

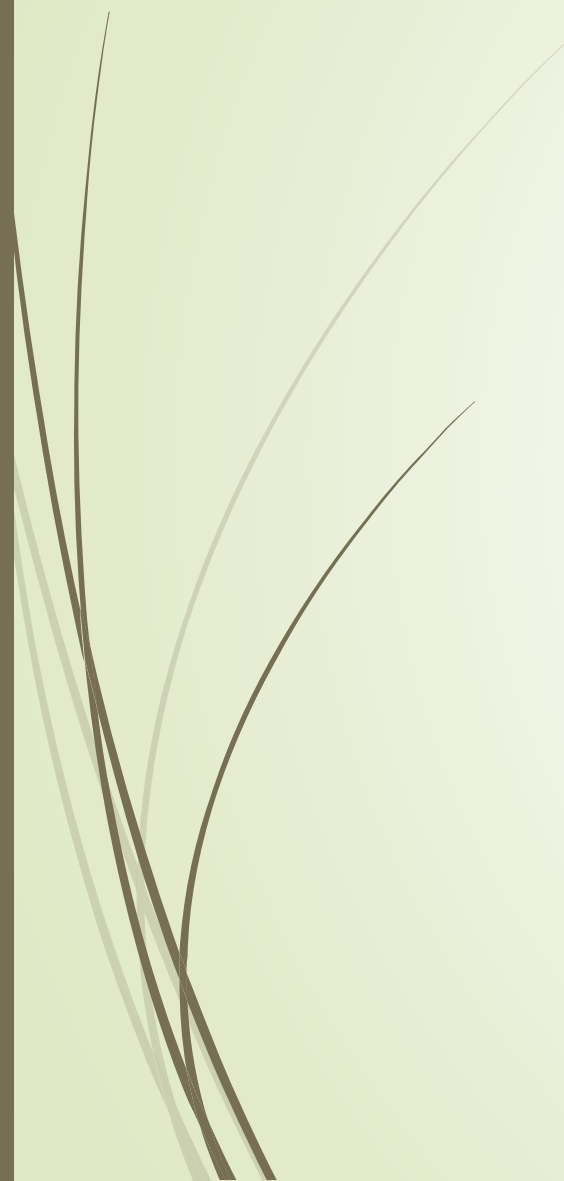
dépistage du
cancer du canal
anal chez les
PVVIH
nouvelles
recommandations

13 JANVIER 2023

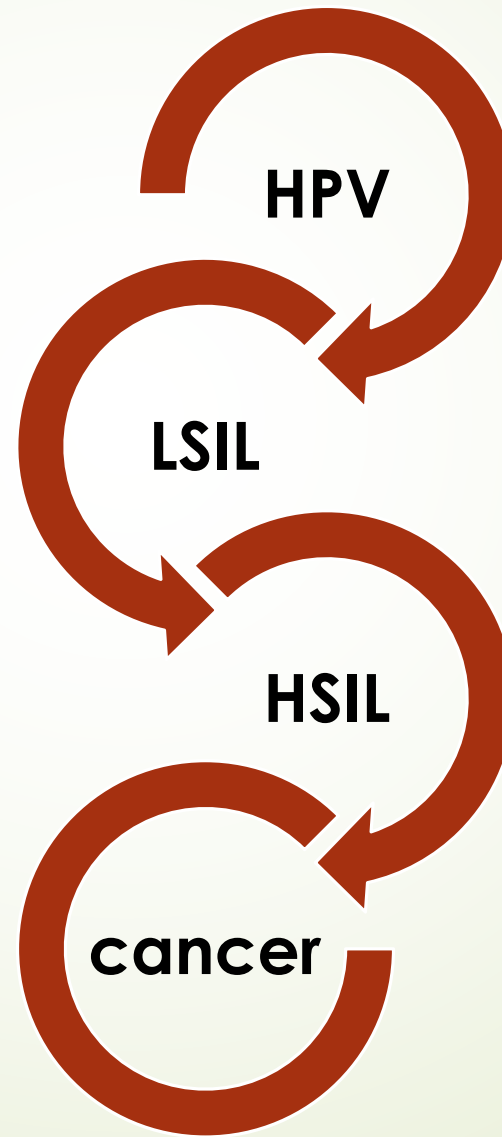


SNFCP
Société Nationale Française de
Colo-Proctologie

laurent.siproudhis@chu-rennes.fr



Les Faits: ce qu'on sait

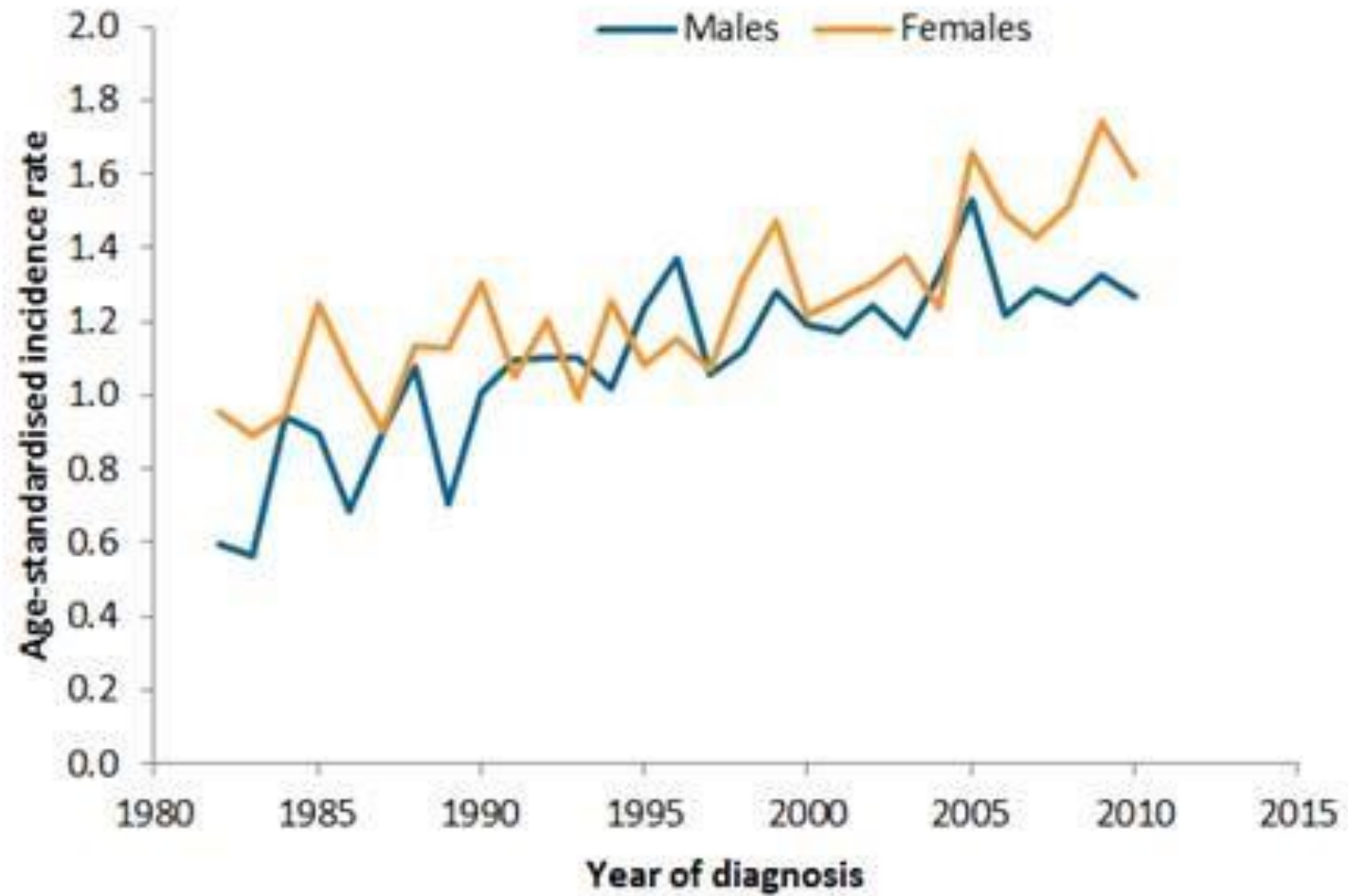




Le cancer de l'an us

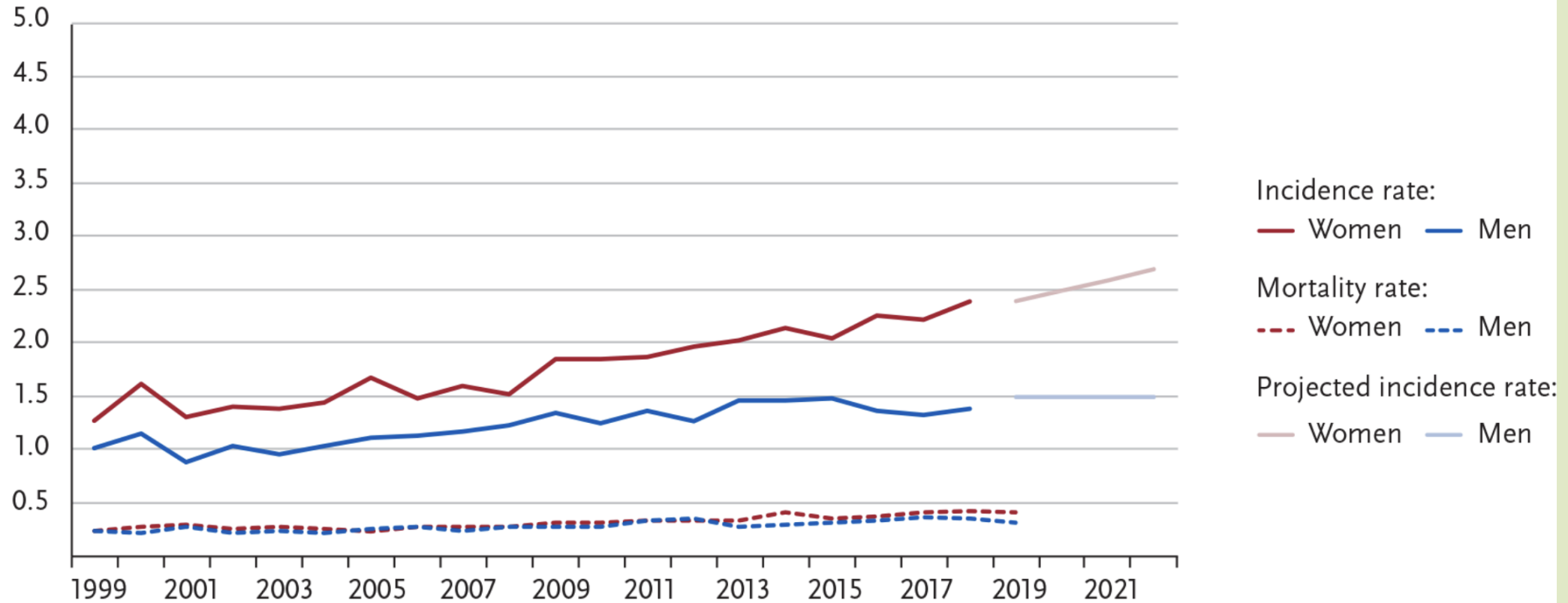
- Le carcinome épidermoïde représente plus de 90% des cancers de l'an us.
- En France
 - plus de 2000 cas incidents.
 - incidence en constante augmentation
- Le sex ratio
 - homme/femme : 0,3

Age-standardised incidence rate by year

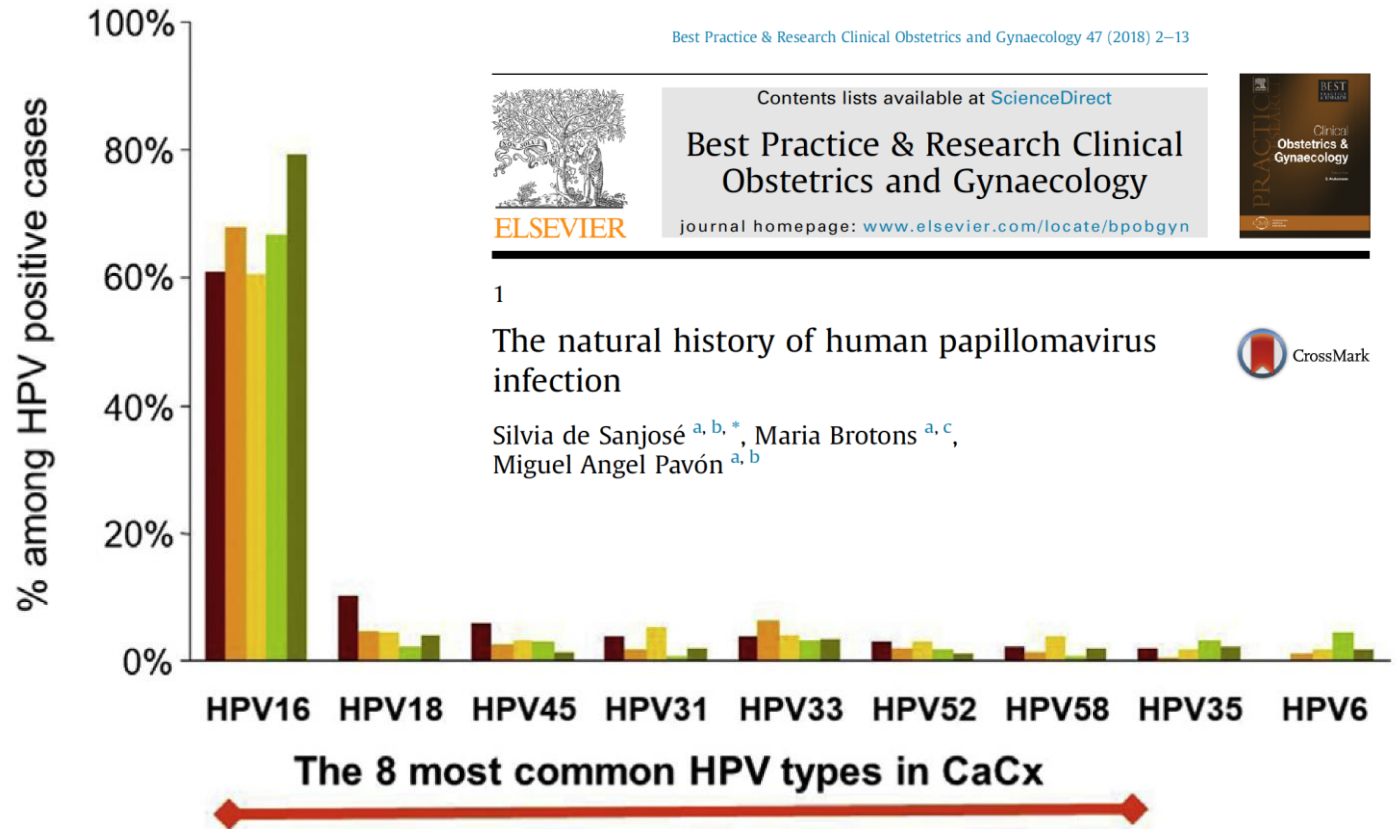


Source: Australian Institute of Health and Welfare

Age-standardised incidence and mortality rates by sex, ICD-10 C21, Germany 1999–2018/2019, projection (incidence) through 2022
 per 100,000 (old European Standard)



■ CERVIX ■ VULVA ■ VAGINA ■ PENIS ■ ANUS



Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 47 (2018) 2–13
 Contents lists available at ScienceDirect
Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology
 journal homepage: www.elsevier.com/locate/bpobgyn



1
 The natural history of human papillomavirus infection



Silvia de Sanjosé ^{a, b, *}, Maria Brotons ^{a, c}, Miguel Angel Pavón ^{a, b}

The 8 most common HPV types in CaCx

. Most common HPV types detected in HPV DNA positive anogenital invasive cancer in the RISHPV studies.

