







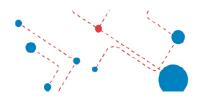
# Lymphomes et infection par le VIH

**Cohorte ANRS CO16 LYMPHOVIR** 

**Caroline Besson** 







#### Merci

Dominique Costagliola et son équipe Michèle Génin, Nawel, Rémi Lancar

Martine Raphaël, Sophie Prevot et anatomo-pathologistes Houria Chavez et Yassine Taoufik

Nicolas Mounier, Paul Rubinstein, Ariela Noy, Elad Sharon Ombeline Verité et l'équipe du LYSARC

Emmanuelle Tchernonog, Guillaume Cartron, Paul Coppo, Pauline Brice

Sylvain Choquet, Olivier Lambotte, Jean-Philippe Spano, François Boué

Cliniciens et TEC des centres investigateurs

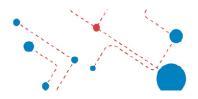
Patients participants

## Lymphome et VIH : Problématique

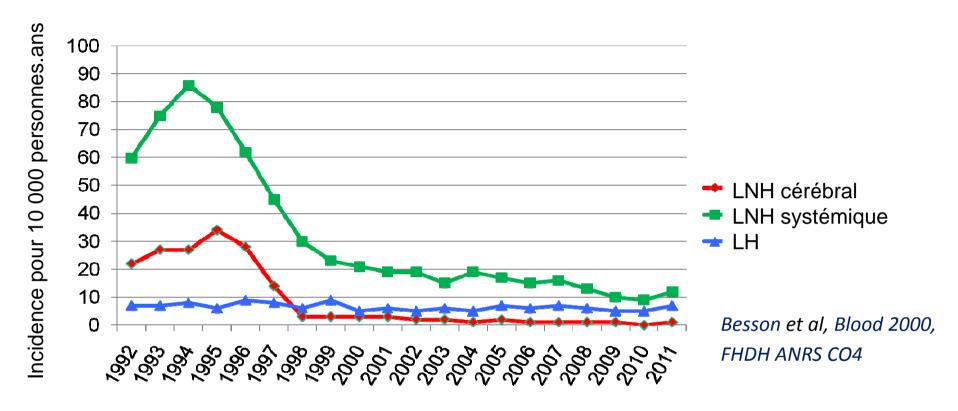
- Epidémiologie
- Physiopathologie / anatomo-pathologie
- Particularités cliniques / pronostic
- Discussion : Stratégie thérapeutique





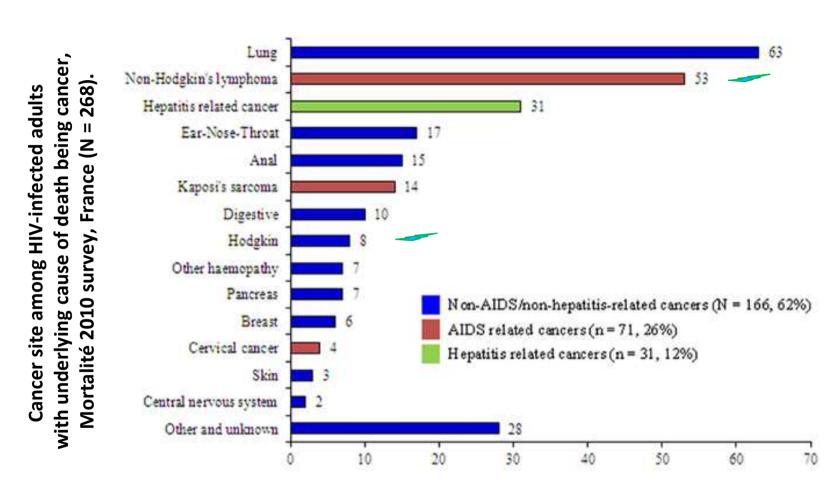


#### Lymphomes et VIH : Incidence



Cancer le plus fréquent (LNH 21%, LH 8%) (Lanoy E, 2011) (Simard E, 2011)

# Lymphomes et VIH : Mortalité



L'une des premières causes de décès par cancer.

(BEH, 2012; Vandenhende MA, 2015)

#### Sous-types histologiques

#### **OMS 2008**

Lymphomes survenant chez le sujet immunocompétent

Lymphome à grandes cellules B (DLBCL)

Lymphome de Burkitt

Lymphome de Hodgkin

Autres lymphomes (LZM, ...)

