., « Exome Sequencing Identifies Mutation in CNOT3 and Ribosomal Genes RPL5 and RPL10 in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia », *Nature Genetics* 45, n° 2 (février 2013): 186-90.
- <sup>52</sup> Thomas Trimarchi et al., « Genome-Wide Mapping and Characterization of Notch-Regulated Long Noncoding RNAs in Acute Leukemia », *Cell* 158, n° 3 (31 juillet 2014): 593-606.

- 
- <sup>53</sup> Giovanni Cazzaniga et al., « Developmental Origins and Impact of BCR-ABL1 Fusion and IKZF1 Deletions in Monozygotic Twins with Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia », *Blood* 118, n° 20 (17 novembre 2011): 5559–64.
- <sup>54</sup> Kristina Anderson et al., « Genetic Variegation of Clonal Architecture and Propagating Cells in Leukaemia », *Nature* 469, n° 7330 (20 janvier 2011): 356–61.
- <sup>55</sup> Charles G. Mullighan et al., « Genomic Analysis of the Clonal Origins of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia », *Science (New York, N.Y.)* 322, n° 5906 (28 novembre 2008): 1377–80.
- <sup>56</sup> Xiaotu Ma et al., « Rise and Fall of Subclones from Diagnosis to Relapse in Pediatric B-Acute Lymphoblastic Leukaemia », *Nature Communications* 6 (2015): 6604, doi:10.1038/ncomms7604.
- <sup>57</sup> J. Hebert et al., « Candidate Tumor-Suppressor Genes MTS1 (p16INK4A) and MTS2 (p15INK4B) Display Frequent Homozygous Deletions in Primary Cells from T- but Not from B-Cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemias », *Blood* 84, n° 12 (15 décembre 1994): 4038–44.
- <sup>58</sup> Pieter Van Vlierberghe et Adolfo Ferrando, « The Molecular Basis of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia », *The Journal of Clinical Investigation* 122, n° 10 (octobre 2012): 3398–3406.
- <sup>59</sup> Pieter Van Vlierberghe et Adolfo Ferrando, « The Molecular Basis of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia », *The Journal of Clinical Investigation* 122, n° 10 (octobre 2012): 3398–3406.
- <sup>60</sup> Jinghui Zhang et al., « The Genetic Basis of Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia », *Nature* 481, n° 7380 (12 janvier 2012): 157–63.
- <sup>61</sup> Françoise Huguet et al., « Pediatric-Inspired Therapy in Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 6 (20 février 2009): 911–18.
- <sup>62</sup> Kheira Beldjord et al., « Oncogenetics and Minimal Residual Disease Are Independent Outcome Predictors in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia », *Blood* 123, n° 24 (12 juin 2014): 3739–49.
- <sup>63</sup> Ching-Hon Pui et William E. Evans, « Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia », *The New England Journal of Medicine* 354, n° 2 (12 janvier 2006): 166–78.
- <sup>64</sup> Adele K. Fielding et Adele Fielding, « The Treatment of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia », *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2008, 381–89.
- <sup>65</sup> Françoise Huguet et al., « Clofarabine for the Treatment of Adult Acute Lymphoid Leukemia: The Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Intergroup », *Leukemia & Lymphoma* 56, n° 4 (avril 2015): 847–57.
- <sup>66</sup> Chia-Ching J. Wang et Lawrence D. Kaplan, « Clinical Management of HIV-Associated Hematologic Malignancies », *Expert Review of Hematology* 9, n° 4 (avril 2016): 361–76.
- <sup>67</sup> Herve Tilly et al., « Intensive Conventional Chemotherapy (ACVBP Regimen) Compared with Standard CHOP for Poor-Prognosis Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma », *Blood* 102, n° 13 (15 décembre 2003): 4284–89.
- <sup>68</sup> Félix Reyes et al., « ACVBP versus CHOP plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma », *The New England Journal of Medicine* 352, n° 12 (24 mars 2005): 1197–1205.
- <sup>69</sup> Ariela Noy, « Update in HIV-Associated Lymphoma », *Current Opinion in Oncology* 16, n° 5 (septembre 2004): 450–54.