Carcinogenic human papillomavirus infection

Mark Schiffman¹, John Doorbar², Nicolas Wentzensen¹, Silvia de Sanjosé³, Carole Fakhry⁴, Bradley J. Monk⁵, Margaret A. Stanley² and Silvia Franceschi⁶

Table 1 | Global estimated number of new cancer cases attributable to HPV in 2012

Cancer site	New cases (n)	Attributable to HPV (n)	Attributable fraction (%) [*]	Attributable by sex (n)	
				Men	Women
Cervix uteri	528,000	528,000	100	–	528,000
Anus	40,000	35,000	88	17,000	18,000
Vagina and vulva	49,000	20,000	41	–	20,000
Penis	26,000	13,000	51	13,000	–
Oropharynx	96,000	29,000	31	24,000	6,000
Oral cavity and larynx	358,000	9,000	2.4	7,000	2,000
Total	1,097,000	634,000	58	61,000	574,000

Estimates of the number of cancer cases by cancer site, sex and country were calculated from GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr/>)

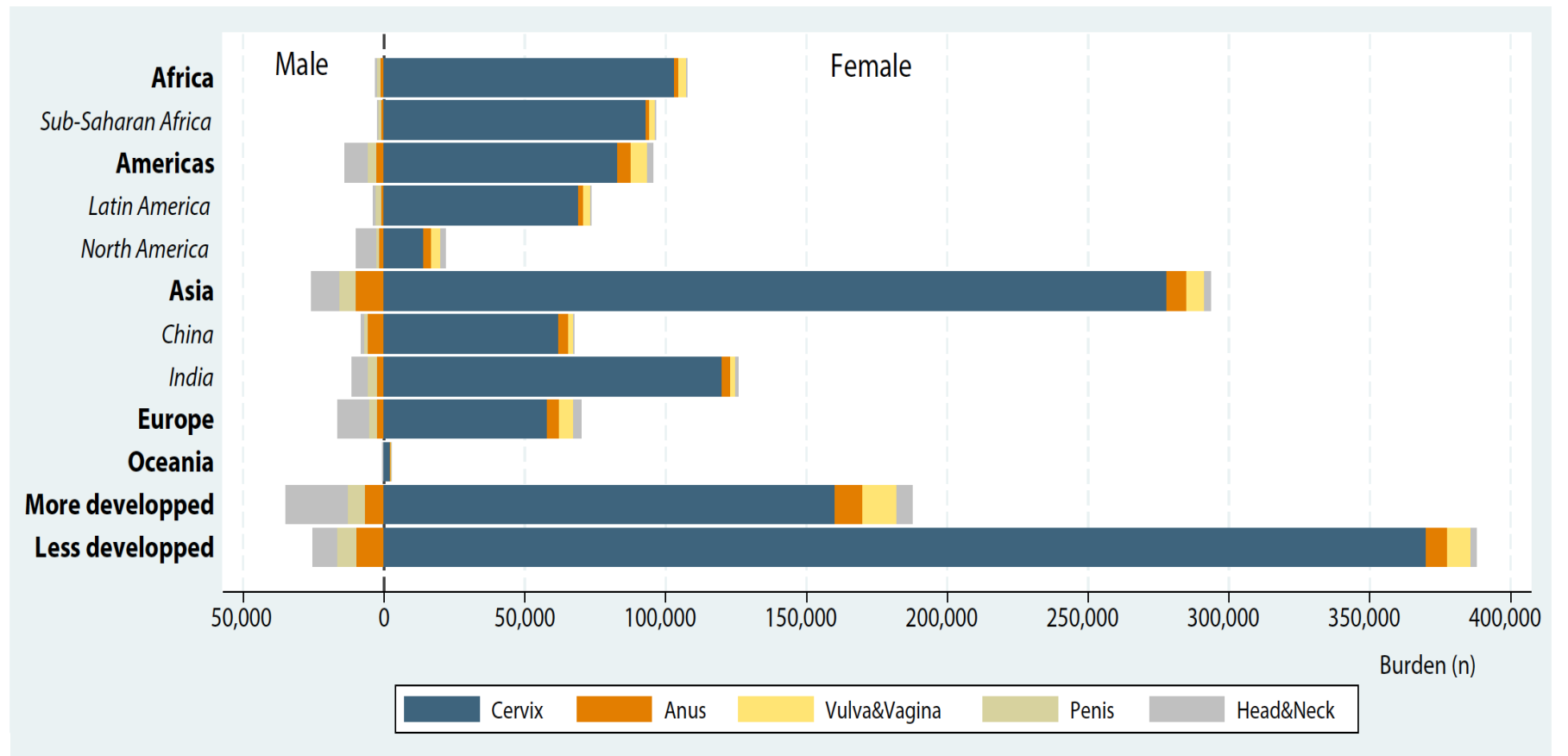


Fig. 2. Burden of cancer cases attributable to HPV infection, by region, cancer site and sex. HPV: Human papillomavirus. Adapted from de Martel et al., *Int J Cancer* 2017 [7].



ELSEVIER

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

Vaccine

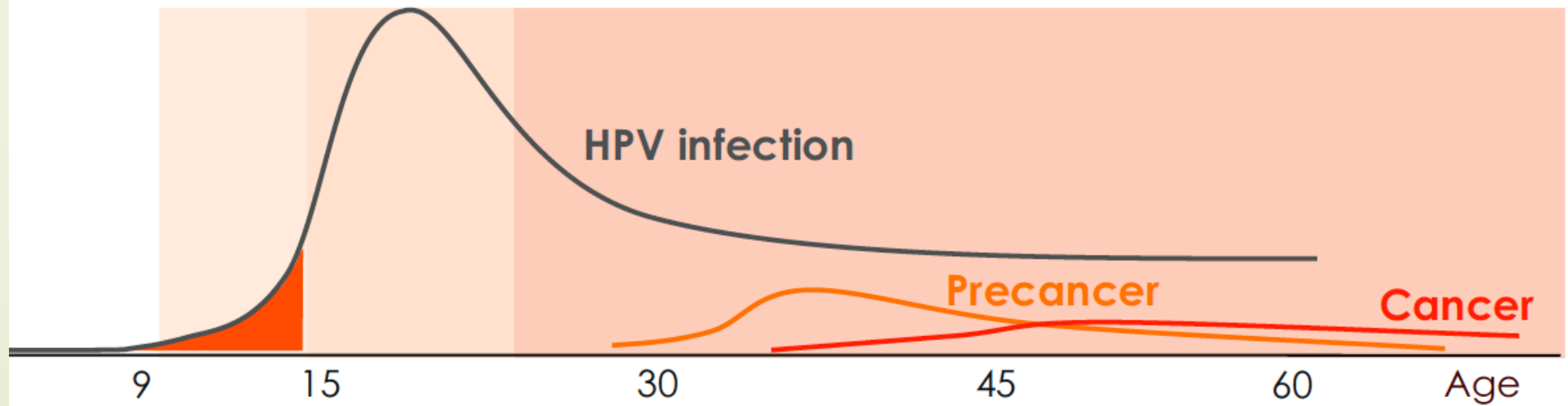
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



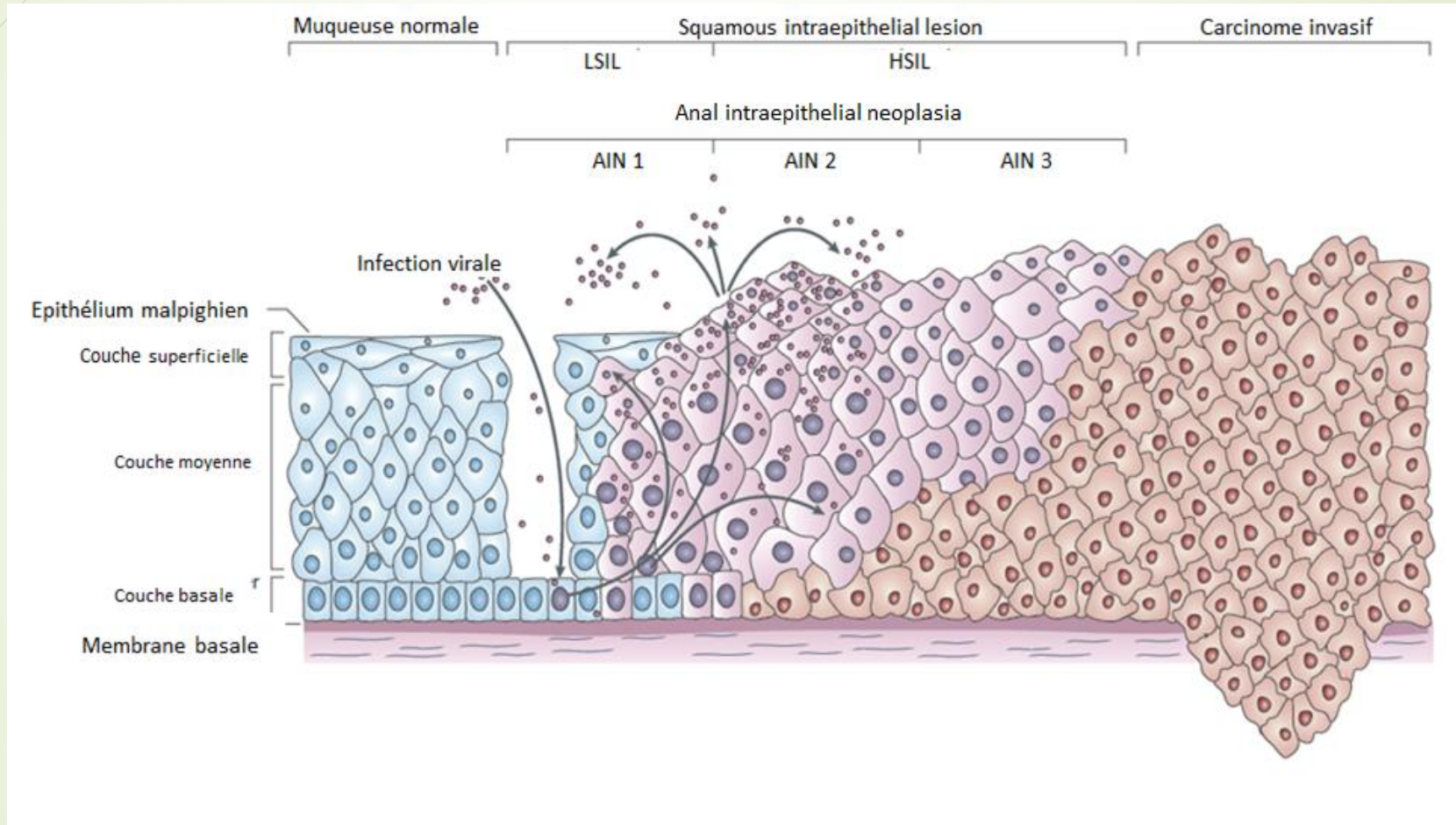
Review

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

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




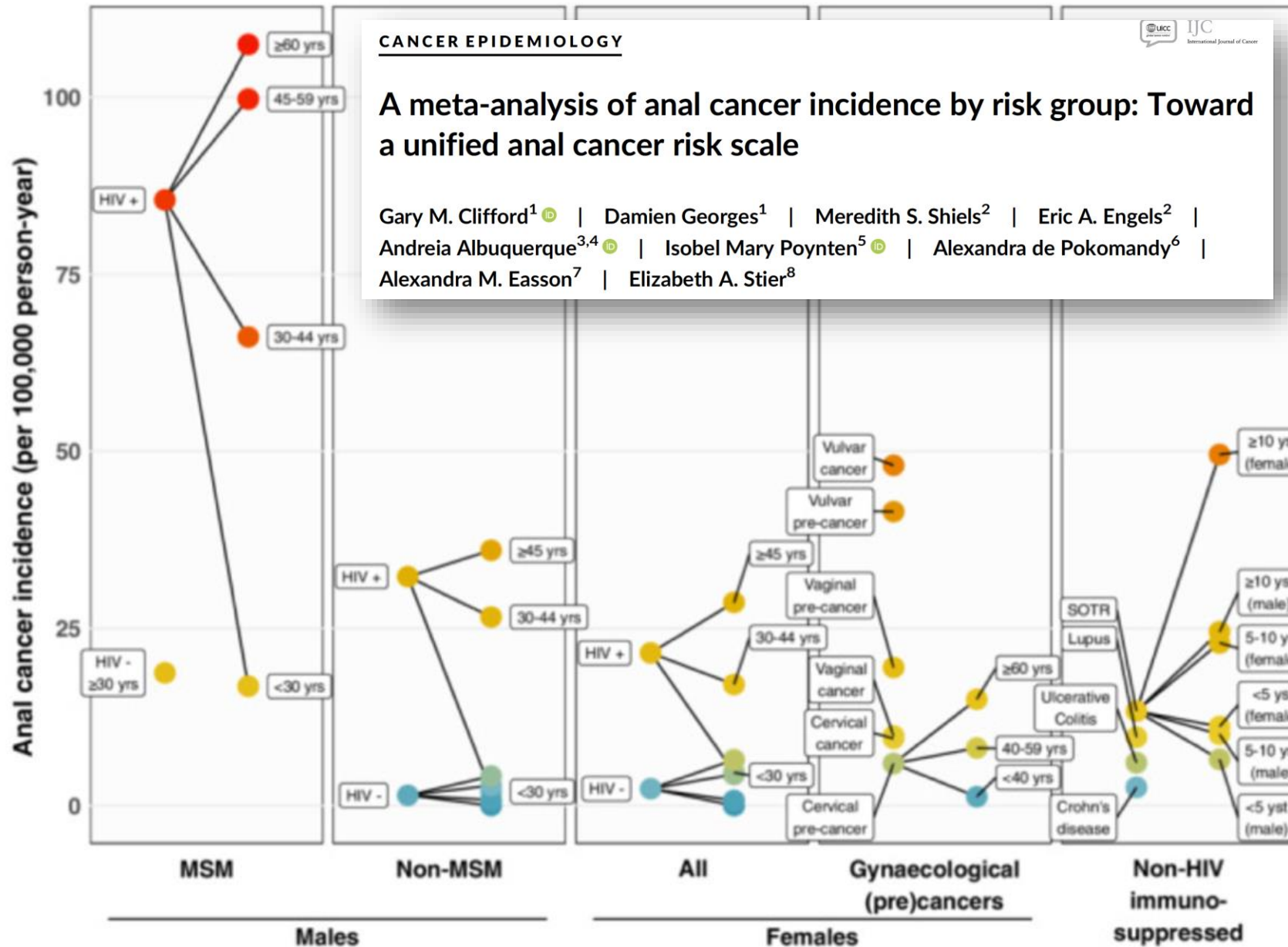
Séquence: dysplasie - cancer

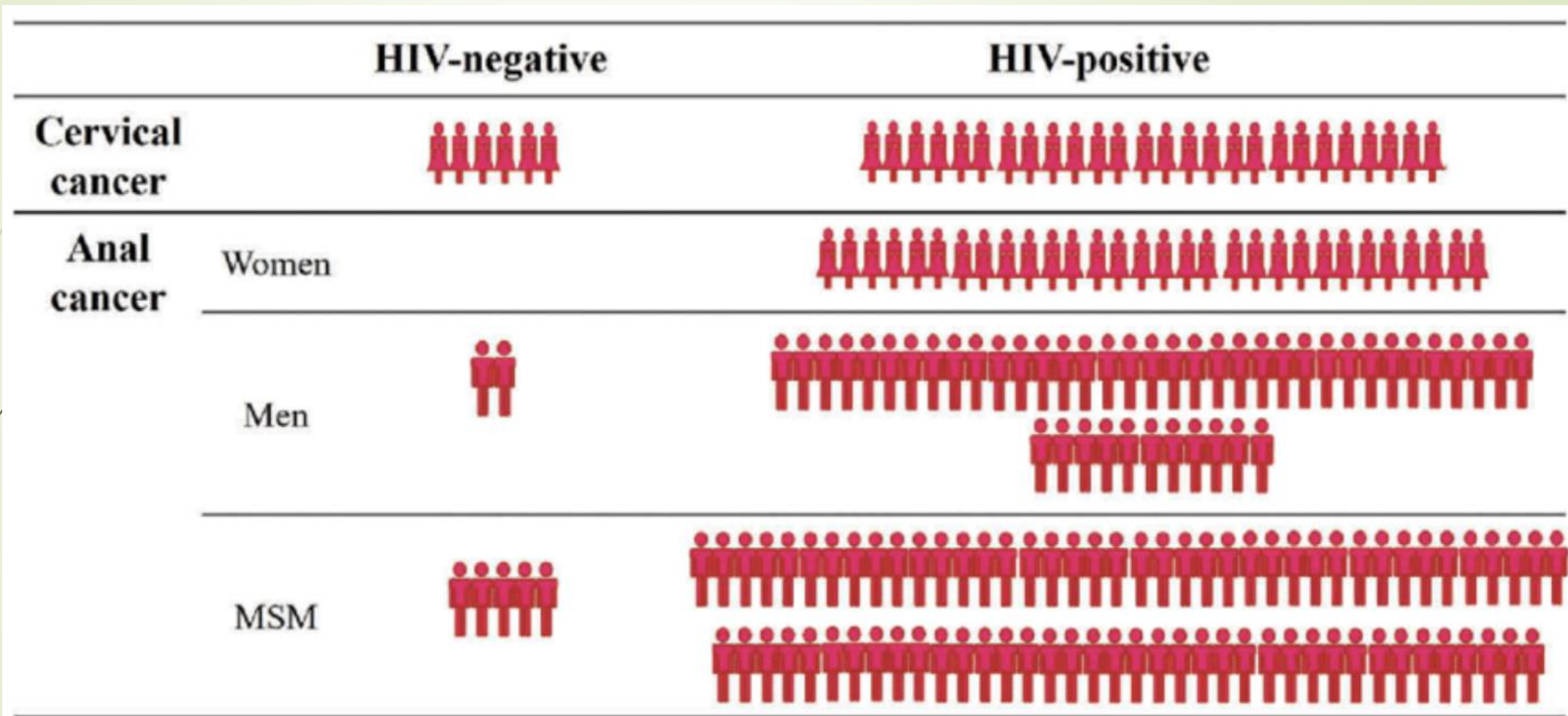




classification LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)

- lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade appelées LSIL
 - *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion* (anciennement AIN1 et AIN2 p16 négative)
 - lésions de haut grade appelées HSIL
 - *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* (anciennement AIN2 p16 positive et AIN3).
- 





Pooled estimated cervical and anal cancer incidence per 100,000 person-years among HIV-positive and HIV-

A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale




Gary M. Clifford¹  | Damien Georges¹ | Meredith S. Shiels² | Eric A. Engels² |
 Andreia Albuquerque^{3,4}  | Isobel Mary Poynten⁵  | Alexandra de Pokomandy⁶ |
 Alexandra M. Easson⁷ | Elizabeth A. Stier⁸

TABLE 1 Anal cancer incidence in US transplant cancer match study 1987 to 2015, by age, gender and years since transplant

	Males			Females		
	Cases	Person-years	IR per 100 000 person-years (95% CI)	Cases	Person-years	IR per 100 000 person-years (95% CI)
All	99	1 050 327	9.4 (7.7-11.5)	128	676 462	18.9 (15.8-22.5)
Age group (y)						
<30	0	116 804	0.0 (0.0-3.2)	3	97 399	3.1 (0.6-9.0)
30-44	9	194 004	4.6 (2.1-8.8)	19	145 121	13.1 (7.9-20.4)
45-59	42	403 603	10.4 (7.5-14.1)	56	240 592	23.3 (17.6-30.2)
≥60	48	335 916	14.3 (10.5-18.9)	50	193 350	25.9 (19.2-34.1)
Years since transplant						
<5	43	657 746	6.5 (4.7-8.8)	46	412 509	11.2 (8.2-14.9)
5-9	28	278 346	10.1 (6.7-14.5)	42	183 231	22.9 (16.5-31.0)
≥10	28	114 235	24.5 (16.3-35.4)	40	80 722	49.6 (35.4-67.5)

Abbreviations: CI, confidence interval; IR, incidence rate.