Lymphomes survenant spécifiquement au cours de l'infection VIH

Lymphome plasmoblastique

Lymphome des séreuses

Lymphome lié à la maladie de Castleman

Lymphomes associés aux déficits immunitaires

PTLD-like







# Lymphomes et agents infectieux

Directs

**EBV** 

**HHV-8** 

HTLV-1

Indirects

**Déficit immunitaire** (VIH)

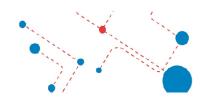
Stimulation antigénique chronique

(VIH, VHC, H.pylori, ...)

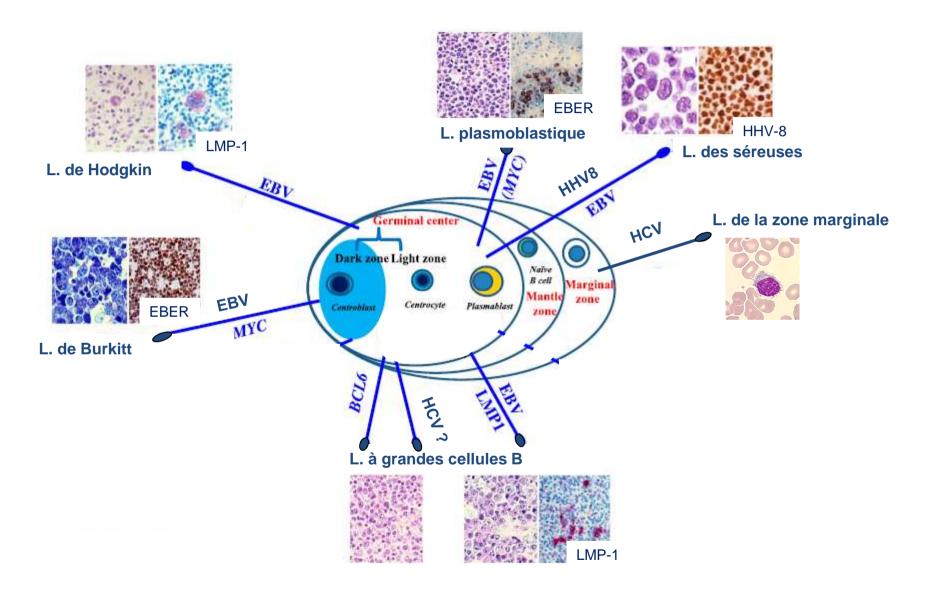
Engels, 2007 CIRC, 2012



