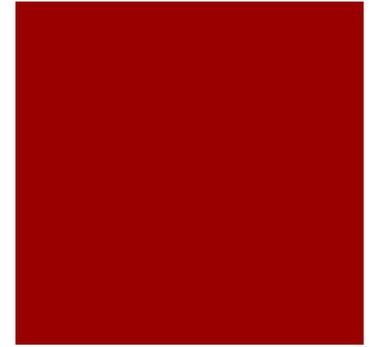


HPV

Annie Lion

HPV en clinique



- Epidémiologie
- Mode de transmission et devenir après contamination
- Pathologies liées aux HPV: verrues génitales, cancer du col utérin, OGE, ORL, cancer de l'an
- Détection des lésions dysplasiques de l'an
- Les questions concernant la conduite à tenir vis-à-vis des lésions dysplasiques anales ; les études en cours
- La prévention: la vaccination des filles; quid de vaccination des garçons, des populations à risque

HPV en clinique

Epidémiologie

Mode de transmission et devenir ?

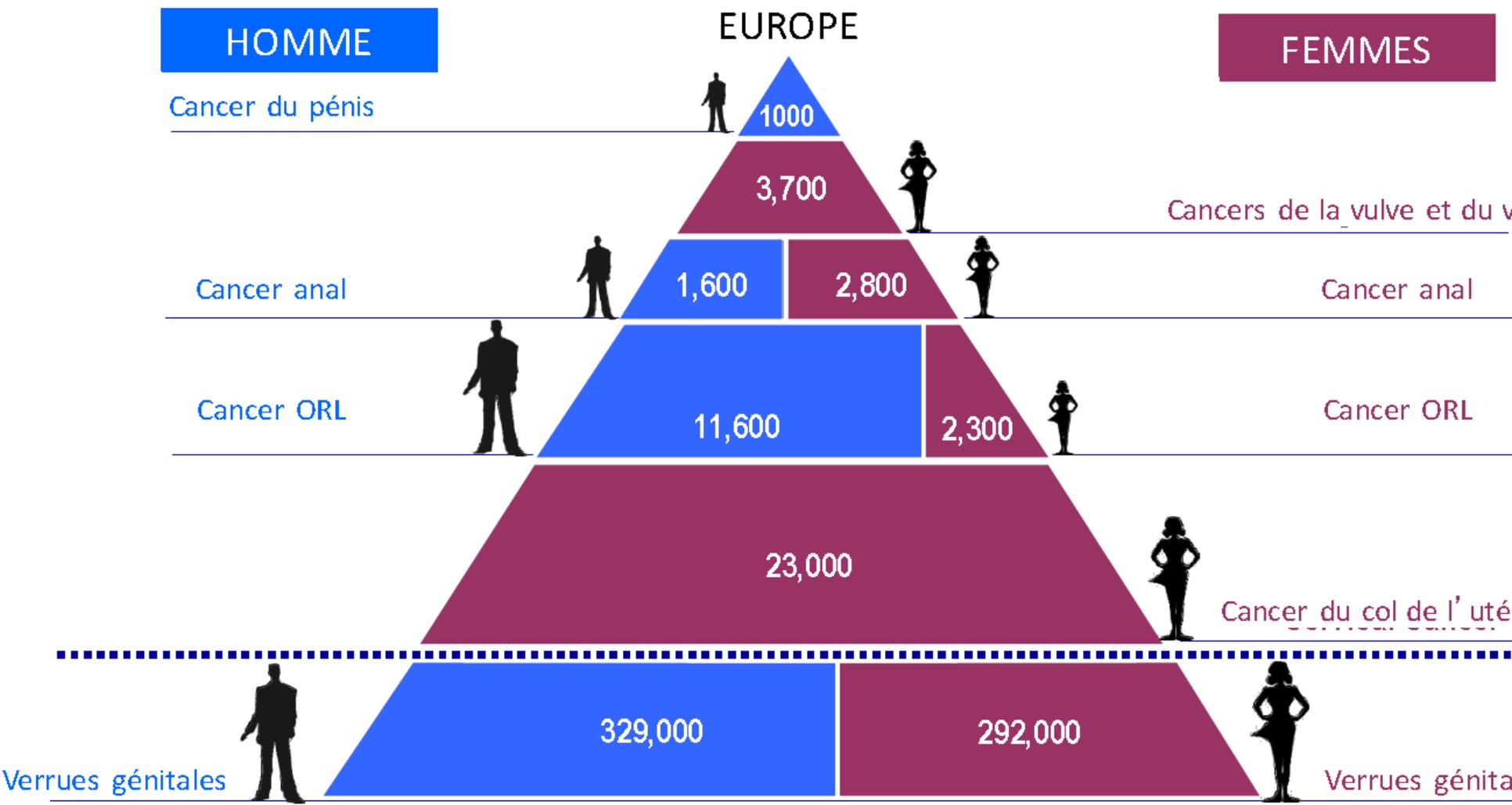
Pathologies liées aux HPV ?

Détection des lésions dysplasiques ?

Que faire des lésions ?

Préventions

Nombre annuel de nouveaux cas de cancer et de verrues génitales associés au HPV 6/11/16/18 en Europe



Le nombre annuel de nouveaux cas de cancer est calculé à partir des taux d'incidence brute de la base de données d'IARC (1998-2002) et des estimations de population de l'Eurostat 2008 ; Estimation de Globocan 2008 pour le cancer du col de l'utérus ; les taux de prévalence publiés du HPV ont été appliqués ici (pour l'Europe, lorsqu'ils sont disponibles).

HPV dans le monde

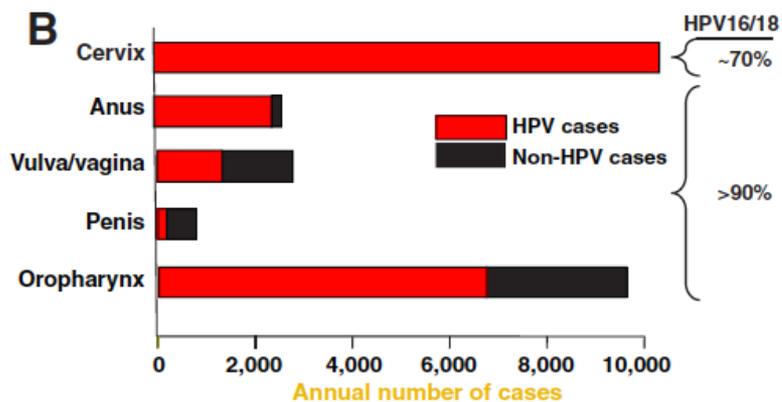
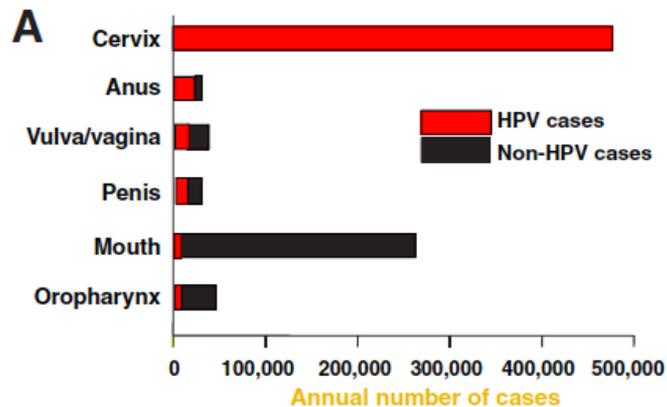


Commentary

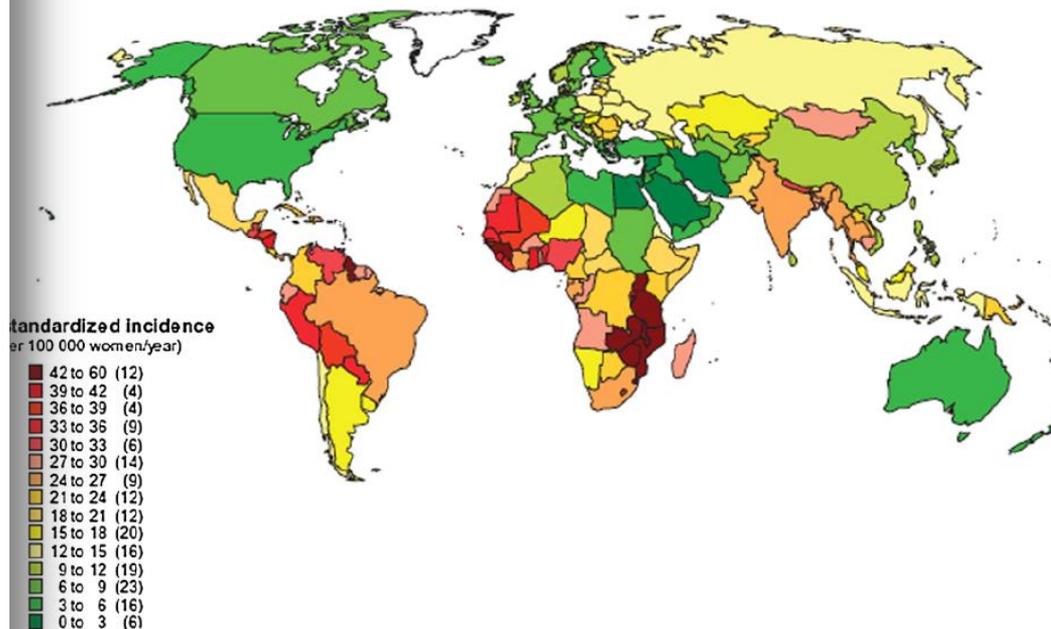
Commentary on Fitzgerald et al., p. 34

Reducing HPV-Associated Cancer Globally

Douglas R. Lowy and John T. Schiller



J.E. Tota et al. / Preventive Medicine 53 (2011) S12-S21



HPV en clinique

Epidémiologie

Mode de transmission et devenir ?

Pathologies liées aux HPV ?

Détection des lésions dysplasiques ?

Que faire des lésions ?

Préventions

Mode de transmission

Par contact (peau/peau,peau/muqueuses),

- principalement sexuel,lors de relation avec ou sans pénétration compris pratiques orales
- favorisé par nbre élevé de partenaires
- précocité des rapports, ATCD d'autres IST usage de préservatif ne donnant qu'une prévention partielle

Transmission horizontale,

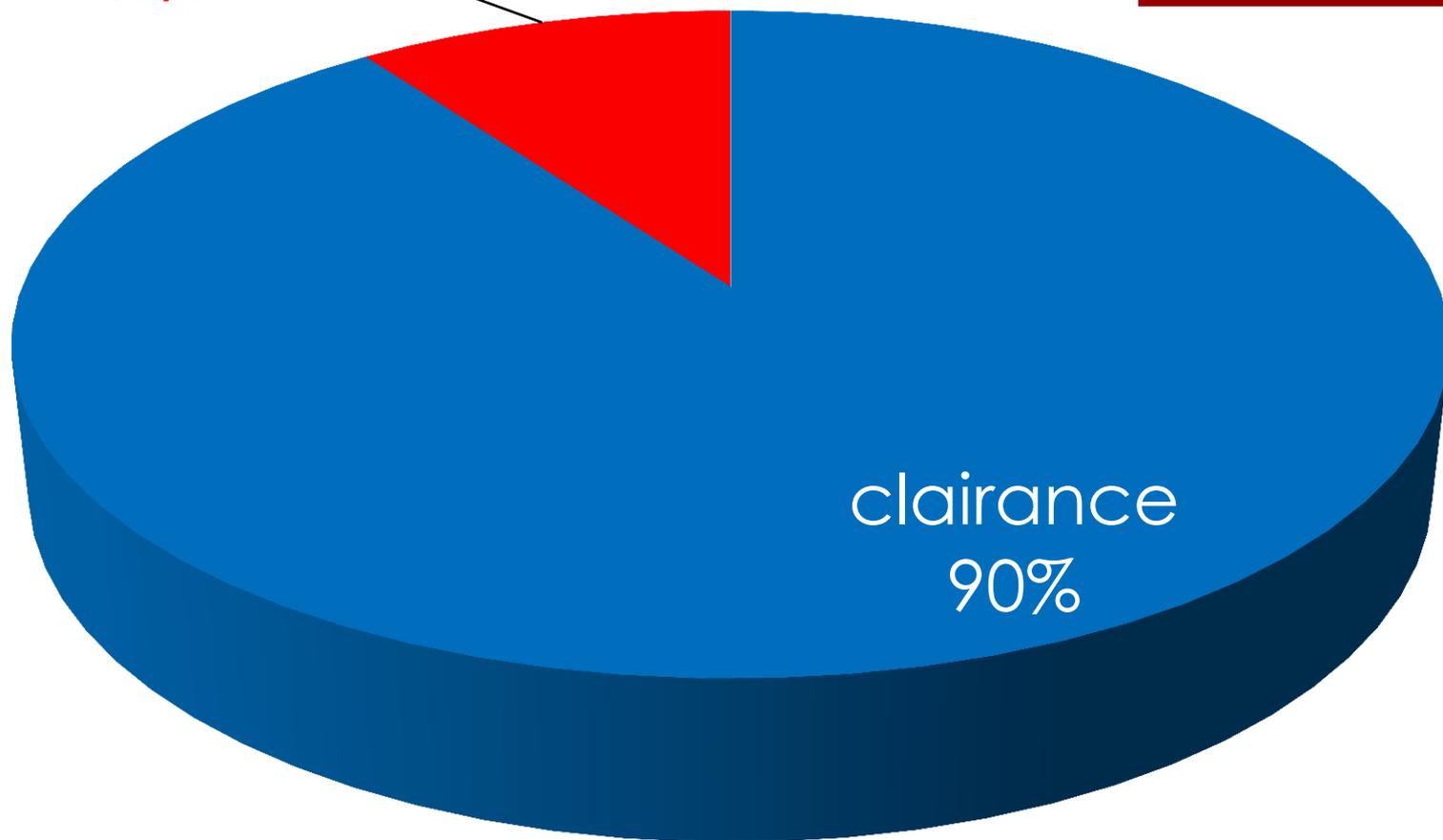
- via objets souillés:possible mais rare

Transmission mère/enfant:

- si infection HPV active chez la mère,surtout HPV16,18,pdt l'accouchement

Après contamination

persistence
10%



clairance
90%

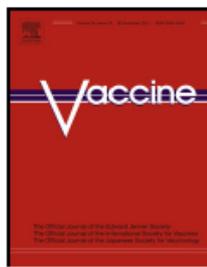


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Vaccine

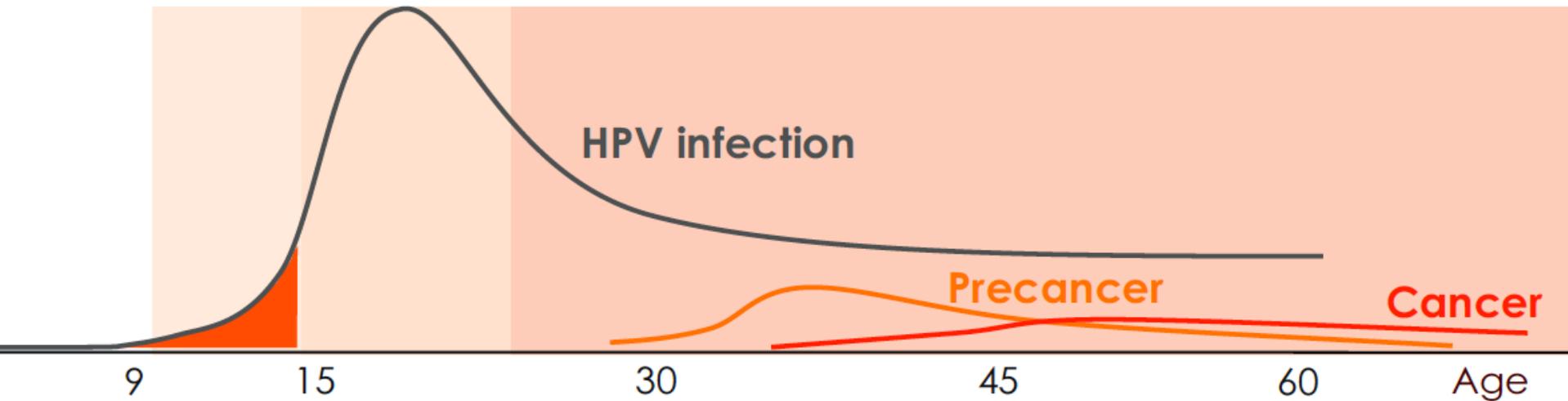
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



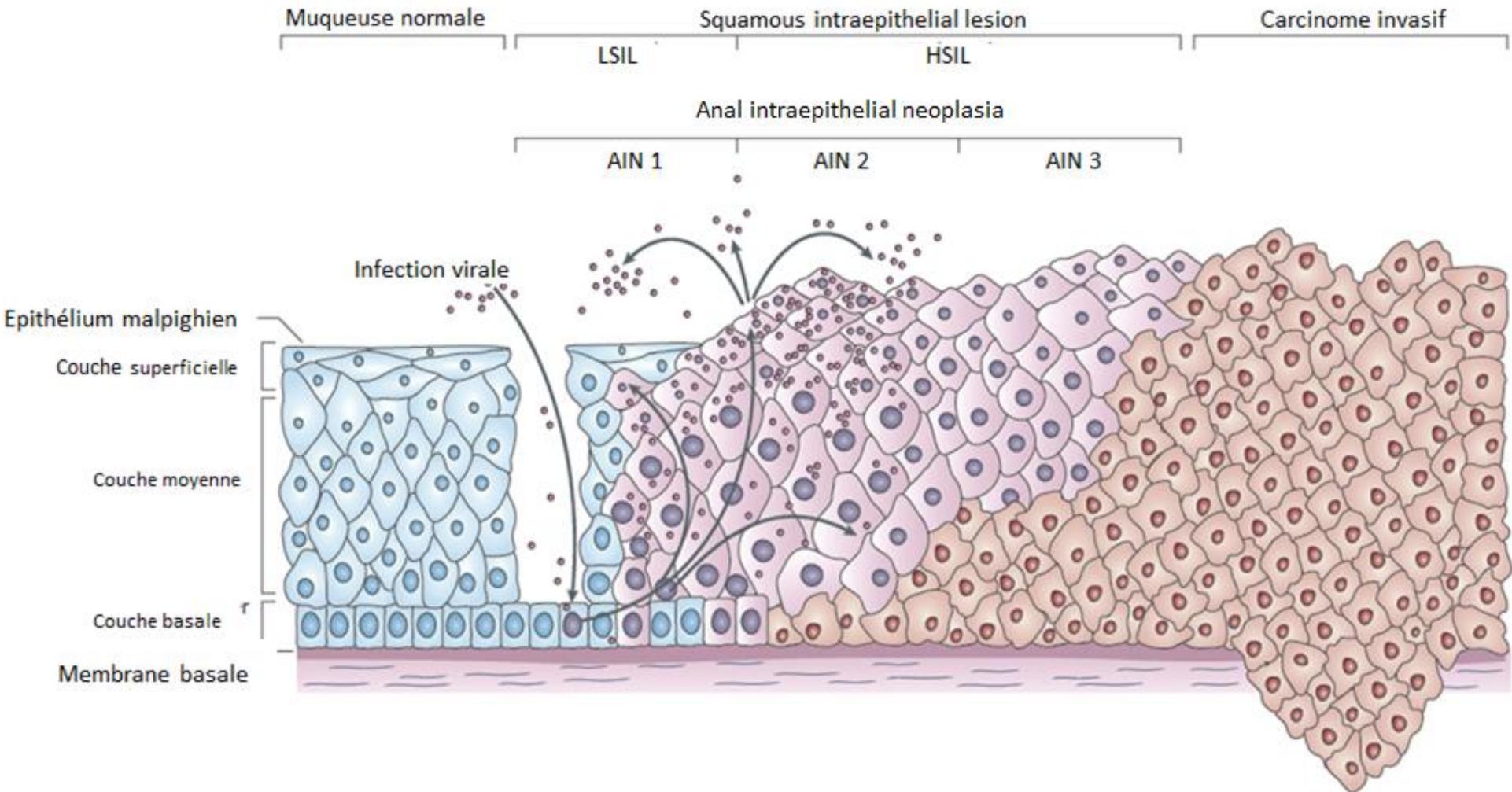
Review

Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases[☆]

F. Xavier Bosch^{a,*}, Thomas R. Broker^b, David Forman^c, Anna-Barbara Moscicki^d,



HISTOIRE NATURELLE



HPV en clinique

Epidémiologie

Mode de transmission et devenir ?