Message 1



HPV est impliqué dans la majorité des cancers épidermoïdes

- Col vagin vulve pénis
- Anus
- Oropharynx

L'histoire naturelle du cancer de l'anus est amplifiée par la co-infestation HPV HIV

Les populations à risque sont clairement identifiées et le sur-risque est majeur

la majorité des cancers ne sont pas dans le spectre des facteurs de risque identifiés



Les Moyens



Triage

Diagnostic

Traitement

Outils simples



Symptômes

Examen
clinique

anuscopie

AHR

cytologie

Symptômes: 0

Association of self-reported anal symptoms and composite-HSIL among SPANC participants.

	Composite Negative n = 183 n (%)	Composite HSIL n = 231 n (%)	Univariate analysis OR (95%CI)
Self-reported anal symptom reported within last month^b			
Any anal symptom	104 (56.8)	126 (54.6)	0.91 (0.62-1.35)
Discharge	6 (3.3)	10 (4.3)	1.33 (0.48-3.74)
Itch	38 (20.8)	49 (21.2)	1.03 (0.64-1.65)
Sore(s) ^a	6 (3.3)	12 (5.2)	1.63 (0.60-4.43)
Lump	7 (3.8)	18 (7.8)	2.12 (0.87-5.20)
Pain defecating	23 (12.6)	29 (12.6)	1.00 (0.56-1.79)
Bleeding	35 (19.1)	42 (18.2)	0.94 (0.57-1.55)
Tearing	10 (5.5)	12 (5.2)	0.95 (0.40-2.25)
Tenesmus	63 (34.4)	69 (29.9)	0.81 (0.54-1.23)
Self-reported anal symptom within last 6 months			
Any anal symptom	135 (73.8)	171 (74.0)	1.01 (0.65-1.58)
Discharge	7 (3.8)	15 (6.5)	1.75 (0.70-4.38)
Itch	58 (31.7)	79 (34.2)	1.12 (0.74-1.69)
Sore(s) ^a	16 (8.7)	26 (11.4)	1.34 (0.70-2.59)
Lump	22 (12.0)	36 (15.6)	1.35 (0.76-2.39)
Defecating	36 (19.7)	51 (22.1)	1.16 (0.72-1.87)
Bleeding	63 (34.4)	85 (36.8)	1.11 (0.74-1.66)
Tearing ^a	23 (12.6)	36 (15.6)	1.28 (0.73-2.24)
Tenesmus	74 (40.4)	92 (39.8)	0.97 (0.66-1.45)

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Le diagnostic précoce d'un cancer anal reste le meilleur garant d'une guérison. Quelle que soit la méthode choisie (toucher rectal + anoscopie simple ou toucher rectal + cytoplogie anale sous anoscopie suivie d'une anoscopie haute résolution en cas d'anomalie), la présence d'une tumeur anale doit être accessible sur l'ensemble du territoire. La perception d'une symptomatologie en faveur d'une pathologie anale (naïvement, douleur, perturbation d'une fonction au niveau de l'anus) doit être systématiquement recherchée et doit conduire à un examen proctologique.

Association of anal symptoms with anal high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) among men who have sex with men: Baseline data from the study of the prevention of anal cancer (SPANC)

S.L. Goddard^{a,b,*}, D.J. Templeton^{a,c,d}, K. Petoumenos^a, F. Jin^a, R.J. Hillman^e, C. Law^e, J.M. Roberts^f, C.K. Fairley^{g,h}, S.M. Garland^{h,i,j,k}, A.E. Grulich^a, I.M. Poynten^a, on behalf of the Study for the Prevention of Anal Cancer (SPANC) Research Team



Mon examen clinique

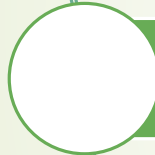
Trois modes: latent, infraclinique et clinique



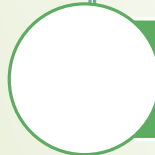
Lésions végétantes ou papillomateuses



Lésions planes pigmentaires



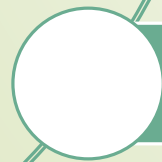
Lésions dysplasiques papuleuses (papulose bowénoïde)



Lésions planes ou sessiles étendues dysplasiques limitées (Bowen)



Lésions planes multifocales dysplasiques (AIN)



Lésions ulcérées et infiltrantes des cancers invasifs



AIN II

AIN III

T1

AIN III

Outils simples



Tests de
triage

Diagnostic
lésionnel

autres

test HPV

cytologie

AHR

anuscopie

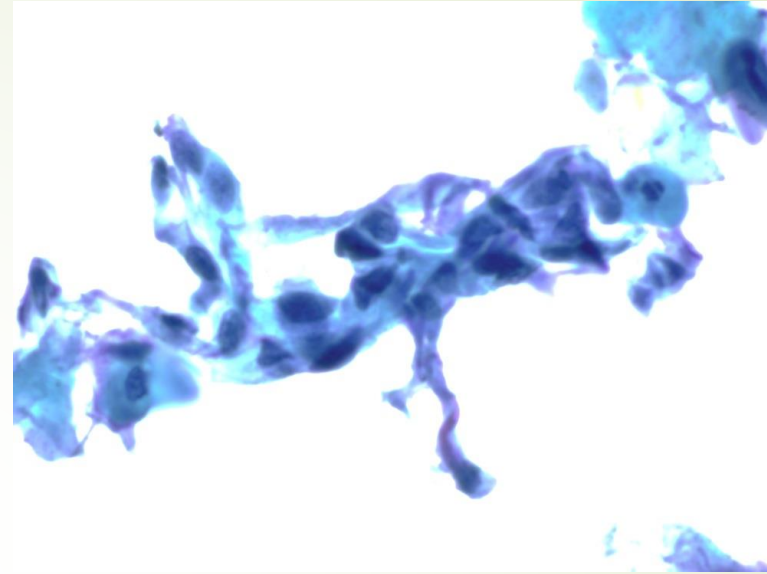
Technique

Sans désinfection préalable, ni pose d'écarteur

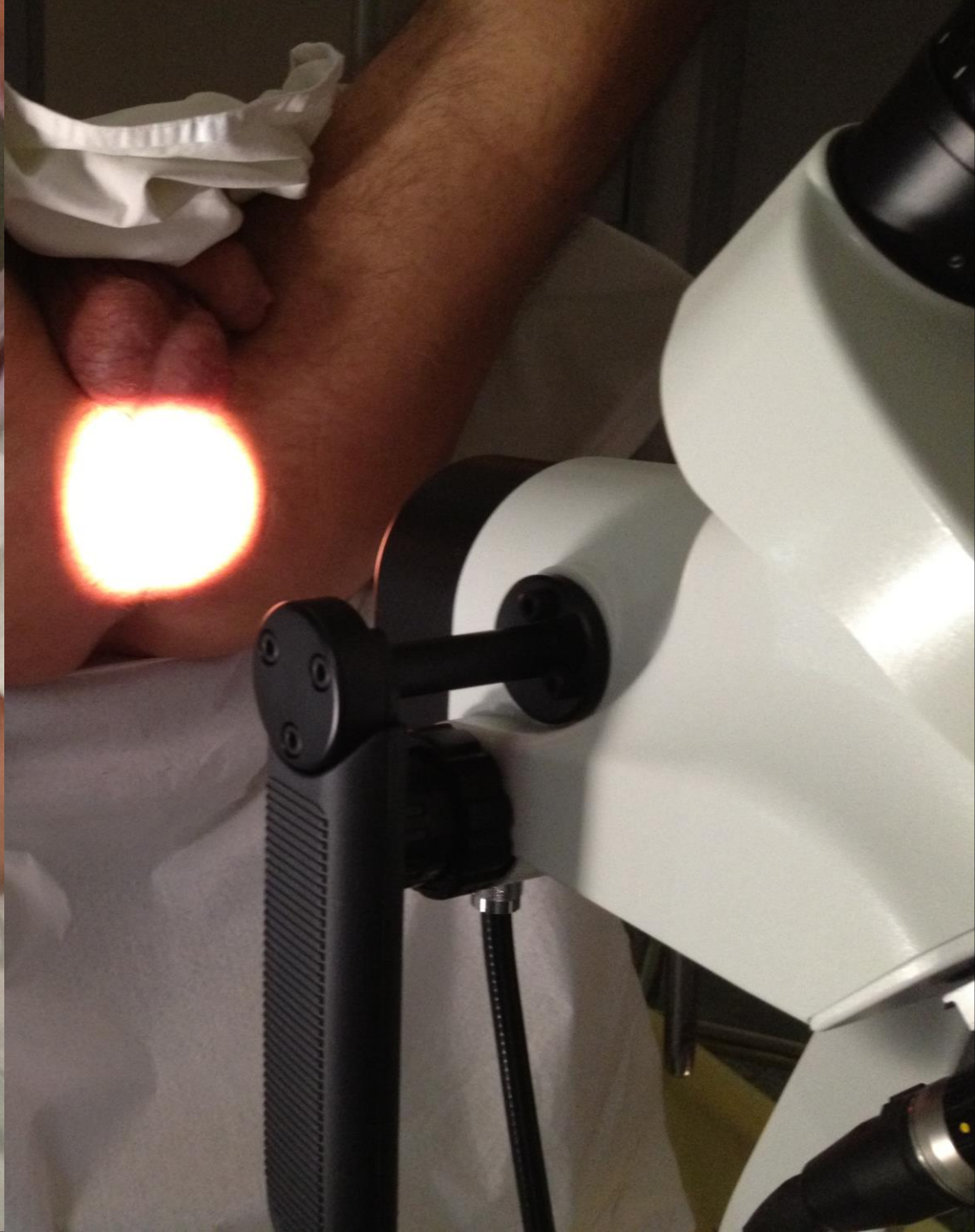
Passage d'une brosse en Dacron, puis mise en suspension en phase liquide (Thin Prep®)

Après sédimentation en couche mince et coloration selon Papanicolaou

Lecture du frottis selon le système de Bethesda en aveugle par trois cytopathologistes







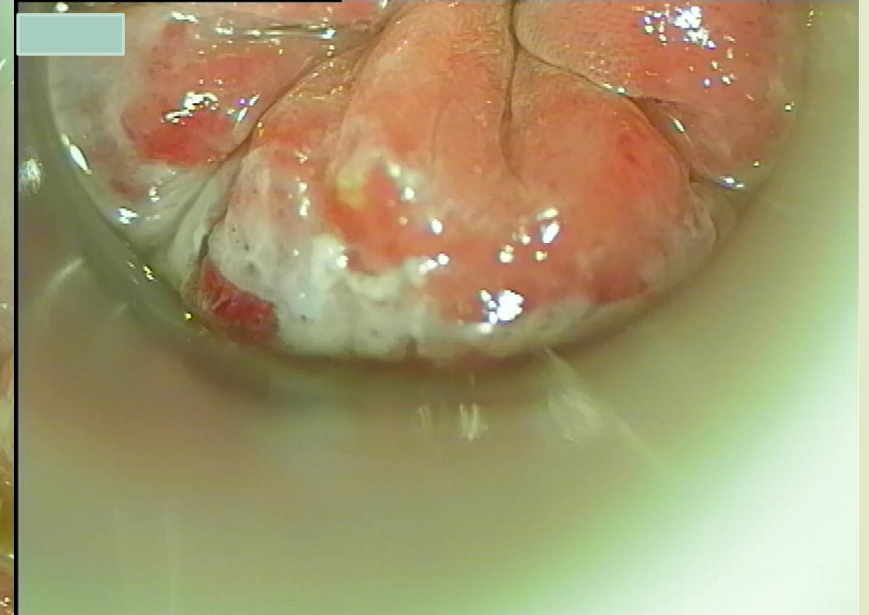
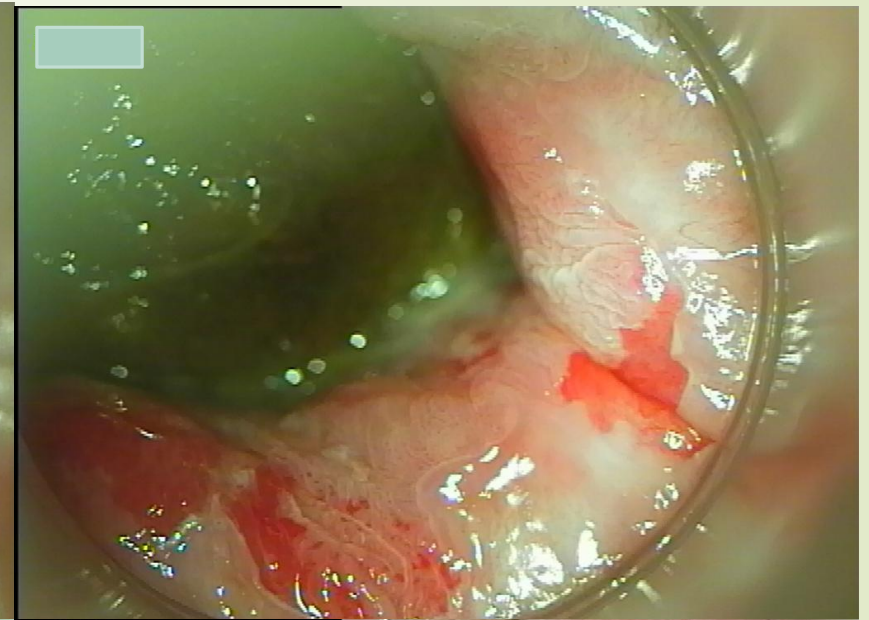
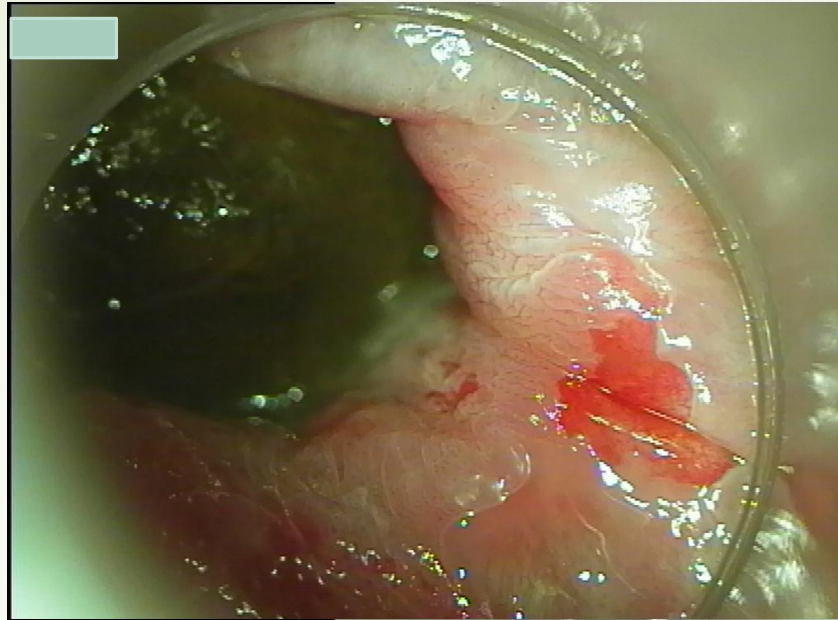
Lésion plane, lisse