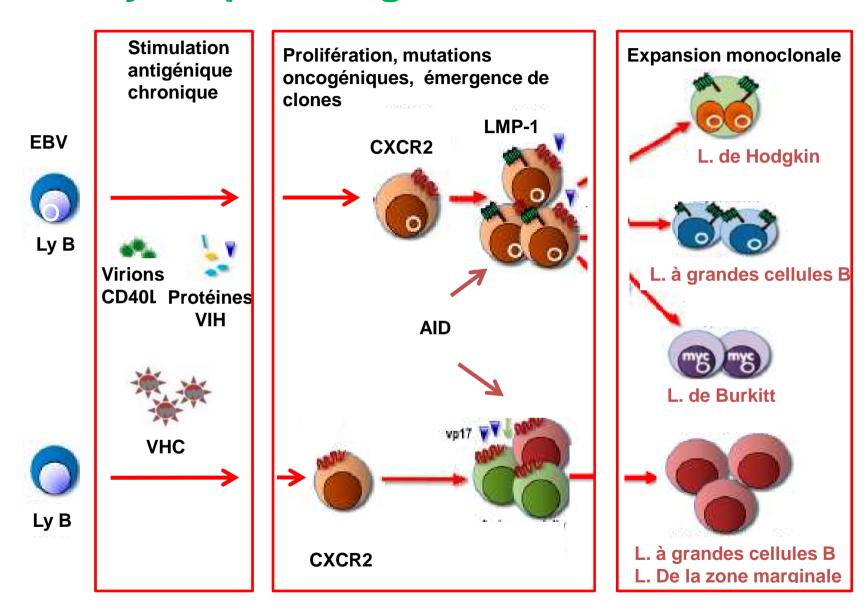




# Lymphomagénèse : Virus oncogènes et VIH



## Physio-pathologie: Interactions virales



D'après Dolcetti et al., Blood 2016



#### **Cohorte LYMPHOVIR ANRS CO16**

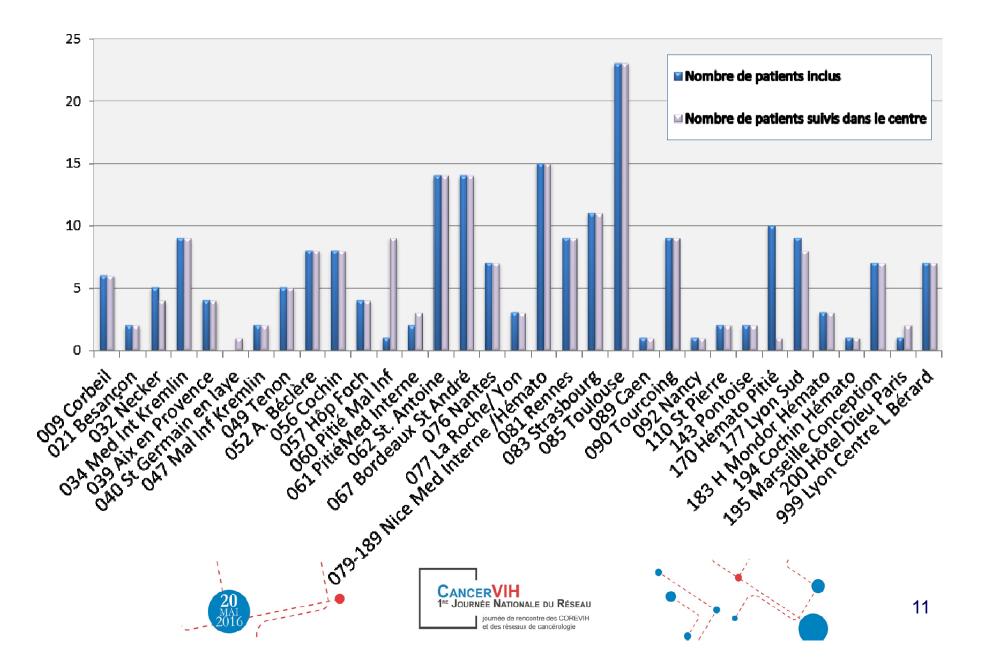
- Cohorte observationelle (CB, D Costagliola)
- Adultes infectés par le VIH atteints de LH ou LNH
- Peuvent être coinfectés par VHB / VHC
- Biothèque, tissuthèque (Y Taoufik, H Chavez, S Prevot)
- Etudes ancillaires: Immuno (G Carcelain), EBV (P Morand)