- 
- <sup>70</sup> Nicolas Mounier et al., « AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of 485 Patients Treated with Risk-Adapted Intensive Chemotherapy », *Blood* 107, n° 10 (15 mai 2006): 3832-40.
- <sup>71</sup> Soon Thye Lim et al., « AIDS-Related Burkitt's Lymphoma versus Diffuse Large-Cell Lymphoma in the Pre-Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and HAART Eras: Significant Differences in Survival with Standard Chemotherapy », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, n° 19 (1 juillet 2005): 4430-38.
- <sup>72</sup> Christian Hoffmann et al., « AIDS-Associated Burkitt or Burkitt-like Lymphoma: Short Intensive Polychemotherapy Is Feasible and Effective », *Leukemia & Lymphoma* 47, n° 9 (septembre 2006): 1872-80.
- <sup>73</sup> Jean Gabarre et al., « High-Dose Therapy plus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Related Lymphoma: Results and Impact on HIV Disease », *Haematologica* 89, n° 9 (septembre 2004): 1100-1108.
- <sup>74</sup> Alessandro Re et al., « High-Dose Therapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation as Salvage Treatment for HIV-Associated Lymphoma in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, n° 23 (1 décembre 2003): 4423-27.
- <sup>75</sup> Gero Hütter et al., « Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation », *The New England Journal of Medicine* 360, n° 7 (12 février 2009): 692-98, doi:10.1056/NEJMoa0802905.
- <sup>76</sup> David M. Aboulafia et al., « Acute Myeloid Leukemia in Patients Infected with HIV-1 », *AIDS (London, England)* 16, n° 6 (12 avril 2002): 865-76.
- <sup>77</sup> L. Sutton et al., « Acute Myeloid Leukaemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults: Epidemiology, Treatment Feasibility and Outcome », *British Journal of Haematology* 112, n° 4 (mars 2001): 900-908.
- <sup>78</sup> « Rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Patrick Yeni », disponible sur : [http://social.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://social.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf).
- <sup>79</sup> Lene Sofie Granfeldt Østgård et al., « Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33, n° 31 (1 novembre 2015): 3641-49.
- <sup>80</sup> Koichi Takahashi et al., « Clinical and Cytogenetic Characteristics of Myelodysplastic Syndrome in Patients with HIV Infection », *Leukemia Research* 36, n° 11 (novembre 2012): 1376-79.
- <sup>81</sup> Jane E. Churpek et al., « Genomic Analysis of Germ Line and Somatic Variants in Familial Myelodysplasia/acute Myeloid Leukemia », *Blood* 126, n° 22 (26 novembre 2015): 2484-90.
- <sup>82</sup> Gamal T. Ali, Nevin M. Al-Azhary, et Doha A. Mokhtar, « Frequency and Prognostic Significant of CYP3A4-A-290G Polymorphism in Acute Myeloid Leukemia », *Journal of Advanced Research* 5, n° 6 (novembre 2014): 657-61.
- <sup>83</sup> L. Kinlen, « Evidence for an Infective Cause of Childhood Leukaemia: Comparison of a Scottish New Town with Nuclear Reprocessing Sites in Britain », *Lancet (London, England)* 2, n° 8624 (10 décembre 1988): 1323-27.
- <sup>84</sup> Leo Kinlen, « Infections and Immune Factors in Cancer: The Role of Epidemiology », *Oncogene* 23, n° 38 (23 août 2004): 6341-48.