Réaction acidophile
intense et rapide

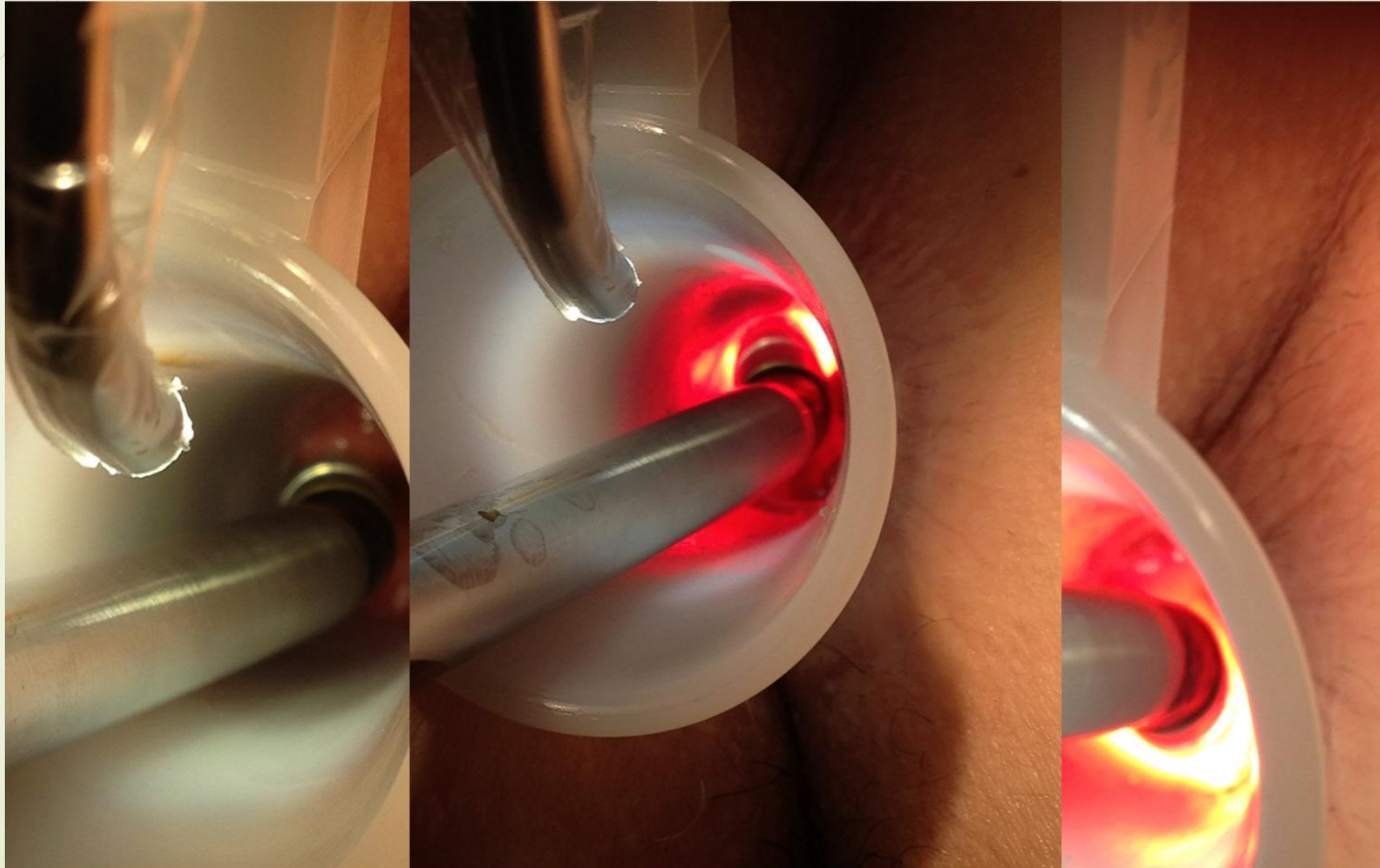
Prise de lugol très
faible

Ponctuations larges
et/ou un aspect en
mosaïque large

Lésions vasculaires
++

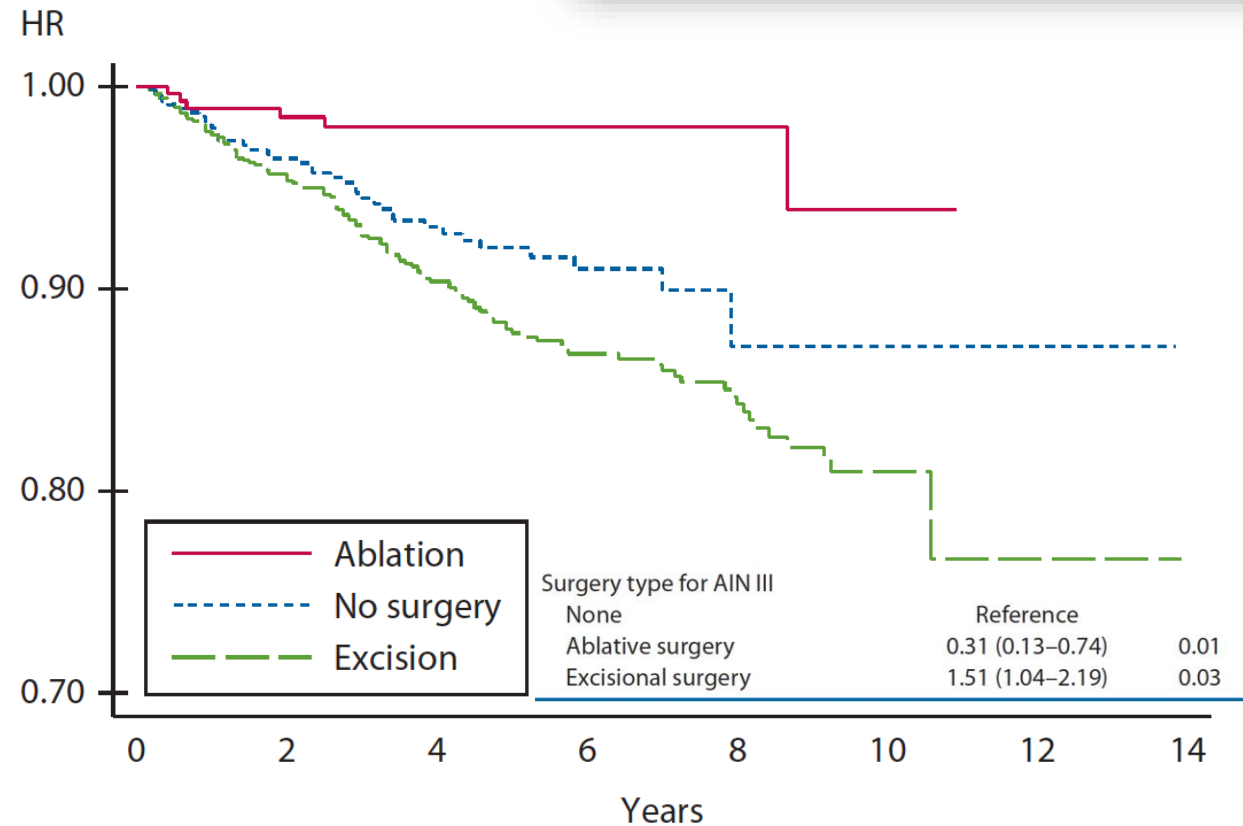


Identifier et traiter



What Is the Risk of Anal Carcinoma in Patients With Anal Intraepithelial Neoplasia III?

Grace C. Lee, M.D. • Hiroko Kunitake, M.D., M.P.H. • Holly Milch, N.P.-C.
 Lieba R. Savitt, N.P.-C., R.N.-C., M.S.N. • Caitlin E. Stafford, B.S.
 Liliana G. Bordeianou, M.D., M.P.H. • Todd D. Francone, M.D., M.P.H.
 Rocco Ricciardi, M.D., M.P.H.



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14
No surgery	581	425	289	159	63	36	13	3
Ablation	292	225	147	72	29	10	0	0
Excision	1131	842	586	389	231	92	23	7



Message 2



Symptômes non aidants



Clinique: petits cancers

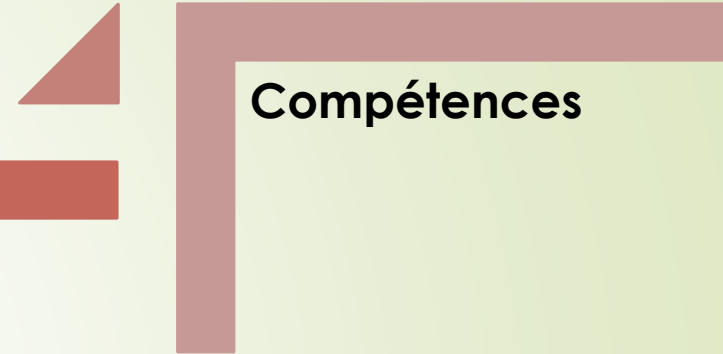
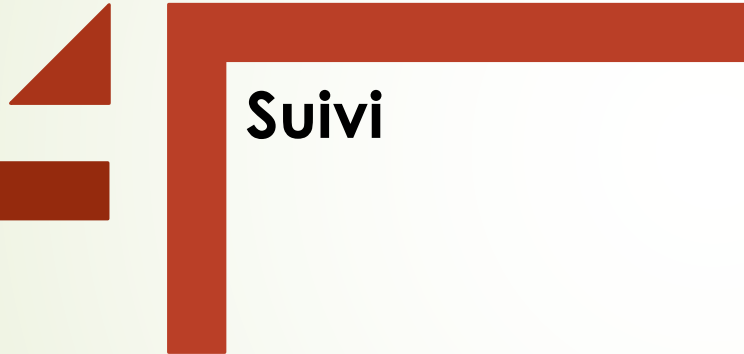
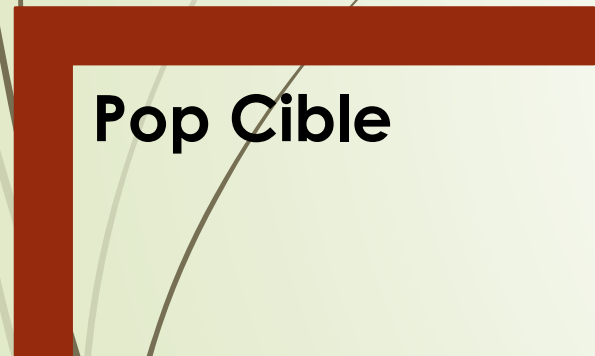


Cytologie: ciblage



Haute résolution: HSIL

Leurs Limites





Propositions



Aujourd'hui

- Cytologie
- Anuscopie Haute Résolution



demain

- Virologie
- Biomarqueurs

Anal squamous intraepithelial lesions are frequent among young HIV-infected men who have sex with men followed up at the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS-HPV)

Cristina González¹, Montserrat Torres², Amparo Benito³, Jorge del Romero⁴, Carmen Rodríguez⁴, María Fontillón⁵, Mónica Trastoy², Pompeyo Viciñana², Julia del Amo², Marta Ortiz² and Beatriz Hernández-Novoa³; on behalf of the CoRIS-HPV Study Group

¹Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

²Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, 28220 Madrid, Spain

³Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, 28034 Madrid, Spain

⁴Centro Sanitario Sandoval, 28030 Madrid, Spain

⁵Hospital Virgen del Rocío, 41013 Sevilla, Spain

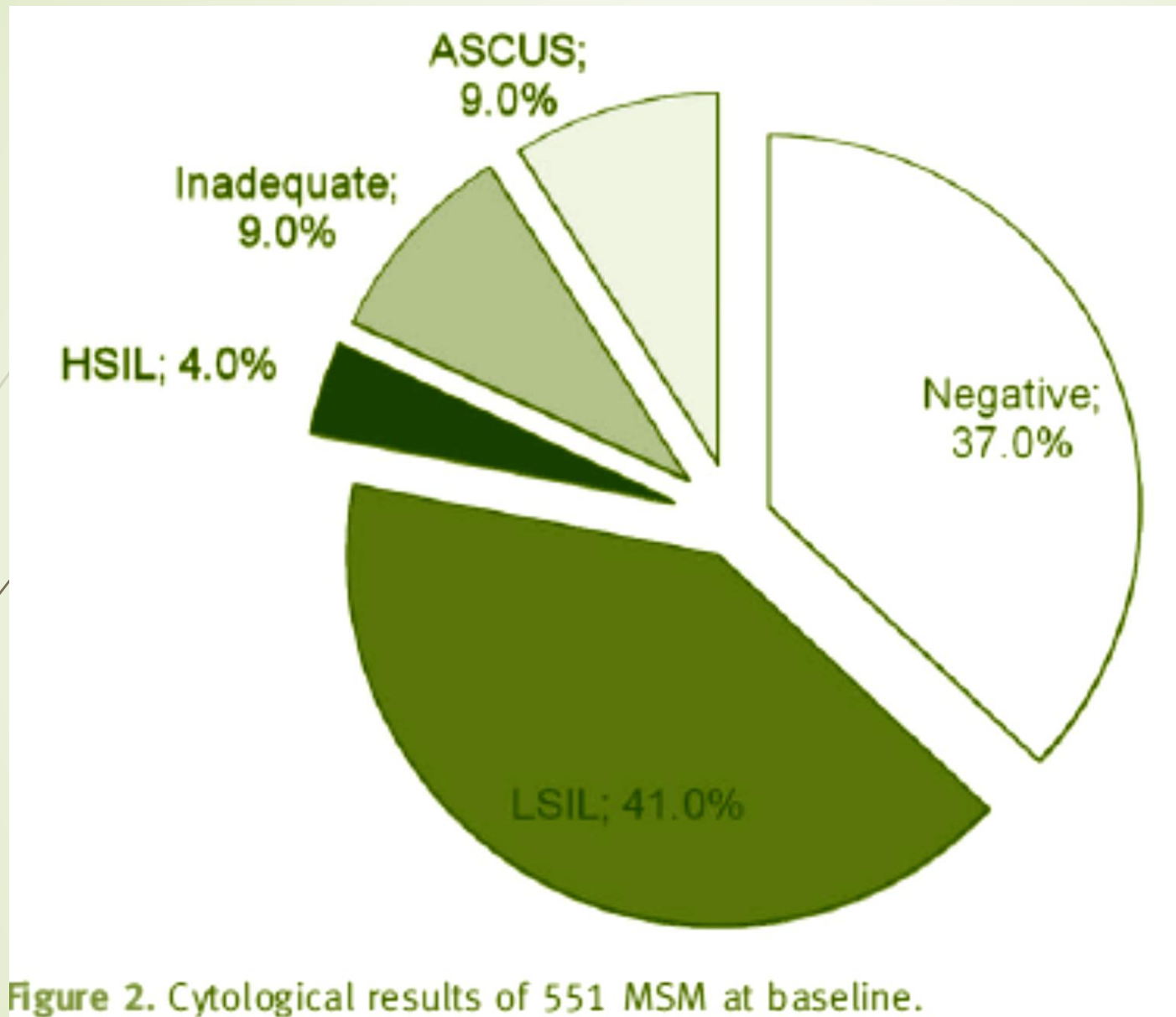
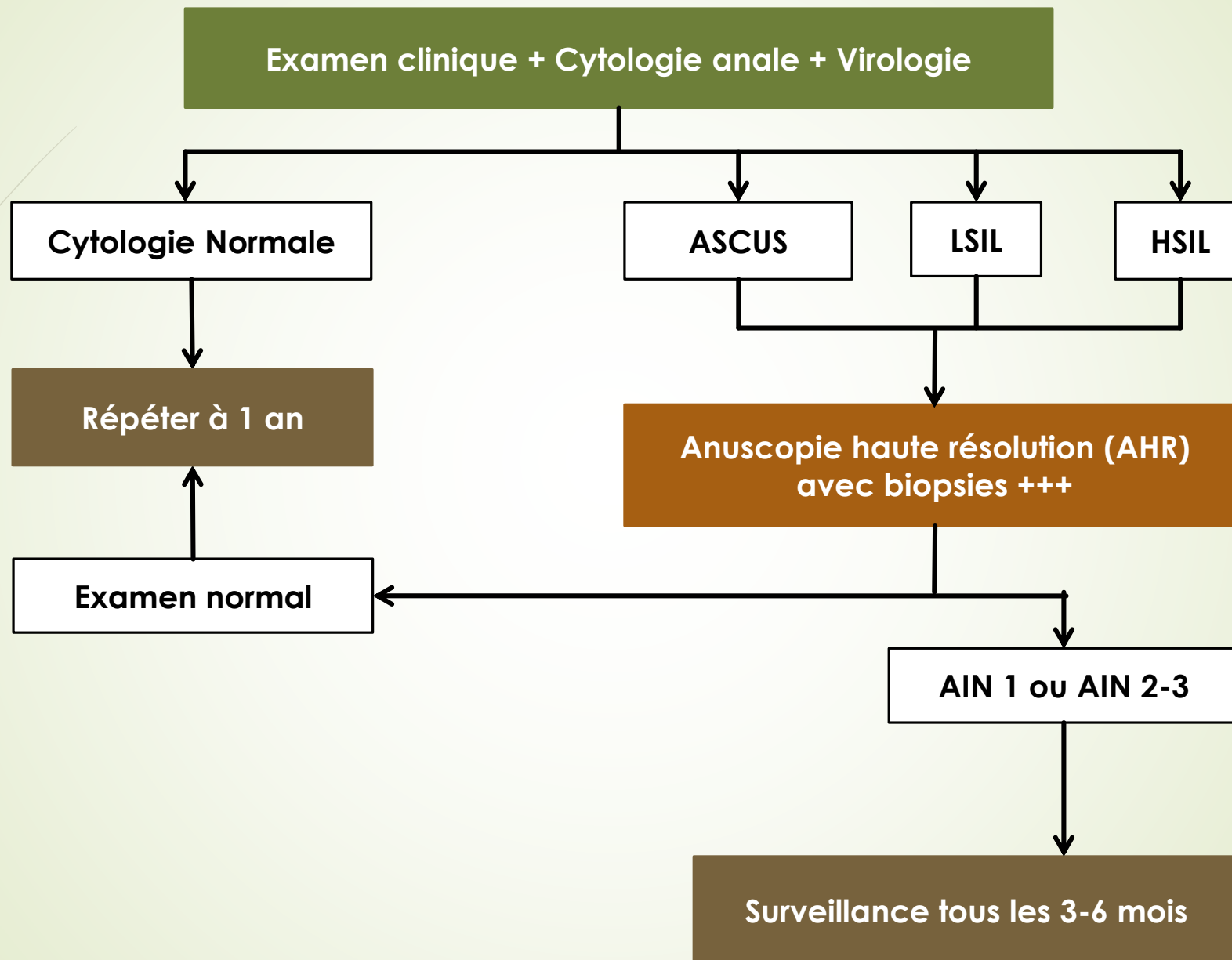


Figure 2. Cytological results of 551 MSM at baseline.