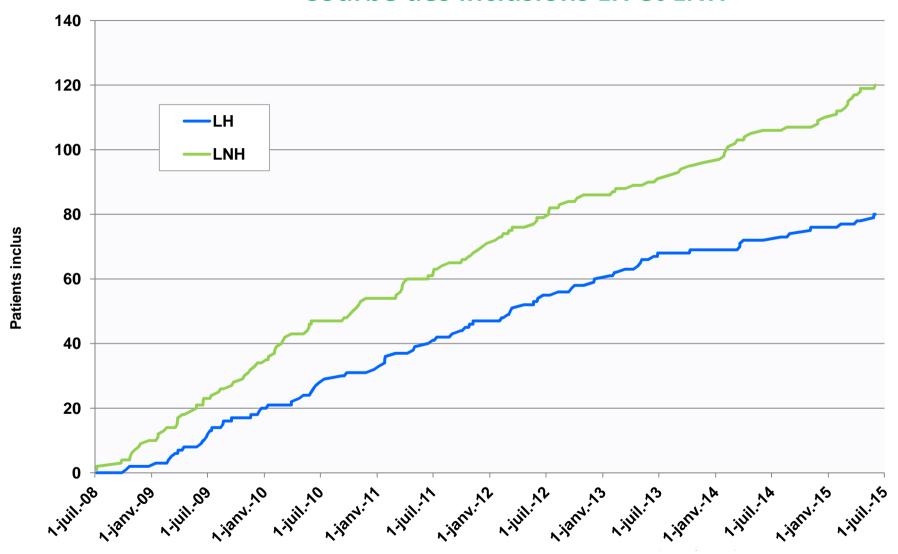


#### **Inclusions par centre**

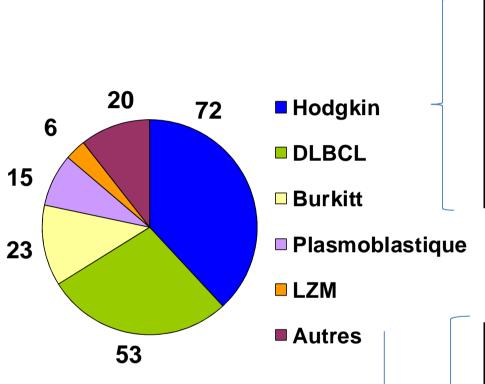
au 1er juin 2015



# Cohorte ANRS CO16 LYMPHOVIR: Courbe des inclusions LH et LNH



# Distribution par sous-types histologiques



Besson et al, EHA 2013

Hodgkin	
Cellularité mixte	44
Sclérosant nodulaire	13
Prédominance lymphocytaire	1
Non classés	11

LNH	
LNH T	4
Autres LNH B	
LNH séreuses	3
PTLD like	2
Autres LNH B	11

#### **Présentation initiale (1)**

	LH DLBCL		Burkitt	
	N=72	N=53	N=25	
Age méd, Q1-Q3	44 (37-49)	51 (45-59)	50 (38-58)	
Sexe-ratio F/H	10 / 62	6 / 47	3 / 22	
Durée VIH mois	149	161	42	
méd, Q1-Q3	(59-227)	(50-268)	(10-138)	
Stade SIDA	17	24	11	
Naifs de cART	1	5	4	
CD4 au diagnostic /mm³, méd, Q1-Q3	396 (151-543)	261 (120-410)	234 (122-387)	
CV au diagnostic	<50	<50	3094	
copies/ml, méd, Q1-Q3	(<50-75)	(<50-29154)	(50-81000)	

#### Présentation initiale (2)

		LH N=72	DLBCL N=53	Burkitt N=25
Performance				
Status	0-1	45	35	16
	2-4	24	17	8
Stade				
	1-2	18	8	5
	3-4	54	41	19
LDH				
	<= N		14	3
	>N		34	20

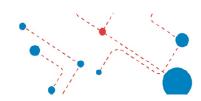
#### High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort

Caroline Besson, <sup>1,2</sup> Remi Lancar, <sup>3,4</sup> Sophie Prevot, <sup>1,5</sup> Pauline Brice, <sup>6</sup> Marie-Caroline Meyohas, <sup>7</sup> Bruno Marchou, <sup>8</sup> Jean Gabarre, <sup>9</sup> Fabrice Bonnet, <sup>10</sup> Cécile Goujard, <sup>1,2</sup> Olivier Lambotte, <sup>1,2</sup> François Boué, <sup>1,11</sup> Nicolas Mounier, <sup>12</sup> Maria luisa Partisani, <sup>13</sup> François Raffi, <sup>14</sup> Régis Costello, <sup>15</sup> Houria Hendel-Chavez, <sup>1</sup> Michele Algarte-Genin, <sup>3,4</sup> Selma Trabelsi, <sup>3,4</sup> Lucie Marchand, <sup>16</sup> Martine Raphael, <sup>1</sup> Yassine Taoufik, <sup>1,17</sup> and Dominique Costagliola <sup>3,4</sup>

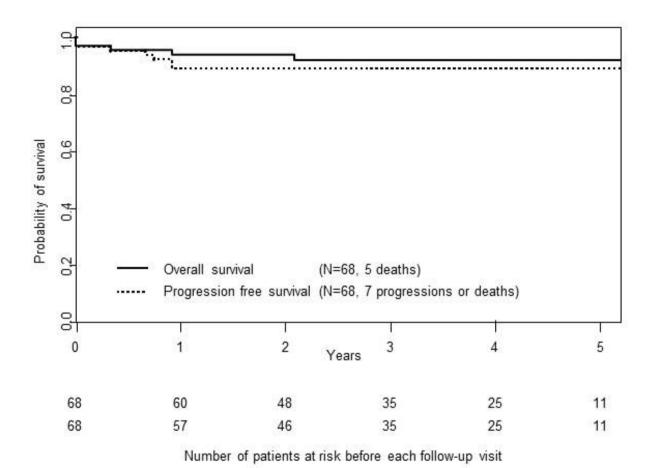
HIV/AIDS • CID 2015:61 (1 November) • 1469