Pathologies liées aux HPV ?

Détection des lésions dysplasiques ?

Que faire des lésions ?

Préventions

Pathologies liées aux HPV



Les verrues génitales dont les Condylomes: liées à HPV6 et 11

- 50 000 nouveaux cas par an en France, en constante augmentation de fréquence
- Sex ratio:1
- Se développent sur organes génitaux,périnée,anus,cuisses,bouche
- Le plus souvent bénin mais forme géante (Tumeur de B L)mais coexistence avec dysplasie possible

Doit être considéré comme signe d'alerte
avec suivi régulier



















Pathologies liées aux HPV



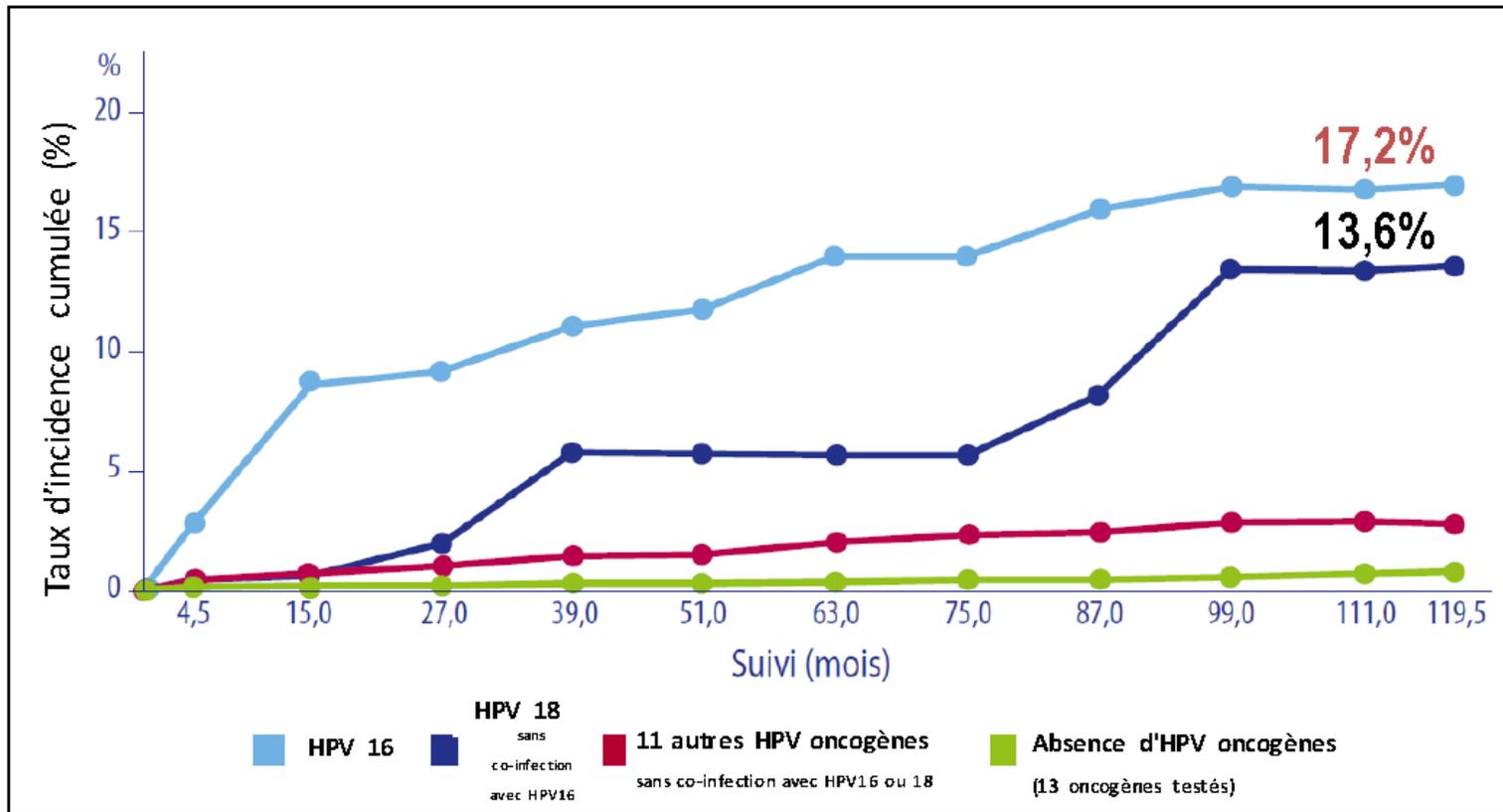
Le cancer du col

- Lié à HPV dans 100% des cas et à HPV16 et 18 dans 70% des cas,
- 3000nvx cas et 1000decès par an :Pb de santé publique ,intéresse femmes jeunes(cancer le plus fréquent de la femme avant 40 ans)
- Malgré diminution de mortalité par le dépistage par frottis et la PEC precoce,Nbre de cas est stable depuis les années 2000

HPV 16 aussi responsable des cancers des OG

- vagin,vulve,penis

Infection à HPV 16 et 18 : un Risque de Progression Élevé vers une Lésion Cervicale Précancéreuse/Cancer



Suivi d'environ 20 000 femmes américaines sur 10 ans :

taux d'incidence cumulée sur 10 ans des CIN 3+ selon le génotype présent à l'inclusion⁵

Pathologies liées à HPV

Cancer de l'oropharynx
(amygdales, oropharynx, base de langue) ,

- lié à HPV16 (présence d'ADN de HPV à haut risque oncogène dans la tumeur)
- Représenterait environ 25% des K vads
- Surtout chez l'homme de moins de 35 ans

Role du tabagisme



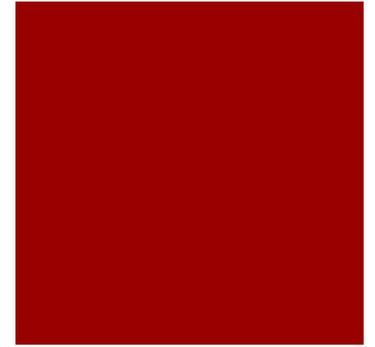


Le cancer anal (canal anal ou marge anale)

- Lié à HPV dans 90% des cas (16 et 18 dans 90%)
- Incidence multipliée par 4 ces 30 dernières années (réseau Francim: 2015, 280 cas chez les hommes, 827 cas chez les femmes)

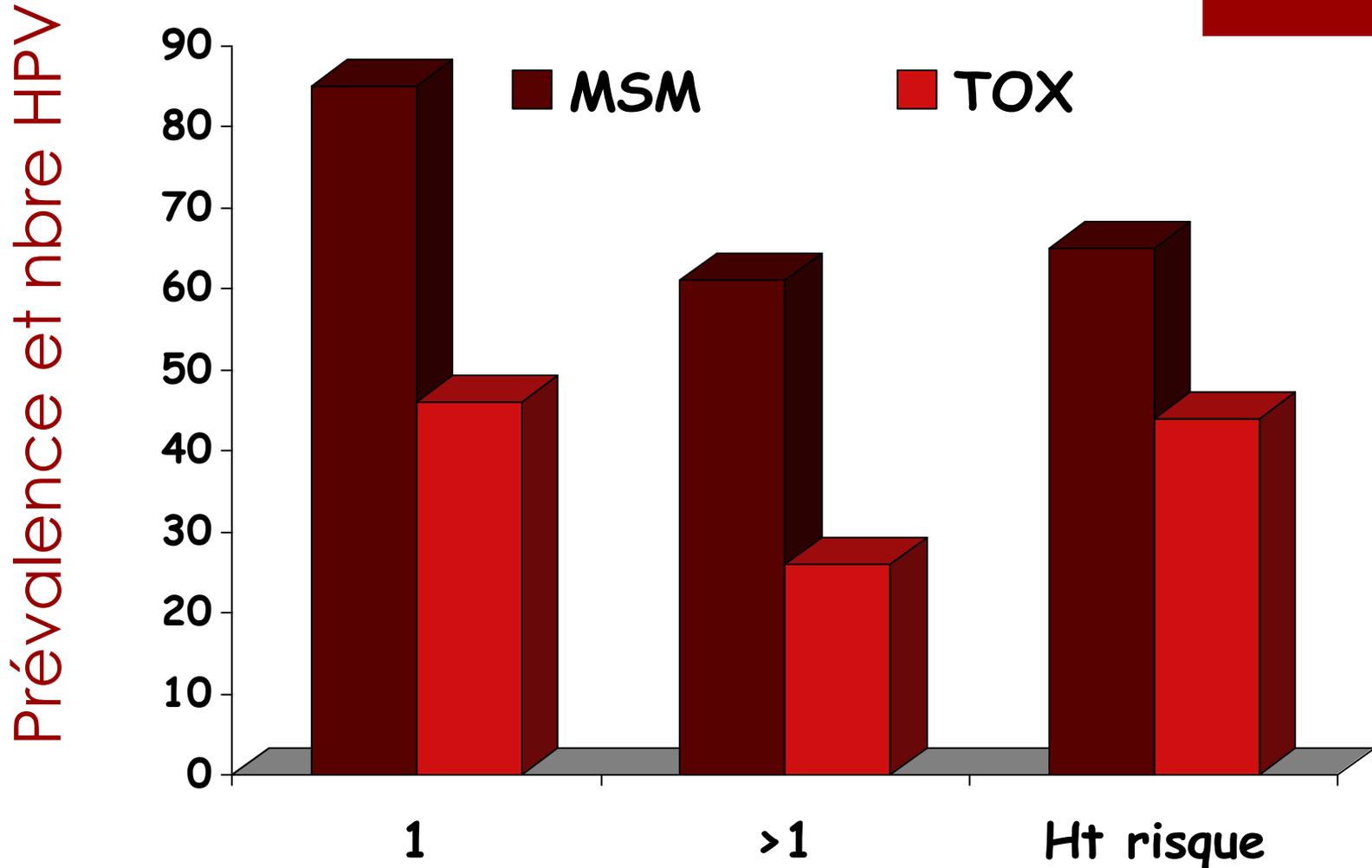
Personnes à risque

- VIH
- MSM
- IST passées
- K HPV induits
- Partenaires multiples
- Immunodéprimés

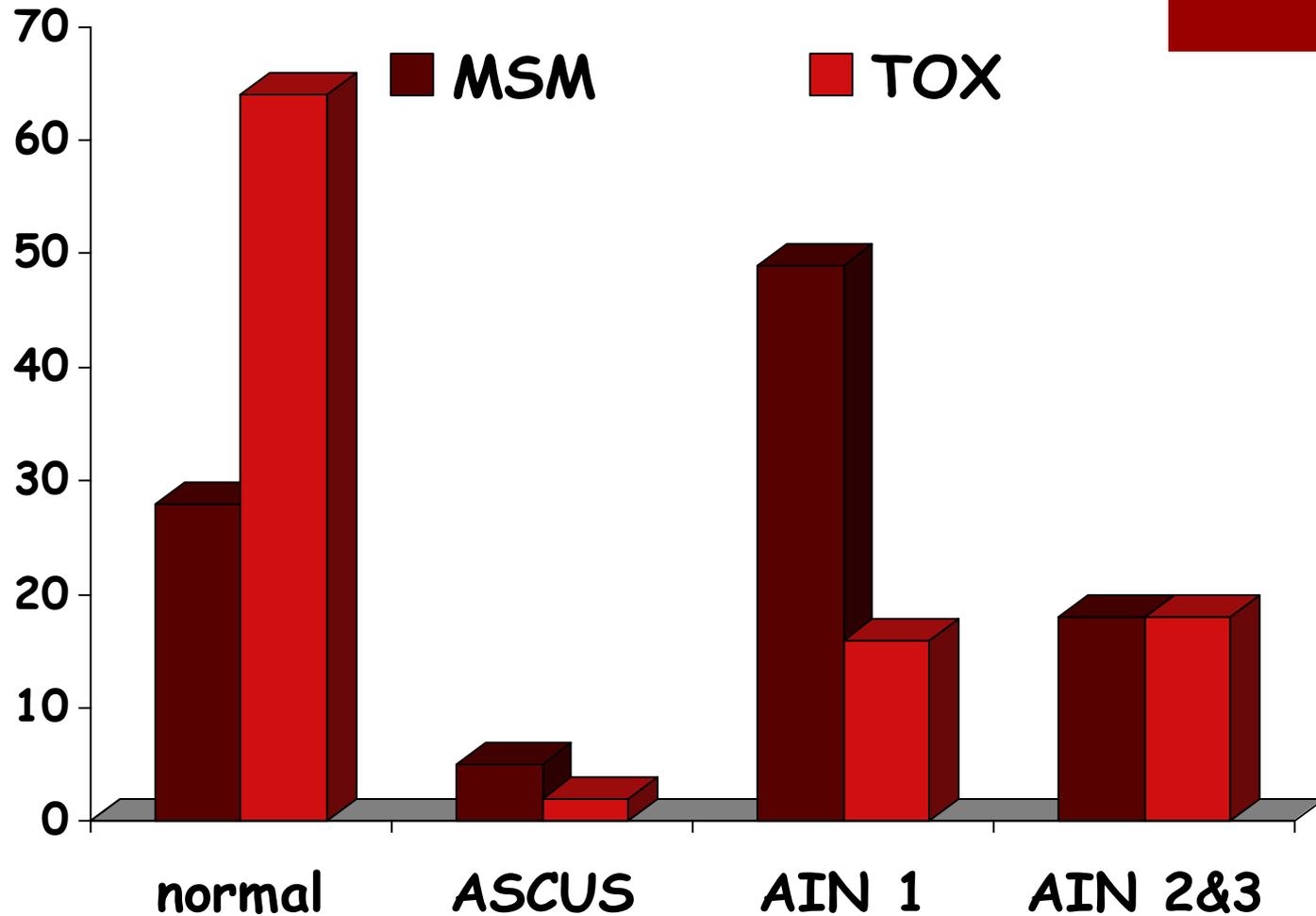


High Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Anal Cancer Precursors among HIV-Infected Persons in the Absence of Anal Intercourse

Christophe Piketty, MD; Teresa M. Darragh, MD; Marla Da Costa, MSc; Patrick Bruneval, MD; Isabelle Heard, MD; Michel D. Kazatchkine, MD, PhD; and Joel M. Palefsky, MD