**Guidelines**

DOI: 10.1111/ddg.13441

S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus – anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version)

In immunocompetent patients with high-grade anogenital IEN (AIN2/3, PIN2/3, PaIN2/3), we *recommend* performing follow-up exams at 6-month intervals for a recurrence-free period of five years and, subsequently, annually.

↑↑

Strong consensus (100 %)

In immunodeficient and HIV-positive patients with high-grade anogenital IEN (AIN2/3, PIN2/3, PaIN2/3), we *recommend* performing life-long follow-up exams at 3–12 month intervals (depending on individual findings).

↑↑

Strong consensus (100 %)

Points clés descriptifs

149 patients avec HSIL (T0 de l'étude)

Cytologie

Histologie sur zone d'intérêt macro

Virologie

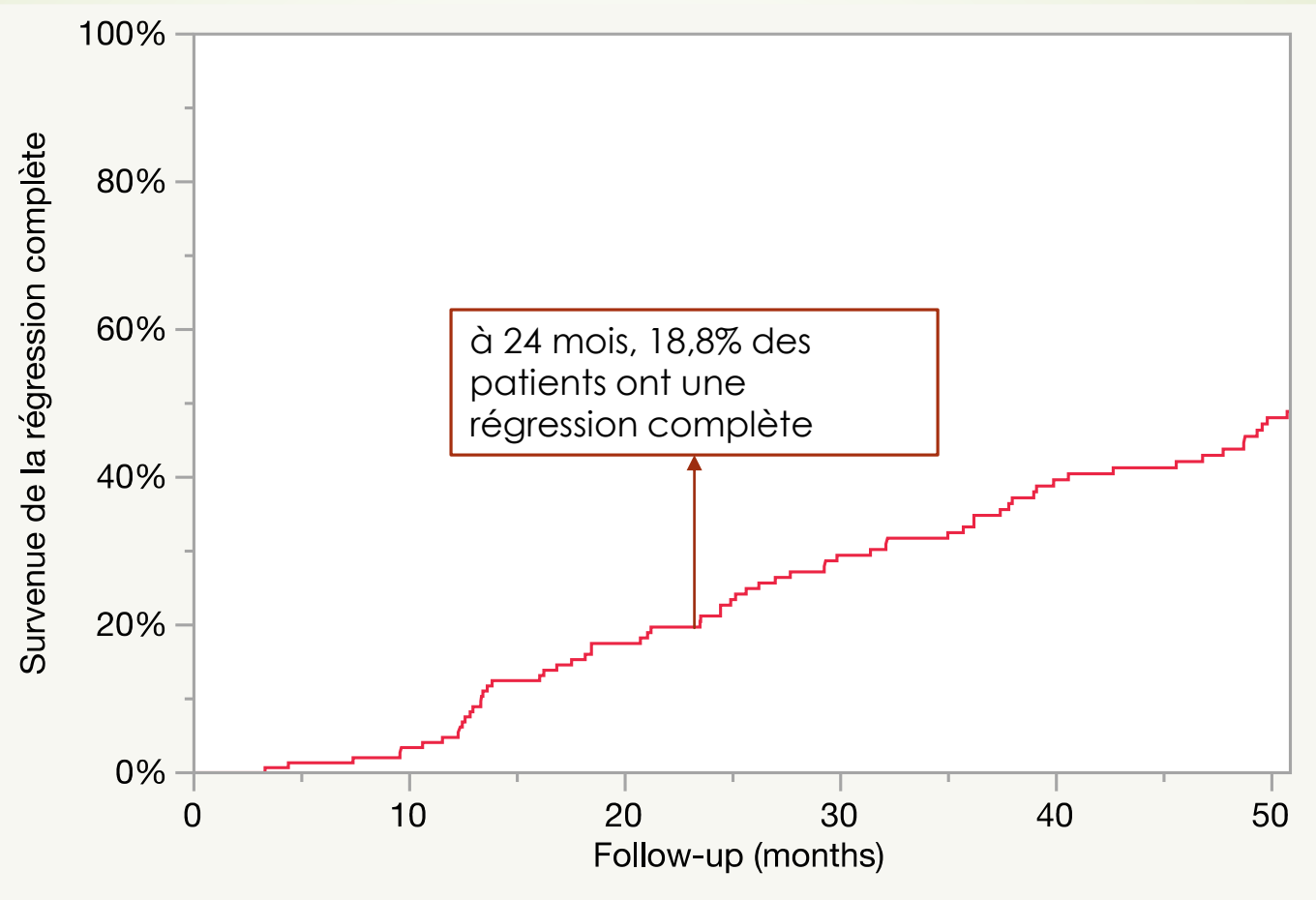
Suivi moyen 4,7 années (3,0)

près de 20% de rémission à 2 ans
58% de rémission sur l'ensemble du suivi

20% de clairance d'HPV 16

3% progression vers un cancer invasif

Régression complète



Estimations de survie

Distribution	Temps	Probabilité de défaillance	Erreur standard	Inférieur 95 %	Supérieur 95 %	Probabilité de survie
Weibull	12,00000	0,06682	0,01455	0,04336	0,10162	0,93318
Weibull	24,00000	0,18838	0,02675	0,14144	0,24644	0,81162
Weibull	36,00000	0,32854	0,03311	0,26718	0,39636	0,67146
Weibull	48,00000	0,46739	0,03518	0,39949	0,53652	0,53261

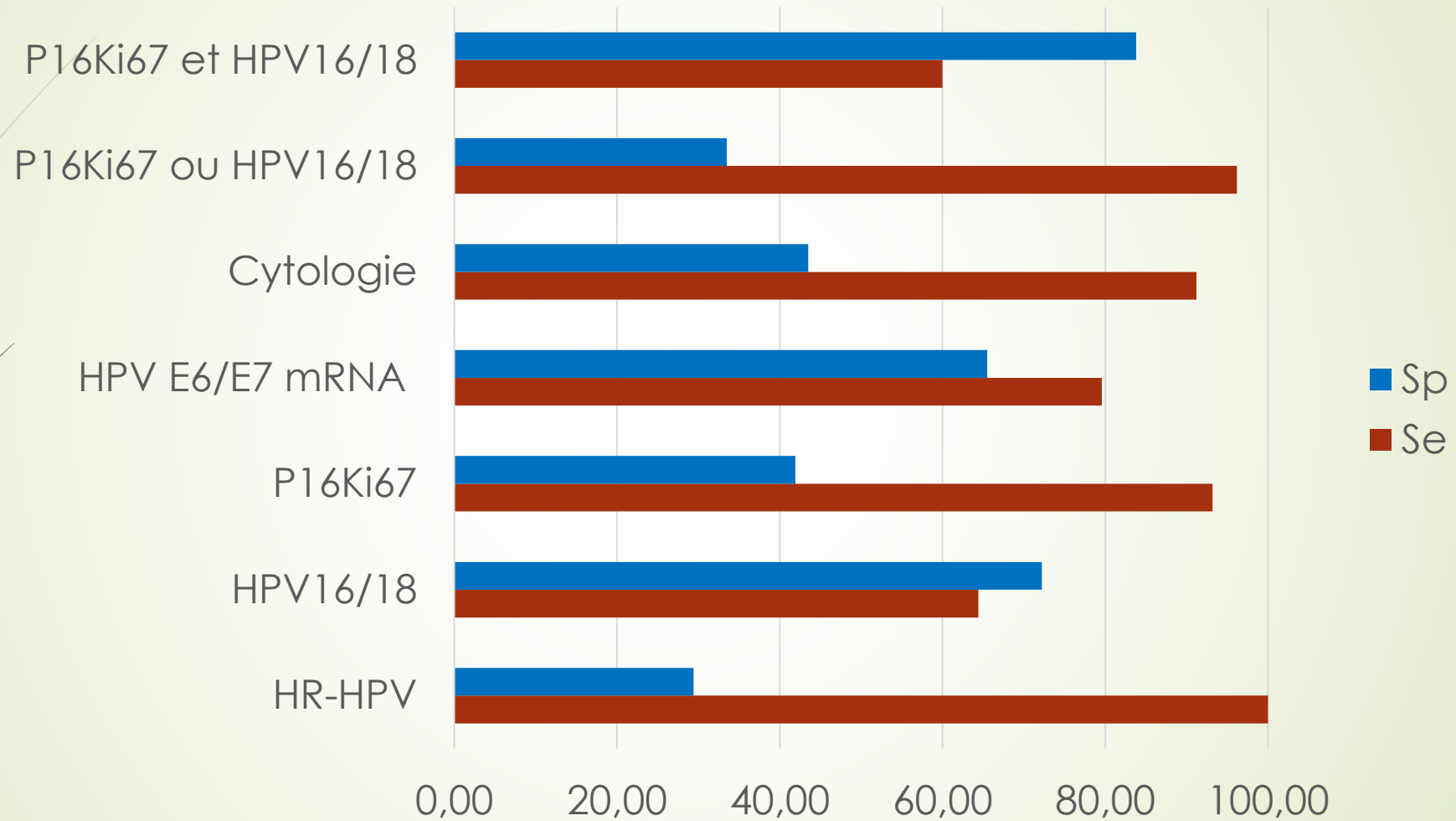
Trois limites importantes

Prévalence élevée

Expertise des centres

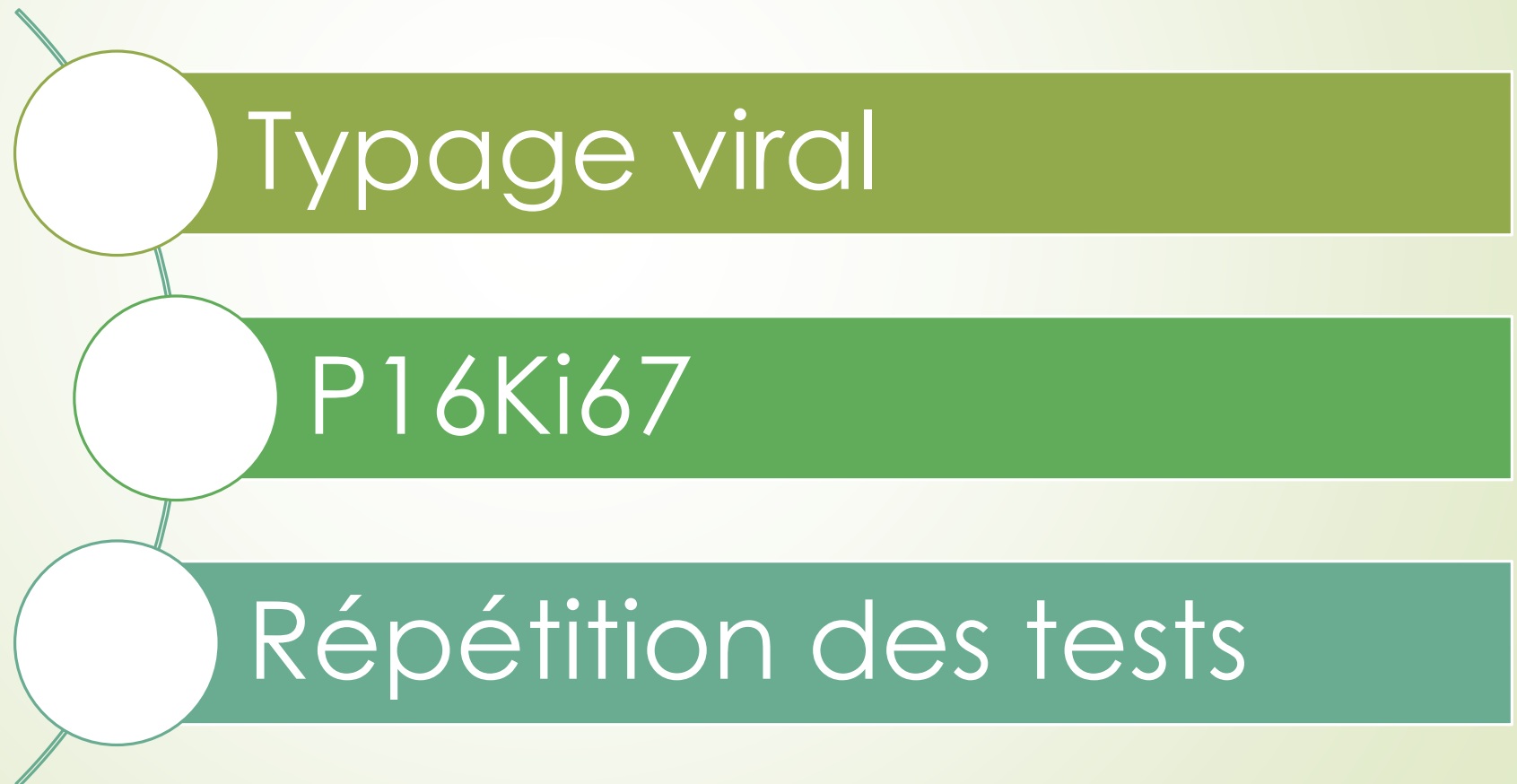
Démarche anxiogène

Title: Five-year prospective evaluation of cytology, HPV testing, and biomarkers for detection of anal precancer in HIV+ MSM





Message 3: la combinaison des outils
pourrait être aidante, discriminante mais
non encore déployée