#### Lymphomes de Hodgkin, évolution



2 years OS: 0.94; 95%CI=[ 0.88, 1 ] 2 year PFS: 0.89; 95%CI=[ 0.82, 0.97 ]

Besson et al, CID 2015

Median follow-up: 38 months (IQR: 31)

# Lymphomes de Hodgkin

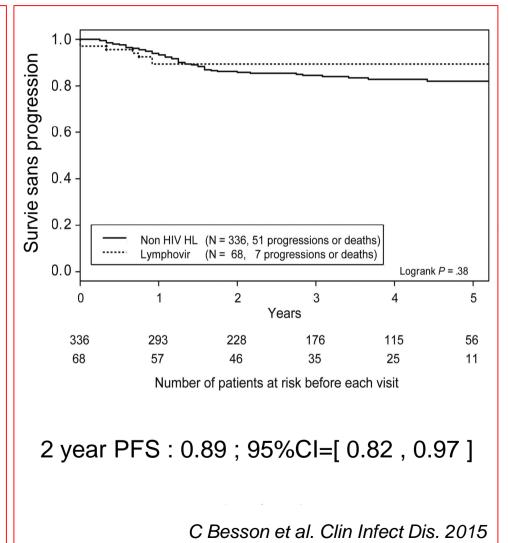
#### Facteurs pronostiques, survie sans progression

	N=68	Evènements (n)	RR	IC 95 %	p-value
Sexe					0.94
F	9	1	1		
M	59	6	0.92	[0.11; 7.68]	
Age, ans				-	0.05
<45	38	1	1		
≥45	30	6	8.07	[0.97; 67.03]	
Stade				- · · · -	0.77
1-11	16	1	1		
III	20	2	1.54	[0.14 ; 17.00]	
IV	32	4	2.09	[0.23 ; 18.72]	
IPS				-	0.33
0-2	19	1	1		
3-7	41	6	2.88	[0.35; 23.90]	
CD4, /µL				<b>.</b>	0.58
> 200	42	4	1		
≤200	22	3	1.50	[0.30; 6.80]	

## Lymphomes de Hodgkin

#### Caractéristiques et évolution après ABVD

	<b>VIH+</b> N=68	<b>VIH-</b> N=336	р	
Hommes	87%	52%	<0.0001	
Age, Médiane	44 ans	29	<0.0001	
Durée d'infection	13 ans	/		
CD4/mm3	387	/		
cART	96%	/		
Histologie			<0.0001	
SN	21%	81%		
CM	79%	16%		
Stade			<0.0001	
1-11	24%	62%		
III-IV	76%	38%		
IPS			<0.0001	
0-2	<b>32</b> %	<b>74%</b>		
3-7	68%	26%		



HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era

Silvia Montoto, Kate Shaw, Jessica Okosun, Shreyans Gandhi, Paul Fields, Andrew Wilson, Milensu Shanyinde, Kate Cwynarski, Robert Marcus, Johannes de Vos, Anna Marie Young, Melinda Tenant-Flowers, Chloe Orkin, Margaret Johnson, Daniella Chilton, John G. Gribben, and Mark Bower

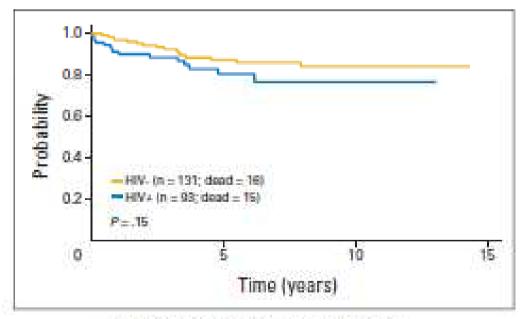
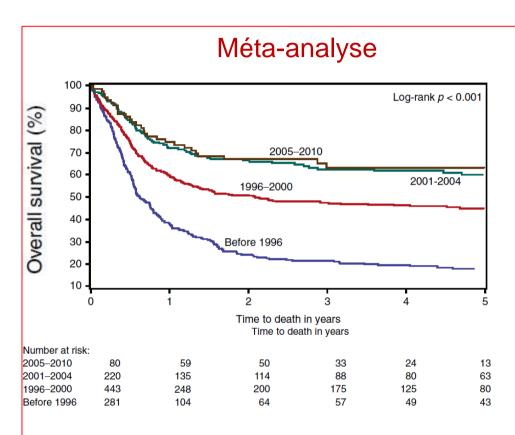


