

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2011

n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

RAULT Jean-Baptiste

Né le 08 Novembre 1982 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 16 Novembre 2011

**DEPISTAGE DU CANCER DU CANAL ANAL CHEZ LES
PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH**

Président de thèse : **Professeur BOUE François**

Directeur de thèse : **Docteur MARTINEZ Valérie**

DES de Médecine Générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Boué,

Pour avoir accepté de présider ma thèse.
Pour l'enseignement que vous m'avez apporté au cours de mon stage dans votre service.

A Madame le Docteur Valérie Martinez,

Pour avoir accepté de diriger ma thèse.
Pour ta bienveillance et ta disponibilité à mon égard tout au long de mon internat.

Aux membres du jury, Monsieur le Professeur François Boué, Monsieur le Professeur Rissane Ourabah, Madame le Docteur Valérie Martinez, Monsieur le Docteur Hugues Cordel,

Pour leur présence.

A Monsieur le Docteur Hugues Cordel,

Pour ton altruisme, ton écoute, et pour l'enseignement que tu m'as apporté au cours de mon stage à tes côtés.

A Monsieur le Docteur Philippe Rault, mon père,

Pour m'avoir transmis ta vocation et ton humanisme.
Pour ton aide et ton soutien tout au long de mes études.
Pour ta force de vie.

A Madame Catherine Rault, ma mère,

Pour ton aide et ton soutien tout au long de mes études.
Pour ton écoute et ta présence dans les moments difficiles.

A Sabah.

Sommaire

➤ Introduction	p 5
➤ Partie I : Pré-requis	p 6
1. <i>Papillomavirus</i> humain et Virus de l'Immunodéficience Humaine	p 7
1.1. Description et physiopathologie du <i>Papillomavirus</i> humain	
1.2. Lésions condylomateuses	
1.3. Papillomavirus et infection par le VIH : hypothèses immunologiques	
2. Cancers et infection par le VIH	p 17
3. Cancer du canal anal et infection par le VIH	p 19
➤ Partie II : Etat actuel de la science	p 28
➤ Partie III : Travail original	p 39
1. Objectifs	p 40
2. Matériel et méthodes	p 41
2.1. Patients	
2.2. Matériel	
2.3. Méthodes	
3. Résultats	p 43
4. Discussion	p 49

- **Conclusion générale: Proposition d'un modèle de suivi du patient infecté par le VIH pour le dépistage des lésions anales.** p 59

- **Abréviations** p 61

- **Annexes :**
 - Questionnaire utilisé pour l'étude p 63

- **Références bibliographiques** p 65

- **Permis d'imprimer** p 70

Introduction

Le taux de cancer du canal anal est en augmentation dans la population séropositive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), et ce malgré l'utilisation plus généralisée des traitements antirétroviraux et bien que l'on puisse observer, en parallèle, une diminution des cancers classant SIDA (1).

Le cancer du canal anal est précédé de lésions pré-néoplasiques induites par une infection persistante au *Papillomavirus* Humain (HPV) à haut risque oncogène (2). Or de nombreuses études ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevées d'infection du canal anal par ce virus chez les HSH (90%) (3) ainsi que chez les autres séropositifs (20-50%) (4).

Suite aux nombreuses études menées sur le sujet, notamment par C. Piketty, les dernières recommandations du rapport Yeni 2010 (5) proposent un dépistage par examen proctologique simple, une fois par an, pour les patients ayant des rapports anaux et les patients ayant des antécédents de condylomes ano-génitaux.

Notre étude propose d'évaluer le dépistage du cancer du canal anal en pratique clinique hospitalière et libérale, en s'intéressant plus particulièrement à la population HSH, puis de proposer un protocole type de dépistage à réaliser lors d'une consultation de suivi d'un patient séropositif.

I- Pré-requis

I-1 Papillomavirus humain et Virus de l'Immunodéficience Humaine

I-1-1 Description et physiopathologie du Papillomavirus humain

Les *papillomavirus* humains sont des virus à ADN double brin ne possédant pas d'enveloppe et, par conséquent, très résistants à la dessiccation, à la chaleur et au froid. Le mode de contamination de la muqueuse anale est essentiellement sexuel, lors d'un rapport anal réceptif, ou par auto-inoculation à partir du périnée (6).

Il existe plus de 100 sérotypes d'HPV dont 30 ayant un tropisme particulier pour la sphère ano-génitale. Tout comme le col utérin, le canal anal possède une zone de jonction entre un épithélium malpighien non kératinisé et un épithélium transitionnel. Cette zone est très sensible à l'infection par HPV et à la transformation néoplasique. Les sérotypes 6 et 11 induisent des lésions dysplasiques de bas grade qui évoluent rarement vers un cancer invasif (6). Les sérotypes viraux qui ont le plus fort potentiel oncogène sont le 16, le 18 et le 33. Ils sont responsables des dysplasies de haut grade avec un risque d'évolution vers un cancer invasif. Le sérotype 16 est retrouvé dans 50 à 87% des cancers du canal anal dus à HPV (7). Aux Etats-Unis, 13% de la population générale est porteuse de ce sérotype (18% des femmes et 8% des hommes) (8).

Les HPV à fort potentiel oncogène possèdent deux gènes qui codent pour la synthèse des protéines E6 et E7. Celles-ci sont invariablement exprimées dans les tumeurs liées à HPV. Le virus intègre son propre ADN dans l'ADN de la cellule hôte, ce qui augmente l'expression des oncoprotéines E6 et E7. Elles interagissent avec les produits des gènes suppresseurs de

tumeur: E6 se lie à p53 et E7 à la protéine RB. En inhibant ces gènes, HPV provoque ainsi des altérations génétiques responsables du développement de tumeurs malignes (9).

I-1-2 Lésions condylomateuses

➤ **Clinique**

Les condylomes sont la principale manifestation clinique du *papillomavirus* humain. Ils peuvent siéger au niveau de l'ensemble du périnée: marge anale, canal anal, région balano-préputiale chez l'homme, col utérin chez la femme. Lorsque l'HPV infecte la marge, qui est constituée d'un épithélium kératinisé, les condylomes sont acuminés et très rarement pré néoplasiques. En revanche, dans le canal anal, les lésions condylomateuses sont en général planes, invisibles à l'œil nu et dysplasiques. Au niveau de la zone de transition, les lésions induites par l'HPV sont plus souvent des dysplasies de haut grade. Les condylomes endocanalaire siégent rarement au-delà de la ligne pectinée et sont favorisés par la présence de lésions anales multiples, les rapports anaux et l'immunodépression (10).

➤ **On distingue différentes formes cliniques de condylomes :**

- Les condylomes acuminés sont dus aux sérotypes 6 et 11 et leur potentiel oncogénique est quasiment nul, sauf en cas de co-infection par un sérotype à haut potentiel oncogène. Ils se localisent surtout au niveau de la marge anale mais peuvent se développer à l'intérieur du canal anal jusqu'à la muqueuse jonctionnelle. Ce sont des lésions exophytiques plus ou moins kératosiques, rosées ou grisâtres, papillomateuses, souvent multiples et confluentes en nappes avec des intervalles de peau saine. Ces lésions sont les plus contagieuses (figure 1).