- 
- <sup>85</sup> M. F. Greaves et F. E. Alexander, « An Infectious Etiology for Common Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood? », *Leukemia* 7, n° 3 (mars 1993): 349-60.
- <sup>86</sup> Riccardo Dolcetti et al., « A Lymphomagenic Role for HIV beyond Immune Suppression? », *Blood* 127, n° 11 (17 mars 2016): 1403-9.
- <sup>87</sup> Aboulafia et al., « Acute Myeloid Leukemia in Patients Infected with HIV-1 ».
- <sup>88</sup> A. R. Murthy, D. Ho, et M. B. Goetz, « Relationship between Acute Myelomonoblastic Leukemia and Infection due to Human Immunodeficiency Virus », *Reviews of Infectious Diseases* 13, n° 2 (avril 1991): 254-56.
- <sup>89</sup> C. M. Farber et al., « Chemotherapy of Acute Myeloblastic Leukemia in an HIV Carrier », *European Journal of Haematology* 51, n° 3 (septembre 1993): 180.
- <sup>90</sup> Christoph C. Carter et al., « HIV-1 Infects Multipotent Progenitor Cells Causing Cell Death and Establishing Latent Cellular Reservoirs », *Nature Medicine* 16, n° 4 (avril 2010): 446-51.
- <sup>91</sup> Takahashi et al., « Clinical and Cytogenetic Characteristics of Myelodysplastic Syndrome in Patients with HIV Infection », *Leukemia Research*, n°36 (2012) 1376-1379.
- <sup>92</sup> F. Maldarelli et al., « HIV Latency. Specific HIV Integration Sites Are Linked to Clonal Expansion and Persistence of Infected Cells », *Science (New York, N.Y.)* 345, n° 6193 (11 juillet 2014): 179-83.
- <sup>93</sup> Magdalena Bańkiewicz-Masiuk et Bogusław Machaliński, « The Role of the STAT5 Proteins in the Proliferation and Apoptosis of the CML and AML Cells », *European Journal of Haematology* 72, n° 6 (juin 2004): 420-29.
- <sup>94</sup> « Rapport Morlat 2013 », disponible sur : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf).
- <sup>95</sup> Aboulafia et al., « Acute Myeloid Leukemia in Patients Infected with HIV-1 », *AIDS* 2002; Apr 12;(16)6:865-76.
- <sup>96</sup> M. E. Charlson et al., « A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation », *Journal of Chronic Diseases* 40, n° 5 (1987): 373-83.
- <sup>97</sup> Chia-Ching J. Wang et Lawrence D. Kaplan, « Clinical Management of HIV-Associated Hematologic Malignancies », *Expert Review of Hematology* 9, n° 4 (avril 2016): 361-76.
- <sup>98</sup> Alexandra M. Levine et al., « Liposome-Encapsulated Doxorubicin in Combination With Standard Agents (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) in Patients With Newly Diagnosed AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of Therapy and Correlates of Response », *Journal of Clinical Oncology* 22, n° 13 (7 janvier 2004): 2662-70.
- <sup>99</sup> Marcus Hentrich et al., « Therapy of HIV-Associated Lymphoma-Recommendations of the Oncology Working Group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in Cooperation with the German AIDS Society (DAIG) », *Annals of Hematology* 93, n° 6 (juin 2014): 913-21.
- <sup>100</sup> J. Gabarre et al., « Chemotherapy Combined with Zidovudine and GM-CSF in Human Immunodeficiency Virus-Related Non-Hodgkin's Lymphoma », *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 6, n° 10 (décembre 1995): 1025-32.
- <sup>101</sup> Richard F. Little, « AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma: Etiology, Epidemiology, and Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy », *Leukemia & Lymphoma* 44 Suppl 3 (2003): S63-68.

---

<sup>102</sup> Nicolas Mounier, Michele Spina, et Christian Gisselbrecht, « Modern Management of Non-Hodgkin Lymphoma in HIV-Infected Patients », *British Journal of Haematology* 136, n° 5 (mars 2007): 685-98.

<sup>103</sup> Rebecca A. Legarth et al., « Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 71, n° 2 (1 février 2016): 213-18.

<sup>104</sup> Niels Obel et al., « Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study », *PloS One* 6, n° 7 (2011): e22698.

<sup>105</sup> Krishnan Bhaskaran et al., « Changes in the Risk of Death after HIV Seroconversion Compared with Mortality in the General Population », *JAMA* 300, n° 1 (2 juillet 2008): 51-59.

<sup>106</sup> H. Bower et al., « Continued Improvement in Survival of Acute Myeloid Leukemia Patients: An Application of the Loss in Expectation of Life », *Blood Cancer Journal* 6 (2016): e390.

<sup>107</sup> Alexandre Prehn Zavascki et Sandra Costa Fuchs, « The Need for Reappraisal of AIDS Score Weight of Charlson Comorbidity Index », *Journal of Clinical Epidemiology* 60, n° 9 (septembre 2007): 867-68.

<sup>108</sup> Lawrence D. Petz et al., « Progress toward Curing HIV Infection with Hematopoietic Cell Transplantation », *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, juillet 2015, 109.

<sup>109</sup> Michael W. Evans et al., « Risk Assessment in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acute Myeloid Leukemia », *Leukemia & Lymphoma* 53, n° 4 (avril 2012): 660-64.

<sup>110</sup> Anthony R. Cillo et John W. Mellors, « Which Therapeutic Strategy Will Achieve a Cure for HIV-1? », *Current Opinion in Virology* 18 (26 février 2016): 14-19.

<sup>111</sup> Michele B. Daly et al., « Dual Anti-HIV Mechanism of Clofarabine », *Retrovirology* 13 (2016): 20.







## Principales interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les antinéoplasiques, tiré du Rapport Morlat, 2013