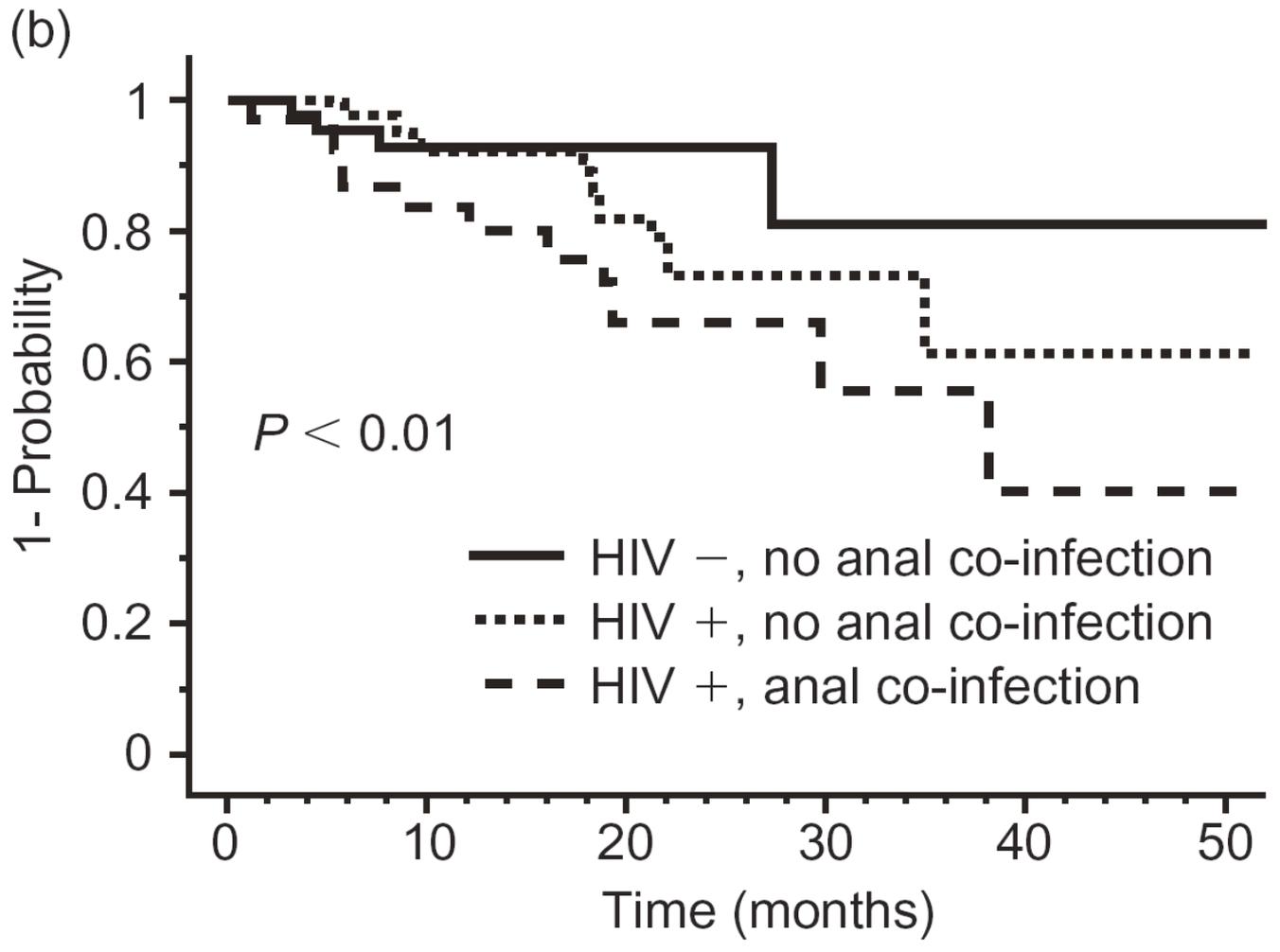
Nature de la dysplasie



Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections



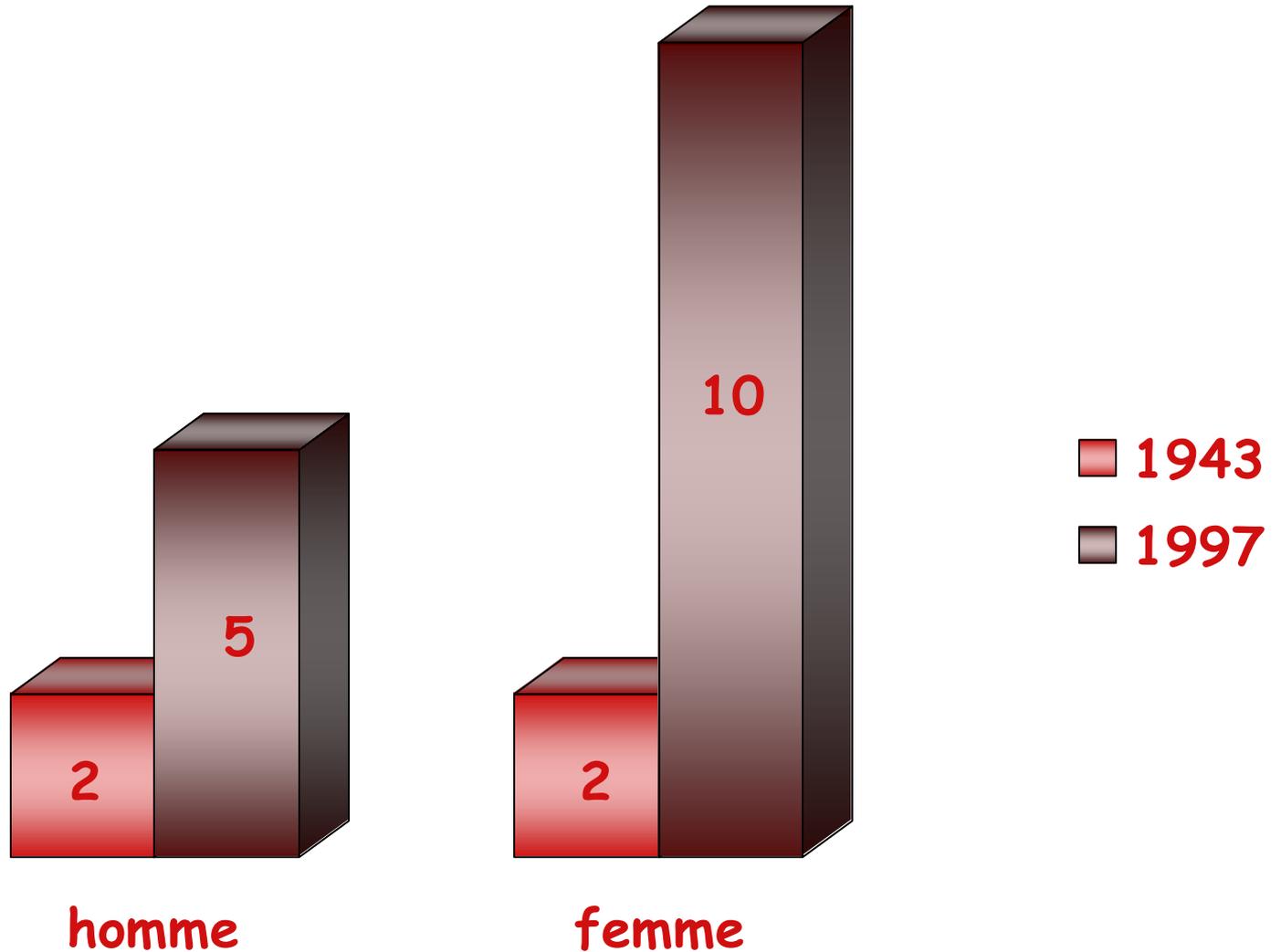
Iradj Sobhani^{a,b}, Francine Walker^{a,c}, Françoise Roudot-Thoraval^d,



HIV positive without anal co-infection' OR 3.67 (95% CI, 0.95–14.2)

'HIV positive with anal co-infection' OR 9.4 (95% CI, 2.4–37.4)

Incidence danoise annuelle/million d'h.



Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study

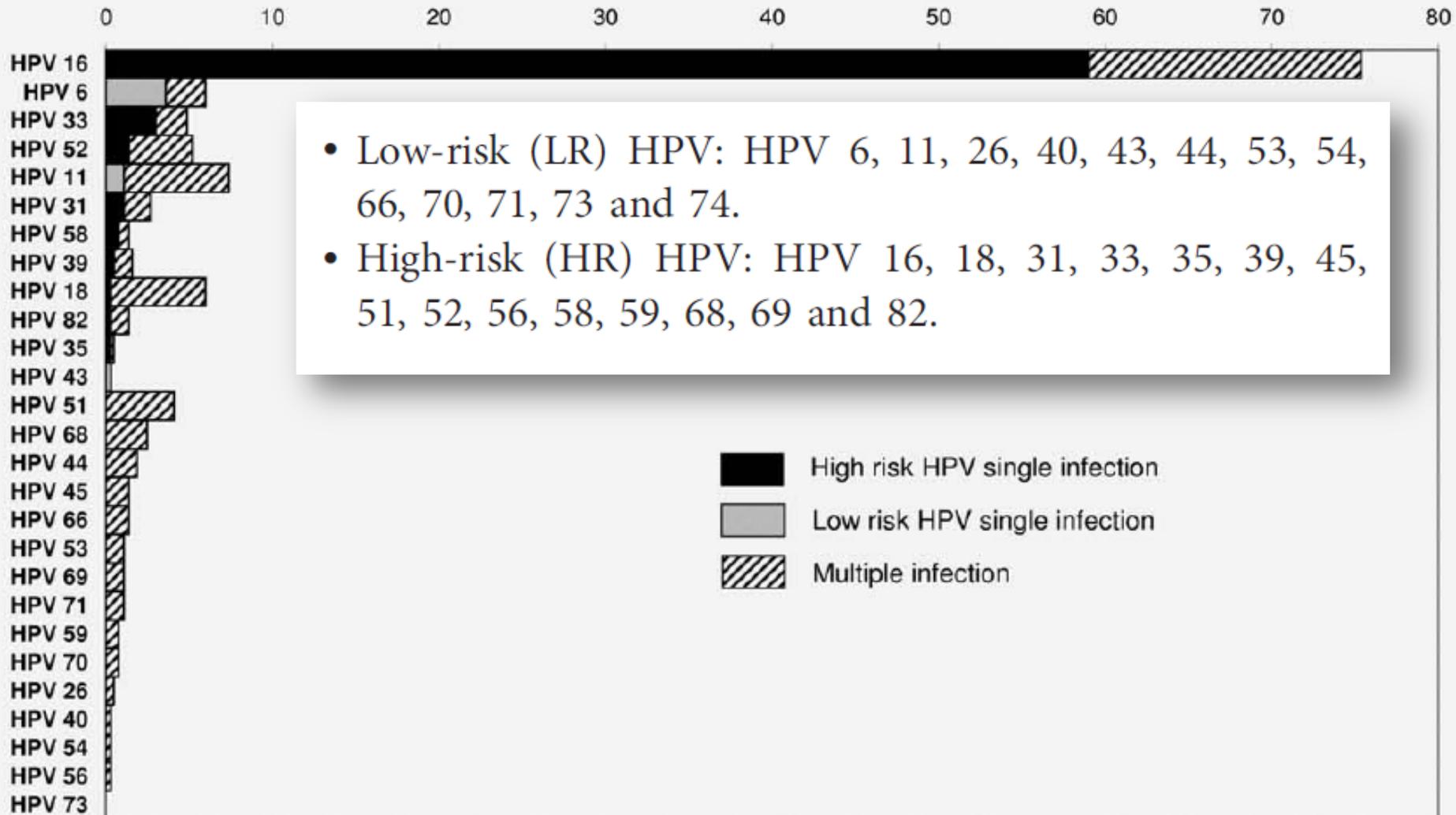
Laurent Abramowitz¹, Anne-Carole Jacquard², Fatiha Jaroud², Julie Haesebaert², Laurent Siproudhis³, Pierre Pradat^{4,5,6}, Olivier Aynaoud⁷, Yann Leocmach², Benoît Soubeyrand², Roger Dachez⁸, Didier Riethmuller^{9,10}, Christiane Mougin⁹, Jean-Luc Pretet⁹ and François Denis¹¹

Table 2. Overall distribution of HPV 16, HPV 18, high-risk (HR), and low-risk (LR) HPV

HPV (<i>n</i> = 362)	Males <i>n</i> (%)	Females <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
HPV 16	79 (57.7)	195 (86.7)	274 (75.7)
HPV 18	14 (10.2)	7 (3.1)	21 (5.8)
High risk	114 (83.2)	215 (95.6)	329 (90.9)
HR only	87 (63.5)	195 (86.7)	286 (78.1)
HR+LR	27 (19.7)	20 (8.9)	47 (12.8)
Low risk	16 (11.7)	2 (0.9)	18 (5.0)
Undetermined HPV ¹	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.8)
HPV negative	6 (4.4)	6 (2.7)	12 (3.3)
Total	137 (100)	225 (100)	362 (100)

¹Presence of HPV, undetermined by the INNO-LiPA kit.

Prevalence (%)



HPV en clinique

Epidémiologie

Mode de transmission et devenir ?

Pathologies liées aux HPV ?

Détection des lésions dysplasiques ?

Que faire des lésions ?

Préventions



Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia

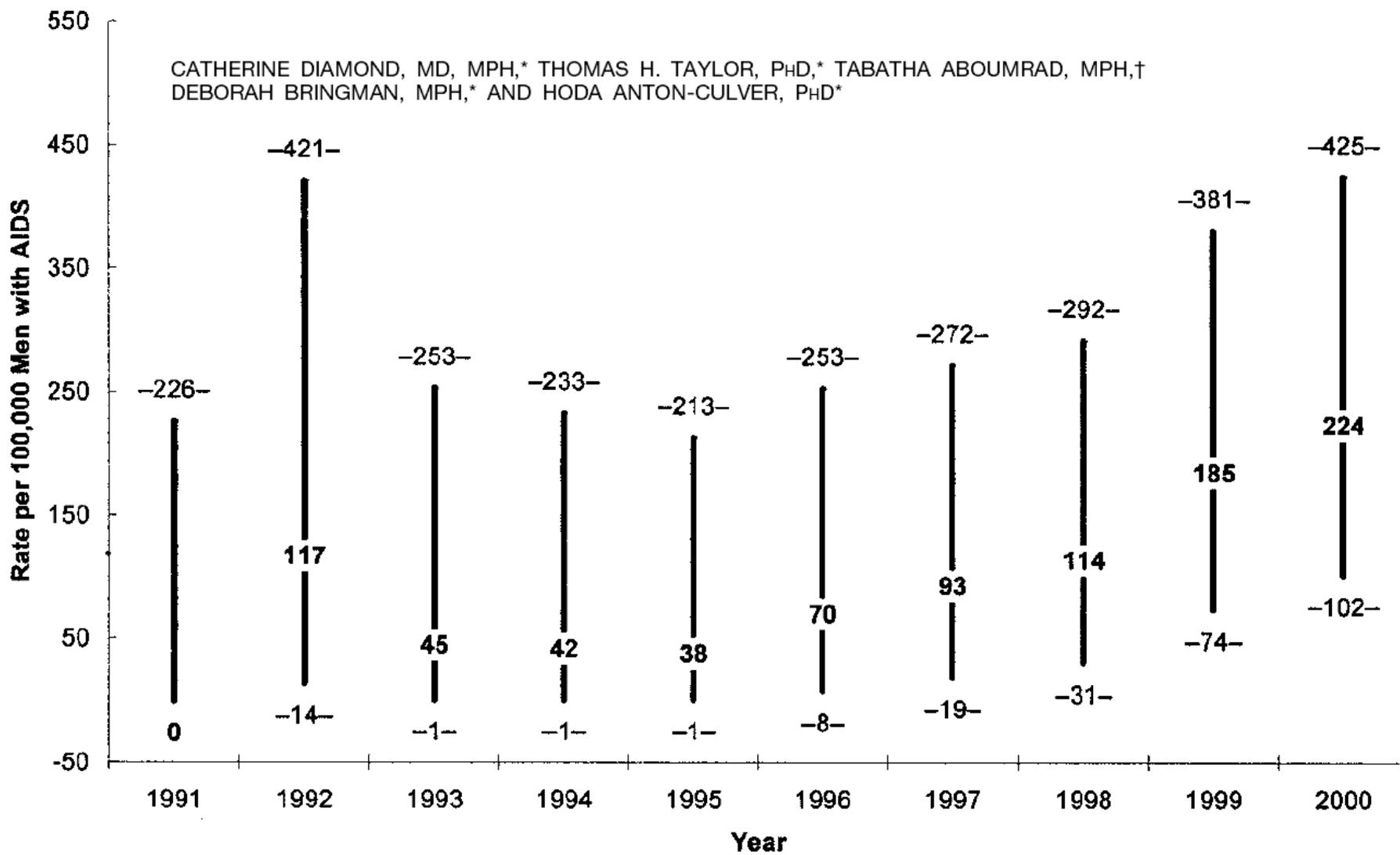
J. H. Scholefield, M. T. Castle and N. F. S. Watson

	Immunocompetent (<i>n</i> = 29)	Immunosuppressed (<i>n</i> = 6)
Sex ratio (M : F)	6 : 23	3 : 3
AIN III		
Unifocal	28	0
Multifocal	1	6
Local excision at assessment	28	0
Recurrent AIN III	4	—
Invasive cancer	0	3
Death	0	1

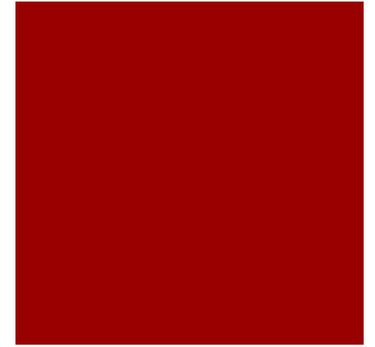


Increased Incidence of Squamous Cell Anal Cancer Among Men With AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy

CATHERINE DIAMOND, MD, MPH,* THOMAS H. TAYLOR, PhD,* TABATHA ABOUMRAD, MPH,†
DEBORAH BRINGMAN, MPH,* AND HODA ANTON-CULVER, PhD*



Depistage des lesions dysplasiques anales



Indispensable dans les populations à risque

Par examen proctologique

Avec frottis anal :étude cytologique (normal, Ascus, DBG, DHG) et virologique (nbre d'HPV, typage :HR ou BR)

Anuscopie haute résolution

- examen de la marge anale et du canal anal optimisé par colposcope et coloration par ac acetique (blanchiment, mosaïques, ponctuations)et lugol (zone iodo négative)

Technique

- Sans désinfection préalable, ni pose d'écarteur
- Passage d'une brosse en Dacron, puis mise en suspension en phase liquide (Thin Prep®)
- Après sédimentation en couche mince et coloration selon Papanicolaou
- Lecture du frottis selon le système de Bethesda en aveugle par trois cytopathologistes



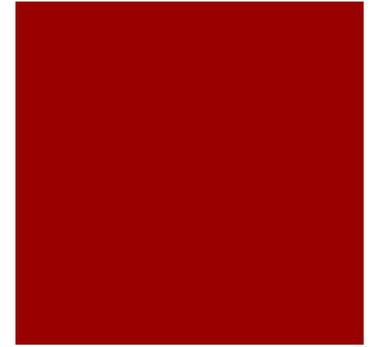
Technique de la cytologie anale

- Sédimentation en couche mince
- Coloration selon Papanicolaou



AIN 1 avec koïlocyte

Classification cytologique

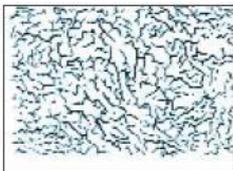


- Selon Bethesda
- **Lésions de bas grade ou LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*)**
- **Lésions de haut grade ou HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*)**
- **Lésions de signification indéterminée ou ASCUS (*atypical squamous cell of undetermined significance*)**

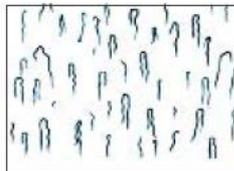
Colposcope

- Loupe binoculaire
Grossissement X6 à X40
- Mise au point
- Filtre vert
- Appareil photo

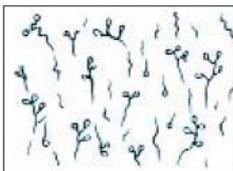




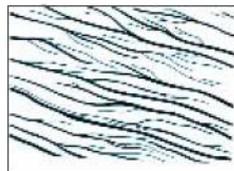
Capillaires en réseau



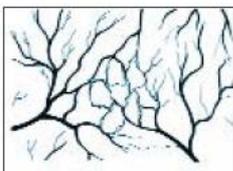
Capillaires en 'épinglé à cheveux'



Vaisseaux en forme de 'cornes de cervidés'



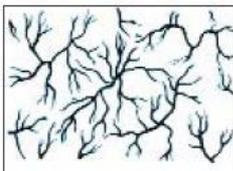
Longs vaisseaux sanguins parallèles



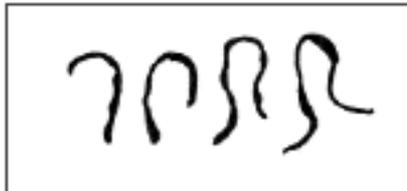
Réseau vasculaire régulier



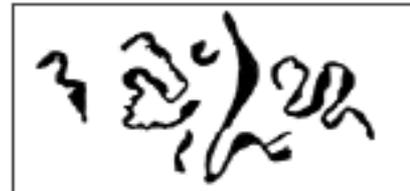
Longs vaisseaux arborescents réguliers, avec une diminution progressive de calibre



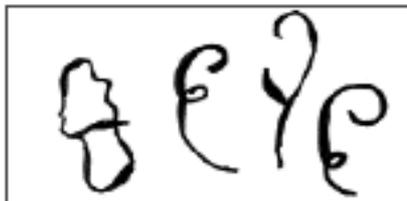
Vaisseaux sanguins aux arborescences régulières



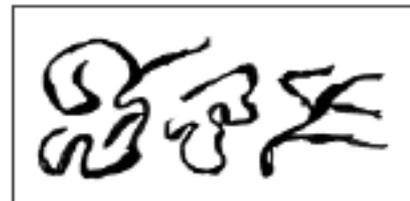
(a) : Grandes vaisseaux en épinglé à cheveux



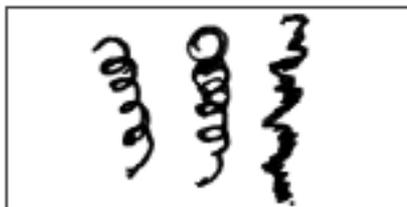
(b) : Grandes vaisseaux en forme de crochets