- Les lésions papuleuses, pigmentées ou non, sont généralement causées par des sérotypes à faible potentiel oncogène. Cependant, des lésions rouges, leucoplasiques ou atypiques peuvent correspondre à des lésions préneoplasiques de haut grade associées aux sérotypes 16 ou 18 ;
- Les condylomes plans sont des lésions infracliniques, plus souvent endocanalaire (figure 2). Ils sont dus aux sérotypes oncogéniques et ne peuvent être observés en général qu'après application d'acide acétique à 3% lors d'un examen au colposcope. Ils se présentent sous forme de macules blanchâtres et sont très souvent le siège de dysplasies, contrairement aux lésions exophytiques.

Chez les sujets infectés par le VIH, les condylomes siègent plus volontiers dans plusieurs sites, et les lésions sont plus souvent multiples. Cliniquement, l'aspect des lésions est plus souvent pré-neoplasique (52% des cas contre 21% chez les sujets VIH négatifs) et les lésions sont plus polymorphes (exophytiques et leucoplasiques, exophytiques et érythroplasiques, leucoplasiques et érythroplasiques). Ces différences cliniques sont surtout manifestes quand le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 50/mm³ (11).

Le condylome géant acuminé (tumeur de Büschke-Löwenstein) est une forme de condylome externe extrêmement rare associée aux HPV6 et 11. Il se présente sous la forme d'une masse péri-anale ou anorectale pouvant atteindre 15 cm de diamètre et il est associé à un cancer invasif dans 50% des cas. La malignité de cette lésion est en général purement locale, mais quelques cas de métastases ganglionnaires inguinales ont été rapportés, même plusieurs années après la résection chirurgicale du condylome géant (12).



Figure 1: Condylomes végétants de la marge anale



Figure 2: Condylomes plans de la marge anale

➤ **Histoire naturelle**

L'infection des épithéliums malpighiens par l'HPV se traduit par la formation de koïlocytes qui sont des cellules de grande taille, avec un cytoplasme vacuolaire et des anomalies nucléaires (Figure 3) (13).

Les condylomes ne sont pas des lésions prénéoplasiques mais ils peuvent être le siège de néoplasies intraépithéliales (appelées aussi dysplasies). Celles-ci correspondent, selon l'OMS, à des lésions précancéreuses, c'est-à-dire à des anomalies histologiques dans lesquelles le cancer est plus souvent observé que dans le tissu normal (13). La plupart des dysplasies du canal anal sont dues à HPV, et on les classe en général en deux groupes:

- Lésions dysplasiques de bas grade, ou grade 1 ou LSIL (*low squamous intraepithelial lesions*), dans lesquelles l'épithélium malpighien est épaissi. Les atypies cellulaires sont modérées et localisées dans les deux tiers profonds de la muqueuse, les noyaux sont un peu gros et hyperchromatiques ;
- Lésions dysplasiques de haut grade, ou grade 2 et 3 ou HSIL (*high squamous intraepithelial lesions*), dans lesquelles les atypies cytonucléaires sont présentes dans la totalité de la hauteur de muqueuses et s'accompagnent d'un pléiomorphisme cellulaire. La désorganisation architecturale est importante, avec une basophilie cellulaire diffuse et une dyskératose (13).

Il existe un troisième groupe de lésions: les ASCUS (*atypical squamous cell of undetermined significance*). Cette notion est plutôt cytologique que histologique et sert à

décrire les lésions qui ont des caractères de LSLI ou de HSLI mais qui ne remplissent pas tous les critères diagnostiques de ces lésions (14). Un diagnostic d'Ascus dans le canal anal signifie plutôt une lésion de haut grade (15).

Pour le col utérin, la dysplasie de bas grade évolue vers la dysplasie de haut grade puis vers le cancer *in situ* et, enfin, vers le cancer invasif. L'histoire naturelle des dysplasies du canal anal est moins bien connue, et aucune étude n'a démontré que les HLSI anales évoluent vers le cancer invasif. Cependant, étant donné les similitudes entre les deux cancers, ce phénomène est hautement probable (15).