Message 3 bis: un modèle de médecine prédictive

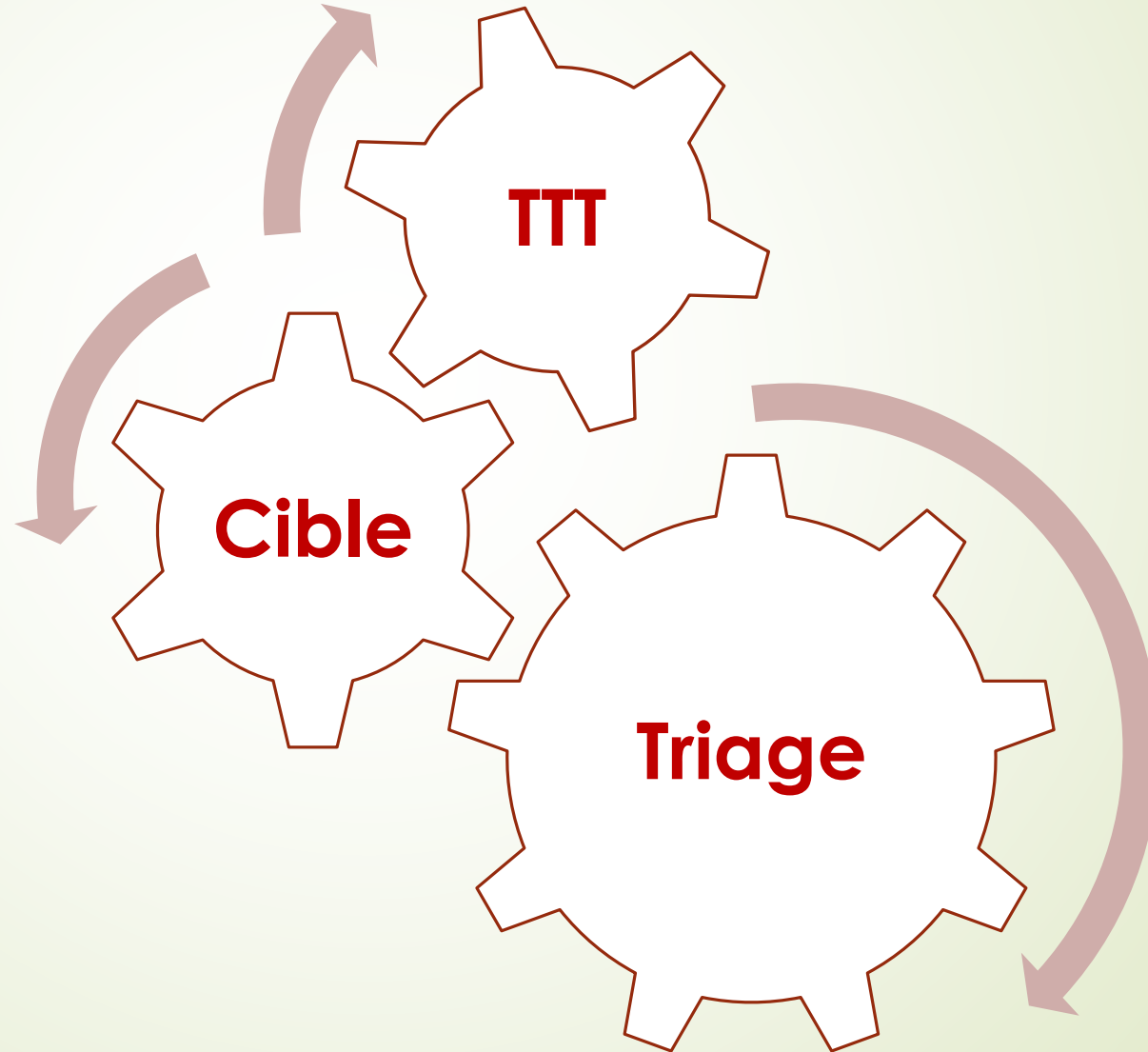


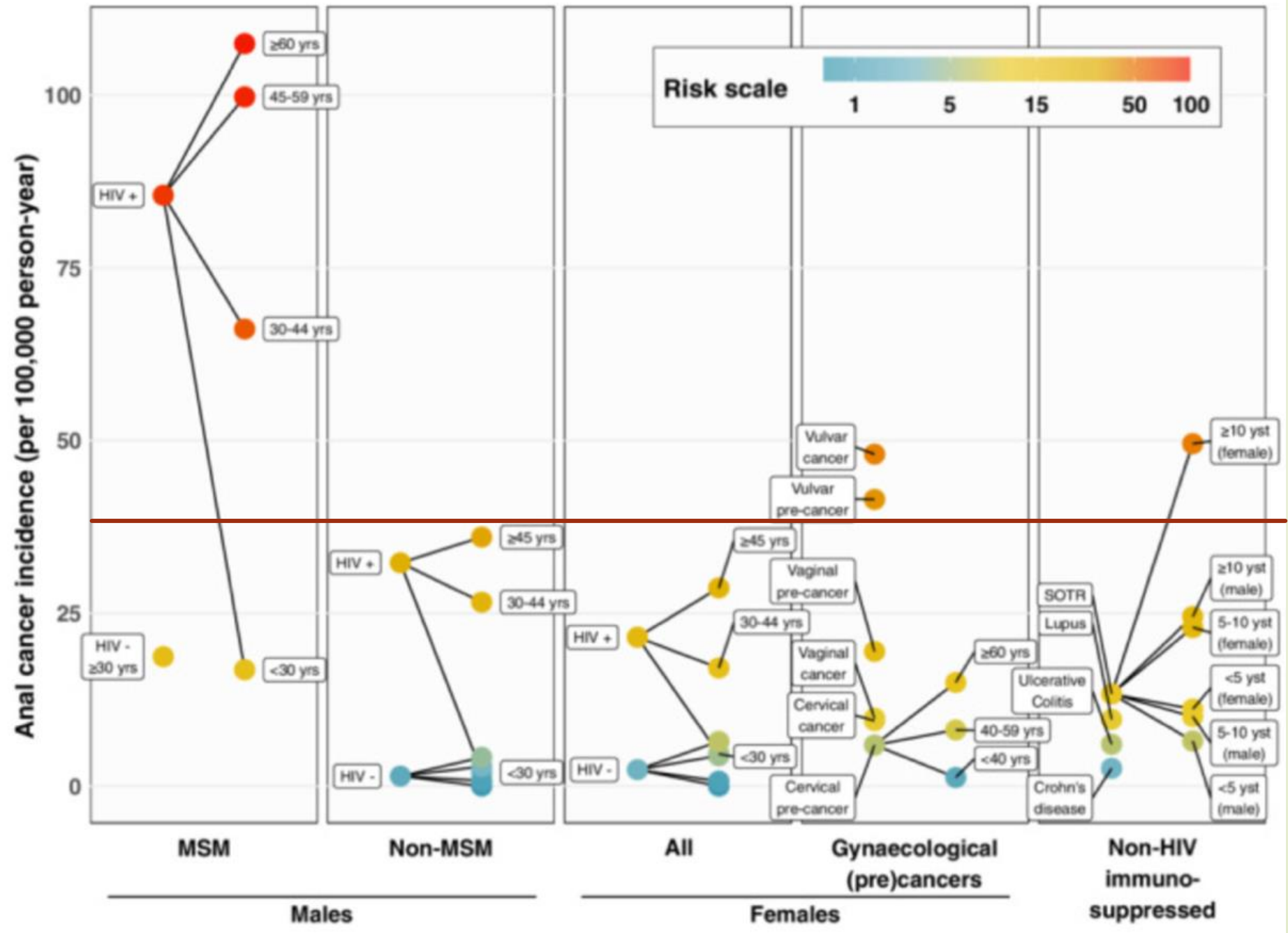
Marqueurs d'instabilité
cellulaire

Marqueurs d'intégration
virale

Algorithmes complexes

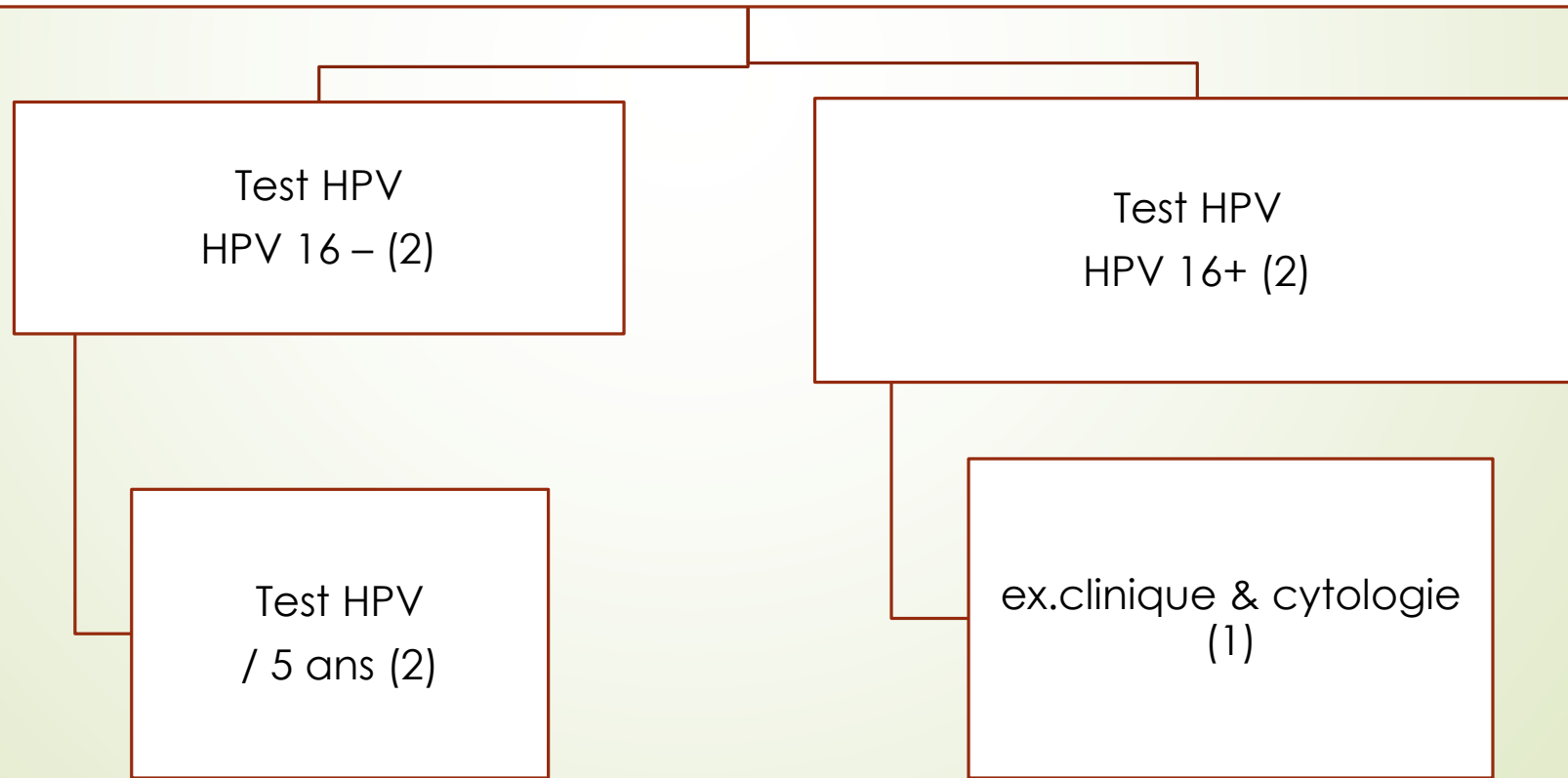
Les Changements des Reco 2022





HSH vivant avec le VIH et âgés de plus de 30 ans
Femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses et de
cancer de la vulve

Femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans
pas de symptôme (1)





```
graph TD; A[ex.clinique & cytologie (1)] --> B[ex.clinique & cytologie normaux (3)]; A --> C[ex.clinique anormal ou cytologie au moins ASCUS+ (5)]; B --> D[Test HPV et cytologie / 3 ans (4)]; C --> E[AHR];
```

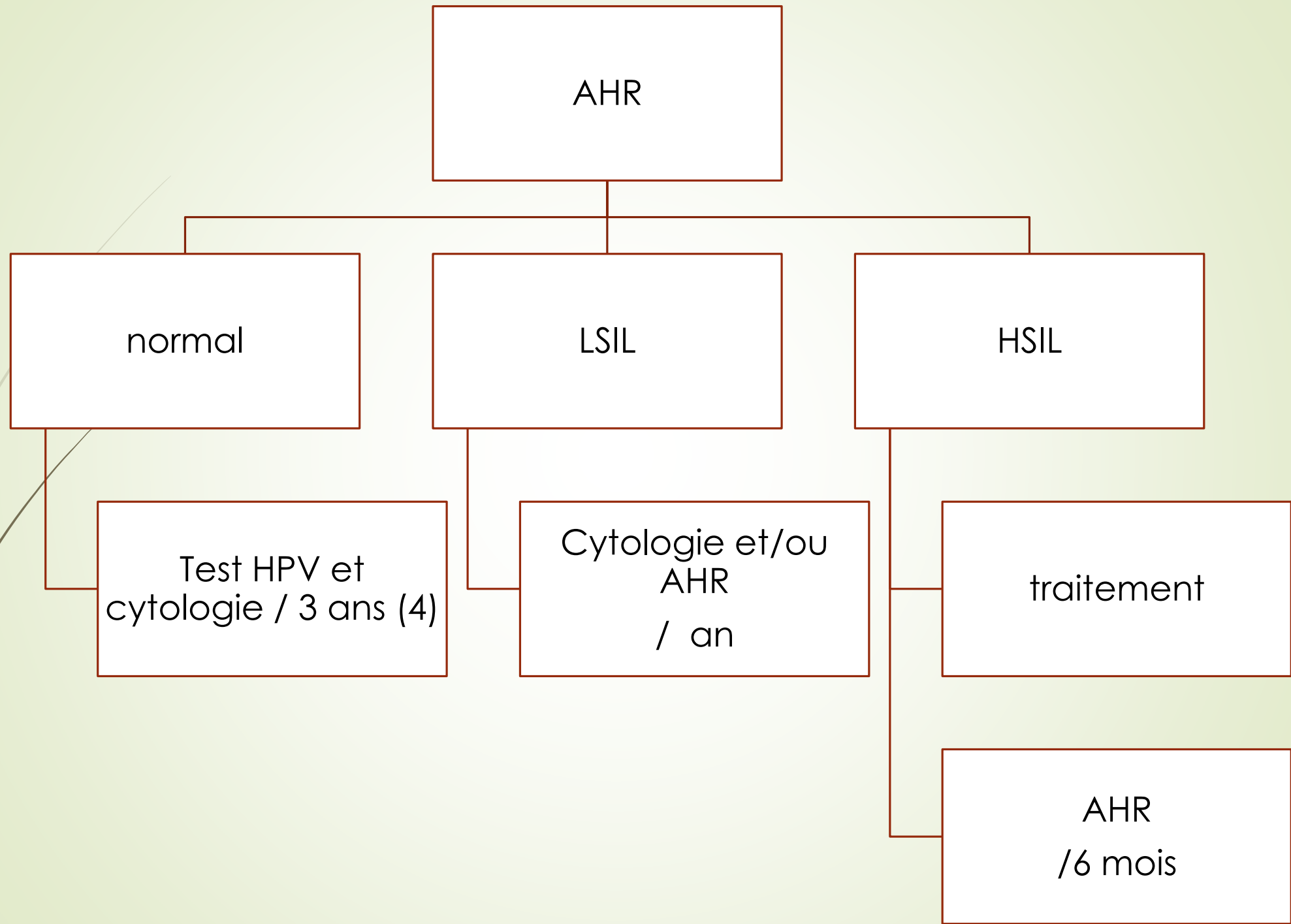
ex.clinique & cytologie (1)

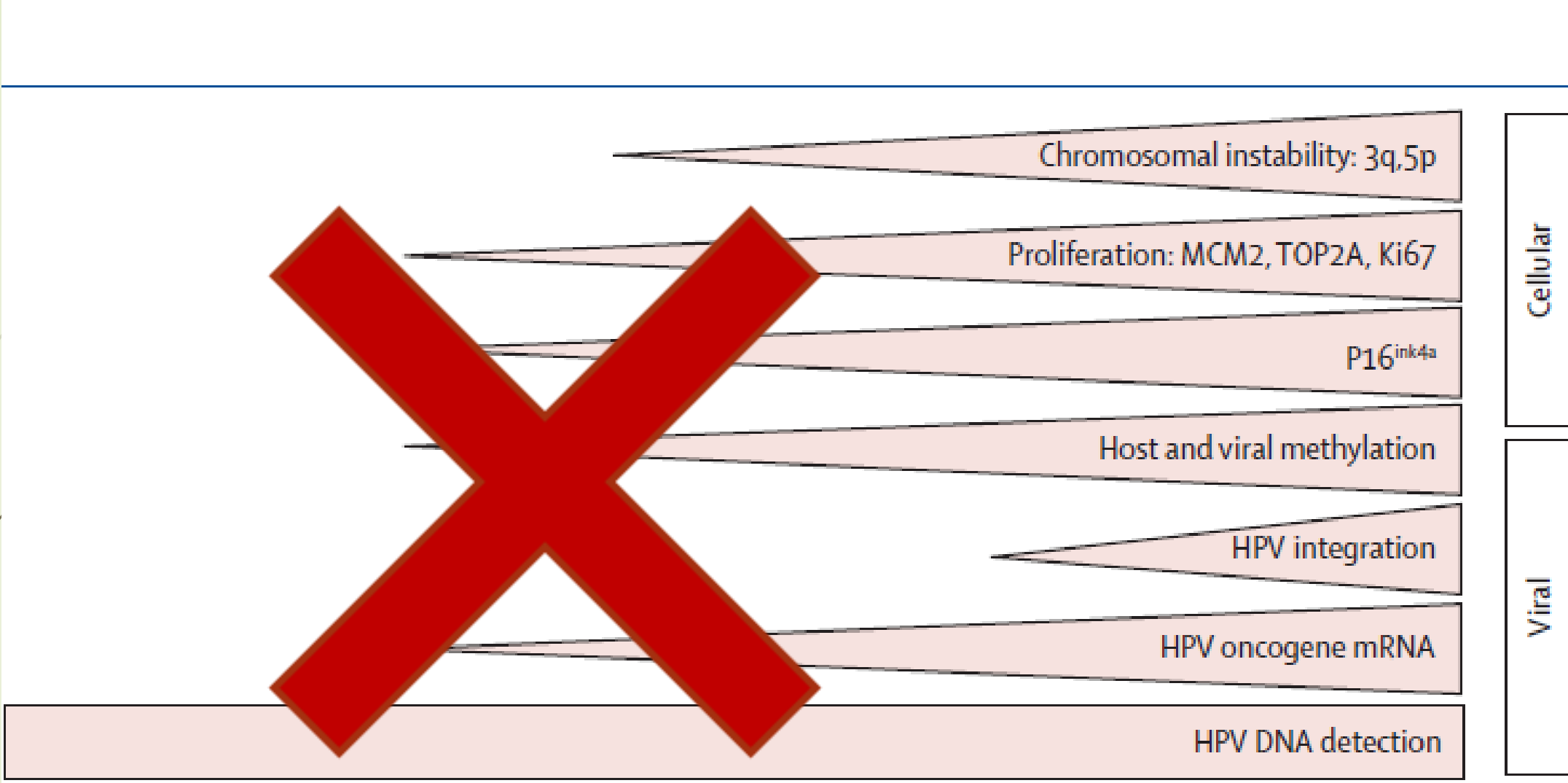
ex.clinique & cytologie normaux (3)

ex.clinique anormal ou cytologie au moins ASCUS+ (5)