(c) : Vaisseaux en forme de vrilles



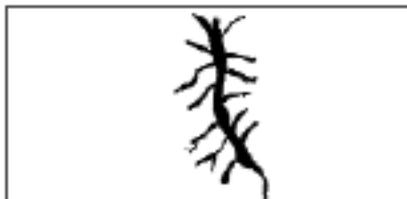
(d) : Vaisseaux en forme de crochets bispinés



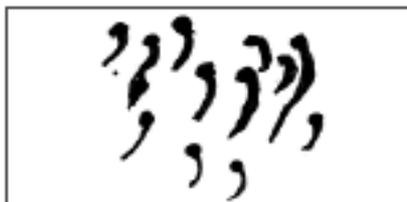
(e) : Vaisseaux en tire-bouchon



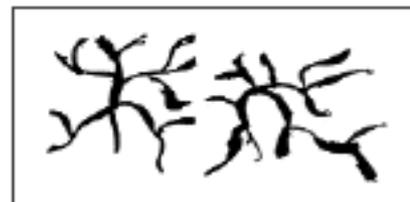
(f) : Vaisseaux irréguliers en forme de racines



(g) : Vaisseaux arborescents

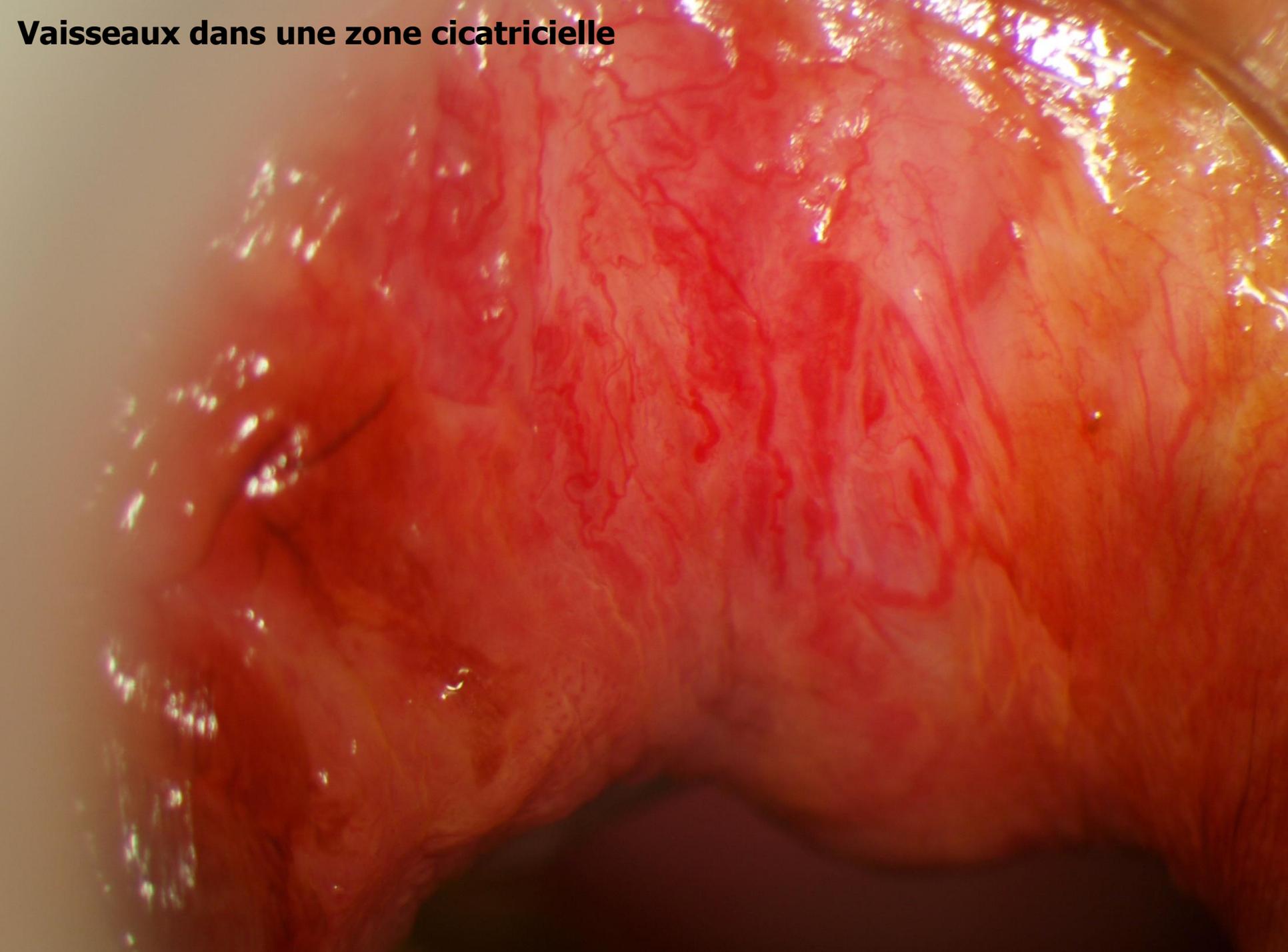


(h) : Vaisseaux en forme de virgules ou de têtards



(i) : Vaisseaux arborescents irréguliers

Vaisseaux dans une zone cicatricielle





Présence de vaisseaux anormaux

Lésions de haut grade

Lésion plane,
lisse

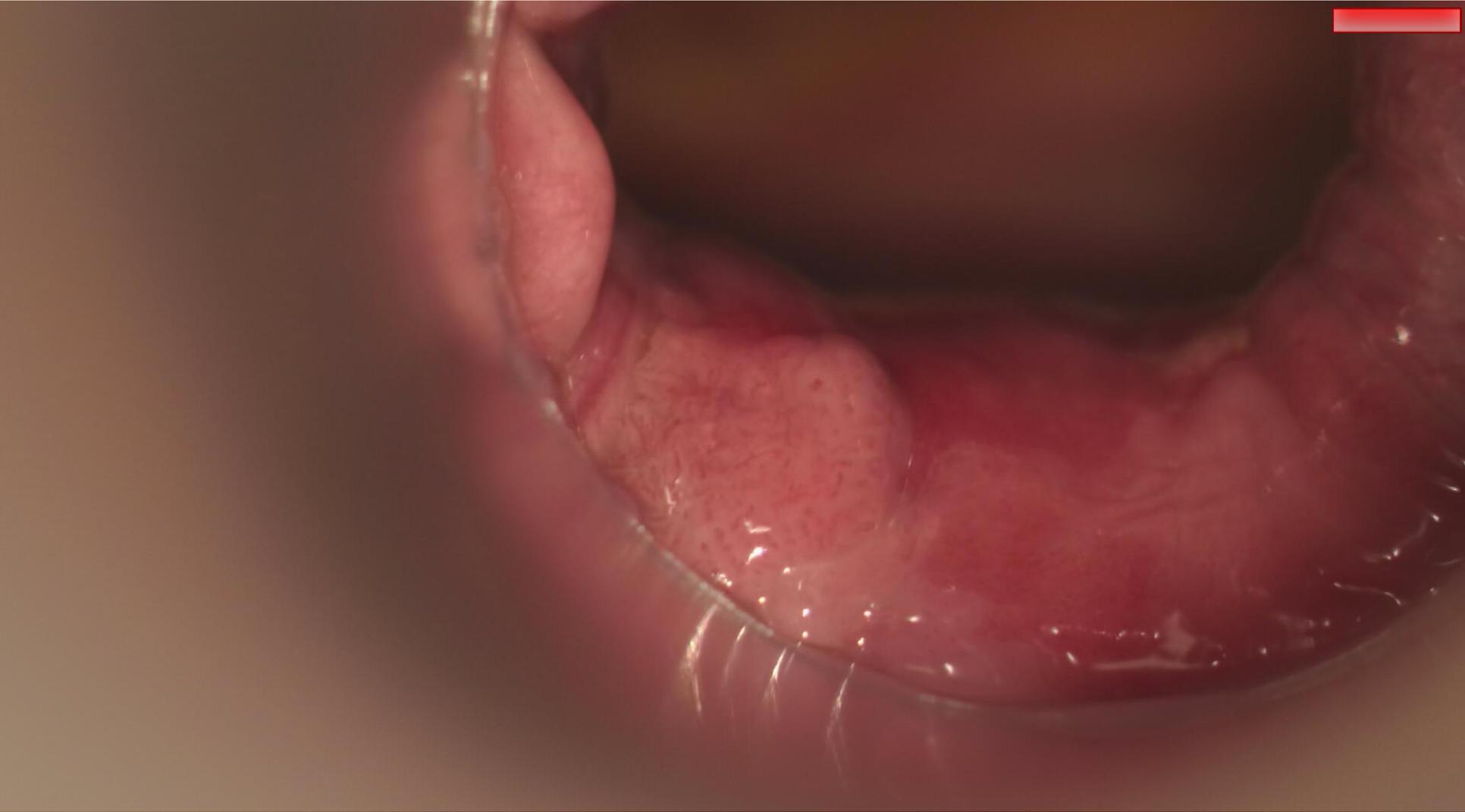
Réaction
acidophile
intense et
rapide

Prise de lugol
très faible

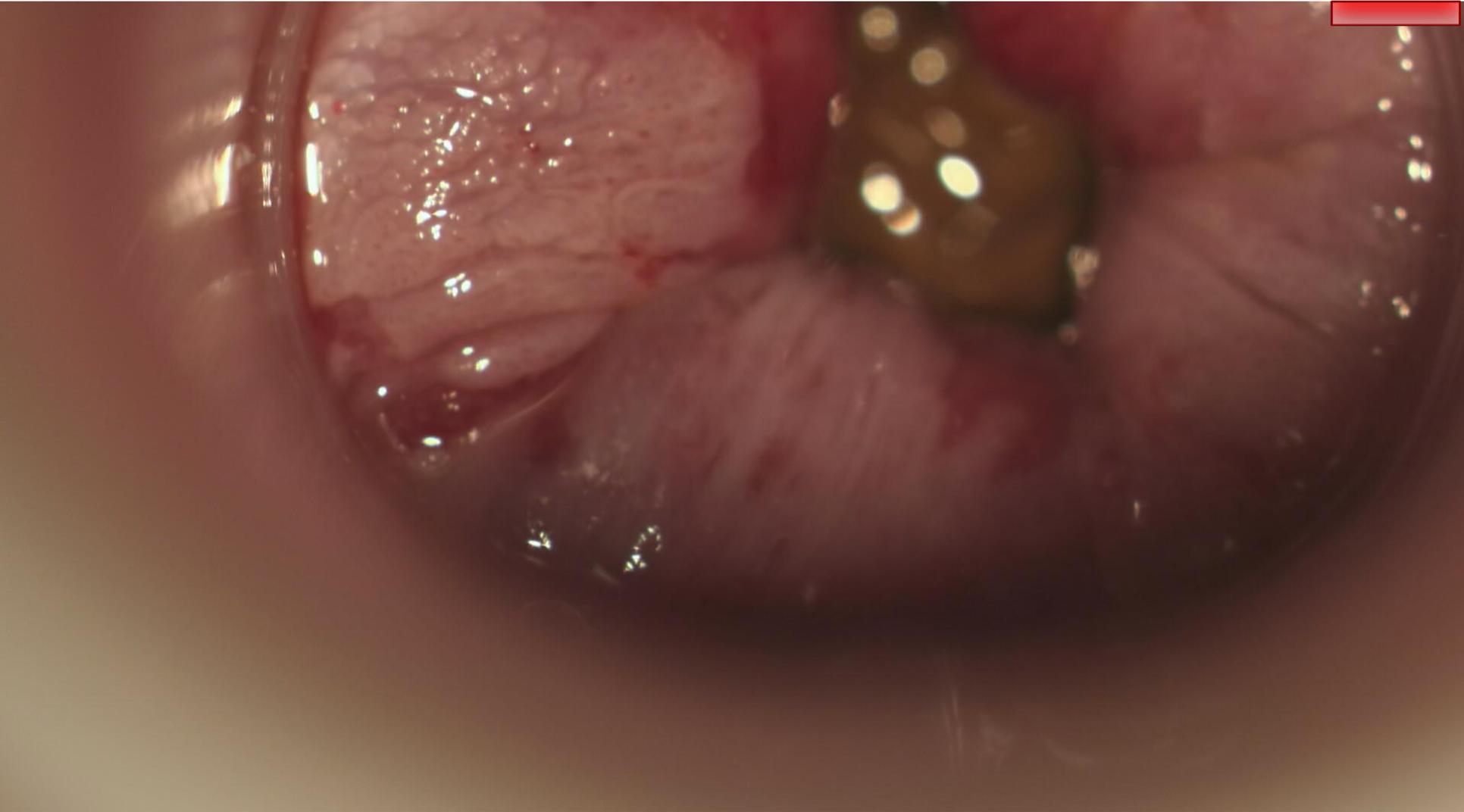
Ponctuations
larges et/ou un
aspect en
mosaïque large