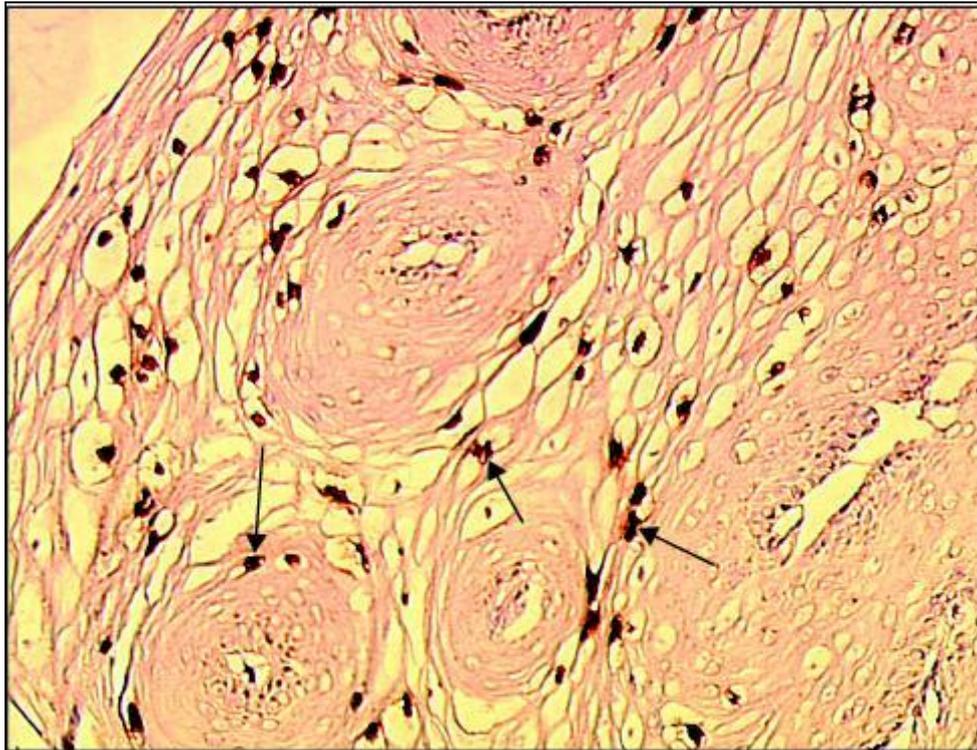


Figure 3: Coupe histologique d'une infection à HPV avec koïlocytes

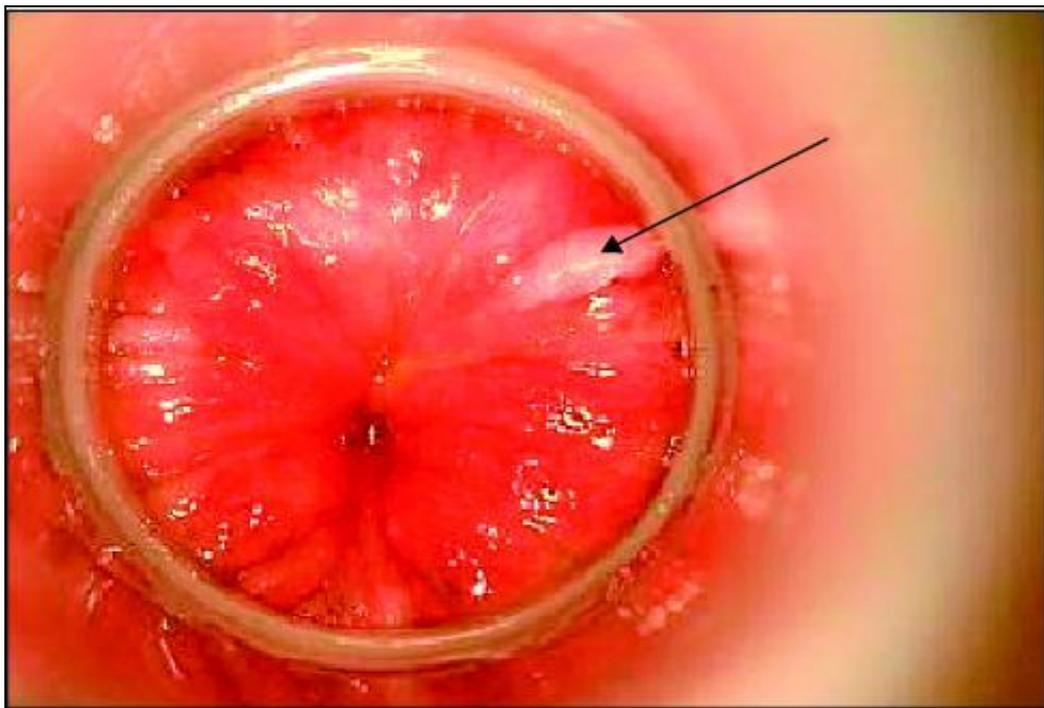


Figure 4: Condylome du canal anal situé sur la ligne pectinée

I-1-3 Papillomavirus et infection par le VIH: hypothèses immunologiques

Un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ est associé à un plus grand risque d'infection de la muqueuse anale par des HPV oncogéniques, de lésions anales multiples, de dysplasie de haut grade et de récurrence des lésions (16, 17, 18, 19). Une charge virale VIH élevée augmente le risque de dysplasie de haut grade et de récurrence (18, 21). Il est donc possible que le déficit immunitaire systémique soit en partie la cause du développement des lésions préneoplasiques de la muqueuse anale, sans que le mécanisme précis n'ait été mis en évidence.

Dans le cancer du col utérin, les femmes infectées par le HPV-16 qui développent une dysplasie auraient une baisse de l'immunité à médiation cellulaire. Cette diminution de réponse aux antigènes HPV pourrait expliquer le développement de dysplasies du canal anal chez les hommes VIH qui étaient infectés par l'HPV avant d'être contaminés par le VIH. Une autre hypothèse propose que les cellules circulantes infectées par le VIH entrent en contact avec les cellules de la membrane basale du col utérin ou de l'anus et provoquent l'expression de facteurs de croissance. Ce phénomène serait médié par l'interleukine-6. Enfin, il est possible que le VIH potentialise l'expression des oncoprotéines E6 et E7 d'HPV (14). L'analyse génétique des cellules anales dysplasiques a mis en évidence de nombreuses modifications chromosomiques, semblables à celles du col utérin, dont certaines sont probablement liées à leur transformation néoplasique (22).

L'étude de l'immunité locale de la muqueuse anale montre que celle-ci joue un rôle capital dans la formation de dysplasies anales. Lorsqu'un patient séronégatif pour le VIH est infecté par l'HPV, le taux de cellules de Langerhans (qui sont des cellules présentatrices

d'antigènes) augmente au sein de la muqueuse anale, correspondant ainsi à une stimulation de l'immunité locale. Cette augmentation n'est pas observée chez les séropositifs. Le taux de cellules de Langerhans est d'autant plus bas que la charge virale VIH est haute, mais le taux des lymphocytes CD4 n'a pas d'influence sur ce phénomène (23). La persistance d'HPV dans la muqueuse, même après le traitement des condylomes, s'expliquerait tout d'abord par la baisse des lymphocytes T intra-épithéliaux, puis par l'altération des cellules de Langerhans (23).

I-2 Cancers et infection par le VIH

La généralisation des traitements antirétroviraux (ARV), avec de plus larges indications, et des molécules mieux tolérées par les patients, ont fait reculer de façon spectaculaire l'incidence des infections opportunistes dans la population VIH. Ainsi la première cause de mortalité est, depuis une dizaine d'années maintenant, le cancer (24). Ils sont classés en 2 groupes. Les premiers sont appelés cancers classant SIDA : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Kaposi, directement liés à l'immunodépression, les seconds sont non classant SIDA, ce sont les cancers de la population générale.

L'enquête Oncovih (ANRS et Canceropôle Île-de-France) a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH (24). Six cent quatre-vingt-quatorze tumeurs ont été déclarées, dont 673 avec une description (chez 669 patients). Les lymphomes non hodgkinien et les maladies de Kaposi restent les cancers les plus fréquents avec 145 cas (dont 9 cas de lymphomes cérébraux et 5 de lymphomes des séreuses) et 107 cas (dont 29 viscéraux) respectivement.

Au total, les cancers classant Sida représentent 39% de tous les cancers diagnostiqués et déclarés en 2006, chez les hommes comme chez les femmes.

- Chez les hommes, sur 537 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient le lymphome non hodgkinien (n=120), la maladie de Kaposi (n=92), le cancer de l'anus (n=49), du poumon (n=48), cutanés non mélanomes (n=43), la maladie de Hodgkin (n=40), les cancers du foie (n=32) et ORL (n=25).
- Chez les femmes, parmi 136 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient le lymphome non hodgkinien (n=25), le cancer du sein (n=19), la maladie de Kaposi (n=15), le cancer du poumon (n=15), la maladie de Hodgkin (n=11), les cancers du col de l'utérus (n=10), de l'anus (n=6) et du foie (n=6).

Au-delà de la fréquence des cancers associés à des virus oncogènes, les deux caractéristiques les plus notables sont l'âge médian (47 ans), bien plus jeune que l'âge au diagnostic de cancer dans la population générale (66 ans) et le taux médian de CD4 au diagnostic (275/mm³) bien plus faible que celui observé en 2006 dans la population suivie (ANRS CO4 FHDH: 454/mm³), ce qui pointe à nouveau le rôle possible de l'immunodépression dans la physiopathogénie des cancers au cours de l'infection par le VIH. Dans un cas sur deux, les patients étaient sous combinaisons antirétrovirales avec une charge virale VIH inférieure à 500 copies/ml (24% pour les cancers classant SIDA et 62% pour les cancers non classant SIDA).

L'enquête nationale Mortalité 2005 a noté que les cancers étaient responsables d'un tiers des décès observés en 2005 chez les patients infectés par le VIH, dont 42% de cancers classant Sida et 58% de cancers non classant SIDA. La mortalité par cancer du canal anal représentait 8,2% (25).

I-3 Cancer du canal anal et infection par le VIH

➤ **Anatomie du canal anal**

Le canal anal se dirige en arrière et en bas, formant avec l'axe du rectum un angle de 90° ouvert en arrière. Son revêtement interne est la muqueuse anale, entourée d'un ensemble de deux sphincters, se terminant par une zone cutanée.