Test HPV et cytologie / 3 ans (4)

AHR





limites

- Une stratégie complète définie par l'association d'une anoscopie standard, d'une cytologie anale et d'une détection de HPV 16 permet un meilleur taux de détection des HSIL. **Grade B**
 - En France, la recherche de HPV-HR au niveau anal n'est pas remboursée.
- L'AHR est l'examen de référence pour la détection, le traitement ciblé et le suivi des HSIL. **Grade B**
 - La courbe d'apprentissage et la faible disponibilité de l'examen rendent pour le moment son accessibilité difficile. **Accord d'experts**
 - L'AHR doit être réalisée par des cliniciens ayant bénéficié d'une formation adaptée. **Grade B**
- Compte tenu de la variabilité inter centre et inter observateur du diagnostic de dysplasie anale,
 - il est recommandé que les praticiens et les anatomopathologistes qui font le diagnostic positif de la dysplasie suivent une formation préalable et comparent leurs performances diagnostiques entre eux. **Grade B**

vaccins

- Chez les patients non porteurs du VIH,
 - l'administration du vaccin prophylactique quadrivalent (seul étudié dans la littérature) contre le HPV après destruction de lésions anales dysplasiques pourrait diminuer le risque de récurrence. **Grade C**
- Chez les patients porteurs du VIH,
 - l'administration du vaccin prophylactique quadrivalent (seul étudié dans la littérature) contre le HPV après destruction de lésions anales dysplasiques ne diminue pas le risque de récurrence. **Grade A**

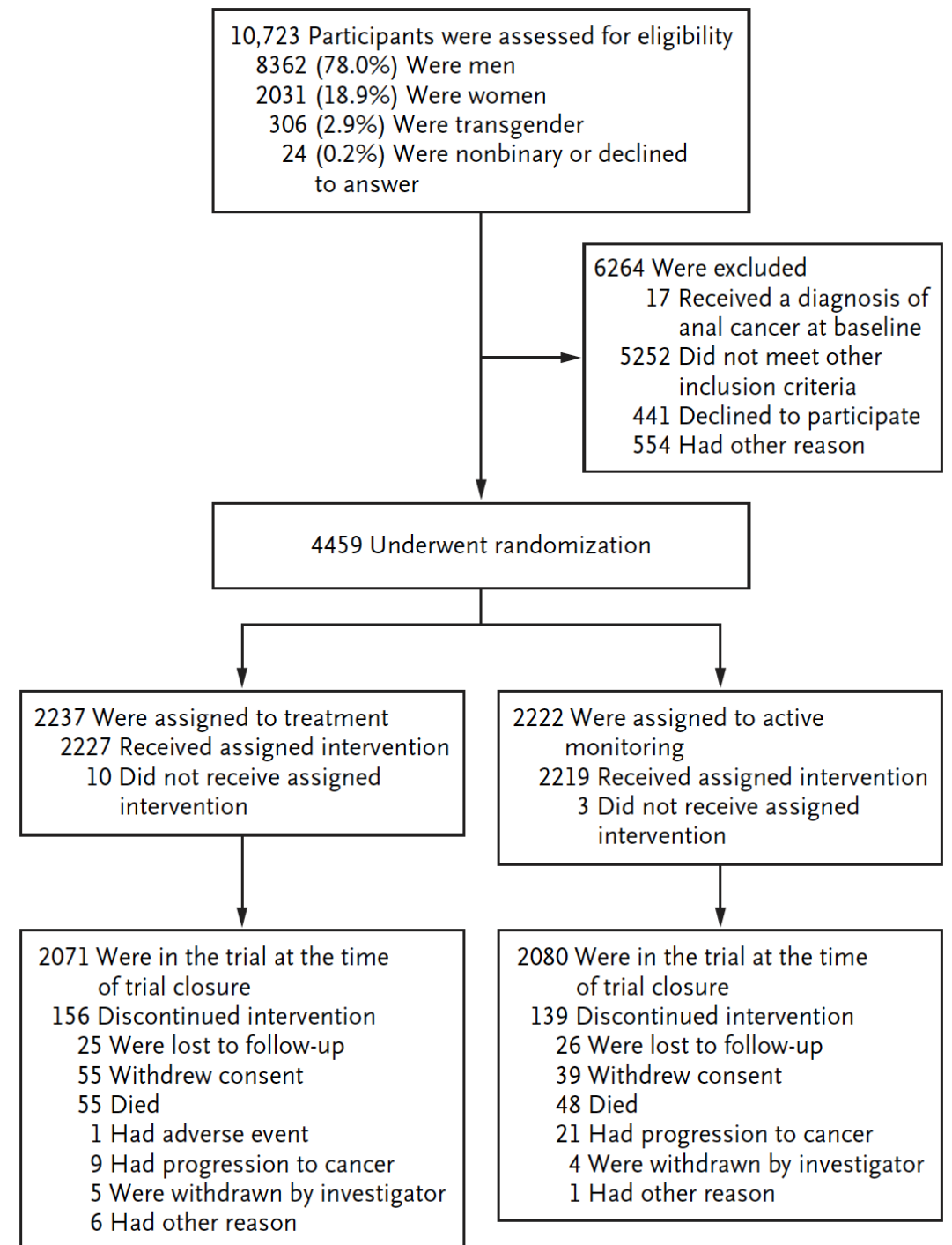
Il faut traiter!

- Il est recommandé de traiter les HSIL.
 - Le traitement des HSIL permet de diminuer le risque de cancer de l'anus. Grade A
 - le risque de récurrence après traitement est élevé. Grade A
- L'impact sur la qualité de vie
 - et la balance bénéfices-risques doivent être intégrés aux stratégies thérapeutiques. Accord d'experts

ORIGINAL ARTICLE

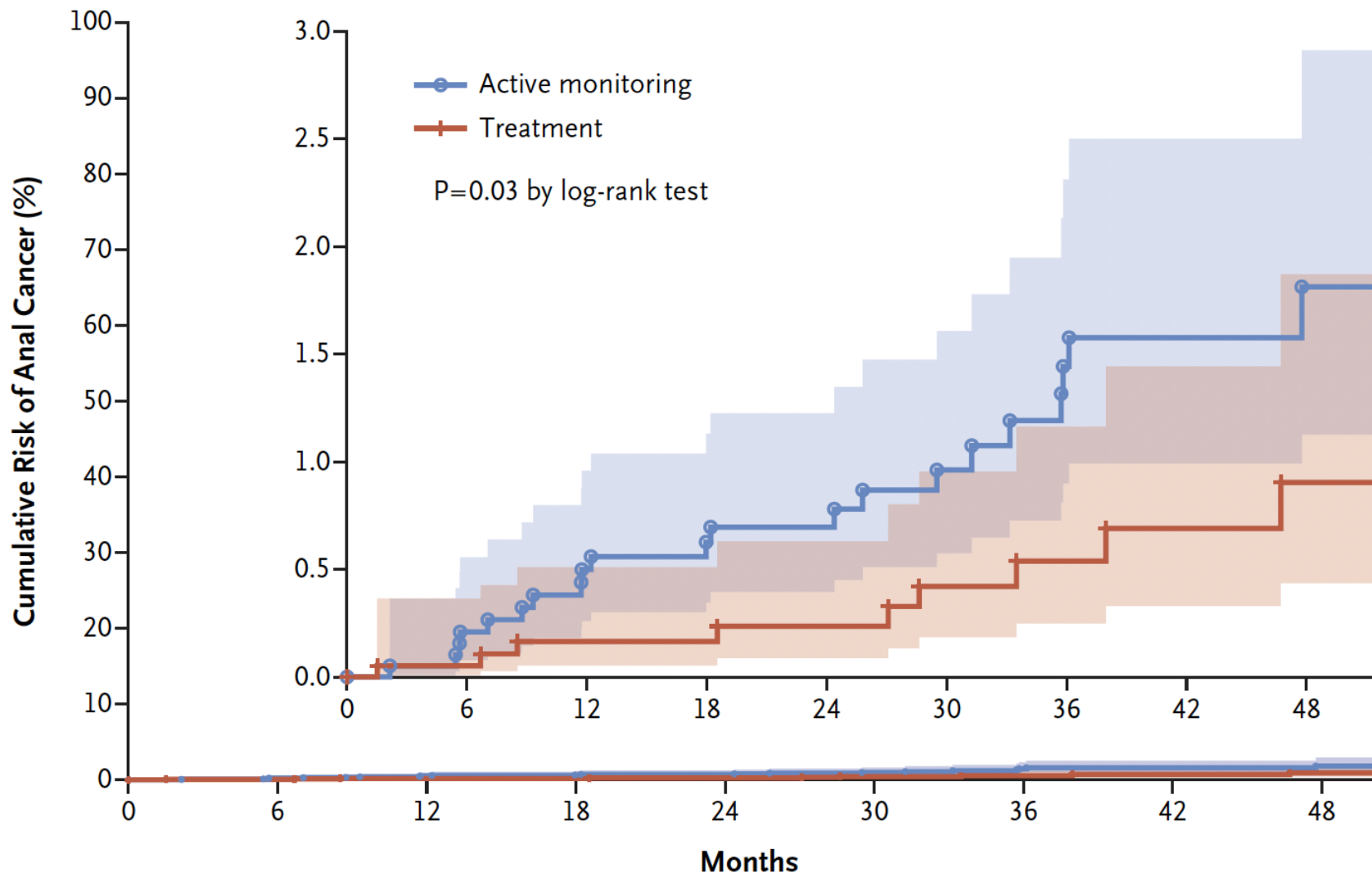
Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer

J.M. Palefsky, J.Y. Lee, N. Jay, S.E. Goldstone, T.M. Darragh, H.A. Dunlevy, I. Rosa-Cunha, A. Arons, J.C. Pugliese, D. Vena, J.A. Sparano, T.J. Wilkin, G. Bucher, E.A. Stier, M. Tirado Gomez, L. Flowers, L.F. Barroso, R.T. Mitsuyasu, S.Y. Lensing, J. Logan, D.M. Aboulafia, J.T. Schouten, J. de la Ossa, R. Levine, J.D. Korman, M. Hagensee, T.M. Atkinson, M.H. Einstein, B.M. Cracchiolo, D. Wiley, G.B. Ellsworth, C. Brickman, and J.M. Berry-Lawhorn, for the ANCHOR Investigators Group*



Données observées

- Suivi médian 25.8 mois
 - 9 cas groupe traité (173 per 100,000 personnes-années [CI]: 90 à 332)
 - 21 cas groupe surveillé (402 per 100,000 personnes-années [CI]: 262 à 616)
- Réduction de risque
 - 57% (95% CI, 6 à 80; P = 0.03 log-rank test).



n. at Risk

Active monitoring	2219	1856	1671	1459	1238	992	758	572	407
Treatment	2227	1871	1655	1473	1224	989	753	557	409

Figure 2. Kaplan–Meier Curve of the Time to Progression to Anal Cancer.

The inset shows the data on an expanded y axis. The shaded areas represent 95% confidence intervals.

Table 2. Adverse Events.

Events	Treatment Group	Active-Monitoring Group
		<i>number</i>
Adverse events	683	635
Serious adverse events*	586	568
Trial-related adverse events†	43	4
Trial-related serious adverse events‡	7	1
Skin ulceration due to fluorouracil	1	0
Anal abscess due to electrocautery	1	0
Pain due to electrocautery	1	0
Pain due to treatment under anesthesia	1	0
Pain due to infrared coagulation	1	0
Infection or abscess due to anal biopsy	2	1

Quel type de TTT?

Imiquimod

5 FU

Laser

Electrocoag

Infrarouge

radiofréquence

Photothérapie
dynamique

Radiothérapie

Perspectives & Interrogations



Suivi

- En cas de traitement des HSIL
 - l'objectif de la surveillance est avant tout le dépistage précoce de la récurrence des lésions de haut grade. Accords d'experts
 - Dès lors, les modalités de surveillance rejoignent les modalités de dépistage des patients à haut risque. Accords d'experts
- Une surveillance à vie des patients est recommandée. Accord d'experts
 - En l'absence de nouveaux symptômes, un intervalle de surveillance de 3 à 6 mois est recommandé. Accord d'experts
 - En l'absence de récurrences des HSIL, l'intervalle de surveillance peut être progressivement espacé. Accord d'experts

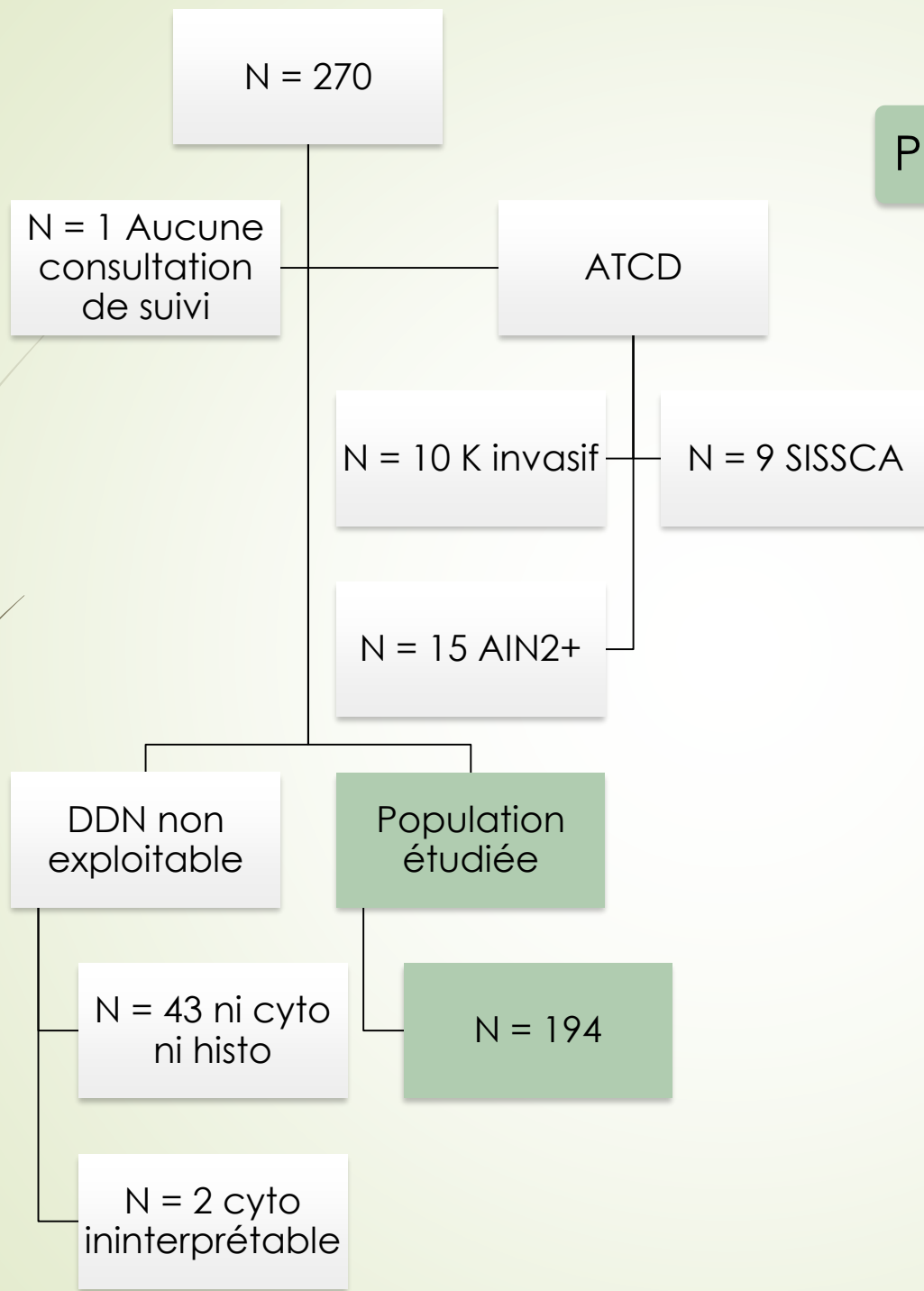


vaccination HPV16 - ?