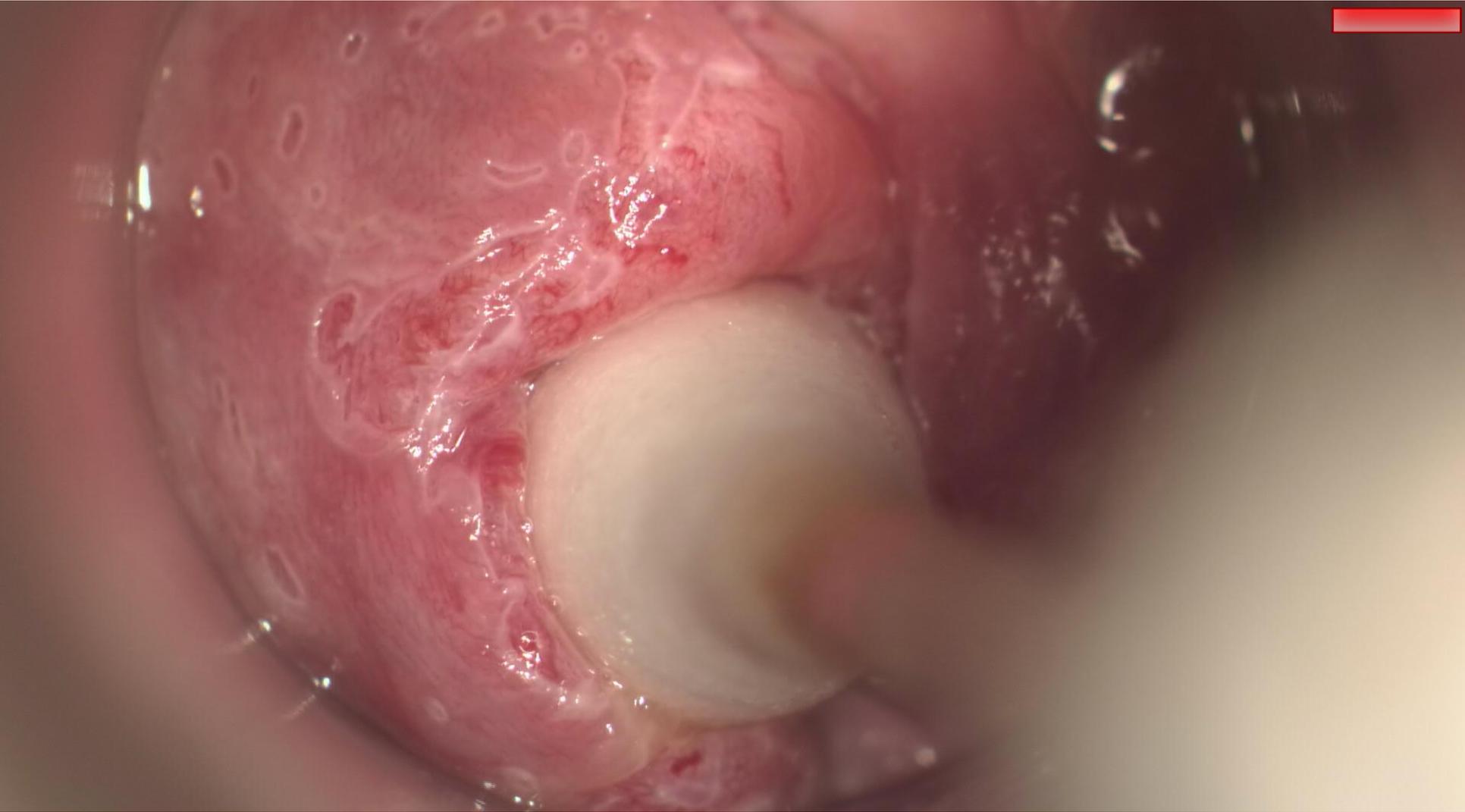
Lésions
vasculaires ++

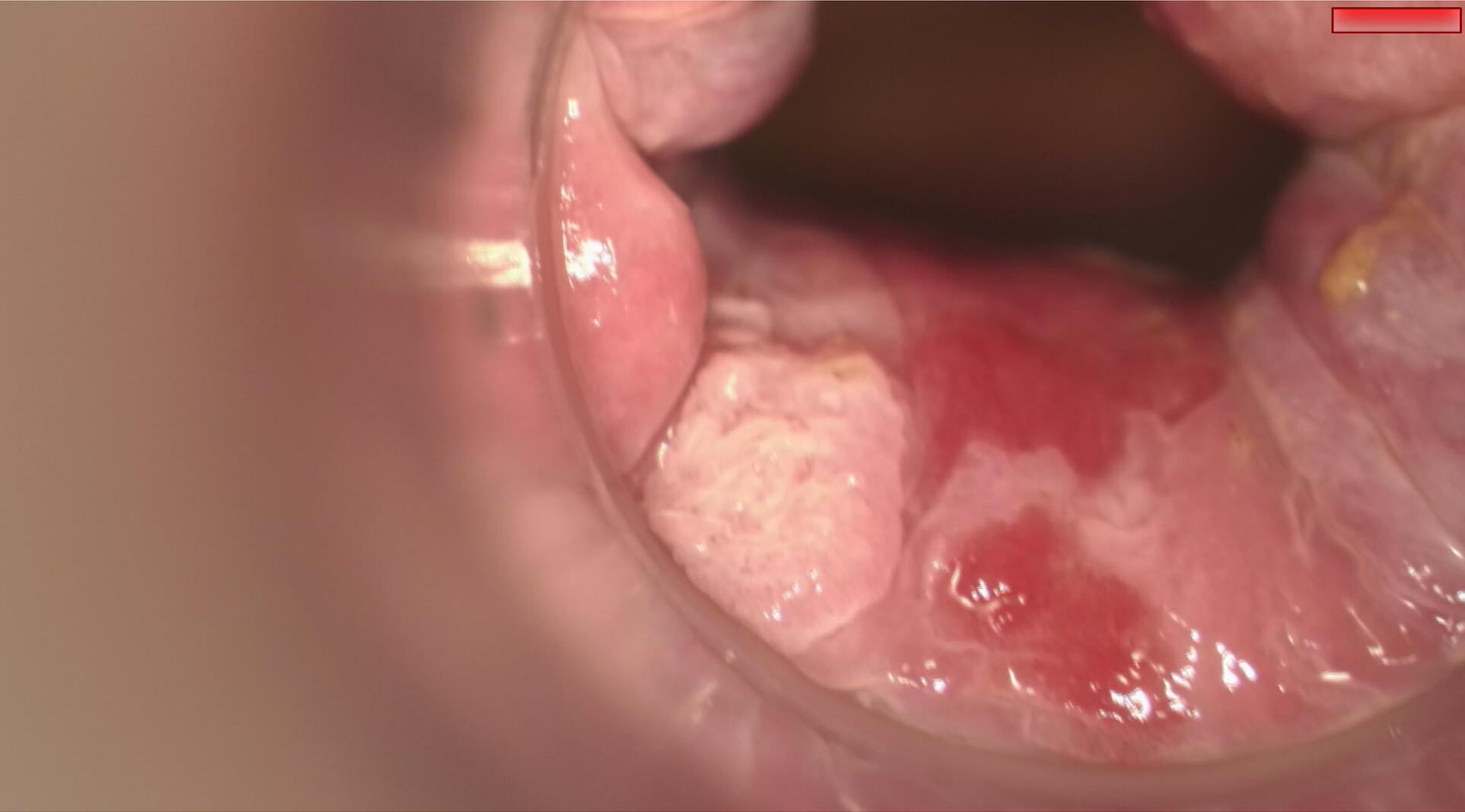


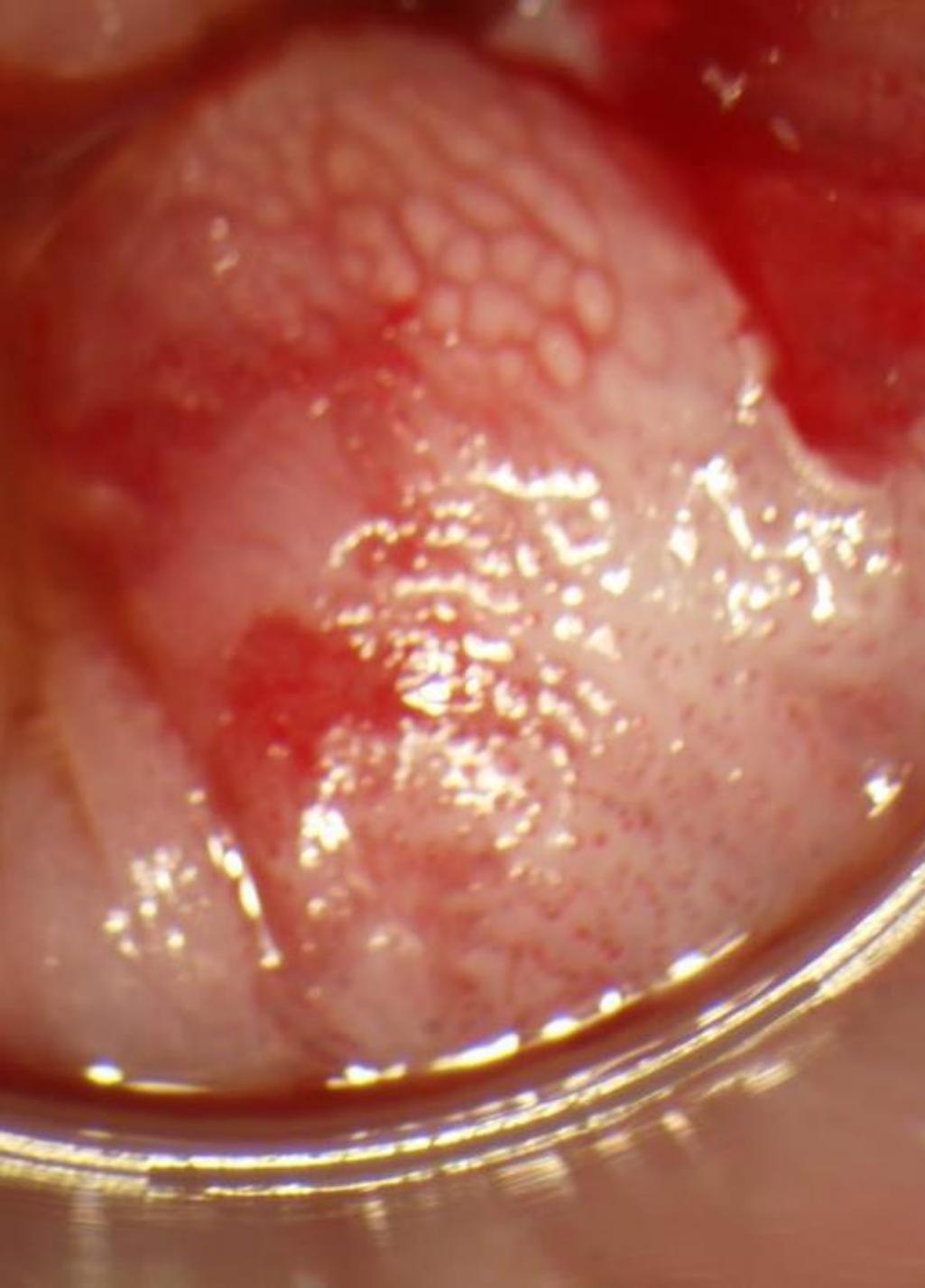


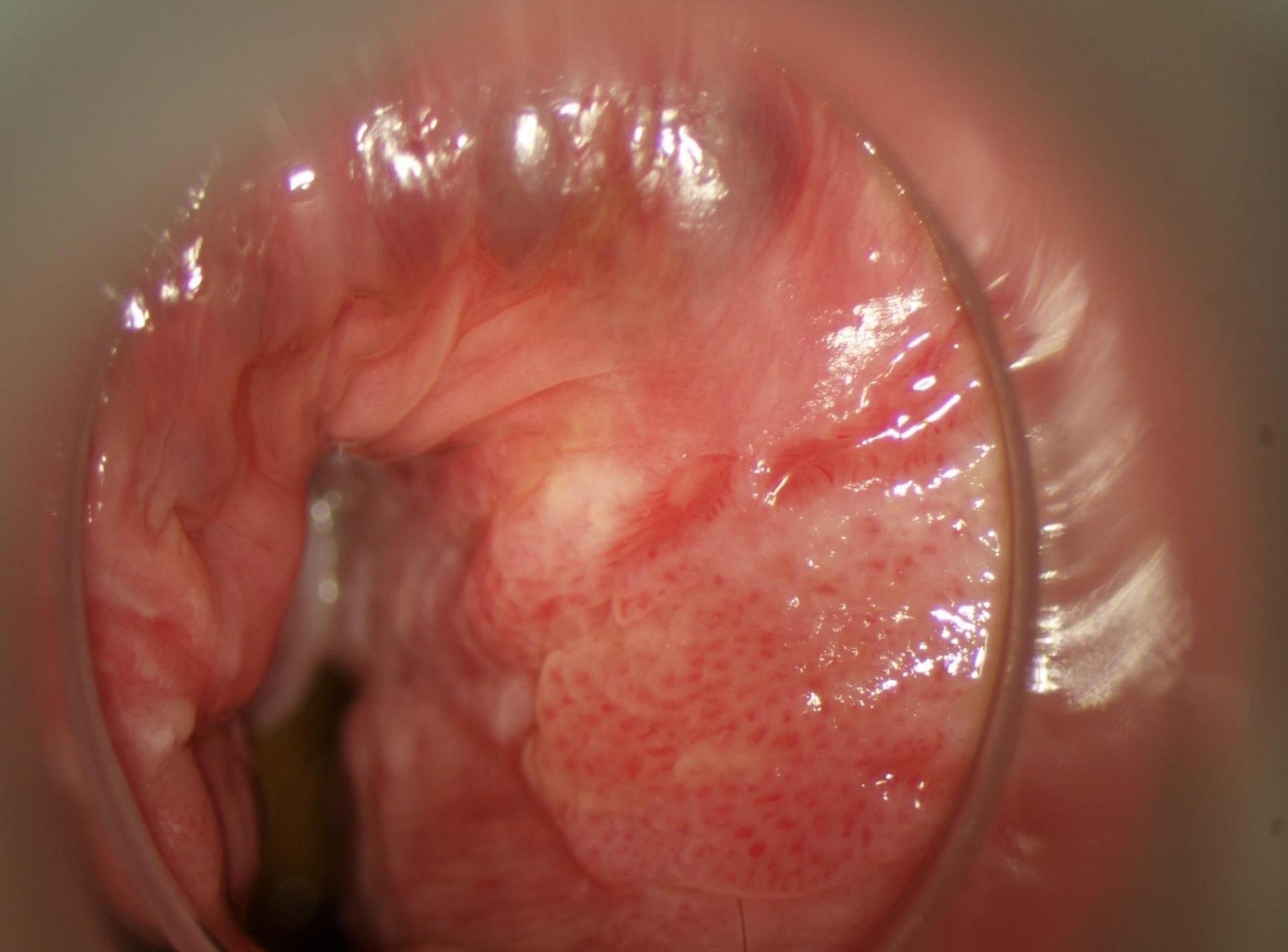


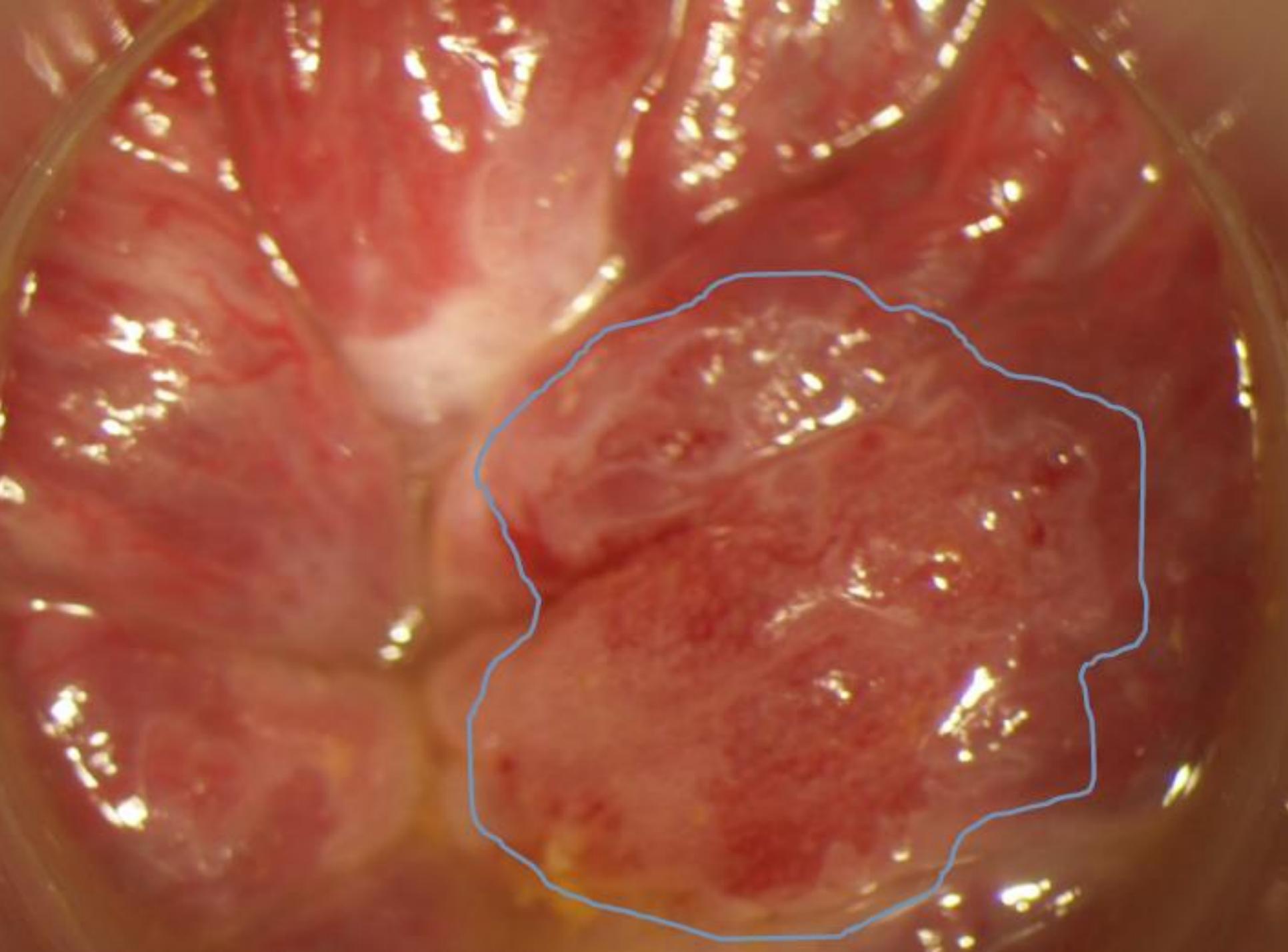












Regardez attentivement la muqueuse

- Coloscopie
- Consultation proctologique
- HIV, col et Tabac

Sachez sensibiliser votre examen

- Mettez des lunettes
- Utilisez l'acide acétique

Identifier les lésions élémentaires

- Lésion plane, lisse. Réaction acidophile intense et rapide
- Prise de lugol très faible. Ponctuations larges et/ou un aspect en mosaïque large
- Lésions vasculaires ++

Biopsier au moindre doute

- Mais ne biopsiez pas le rectum

Dédramatisez

- Histoire naturelle mal connue. Progression vers le cancer invasif est encore un événement rare.

HPV en clinique

Epidémiologie

Mode de transmission et devenir ?

Pathologies liées aux HPV ?

Détection des lésions dysplasiques ?

Que faire des lésions ?

Préventions

Comment surveiller et faut il traiter la dysplasie ?

- Meconnaissance de l'histoire naturelle de la dysplasie anale
- Il semble que le traitement antiretroviral hautement actif n'a pas permis de diminuer l'incidence du cancer anal chez les HSH VIH +
- Dans notre cohorte, les facteurs de risque sont le tabagisme, le nombre d'HPV, la présence des HPV HR (16,18), la non compliance au suivi
- Inclusion des patients dans études: Apaches (évalue histoire naturelle des lésions induites par HPV, 500 HSH, VIH+, cs procto annuelle pdt 2ans avec cs additionnelle tous les 6 mois si DHG)
- Etude AIN3: suivi et devenir des patients porteurs d'AIN3 pdt 3 ans, sans modification de la PEC habituelle

POPULATION

		N	%
SEXE H/F		165/11	94/6
AGE MOYEN		47,4 ± 10,6 ans	
HOMOSEXUEL		138	78
TABAC ACTIF		76	43
ATCD ANAUX	Infection HPV	62	35
	Condylome	58	33
	Dysplasie anale	32	18
	Cancer anal	6	3
STADE VIH	A	97	55
	B	26	15
	C	46	26
CD4 /mm ³ (T0)	<200	11	6
	>200-400	37	21
	>400	122	69
CV indétectable		140	79
HAART		162	92

Temps de suivi moyen:
41,2 ± 40,9 semaines (1-129)

Nombre moyen de consultations:
2,2±1,3 (1-6)

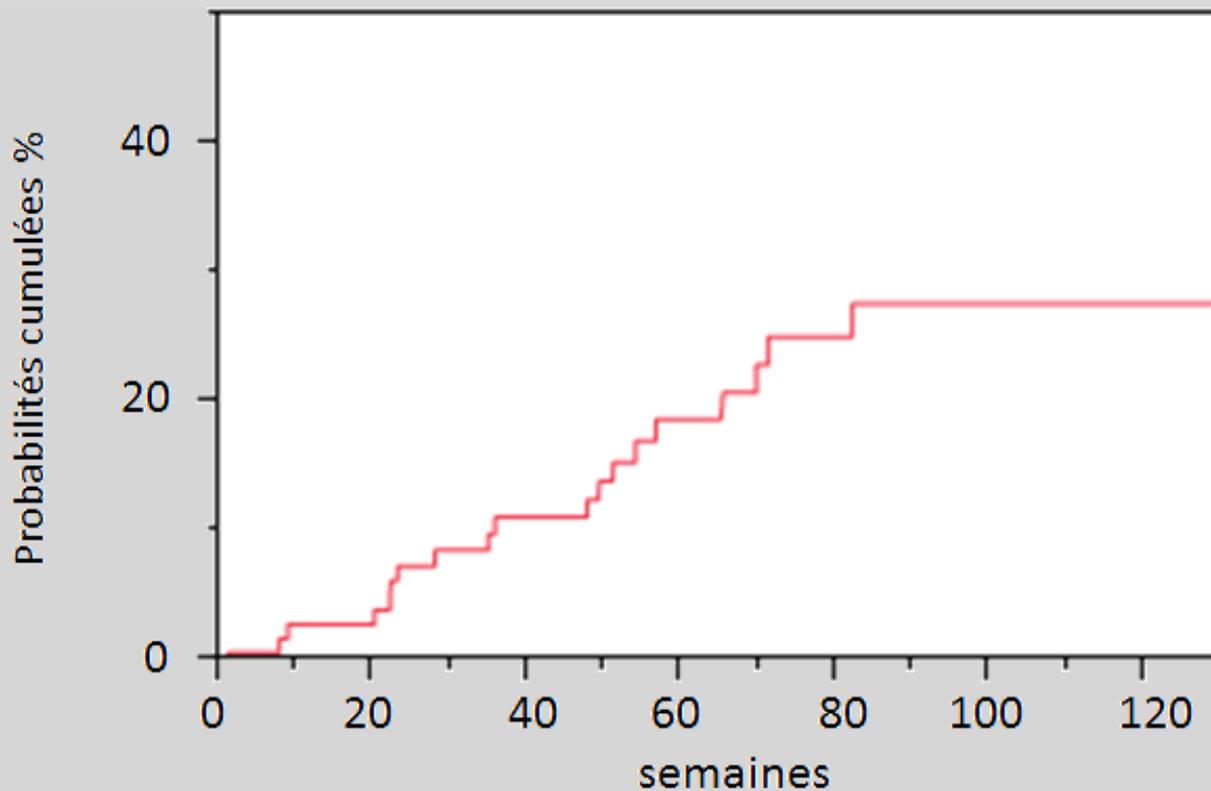
374 cytologies réalisées
127 histologies réalisées
303 virologies réalisées