- La première partie de cette muqueuse est formée par les colonnes anales ou colonnes de Morgagni. A sa partie supérieure, la muqueuse est soulevée par 8 à 10 replis verticaux. Le sommet de ces colonnes forme la ligne anorectale. Leurs bases sont reliées entre elles par des replis en nid de pigeon, les valvules anales semi-lunaires. Celles-ci forment la ligne pectinée. Au-dessus de cette ligne pectinée, la muqueuse est glandulaire, comme dans le rectum, alors qu'en dessous la muqueuse anale est malpighienne.
- La seconde partie de la muqueuse anale est la zone de transition, située entre la ligne pectinée et la ligne anocutanée. Le plexus veineux sous-jacent lui donne une teinte bleutée. La ligne anocutanée correspond à la gouttière qui sépare le sphincter interne du sphincter externe.

- La troisième partie est la zone cutanée, qui s'étend sur moins d'un centimètre. Les glandes péri-anales et sudoripares, situées en profondeur, lui donne une teinte grisâtre.

Le système sphinctérien de l'anus est composé du faisceau puborectal du muscle élévateur de l'anus, qui entoure le rectum, et de deux sphincters concentriques entourant le canal anal.

- Le sphincter interne qui est un épaissement de la couche musculaire circulaire du rectum. Il s'étend en hauteur de la ligne anorectale à la ligne anocutanée.
- Le sphincter externe qui est un muscle strié volontaire formé de trois parties. La partie profonde fusionne avec le faisceau puborectal du muscle élévateur de l'anus, et dessine l'angle anorectal. La partie superficielle entoure vers l'arrière la ligne anocutanée. La partie sous-cutanée est un anneau qui entoure la zone cutanée de l'anus, en-dessous du sphincter interne.

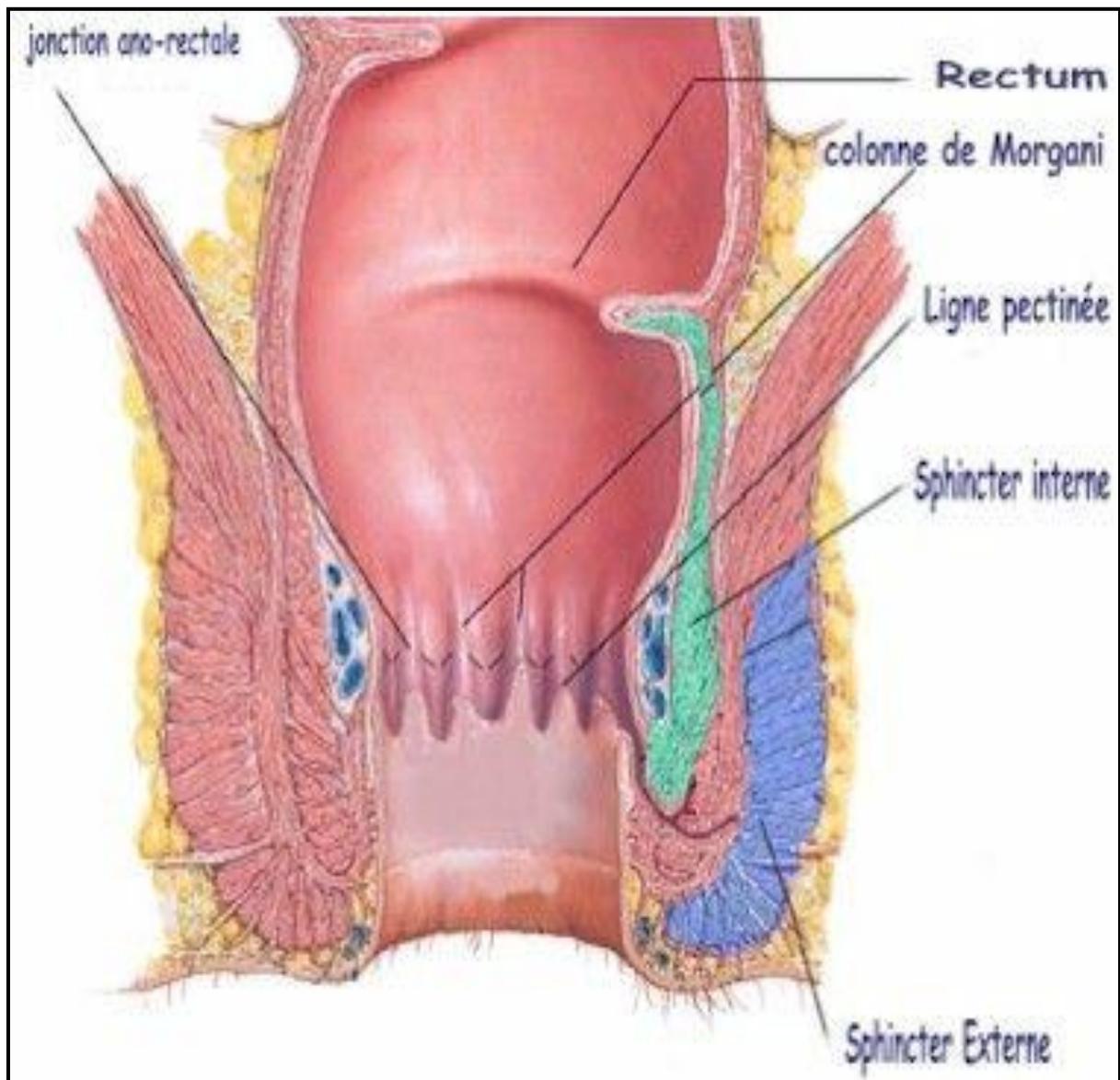


Figure 5 : Coupe anatomique frontale du canal anal

La vascularisation artérielle provient des artères hémorroïdaires supérieure, moyenne et inférieure, naissant respectivement de l'artère mésentérique inférieure, de l'artère hypogastrique ou iliaque interne et de l'artère pudendale interne.

Les veines prennent naissance dans les plexus artério-veineux sous-cutanés et sous-muqueux, puis le drainage s'effectue par les veines hémorroïdales, se jetant dans la veine mésentérique inférieure, la veine hypogastrique et la veine pudendale interne.

Le drainage lymphatique comporte trois voies. La voie inférieure conduit aux ganglions inguinaux, la voie moyenne aux ganglions hypogastriques, et la voie supérieure aux ganglions situés le long des vaisseaux mésentériques inférieurs.

➤ **L'innervation du canal anal se divise en deux secteurs :**

- La muqueuse au-dessus de la ligne pectinée et le sphincter interne ont une innervation autonome ortho et parasympathique, à l'origine du réflexe recto-anal inhibiteur.
- Sous la ligne pectinée, la muqueuse, la peau et le sphincter externe ont une innervation somatique transmise par les nerfs pudendaux. La muqueuse et la peau sont doués d'une sensibilité thermo-algésique, et le sphincter externe capable de contractions volontaires. (26)
- **Epidémiologie du cancer du canal anal** (Figure 6)



Figure 6: Cancer invasif du canal anal

L'incidence du cancer invasif du canal anal dans la population générale est de 0,8 pour 100 000 personnes-années. Elle est de 70 pour 100 000 personnes-années dans la population HSH VIH. Le risque relatif comparé à celui de la population générale est entre 33 et 222 selon les cohortes (27).