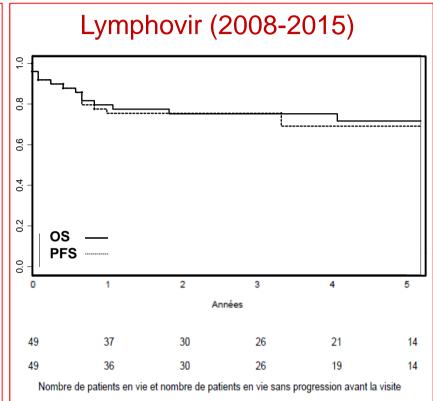
Fig 1, Overall survival according to HIV status.

	Pos Pate	V. trve ents 93)	Nega Patie In =	ants	
Demographic or Clinical Characteristic	No.	%	No.	%	p
Malo	83	89	75	57	< .001
Age, years					
Median	4	1	3	1	
Range	26	73	16-	70:	
≥ 45	31	33	26	20	.03
Histologic subtype Nodular sclerosis	15	16	100	76	< .001
Mixed cellularity	51	55	27	21	
Lymphocyte depleted	2	3	1	1	
Unknown	24	26	3	2	
"B" symptoms	75	81	52	40	< .001
W9C, × 10%L					
Median		3	9.		
Range	0.3		2.3	320000000000000000000000000000000000000	
≥ 15	0	0	22	17	< .001
Lymphocyte count, x: 109/L					
Median	. 0.	200 mm (1)	1.		
Range	0.09	13.1	0.1-	3.9	
< 0.6	64	68	6	- 5	< .001
Hemoglobin, g/dL Median	10	19	12	9	
Range		15.3	2.2-	37:0	
< 10.5	41	.44		21	< .001
Albumin, g/L		104	4.1	- 21	< 201
Median		3	4	2	
		49	21-		
Range < 40	73	79	48	37	< 001
Bone marrow involvement	42	45	5	4	< .001
Splean involvement	23	25	7	5	< .001
Lung involvement	5	5	11	8	A
Liver involvement	17	18	15	11	2
Stage	2347	10	- 10	. 1.1	< 001
Dialin	6	6	14	11	~ 501
0	2.5	200	3 11113	2.00	
M M	13 24	14 26	72 18	55 14	
		54	27	21	
IV	50	94	4.1	2.1	- 003
International Prognostic Score	200	31	92	70	< .001
0.2	29	- 13		11/3-73	
3.7	63	68	34	26	
Unknown	10		5	43	

# Lymphomes non Hodgkiniens à grandes cellules B : Evolution de la survie au cours du temps



Survie globale de patients VIH en fonction du temps (Barta SK, 2015)



Survie globale à 2 ans : 0.75 [0.64, 0.88]

39 mois

Médiane de suivi :

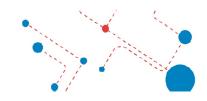
# Lymphomes non Hodgkiniens à grandes cellules B : Facteurs pronostiques et causes de décès

	N	Event	RR	Р
Age, ans	IN	LVCIII	IXIX	0,55
	11	40	4	0,55
≤60	41	12	1	
>60	11	4	1,41	
CD4/mm3				0,62
≥200	29	10	1	
<200	21	5	0,76	
Rituximab				0,11
Non	18	7	1	•
Oui	34	9	0,43	
LDH			•	0,25
≤seuil	25	6	1	,
>seuil	25	10	1,81	
ECOG			•	0,02
0-1	34	7	1	•
2-3-4	18	9	3,31	
Stade				0,06
1-2	8	0		
3-4	41	15		
aalPl				0,05
0-1	20	3	1	
2-3	<b>27</b>	12	3,50	