POPULATION

DYSPLASIE ANALE
HAUT GRADE

INFECTION
VIRALE

Apparition



Effectifs de patients toujours suivis

160

67

31

9

Probabilités cumulées

11,1%

25,1%

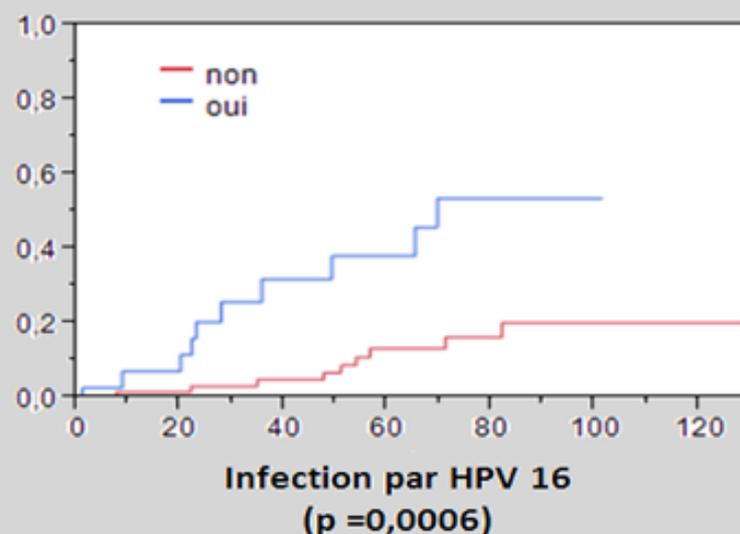
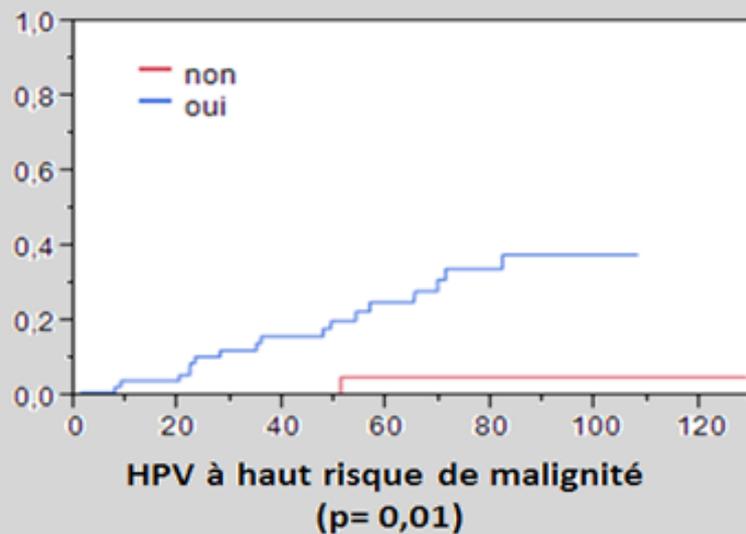
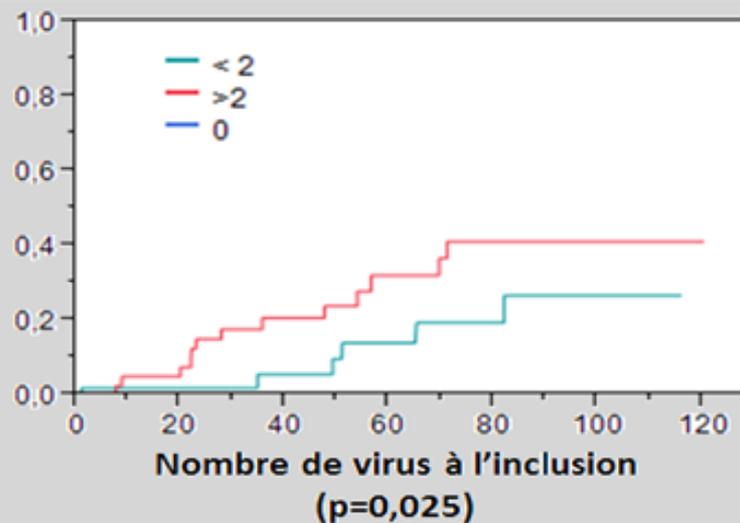
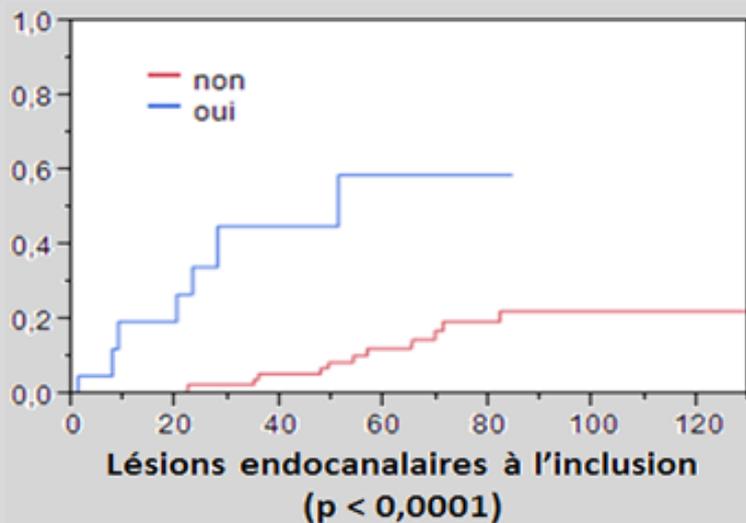
28%

POPULATION

DYSPLASIE ANALE
HAUT GRADE

INFECTION
VIRALE

Apparition



POPULATION

DYSPLASIE ANALE
HAUT GRADEINFECTION
VIRALE

Apparition

Facteurs à l'inclusion associés à l'apparition de lésions dysplasiques sévères en analyses multivariées

Facteurs à l'inclusion

OR; IC 95%

p

Charge virale VIH détectable

HR 1,1 ; IC 95% 0,7-1,8

0,6

Présence de lésions endocanalaire**HR 1,9 ; IC 95% 1-3,4****0,04*****Homosexualité****HR 1,7 ; IC 95% 1-2,7****0,03***

Tabagisme actif

HR 1,1 ; IC 95% 0,6-1,9

0,7

Antécédents connus d'infection par HPV

HR 1,16 ; IC 95% 0,2-3,3

0,8

Antécédents connus de condylomes

HR 1,15 ; IC 95% 0,3-3,5

0,8

Infection par HPV à haut risque**HR 2 ; IC 95% 1-4,3****0,03***Nombre de virus ≥ 7

HR 1,3 ; IC 95% 0,7-2,6

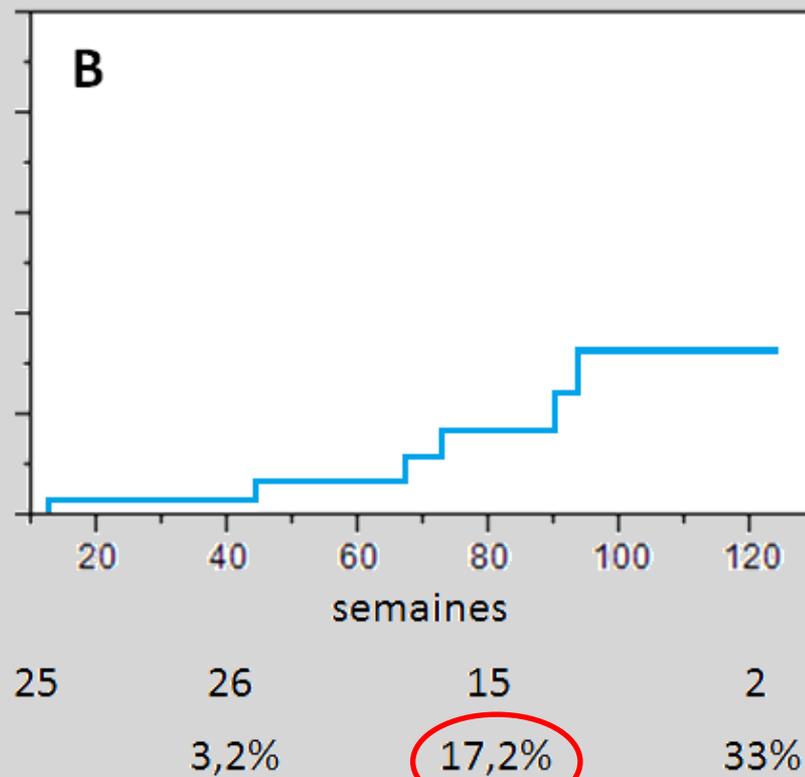
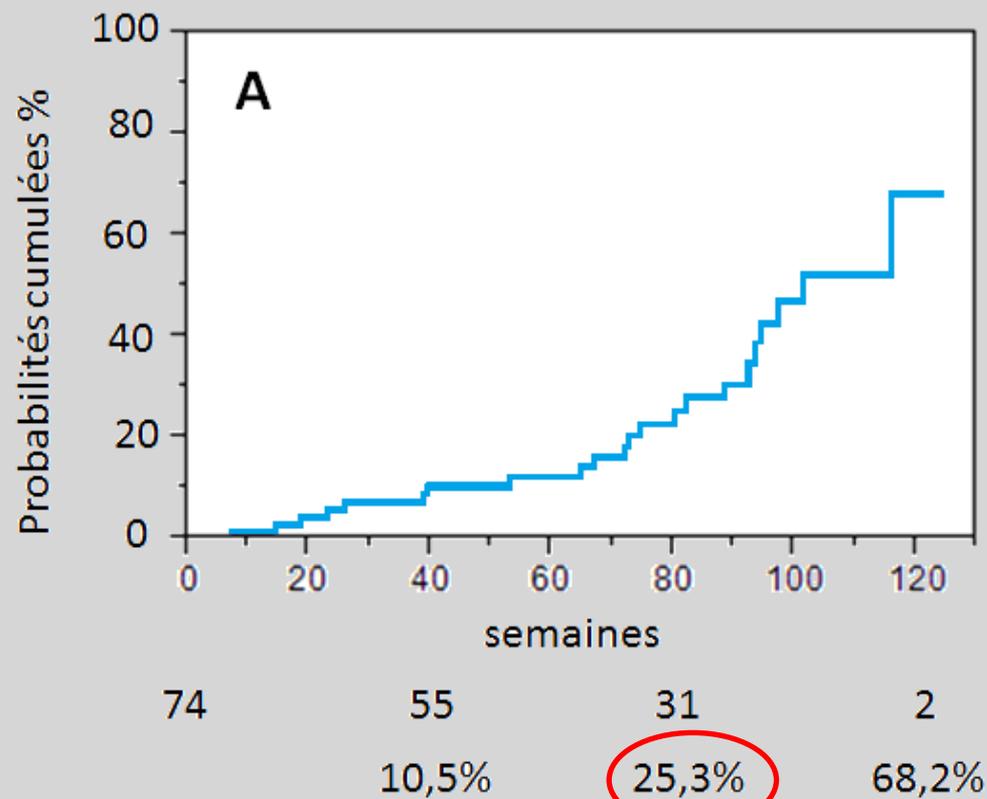
0,3

POPULATION

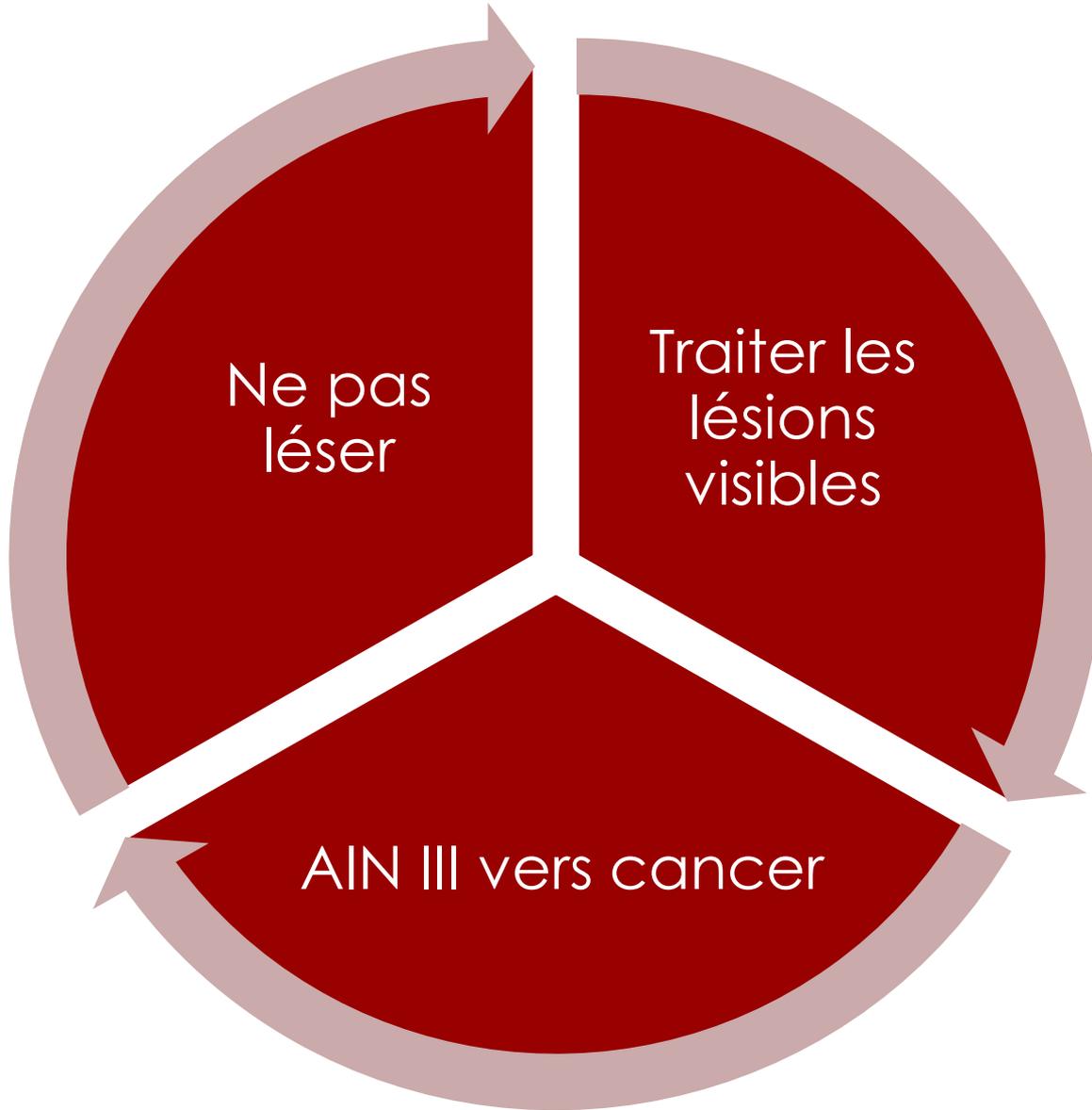
DYSPLASIE ANALE
HAUT GRADE

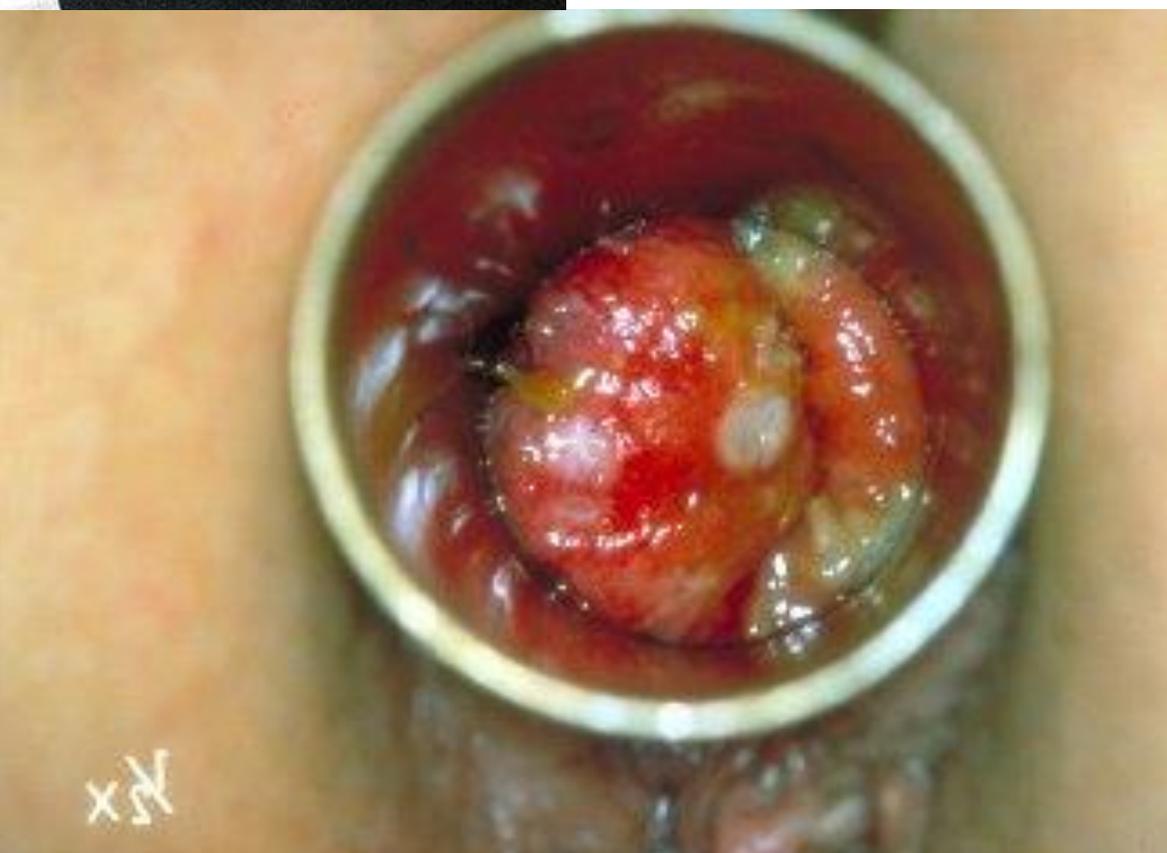
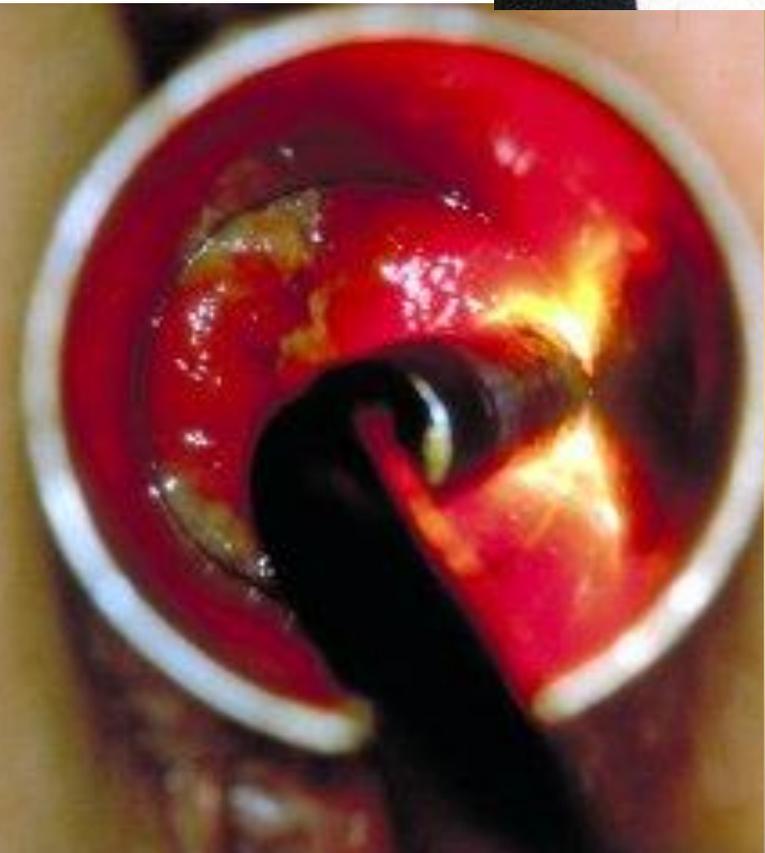
INFECTION
VIRALE

Régression



Objectifs thérapeutiques accessibles





Long-term Follow-up of Infrared Coagulator Ablation of Anal High-Grade Dysplasia in Men Who Have Sex With Men

Robert N. Goldstone, M.D. • Andrew B. Goldstone, M.D. • James Russ, B.A.
Stephen E. Goldstone, M.D.