C. Diamond et coll. rapportent une augmentation très importante des cas de cancer anal parmi les patients infectés par le VIH au stade sida dans la région de San Diego (28). Les registres de cas de sida et de cancer de San Diego ont été croisés entre 1988 et 2000. Aucun cas de cancer anal n'a été enregistré entre 1988 et 1992. Trente-neuf cas de cancer anal ont été identifiés entre 1992 et 2000 (Figure 7). Il s'agissait de 39 hommes infectés par le VIH, principalement homosexuels (38/39). Huit cas sur 39 (21%) sont survenus avant l'arrivée des inhibiteurs de protéase en 1996, après une durée moyenne de l'infection par le VIH de 29 mois. Trente et un cas (79%) sont survenus après l'arrivée des inhibiteurs de protéase; la durée moyenne de l'infection à VIH était de 84 mois. Le nombre de cas de cancer du canal anal a ainsi augmenté régulièrement chaque année entre 1996 et 2000, malgré la baisse de l'incidence des cas de sida (29).

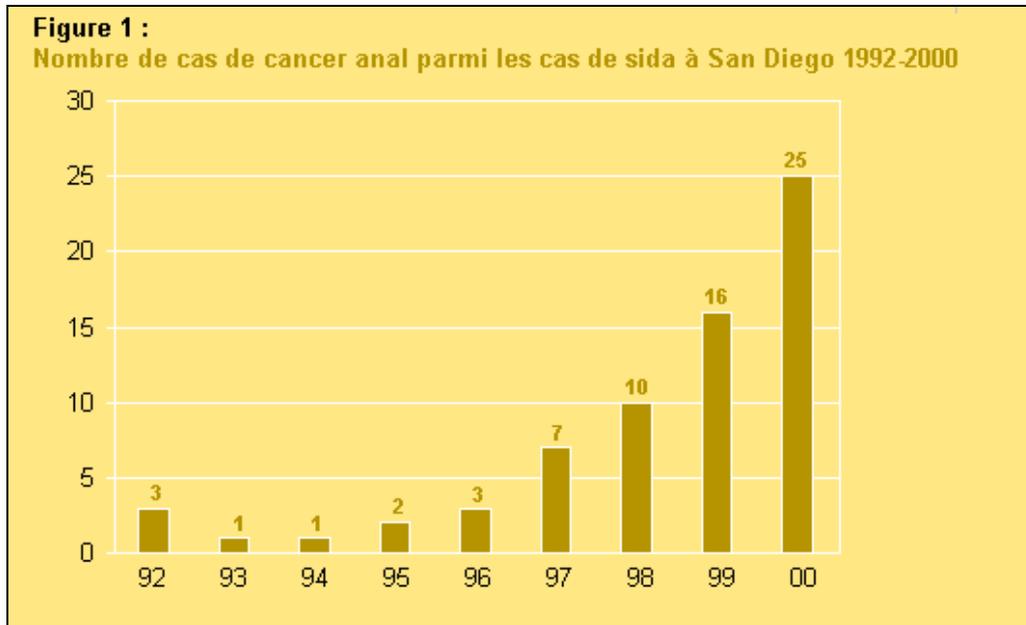


Figure 7: Nombre de cas de cancer anal parmi les cas de SIDA à San Diego 1992-2000

Comme le cancer du col utérin, celui du canal anal est précédé par des lésions néoplasiques intraépithéliales induites par une infection persistante à *papillomavirus* de haut risque oncogène. La classification de Bethesda 2001 montre l'évolution naturelle de l'infection par HPV au niveau cytologique (Figure 8).

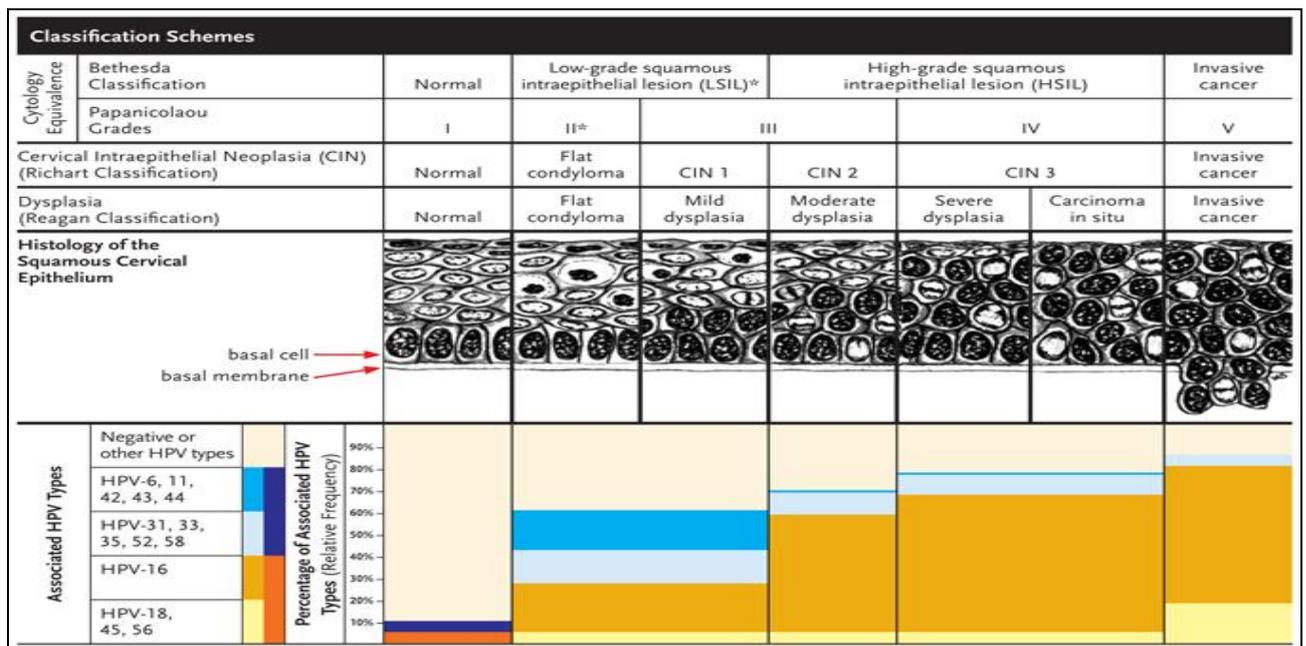


Figure 8: Classification de Bethesda

➤ **Dépistage du cancer du canal anal**

Les dysplasies anales sont en général asymptomatiques. Il est possible de dépister les patients en pratiquant un frottis anal régulier (Figure 9), qui doit être accompagné d'un interrogatoire soigneux à la recherche de signes suspects de cancer du canal anal (rectorragies, douleur, etc.) et d'un examen clinique du périnée, avec la palpation des creux inguinaux à la recherche d'adénopathies. Le toucher rectal ne se pratique qu'après la réalisation du frottis. La sensibilité du frottis anal est meilleure chez les patients VIH que dans la population générale: 0,69 contre 0,47 à la première visite, et 0,81 contre 0,50 lors des visites successives (30). Le grade cytologique ne correspond pas toujours au grade histologique, et une cytologie anormale (ASCUS, LSIL, HSIL) doit faire pratiquer une anoscopie haute résolution et une biopsie (31).



Figure 9: Cytobrosse pour prélèvement anal

II- Etat actuel de la science

Les résultats de l'étude américaine menée par Eric Engels sur la période 1991-2005 portant sur 399 762 patients confirment la diminution de l'incidence des cancers classant sida et l'augmentation de l'incidence des cancers non classant sida pendant la même période et singulièrement de l'incidence du cancer du canal anal (32).