Intervalle de suivi
HSIL/LSIL?

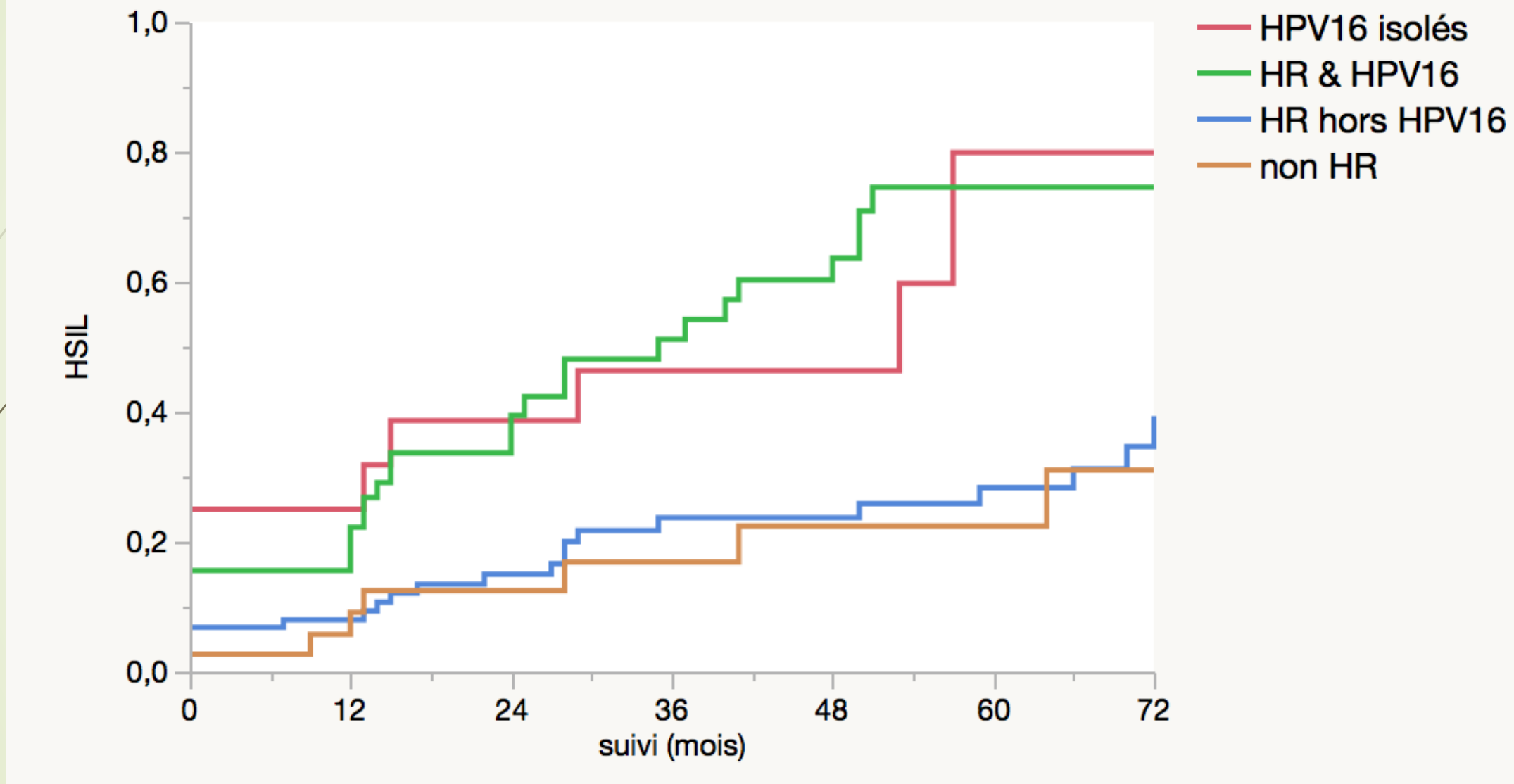
Clairance virale?

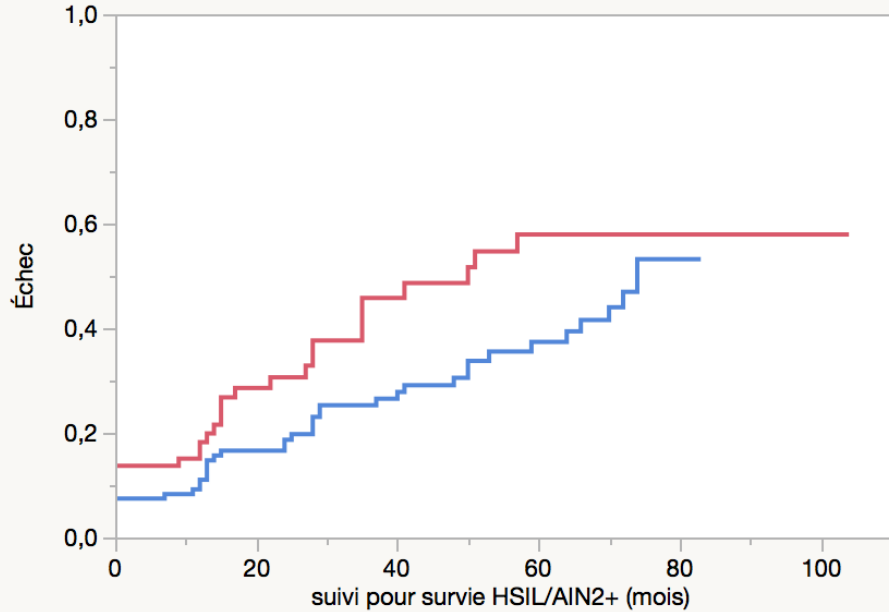
Traiter les LSIL?



Points clés descriptifs

- Période : 1 avril 2010 au 4 décembre 2020
- Cytologie systématique
- Histologie sur zone d'intérêt macro
- Virologie systématique
- Suivi moyen 47 mois
- 64 AIN2+ dont 1 cancer invasif
- 95 HPV 16+ dont 40 clairance
- 51 normalisent cyto/histo durablement après 29 mois



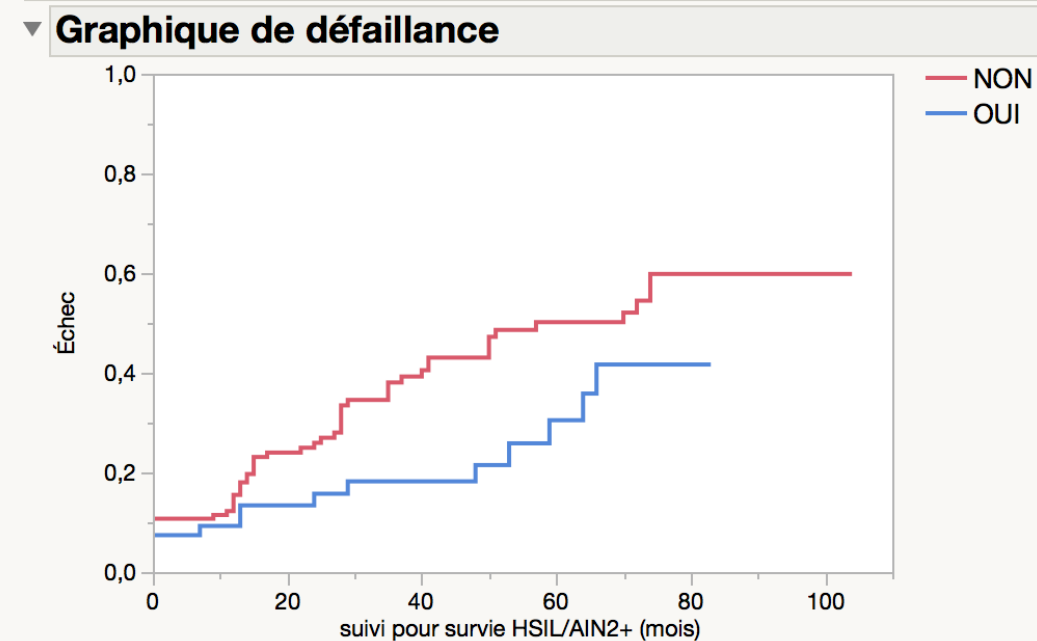


Temps : suivi pour survie HSIL/AIN2+ (mois)
 Censuré par Evt pour survie HSIL/AIN2+
 Code de censure 0
 Groupé par lésions verruqueuses

Résumé					
Groupes	Nb. d'échecs	Nb. de censures	Moyenne		Erreur standard
NON	30	43	37,3401	Biaisé	2,86747
OUI	41	80	55,1128	Biaisé	2,61382
Combiné	71	123	51,4174	Biaisé	2,20538

Quantiles					
Groupes	Temps médian	Inférieur à 95 %	Supérieur à 95 %	25 % d'échecs	75 % d'échecs
NON	50	28	.	15	.
OUI	74	64	.	29	.
Combiné	72	53	.	28	.

Tests entre les groupes			
Test	Khi deux	Degrés de liberté	Prob. > khi deux
Log-rang	3,4456	1	0,0634
Wilcoxon	4,3856	1	0,0362*

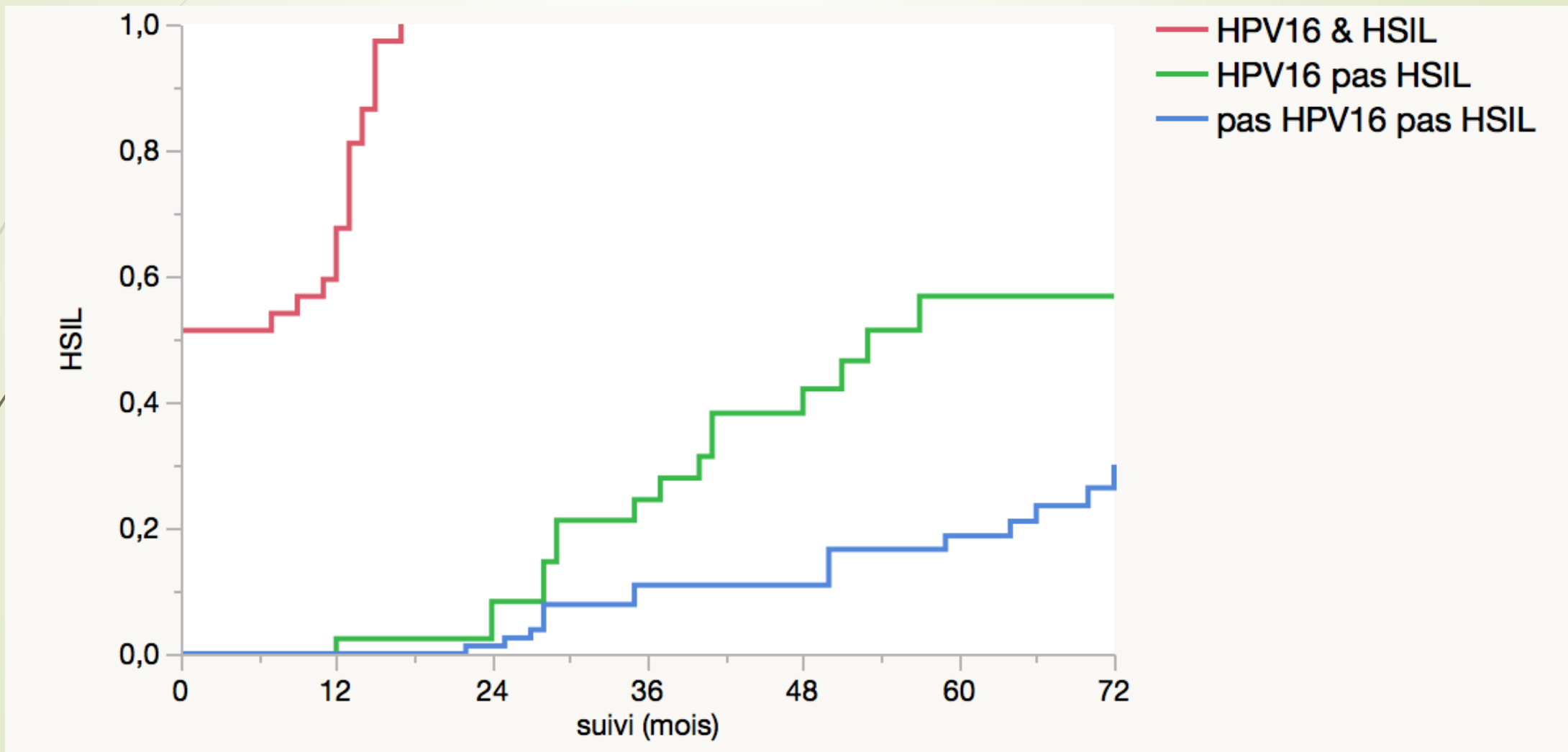


Temps : suivi pour survie HSIL/AIN2+ (mois)
 Censuré par Evt pour survie HSIL/AIN2+
 Code de censure 0
 Groupé par Condylomes synchrones

Résumé					
Groupes	Nb. d'échecs	Nb. de censures	Moyenne		Erreur standard
NON	57	83	48,2516	Biaisé	2,69112
OUI	14	40	54,3447	Biaisé	3,19394
Combiné	71	123	51,4174	Biaisé	2,20538

Quantiles					
Groupes	Temps médian	Inférieur à 95 %	Supérieur à 95 %	25 % d'échecs	75 % d'échecs
NON	57	40	.	24	.
OUI	.	64	.	53	.
Combiné	72	53	.	28	.

Tests entre les groupes			
Test	Khi deux	Degrés de liberté	Prob. > khi deux
Log-rang	4,2697	1	0,0388*
Wilcoxon	3,7717	1	0,0521



Conclusions

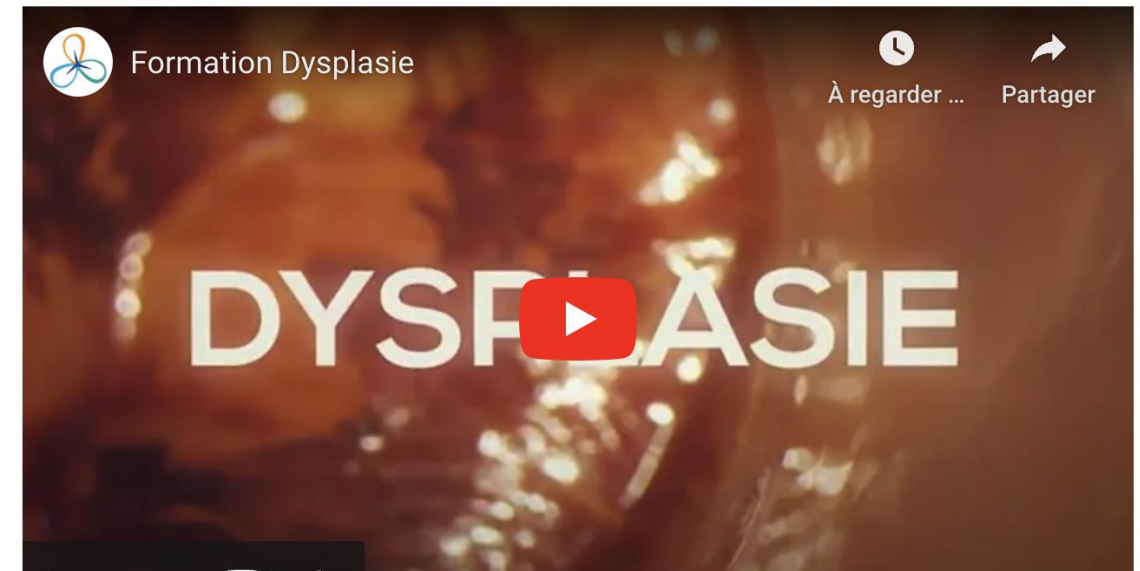
- Prendre en considération les risques
- HPV16 est au cœur des stratégies
- Acquisition des compétences dans les centres français
 - Cytologie
 - Anuscopie haute résolution
 - Traitements
- Tester des stratégies longitudinales de suivi
- Traiter les lésions de haut grade

Aller plus loin

Les enjeux de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des conditions pré cancéreuses de l'anus sont importants parce que l'incidence du cancer de l'anus augmente de façon importante, que les personnes à risque doivent être suivies d'un suivi régulier, et que la reconnaissance des lésions pré cancéreuses correspond à une sémiologie complexe. La proposition qui est faite est d'apporter : une connaissance succincte utile à sensibiliser un professionnel de santé, mais aussi une formation théorique plus approfondie e-learning afin de faciliter le suivi et le traitement des patients. Vous pouvez compléter par un stage pratique en centre expert.

Cette formation vous permet aussi d'accéder à des workshops spécifiques. Un certificat vous sera délivré à la fin du parcours. Il ne s'agit pas d'un diplôme universitaire mais d'une certification de société savante.

Une belle occasion pour les proctologues d'étendre leur champ d'expertise. On n'hésite pas une seconde



➤ <https://www.snfcpc.org/formations/formation-dysplasie/>