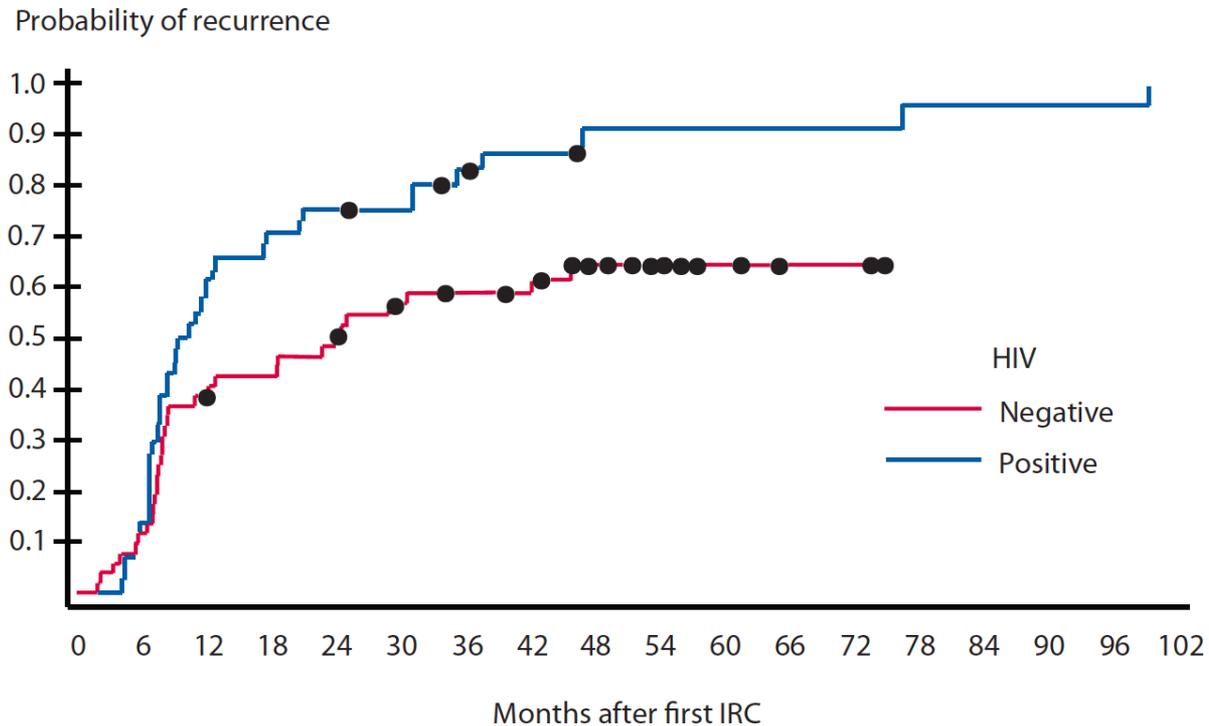
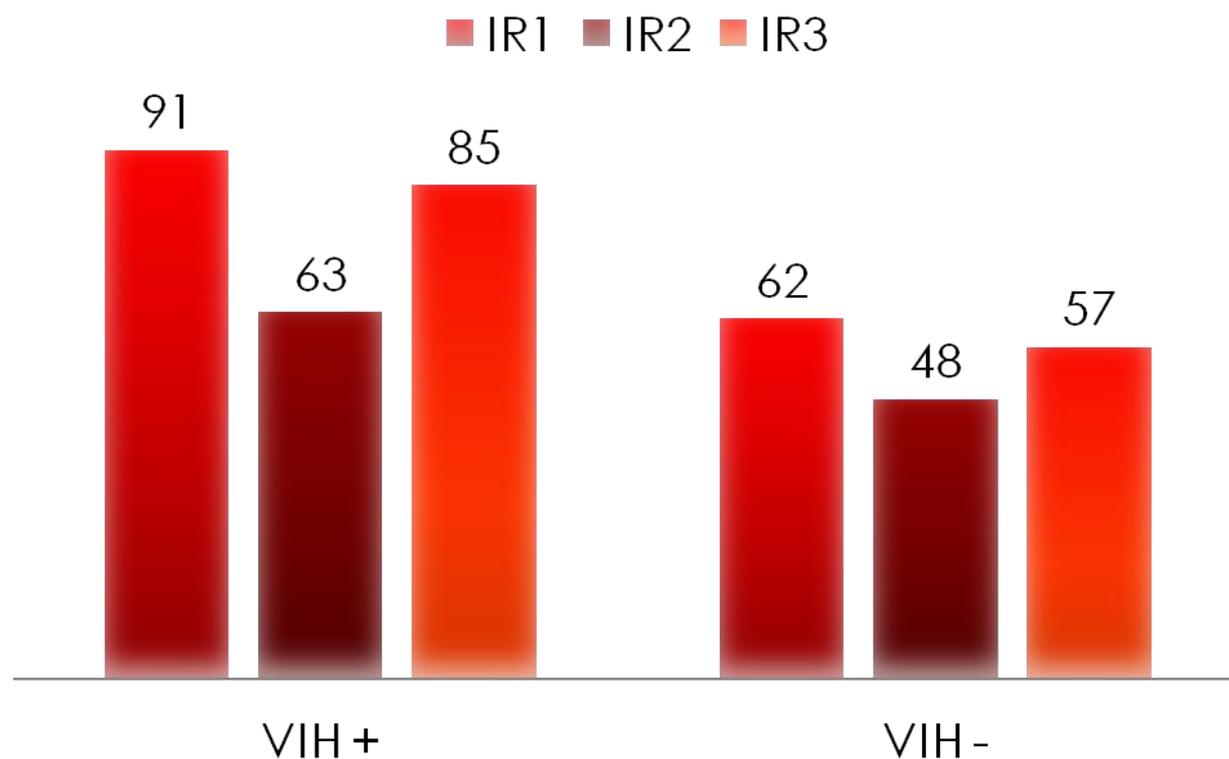


FIGURE 1. HSIL recurrence in HIV-positive MSM vs HIV-negative MSM after the first IRC ablation ($P = .008$). HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion; MSM = men who have sex with men; IRC = infrared coagulator.

Long-term Follow-up of Infrared Coagulator Ablation of Anal High-Grade Dysplasia in Men Who Have Sex With Men

Robert N. Goldstone, M.D. • Andrew B. Goldstone, M.D. • James Russ, B.A.
Stephen E. Goldstone, M.D.

Récidive (%) après un premier traitement physique



Long-term Follow-up of Infrared Coagulator Ablation of Anal High-Grade Dysplasia in Men Who Have Sex With Men

Robert N. Goldstone, M.D. • Andrew B. Goldstone, M.D. • James Russ, B.A.
Stephen E. Goldstone, M.D.

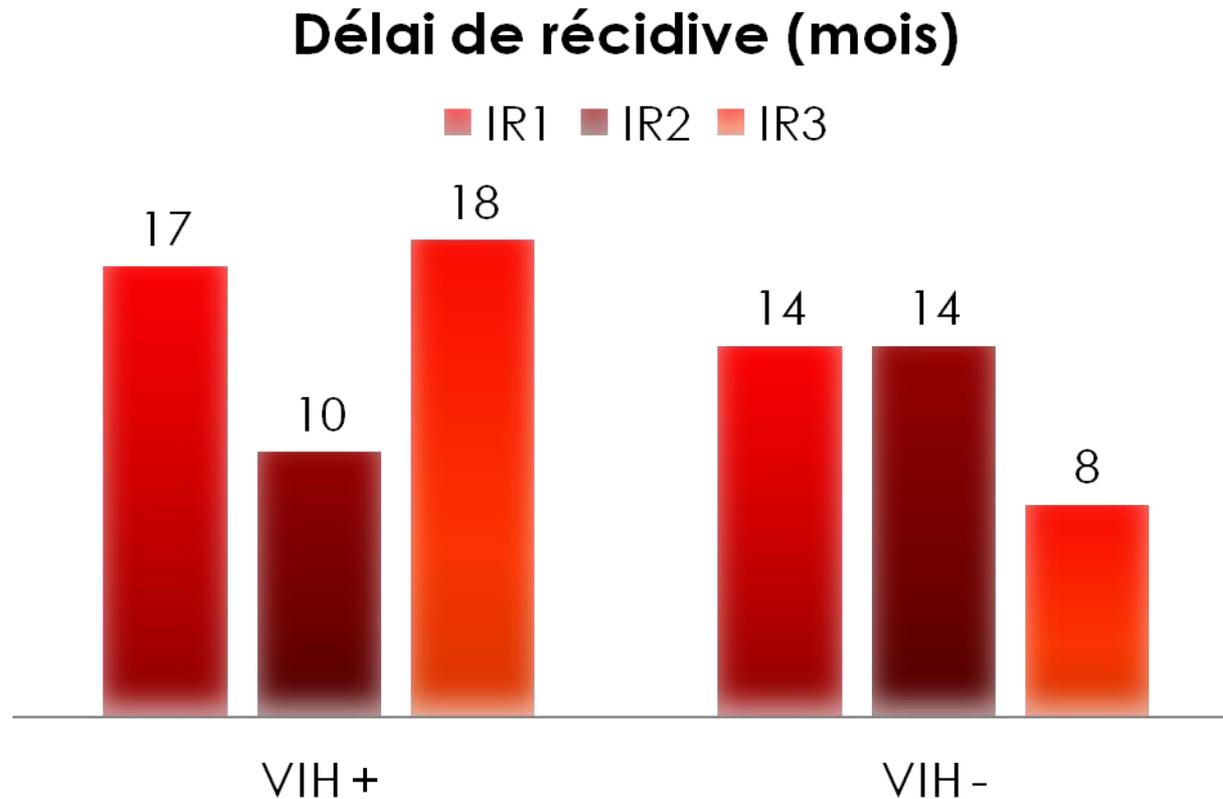
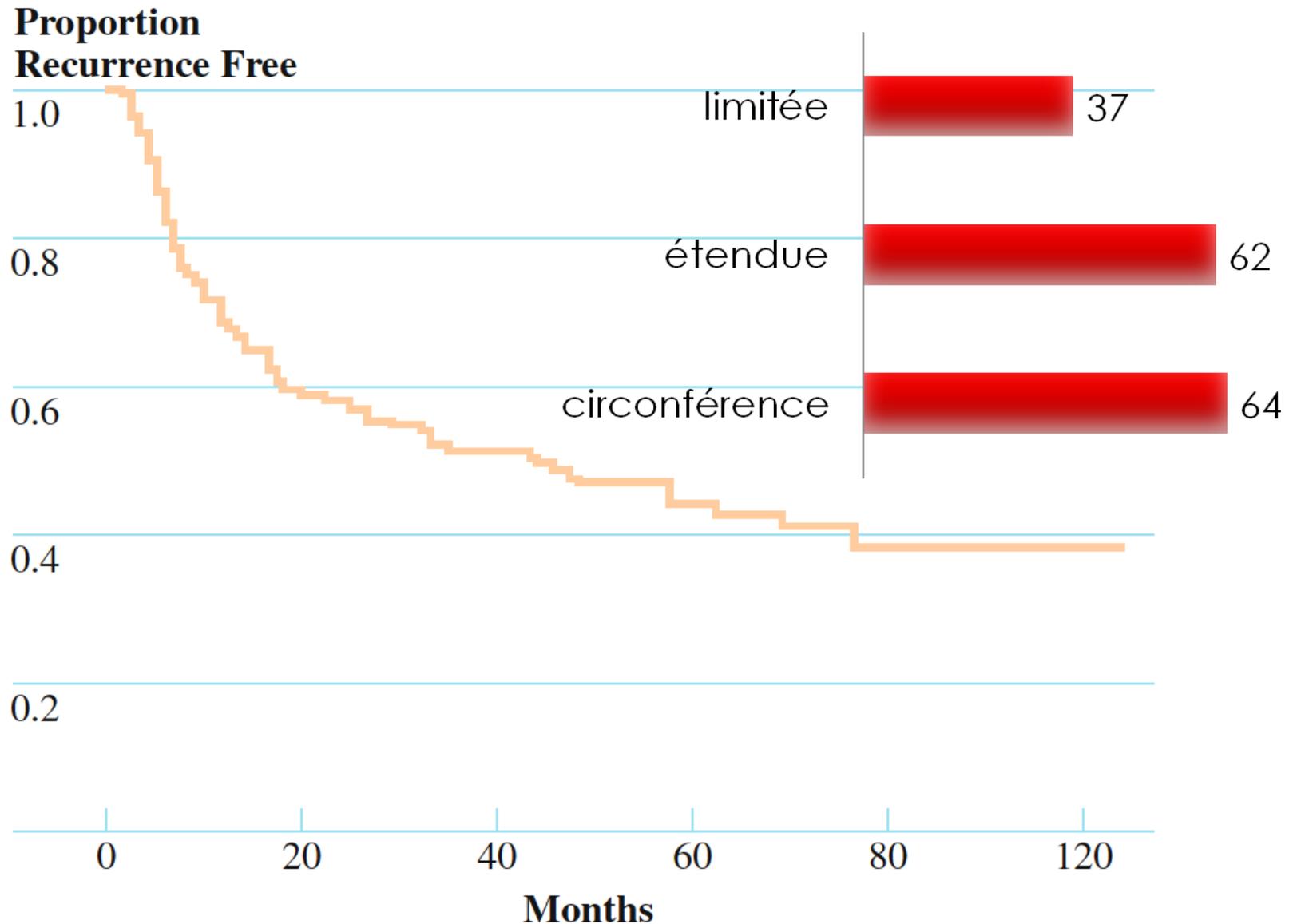


FIGURE 1. Kaplan-Meier analysis of proportion of recurrence-free patients after initial surgical treatment for anal high-grade squamous intraepithelial lesions (n=200).



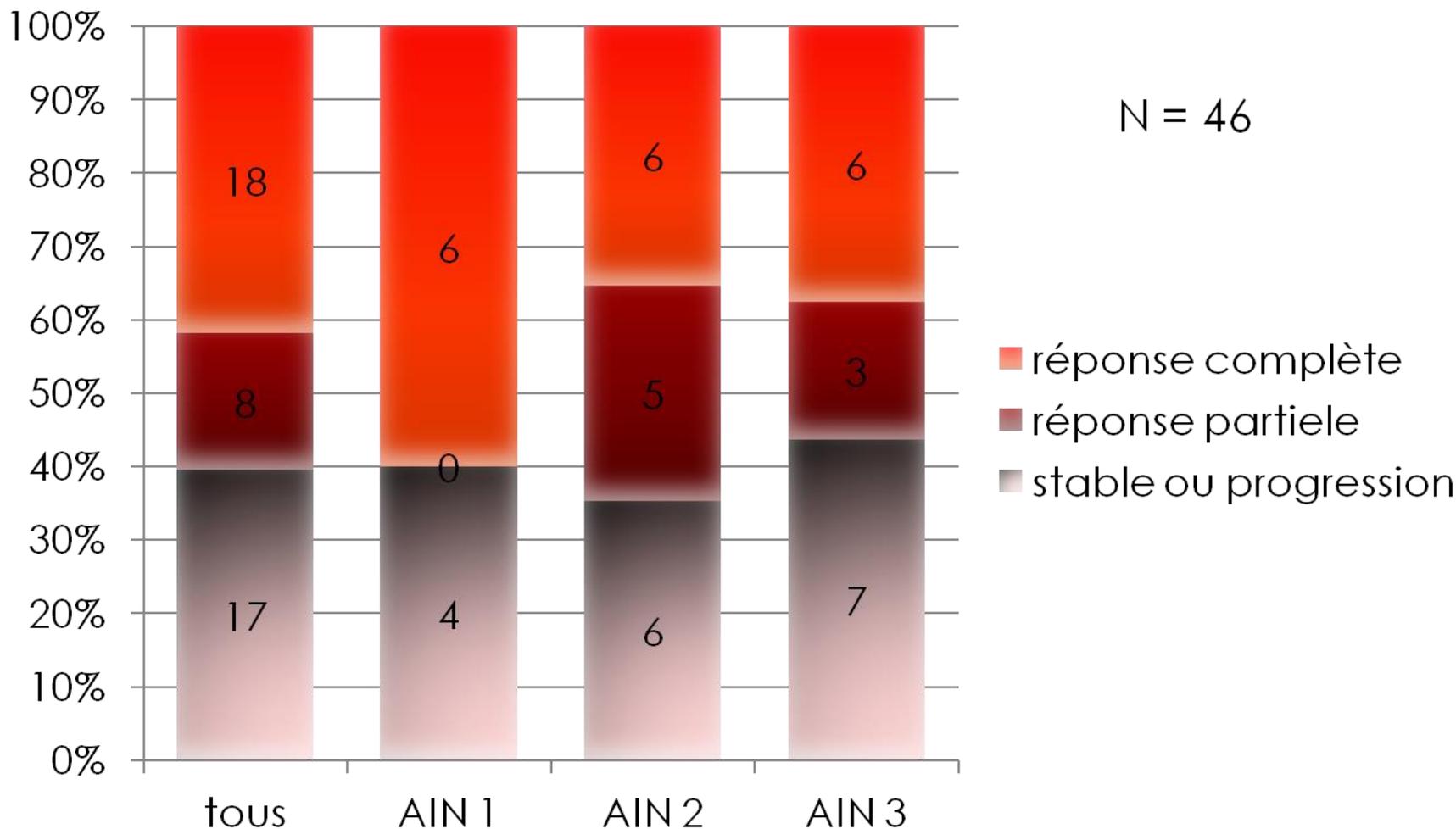
Imiquimod Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive Men

Ulrike Wieland, MD; Norbert H. Brockmeyer, MD; Soenke J. Weissenborn, PhD; Bettina Hochdorfer, MD; Markus Stücker, MD; Jochen Swoboda, MD; Peter Altmeyer, MD; Herbert Pfister, PhD; Alexander Kreuter, MD; for the Competence Network HIV/AIDS



Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men

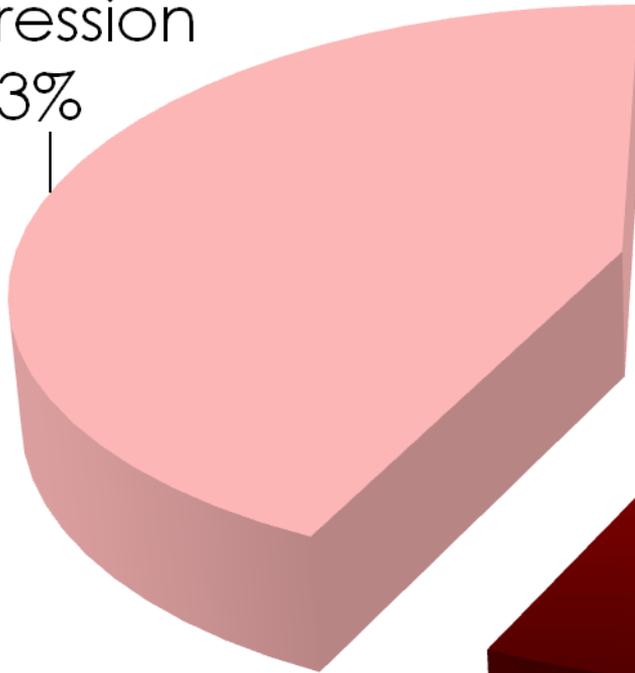
O. Richel, U. Wieland,* H.J.C. de Vries,† N.H. Brockmeyer,‡ C. van Noesel,§ A. Potthoff,‡ J.M. Prins and A. Kreuter‡