➤ **Impact de l'infection VIH**

Il a été observé une fréquence élevée d'infection à *papillomavirus* humain et de dysplasies anales surtout chez l'homme (la plupart des études ont été menées chez des hommes homosexuels) mais d'autres groupes sont aussi concernés, notamment les femmes et les hommes hétérosexuels. Dans toutes les études, on a mis en évidence un risque plus élevé de progression vers des dysplasies de haut grade. Une des caractéristiques particulières de l'infection à VIH et de l'immunosuppression est le caractère multiple de ces lésions.

Avant l'ère des trithérapies, la prévalence de l'infection à HPV et des dysplasies anales a été évaluée dans une étude (16) qui a comparé la prévalence de l'infection à *papillomavirus* et des dysplasies chez des patients homosexuels infectés ou non par le VIH. Cette prévalence est très forte: plus de 90% des homosexuels infectés par le VIH sont également infectés par le *papillomavirus*, avec une association entre prévalence et déficit immunitaire. Ainsi, dans le groupe ayant des lymphocytes CD4 à moins de 200/mm³, la prévalence de l'infection est très importante. Dans le groupe non infecté par le VIH, la prévalence est quand même importante (aux alentours de 60%).

Une étude complémentaire (19) comparant 277 patients séropositifs pour le VIH et 221 séronégatifs, n'ayant pas au départ de lésions de haut grade dépistées, a évalué l'incidence et la progression de dysplasies anales de haut grade. L'incidence de survenue de

ces lésions est très importante à deux ans et à quatre ans dans le groupe infecté par le VIH. A quatre ans, la moitié des patients ont développé une dysplasie de haut grade (Figure 10).

		Incidence des lésions anales durant un suivi de 4 ans (%)		
Statut pathologie anale au début	Nombre au début	Par cytologie	Par histologie	Par cytologie et par histologie
Hommes séropositifs	115	20 (17)	28 (24)	34 (32)
Indéterminé	27	4 (15)	8 (30)	10 (37)
ASCUS	45	8 (18)	15 (33)	15 (33)
LSIL	90	27 (30)	43 (48)	47 (52)
TOTAL	277	59 (21)	94 (34)	106 (38)
Hommes séronégatifs	173	9 (5)	16 (9)	20 (12)
Indéterminé	14	0 (0)	3 (21)	3 (21)
ASCUS	17	2 (12)	4 (24)	4 (24)
LSIL	17	6 (35)	6 (35)	7 (41)
TOTAL	221	17 (8)	29 (13)	34 (15)

Figure 10: Incidence des lésions anales de haut grade diagnostiquées par cytologie ou histologie chez des sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH durant une période de suivi de 4 ans, classés par diagnostic de base.

Là encore, on retrouve un lien clair avec l'immunodépression, et pour les patients ayant moins de 200 CD4/mm³, le risque de survenue d'une lésion de haut grade est très importante (Figure 11).

Facteurs de risques	Nombre avec HSIL	Personnes- années étudiées	RR	IC 95%
Séronégatif	33	671	1,0	-
Séropositif	107	593	3,7	2,6-5,7
CD4 > 500/mm³	18	179	2,1	1,1-3,5
CD4 200-500/mm³	40	248	3,3	2,1 –5,3
CD4 200-500/mm³ P	44	154	5,8 <0,0005	3,7-9,3

Figure 11: Risque relatif avec un intervalle de confiance à 95% associé à l'apparition d'une lésion anale de haut grade en fonction du statut VIH et du taux de CD4 durant une période de suivi de 4 ans. Le statut VIH est celui au moment du diagnostic de la lésion HSIL.

➤ **Les facteurs de risque de progression**

Il y a des arguments pour penser que le papillomavirus en situation d'immunosuppression peut se comporter comme un pathogène opportuniste. Dans une étude de C. Piketty et coll. (33), un groupe de patients homosexuels a été comparé à un groupe de patients usagers de drogues n'ayant jamais eu de rapports anaux réceptifs. Dans le groupe de patients homosexuels, la prévalence est comparable à l'étude précédente (85% de positivité HPV), et est de 46% dans le groupe des usagers de drogues, ce qui suggère que le papillomavirus, indépendamment de tout facteur de transmission sexuelle, peut se comporter comme un pathogène opportuniste (Figures 12 et 13). Il y a d'autres travaux qui ont confirmé ces données et notamment chez la femme, chez qui l'on retrouve une prévalence importante d'infections à *papillomavirus* et de dysplasie du canal anal.

Etat des lésions anales	HSH	Usagé de drogue par injection	P
Normal	19 (28)	32 (64)	<0,0001
Anormal			
ASCUS	3 (5)	1 (2)	0,14
LSIL	33 (49)	8 (16)	0,14
HSIL	12 (18)	9 (18)	0,14
TOTAL	67 (100)	50 (100)	0,14

Figure 12: Proportion d'histologie ou de cytologie anales anormales par groupes de risque de patients VIH.

Variable	HSH (n=67) n/n (%)	Usagés de drogues par injections n/n (%)	P
HPV positif	57 (85)	23 (46)	<0,0001
> 1 type d'HPV	35/57 (61)	6/23 (26)	0,006
≥ 3 Différents types d'HPV	25/57 (44)	2/23 (8)	0,003
≥ 1 type d'HPV de haut risque	37/57 (65)	10/23 (44)	0,08
≥ 2 types d'HPV de haut risque	24/37 (65)	1/10 (10)	0,003
HPV de bas risques	20/57 (35)	10/23 (44)	0,08
types d'HPV non identifiés	6/57 (10)	6/23 (26)	> 0,2

Figure 13: Proportion de patients avec une infection anale à HPV, par groupe de risque de patients VIH.

➤ **Impact de la restauration immunitaire sous traitement ARV**

Il existe une augmentation de l'incidence de ce cancer malgré la trithérapie. Dans une étude américaine (28), qui a consisté à croiser des registres de cas de cancers et de sida de la région de San Diego, les auteurs ont mis en évidence une nette augmentation de cette incidence. Si l'on compare le risque relatif de survenue de cancer par rapport à la population générale, on passe d'un risque relatif avant trithérapie de 149 à 367 après l'apparition des trithérapies.

Une étude similaire anglaise (34), qui porte sur une petite cohorte de malades, a retrouvé une augmentation de l'incidence, qui est passée de 35/100 000 personnes-années à 92/100 000 personnes-années avec un risque relatif qui augmente également sans être pour autant significatif entre la période avant trithérapie et après. Une autre étude américaine (35)

qui porte sur des registres de cancers et de sida sur 375 000 patients, a mis en évidence une incidence du cancer anal stable au cours des trois périodes étudiées (1980-1989, 1990-1995, 1996-2002).

L'étude menée en France (1) à partir de la cohorte DMI2 a regroupé le plus grand nombre de cas de cancers du canal anal (86 332 patients infectés par le VIH suivis, 132 cas observés de cancers anaux validés dans tous les centres français). Le nombre de cas en fonction des différentes périodes calendaires avant 1996 et après, a montré une augmentation très significative du risque de survenue du cancer du canal anal dans la période post-trithérapie.