Chimiothérapie Anticancéreuse	Voies métaboliques	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique
Agents alkylants (ex. : cyclophosphamide)	CYP 2B6, 2C9, 2C19 et 2A4/5	+ IP : AUC $\uparrow$ 50 %	$\uparrow$ myélotoxicité, troubles digestifs, arythmie, cystite hémorragique
Anthracyclines (ex. : doxorubicine)	CYP 3A4, 2D6	Pas de modification AUC par IP	$\uparrow$ possible de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (ex. : vincristine)	CYP 3A4	$\uparrow$ des concentrations de vinca alcaloïdes	$\uparrow$ possible de la myélosuppression et des neuropathies autonome/périphérique
Podophyllotoxines (ex. : étoposide)	CYP 3A4, 2E1, 1A2	$\uparrow$ des concentrations d'étoposide avec IP	$\uparrow$ risque accru de toxicité hépatique et hématologique
Camptothécines (ex. : irinotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	$\uparrow$ de l'exposition en présence d'un IP	$\uparrow$ de la myélosuppression CI avec ATV et IDV
Taxanes (ex. : paclitaxel)	CYP 2C8, 3A4	$\uparrow$ concentrations des taxanes par les IP	$\uparrow$ myélotoxicité et neuropathies toxicité sévère avec LPV/r, réduction de la dose
Antimétabolites (ex. : methotrexate, cytarabine)	Indépendantes des CYPs	Interactions improbables avec IP et INNTI mais possibles avec INTI	Pas de modification de posologie avec IP et INNTI, prudence avec INTIs si voies métaboliques similaires Néphrotoxicité de l'association methotrexate/ténofovir
Cisplatine, rituximab	Indépendantes des CYPs	Peu probables	RAS sauf potentialité de néphrotoxicité accrue du cisplatine avec ARV néphrotoxiques (TDF)

## Leucémie aiguë chez les patients VIH+ : épidémiologie, prise en charge thérapeutique et pronostic

### Résumé :

Les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) peuvent développer des complications infectieuses ou tumorales. Peu de données existent sur les patients VIH+ (PVVIH) ayant une leucémie aiguë (LA, LA myéloïde (LAM) ou LA lymphoïde (LAL) non Burkitt) et notamment sur leur devenir. Notre objectif était de préciser l'épidémiologie, la prise en charge thérapeutique optimale ainsi que le pronostic de ces patients et de comparer leur devenir à celui de patients séronégatifs ayant une LA. Notre étude rétrospective, nationale, multicentrique montre que l'incidence des LA n'est pas différente de celle de la population générale mais que les LA surviennent plus précocement (49,29 ans [44,21 ; 57,47]) et qu'il y a plus de LA secondaires (42,55%). Pris en charge de façon globale et pluridisciplinaire ces patients peuvent être traités par chimiothérapie intensive efficacement (rémission complète (RC)=84,38%) et avec une bonne tolérance. Le seul facteur influençant le risque de décès après analyse multivariée était l'absence de RC ( $p=0,01$ ). La survie globale à 2 ans des PVVIH ayant une LAM était de 29% IC95% [15 ; 54] et de 40% IC95% [14 ; 100] pour les LAL. Il n'a pas été retrouvé de différence de survie globale (HR=1,347 [0,6486-2,796];  $p=0,42$ ) entre nos PVVIH et leurs témoins séronégatifs ayant une LA appariés via un score de propension excepté pour le statut VIH. Le statut VIH n'a donc pas d'impact pronostique sur le devenir des patients ayant une LA. Les PVVIH atteints de LA devraient ainsi, comme les patients séronégatifs, être inclus dans les essais cliniques afin d'améliorer et d'harmoniser leur prise en charge.

**Mots clés :** leucémie aiguë, virus de l'immunodéficience humaine, chimiothérapie, allogreffe, traitements anti rétroviraux, immunodépression, pronostic, épidémiologie.

## HIV patients with acute leukemia : epidemiology, therapeutic strategies and prognostic

### Abstract :

HIV (human immunodeficiency virus) infected patients can develop tumor or infectious complications. Data on HIV patients (HIVP) with acute leukemia (AL, acute myeloid leukemia (AML) or non Burkitt acute lymphoid leukemia (ALL)) are very poor especially on their outcome. Our aim was to precise the epidemiology, the best therapeutic strategies as well as patient's prognostics, and to compare their outcome to those of seronegative patients with AL. Our retrospective, national, multicentric study shows that AL incidence is not different than in general population but AL occurred earlier (49.29 years [44.21 ; 57.47]) and secondary AL are more frequent (42.55%). With a global and multidisciplinary approach these patients can be treated with intensive chemotherapy resulting on good efficiency (complete remission (CR)=84.38%) and tolerance. Based on a multivariable model, only absence of CR was associated with hazard of death ( $p=0.01$ ). HIVP's 2 years overall survival (OS) was 29% CI95% [15 ; 54] for AML and 40% CI95% [14 ; 100] for ALL. There was no difference in OS between our HIVP and seronegative controls with AL after propensity score matching (HR=1.347 [0.6486-2.796];  $p=0,42$ ). Patients were completely matched except for HIV status so HIV status has no prognostic impact on AL patient's outcome. HIVP with acute leukemia should thus be included in clinical trials to improve and standardize their therapeutic management.

**Keywords :** acute leukemia, human immunodeficiency virus, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, antiretroviral therapy, immunodeficiency, prognostic, epidemiology

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06