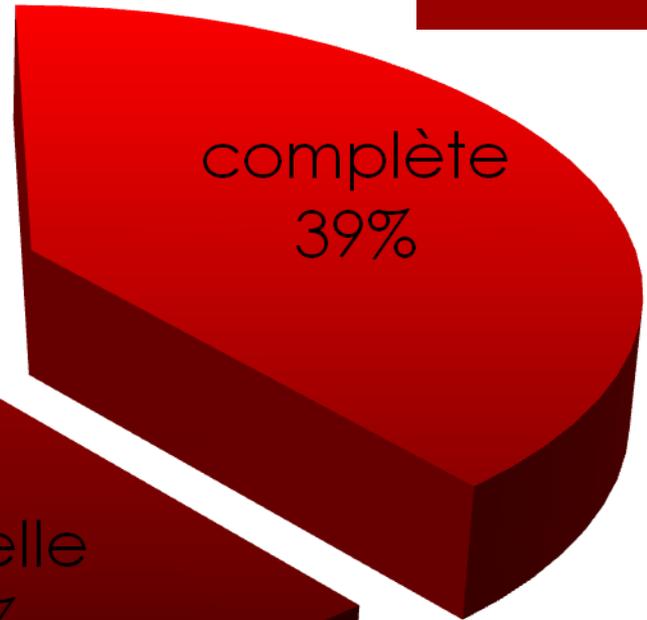
En intention de traiter

absente
ou
progression

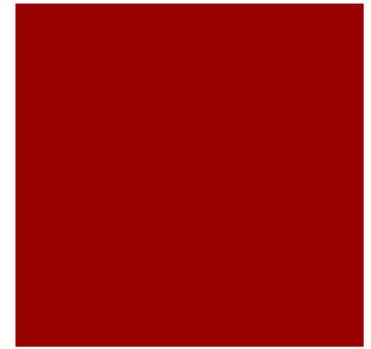
43%



complète
39%



partielle
18%

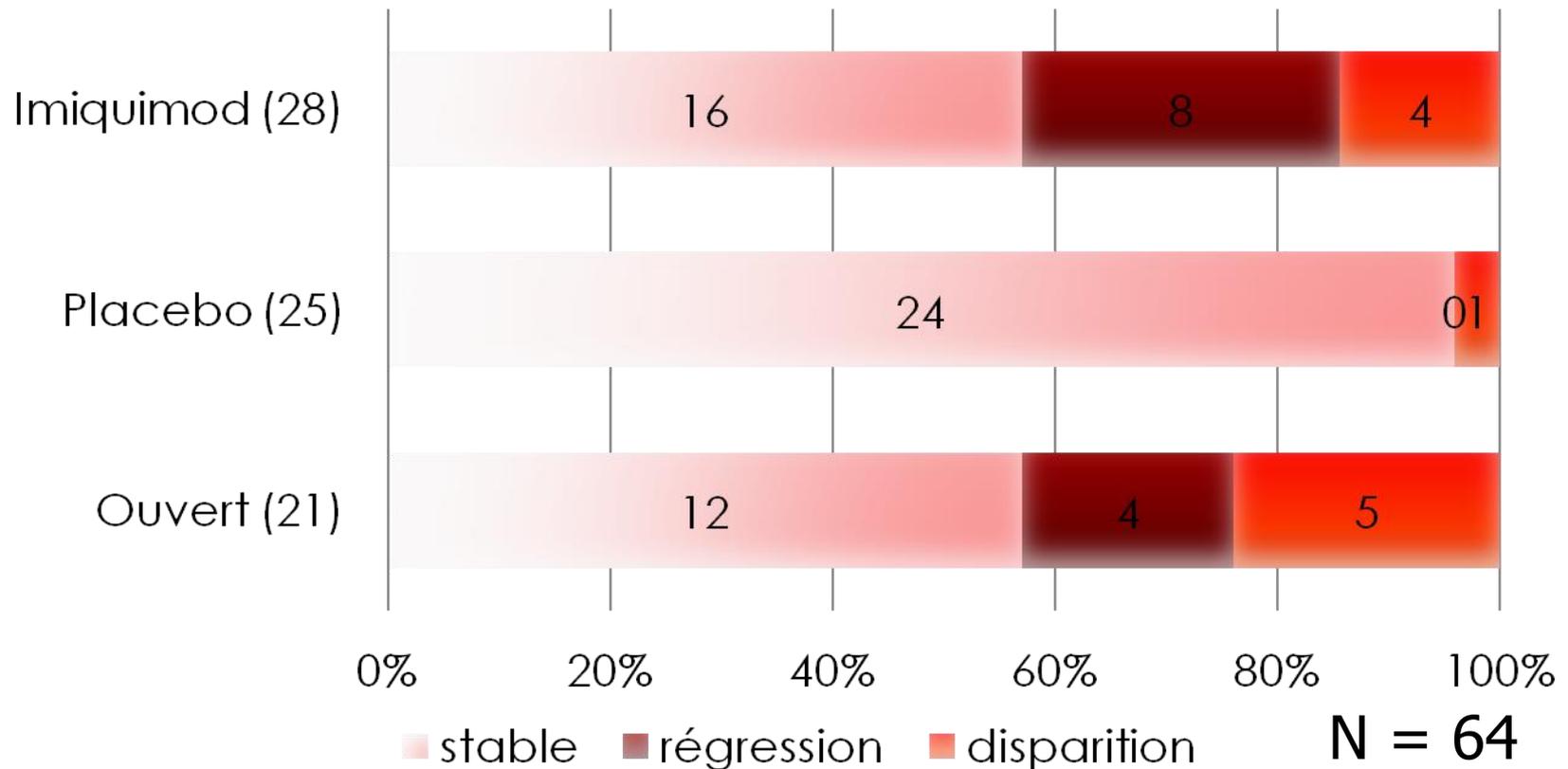


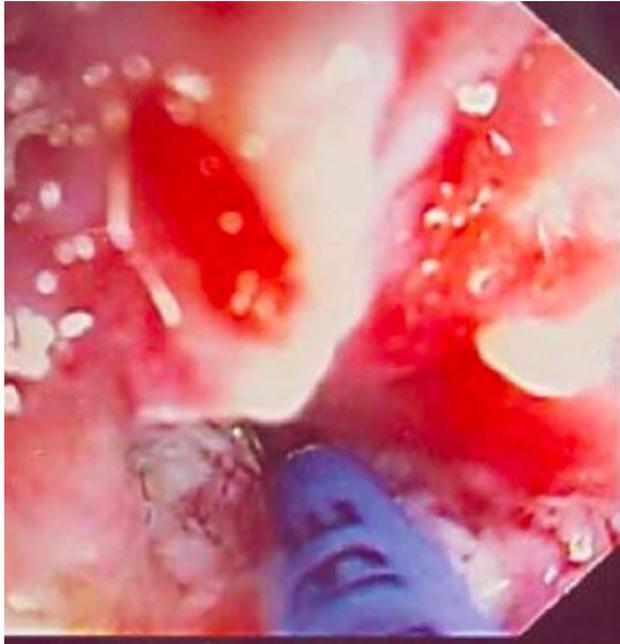
**A double-blind, randomized controlled trial
of the use of imiquimod cream for the treatment
of anal canal high-grade anal intraepithelial
neoplasia in HIV-positive MSM on HAART,
with long-term follow-up data including
the use of open-label imiquimod**



Paul A. Fox^a, Mayura Nathan^b, Nicholas Francis^c,
Naveena Singh^d, Justin Weir^c, Glen Dixon^c,
Simon E. Barton^a and Mark Bower^a

Imiquimod/2 mois/ 4 mois / 33 mois





Earlier Eradication of Intra-Anal Warts with Argon Plasma Coagulator Combined with Imiquimod Cream Compared with Argon Plasma Coagulator Alone: A Prospective, Randomized Trial

Nikos Viazis, M.D., John Vlachogiannakos, M.D., Konstantinos Vasiliadis, M.D.,
Ioannis Theodoropoulos, M.D., Adamos Saveriadis, M.D.,
Dimitrios G. Karamanolis, M.D.

2nd Department of Gastroenterology, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

	APC + Imiquimod Cream	APC Alone
No. of patients	24	25
Age (yr)	32.3±11.5	30.4±12.4
Male/female ratio	20/4	22/3
HIV status (negative/positive)	18/6	18/7
Presence of perianal warts	2	3

Vaccination
thérapeutique?





Message

1. 5 FU et imiquimod permettent d'obtenir une réponse partielle ou complète
2. Au prix d'une tolérance acceptable
3. Et parfois une clairance viral
4. Ils potentialisent l'effet des traitements physiques (Plasma d'argon).



HPV en clinique

Epidémiologie

Mode de transmission et devenir ?

Pathologies liées aux HPV ?

Détection des lésions dysplasiques ?

Que faire des lésions ?

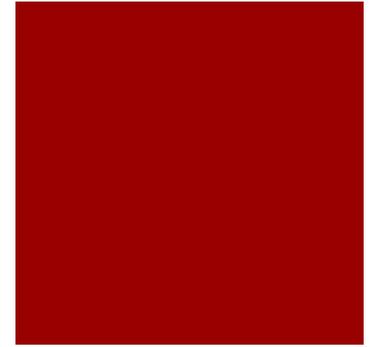
Préventions

Prévention : Vaccination



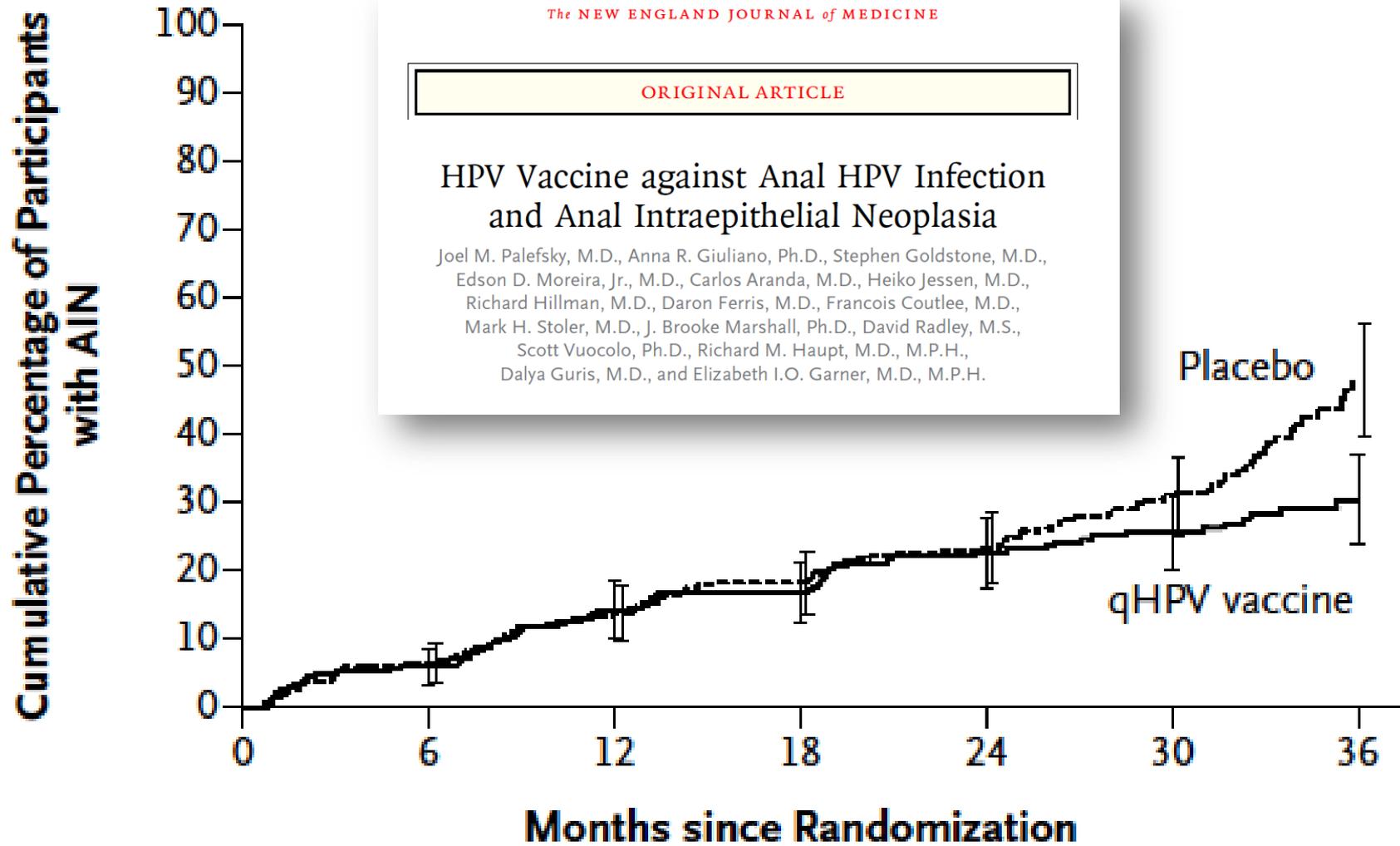
- Recommandations actuelles :
 - JF de 11 à 14 ans ,rattrapage jusqu'à 19ans
 - Couverture vaccinale à 16 ans en France :17%,en baisse de plus de 10%
 - Or,dans pays ou Cv est sup à 50%,reduction des condylomes chez les filles et chez les hommes jeunes
 - Si Cv inf à 50%,diminution des condylomes uniquement chez les femmes de moins de 20 ans

Prévention : Vaccination



- Chez les garçons, efficacité démontrée contre les condylomes et chez les HSH contre la dysplasie
 - Mais rapport cout/efficacite non démontrée si CV des filles reste faible
- Recommandation du HCSP de fev 2016:
 - accès au vaccin pour les HSH surtout VIH dans les CEGIDD,
 - surtout si début activité sexuelle récente et peu de partenaires,
 - vaccination recommandée aussi aux Immunodéprimés des 2 sexes

C AIN from Any HPV Type in the ITT Population



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia

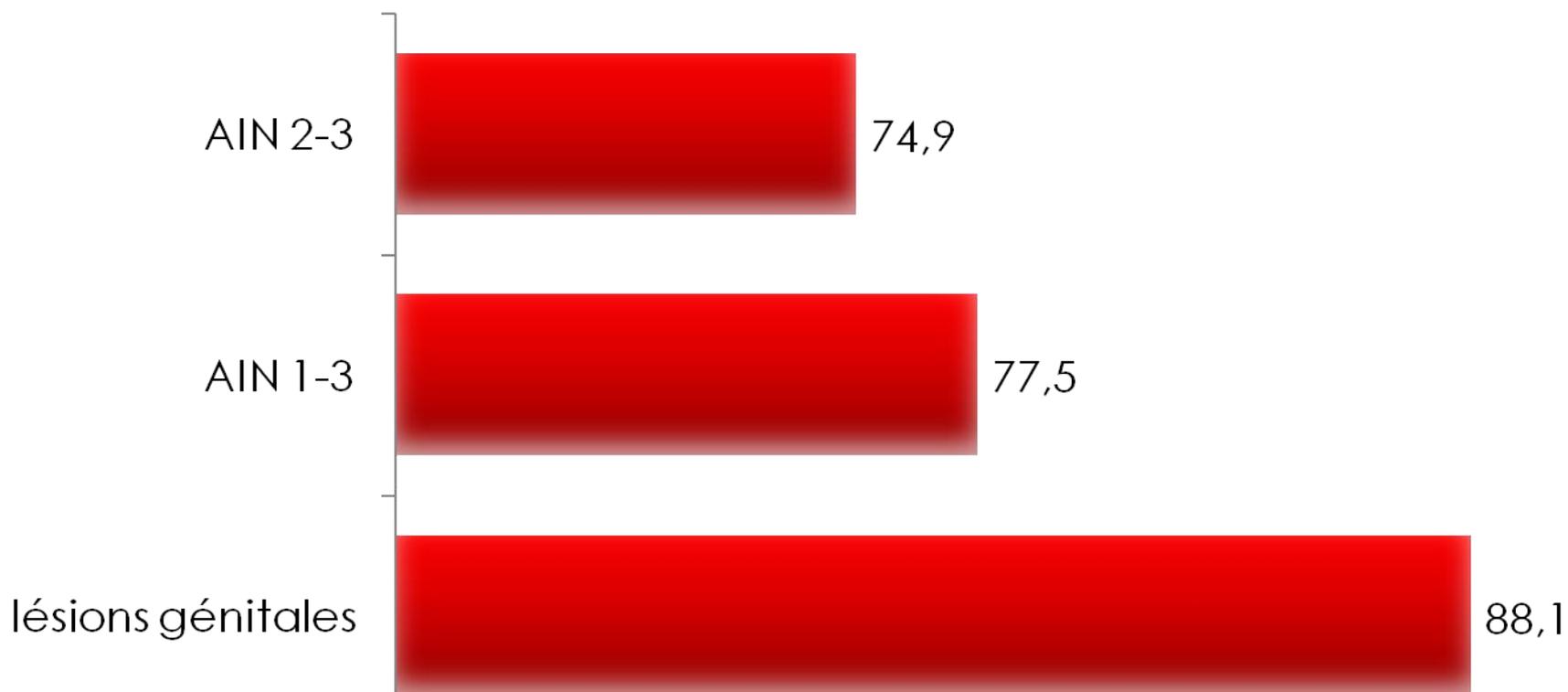
Joel M. Palefsky, M.D., Anna R. Giuliano, Ph.D., Stephen Goldstone, M.D., Edson D. Moreira, Jr., M.D., Carlos Aranda, M.D., Heiko Jessen, M.D., Richard Hillman, M.D., Daron Ferris, M.D., Francois Coutlee, M.D., Mark H. Stoler, M.D., J. Brooke Marshall, Ph.D., David Radley, M.S., Scott Vuocolo, Ph.D., Richard M. Haupt, M.D., M.P.H., Dalya Guris, M.D., and Elizabeth I.O. Garner, M.D., M.P.H.

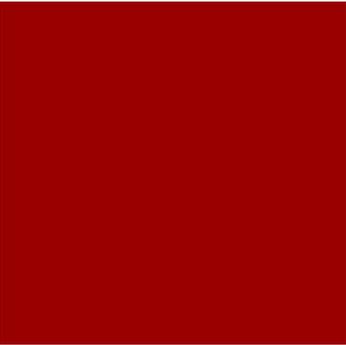
No. at Risk

qHPV vaccine	275	259	213	196	170	131	42
Placebo	276	257	228	210	183	136	34

Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011

Réduction de risque





message

1. La vaccination prévient efficacement la dysplasie;
2. La vaccination n'est pas proposée aux hommes en France;
3. La vaccination pourrait avoir un intérêt chez les personnes à risque.































AIN III

AIN II

Deux foyers microinvasifs

AIN III