Finalement, l'ensemble des études confirme soit une nette augmentation de l'incidence du cancer du canal anal actuellement malgré la généralisation de la trithérapie, soit une stabilité, mais en tout cas aucun impact favorable sur l'incidence du cancer du canal anal. Il y a donc manifestement nécessité de mettre en place un dépistage des lésions précancéreuses. Un parfait contrôle de la maladie avec une charge virale VIH indétectable et un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ ne dispense en rien du dépistage du cancer du canal anal (36).

Enfin, pour conclure, la dernière étude publiée par C. Piketty et coll. confirme tous ces résultats, en rédigeant en 2011 un article sur l'impact de la mise en route d'un traitement antirétroviral chez des HSH infectés par le HPV au niveau anal. Les auteurs montrent en effet, que la prévalence et l'acquisition d'une infection par HPV au niveau anal n'est en rien modifiée à 12 et 24 mois de la mise en route d'un traitement antirétroviral (37).

En 2008, une étude américaine a évalué les conséquences de l'immunodépression due au VIH avec la réplication d'HPV et l'évolution vers des dysplasies de haut grade et vers le cancer du canal anal (38). Les résultats mettent en évidence que lorsque les patients acquièrent une infection à HPV alors qu'ils sont immunocompétents séronégatifs ou immunocompétents séropositifs pour le VIH, ils ont un risque relativement faible de développer des dysplasies de haut grade par rapport à ceux présentant une immunodépression plus avancée (Figure 14).

Aussi, plus les patients deviennent immunodéprimés par le VIH, plus le risque de développer des dysplasies anales de bas et de haut grade augmentent. Comme le témoigne la relation inverse entre le taux de lymphocytes CD4 et le nombre de néoplasies anales. Cependant, alors que le risque de développer des dysplasies anales de haut grade augmente à mesure que le statut immunitaire diminue, cette relation ne semble pas exister pour l'évolution d'une HSIL vers le cancer invasif. A ce stade tardif de la maladie, le rôle des modifications génétiques de l'hôte semblent plus importantes que son statut immunitaire.

Les protéines d'HPV comme la protéine E6, sont connues, comme nous l'avons vu précédemment, pour induire une instabilité chromosomique. Il a été montré que plus le stade de la dysplasie est de haut grade, plus le nombre de lésions précancéreuses avec modifications génétiques augmente (39).

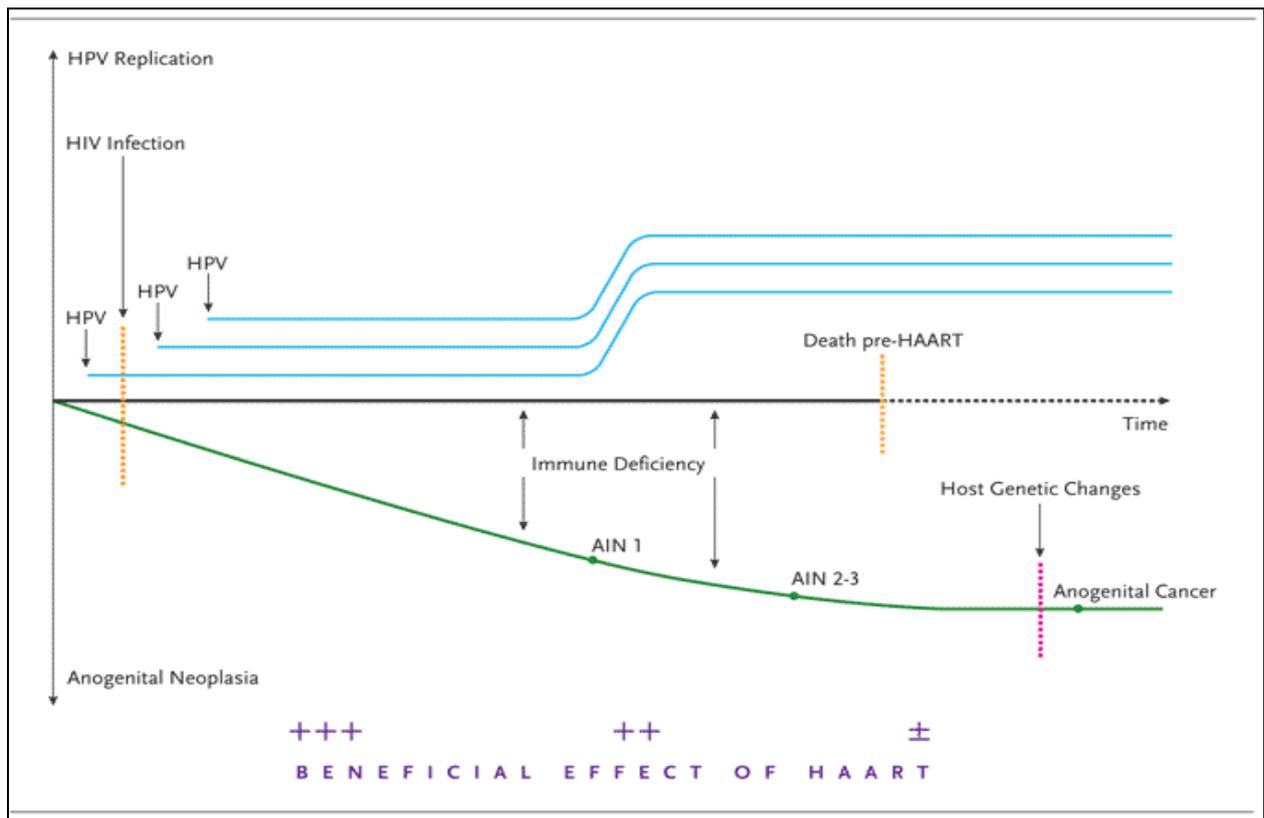


Figure 14: Coinfection HPV et VIH dans le développement du cancer anal (38).

➤ **Incidence des infections HPV à potentiel oncogène**

L'étude thaïlandaise de N. Phanuphak et coll. comparant le risque de néoplasie anale chez les populations HSH séronégatifs et HSH séropositifs pour le VIH, présentée à la CROI (Conference on retroviruses and opportunistic infections) 2011, montre que les HSH VIH ont un risque et une prévalence d'infection anale à HPV deux fois plus élevée que les HSH séronégatifs (84% vs 41%, $p < 0,001$). Les résultats sont identiques quelque que soit le sérotype d'HPV, avec une incidence majoritaire d'HPV 16, à fort potentiel oncogène (40).

➤ **Modèles de dépistage du cancer du canal anal dans la population VIH**

➤ **Recommandations du rapport d'experts YENI 2010 (5) :**

1. Dépistage systématique pour les HSH, les femmes ayant un antécédent de néoplasie du col, et tout patient ayant un antécédent de condylome anal.
2. Dépistage clinique annuel avec toucher rectal, anoscopie haute résolution et biopsie des lésions macroscopiquement suspectes.
3. Il est recommandé que les proctologues et les acteurs de la prise en charge des patients infectés par le VIH s'initient à la pratique des frottis anaux et que les laboratoires d'anatomopathologie se familiarisent avec l'analyse de la cytologie anale.
4. À l'avenir, la stratégie de dépistage pourrait être une surveillance par cytologie annuelle puis, en cas de cytologie anormale, la réalisation d'une anoscopie idéalement « haute résolution » sous colposcope.