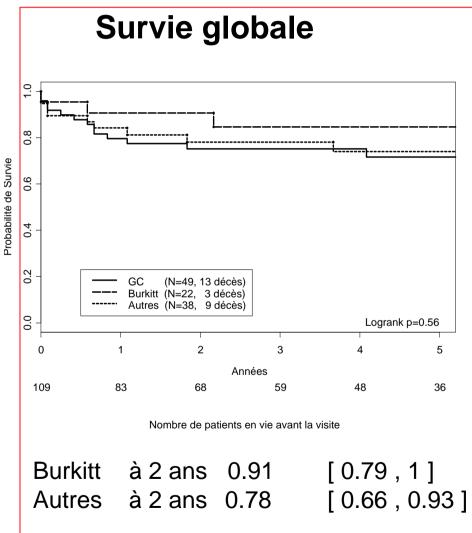
•	Causes de décès
l'inclusion	
< 5 mois	-complications infectieuses (n=5) -embolie pulmonaire (n=1) -arrêt cardiaque (n=1)
5 à 11 mois	<ul><li>progressions (n=10)</li><li>complication infectieuse (n=1)</li></ul>
>12 mois	-progression (n=5) -complications infectieuses (n=1) -leucémie aigüe (n=2) -autre cancer (n=1)

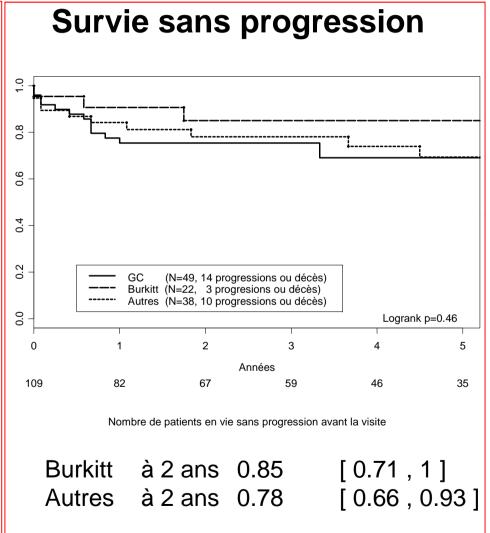






#### **LNH**: Autres sous-types histologiques





Médiane de suivi : 41 mois

# Lymphomes de la zone marginale

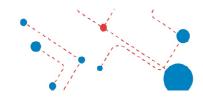
Table 2. Comparison of non-Hodgkin lymphoma risk during the HIV-only and AIDS periods.

NHL subtypes		HIV-only	a		AIDS		
	Cases	SIR	95% CI	Cases	SIR	95% CI	P <sub>difference</sub> b
AIDS-defining							
DLBCL	330	11.6	10.4-12.9	1074	20.9	19.7-22.2	< 0.0001
Burkitt	114	38.8	32.0-46.6	148	30.6	25.8-35.9	0.06
Central nervous system	81	22.2	17.6-27.6	383	63.0	56.8-69.6	< 0.0001
NHL-NOS	203	13.1	11.3-15.0	681	23.5	21.7-25.3	< 0.0001
Non-AIDS-defining							
Follicular	13	1.1	0.6 - 1.9	31	1.4	1.0-2.0	0.52
CLL/SLL	11	0.9	0.5-1.6	19	0.8	0.5 - 1.2	0.63
Marginal zone	16	3.5	2.0-5.7	15	1.8	1.0-3.0	0.06
Mantle cell	0	0	0-2.0	6	1.6	0.6-3.4	-
LPLWM	4	3.1	0.8-7.8	10	3.9	1.8-7.1	0.70
ALCL	10	5.7	2.7-10.4	58	19.2	14.6-24.9	0.0003
Peripheral T cell	7	1.8	0.7 - 3.8	32	4.6	3.1 - 6.4	0.03
MF/SS	2	0.8	0.1-3.1	3	0.7	0.2 - 2.2	0.89
Natural killer/T cell	1	2.7	0.1 - 15.3	3	4.5	0.9 - 13.1	0.67
ALL <sup>c</sup>	12	2.7	1.4-4.7	15	2.2	1.2-3.6	0.59
Other specified	2	0.9	0.1 - 3.2	5	1.2	0.4 - 2.8	0.71
Overall NHL <sup>d</sup>	725	7.7	7.2-8.3	2103	12.1	11.6-12.7	< 0.0001

Gibson T, AIDS, 2014







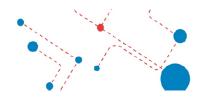
#### Characteristics of B-Cell Lymphomas in HIV/ HCV-Coinfected Patients During the Combined Antiretroviral Therapy Era: An ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort Study

Benjamin Terrier, MD, PhD,\* Dominique Costagliola, MD, PhD,†‡§ Sophie Prevot, MD, PhD,||¶
Houria Chavez, MD, PhD,#\*\* Pascale Missy,‡§ Patricia Rince, MD, ¶# Regis Costello, MD, PhD,††
Lelia Escaut, MD,‡‡ Jean Gabarre, MD,§§ Bertrand Joly, MD,|||| Lorraine Letranchant, MD, PhD,¶¶
Steven Le Gouill, MD, PhD,## Pascale Morineau-Le Houssine, MD,\*\*\* Anne Simon, MD,†
Danielle Canioni, MD, PhD,††† Olivier Hermine, MD, PhD,‡‡‡ Patrice Cacoub, MD, PhD,\*
Yassine Taoufik, MD, PhD,¶#\*\* Martine Raphael, MD, PhD,¶#§§§ and Caroline Besson, MD, PhD¶#\*\*

J Acquir Immune Delic Syndr • Volume 63, Number 2, June 1, 2013





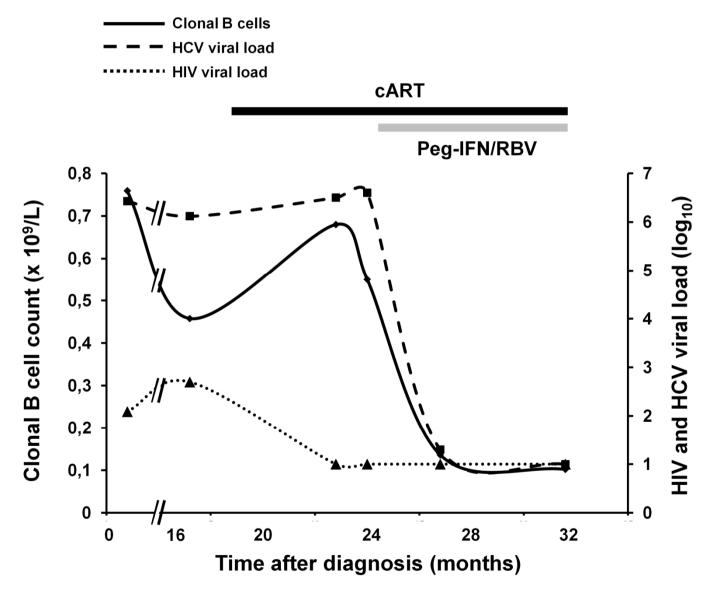


# Coinfection VIH / VHC et lymphomes

	Lymphovir	Cohorte Pasteur
	Ere cART n=6	Ere pre-cART n=8
Age médian (range)	47 (36-67)	30 (28-32)
Sex-ratio (m/f)	5/1	5/3
Ly T CD4 au diagnostic, /mm <sup>3</sup> médiane (range)	449 (200-1322)	15 (4-385)
Charge virale non détectable	4/6	1/8
LNH-B	n=6	8
LPL / MZL tLPL / tMZL DLBCL Burkitt Plasmoblastique	3 2 1 0 0	0 0 6 1 1

B Terrier,... C Besson, J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 C Besson, et al, B J Haematol 1999

#### Lymphome de la zone marginale splénique VIH+



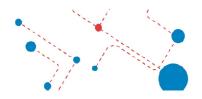
B Terrier, .. Besson, J Acquir Immune Defic Syndr. 2013

#### Conclusion

- Proportion croissante de lymphomes de Hodgkin (42%)
   Excellent pronostic sous ABVD
- Lymphomes non Hodgkiniens, prédominance de DLBCL, Evolution comparable aux patients non VIH sous R-CHOP Valeur pronostique de l'IPI, du performance status, Mais persistance de décès précoces Impact d'une pré-phase pour les plus fragiles ?
- Rôle des coinfections virales : EBV et VHC







## Discussion et perspectives

Inclusions dans essais en population générale

• Place des nouveaux traitements ?