➤ **Recommandations de l'Institut de Santé Publique AIDS de l'état de**

New-York (41) :

1. Rechercher les symptômes anaux en début de suivi puis annuellement. Les symptômes comprennent les démangeaisons, les saignements, la diarrhée et les douleurs.
2. Effectuer un examen clinique de la région anale en début de suivi puis chaque année.
3. Effectuer un toucher rectal en début de suivi puis chaque année.
4. Effectuer une cytologie anale en début de suivi puis annuellement chez:
 - a. Les hommes ayants des rapports sexuels avec des hommes (HSH).
 - b. Les patients ayant un antécédent de condylome anal
 - c. Les femmes ayant un antécédent d'anomalies histologiques cervicales utérines

Les patients présentant des anomalies anales à la coloration de Papanicolaou doivent être adressés à un proctologue pour anoscopie haute résolution (AHR) et/ou biopsie anale.

III - Etude clinique

III-1/ Objectifs.

Notre étude clinique fera tout d'abord un état des lieux du dépistage du cancer du canal anal chez les patients infectés par le VIH, en médecine de ville et en médecine hospitalière.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité des recommandations du groupe d'expert quant à ce dépistage en pratique clinique, de confirmer ou proposer une nouvelle recommandation de dépistage à partir des résultats des l'analyse des questionnaires-patients.

Les objectifs secondaires seront de mieux connaître la sexualité des patients infectés par le VIH et d'évaluer la prévalence des infections sexuellement transmissibles (IST) dans cette population :

- Les patients parlent-ils de leur sexualité, de contraception, et des infections sexuellement transmissibles avec leur médecin ?
- Quelle sexualité pour les patients infectés par le VIH ?

III-2/ Matériel et méthodes.

Cette étude prospective, multicentrique, a été réalisée de juin 2010 à février 2011 dans cinq centres: un centre hospitalier universitaire, l'hôpital Antoine Béchère (92), dans le service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, et quatre cabinets de médecine générale à Paris: Docteurs CARDON (75010), GRIVOIS (75007), LIOTIER (75003), et TAULERA (75019). L'étude à l'hôpital Antoine Béchère a été réalisée en hôpital de jour et aux consultations externes.

Des questionnaires anonymes ont été remis aux médecins des cinq centres et proposés à chaque patient infecté par le VIH, lors d'une consultation. Les patients ont répondu au questionnaire de manière anonyme sur place, et remis à leur médecin.

Les critères d'inclusion étaient au nombre de deux: être âgé de plus de dix huit ans, et être infecté par le VIH. Les critères d'exclusion étaient le refus de participer à l'étude, l'absence de réponse aux questions: sexe, âge, et année de diagnostic du VIH, posées en début de questionnaire.

Le questionnaire comportait vingt-et-une questions sur une feuille recto-verso. Les questions étaient organisées en trois parties: la première concernant la séropositivité, la seconde la sexualité, et la troisième le dépistage du cancer du canal anal (Annexe 1).

Les réponses des questionnaires ont été saisies dans un tableau à double entrée, sous format Excel, et les résultats analysés à l'aide du logiciel STATA. La saisie des données a été vérifiée trois fois, pour éviter des possibles erreurs de recopiage. La première vérification a été réalisée pour chaque patient et pour chaque question par moi-même, la seconde vérification, également pour chaque patient et pour chaque question, par un tiers non médecin

et enfin, la troisième vérification a été faite au hasard sur quarante questionnaires, par un médecin de santé publique. Suite à ces vérifications, une seule erreur de saisie a été trouvée et corrigée.

III-3/ Résultats.

234 questionnaires ont été complétés, 62 provenaient du centre hospitalier, 172 des quatre cabinets de médecine de ville. Cinq questionnaires ont été exclus avant analyse des données, 2 parmi ceux du centre hospitalier et 3 parmi ceux des cabinets de ville, pour absence de réponse à la question « Sexe », soit un total de 229 questionnaires analysés, respectivement 60 et 169.

➤ **Caractéristiques de la population analysée :**

La population totale de l'étude a dans un premier temps été séparée en 2 groupes: les patients recrutés à l'hôpital et les patients recrutés en médecine de ville (Tableau 1).

Les 2 groupes diffèrent de façon significative quant au sexe et à l'orientation sexuelle, avec 87% d'hommes dont 74,4% d'HSH dans la population des cabinets de ville, et 59,3% d'hommes dont 29,8% d'HSH dans la population hôpital.

L'âge moyen des patients est inférieur dans le groupe Hôpital avec 39 ans, versus 45 ans pour le groupe Ville, sans différence significative. Avec 18 ans pour le plus jeune patient, et 70 ans pour le plus âgé, tous groupes confondus. L'ancienneté de la séropositivité est de 10,4 années dans le groupe Hôpital contre 14,8 années dans le groupe Ville.

Le suivi des patients est comparable ($p < 0.001$) entre les 2 groupes avec une fréquence de suivi de respectivement pour l'hôpital et la ville 97,6% et 100% des patients qui consultent leur médecin référent pour le VIH tous les 3-4 mois ou tous les 6 mois. Malgré la qualité de ce suivi et bien que 100% de la population suive un traitement ARV, 40,5% des patients de ville ont un taux de lymphocytes CD4 $< 500/\text{mm}^3$ et les données à l'hôpital ne sont pas

interprétables en raison de la non réponse des patients ou de leur ignorance quant à ce taux.

L'observance n'a pas été abordée dans le questionnaire.

	Hôpital	Cabinets de ville	Différence
Population	60	169	
Hommes	59,3%	87%	P<0,001
Femmes	40,7%	13%	P<0,001
HSH	29,8%	84,4%	P<0,001
Hétérosexuels	70,2%	15,6%	P<0,001
Age moyen	39 ans	45 ans	P=0,399
Ancienneté VIH	10,4 années	14,8 années	P<0,001
Délai mise en route ARV	4,2 années	4,5 années	P<0,002
Appartenance à association de patients	6,8%	1,6%	P=0,151
Fréquence de suivi /3-4mois ou /6mois	97,6%	100%	P=0,717
Taux de CD4<500/mm³	Manque de données	40,5%	Non interprétable
Antécédent d'hospitalisation pour le VIH	31,4%	12,5%	P<0,005

Tableau 1 : caractéristiques des populations VIH hôpital et ville.

Nous avons ensuite séparé les patients selon qu'ils soient hétérosexuels ou HSH (Tableau 2). Ainsi, 68,6% des patients ayant répondu au questionnaire sont des HSH, avec une moyenne d'âge de 46 ans, et 31,4% sont des femmes ou hommes hétérosexuels, avec une moyenne d'âge de 41 ans (différence significative selon le test de Student, $p<0,001$). L'ancienneté moyenne de la séropositivité de la population recrutée est de 13,7 années (14,6 années pour la population HSH, 11,6 années pour la population hétérosexuelle) ($p=0,001$). Le délai de mise en route d'un traitement ARV est semblable dans les 2 populations avec une moyenne à 4,5 années.

	Hétérosexuels	HSH	Différence
Population	72	157	
Hommes	38,9%	100%	P<0,001
Femmes	61,1%	0%	P<0,001
Hôpital	70,2%	29,8%	P<0,001
Ville	15,6%	84,4%	P<0,001
Age moyen	41 ans	46 ans	P<0,001
Ancienneté VIH	11,6 années	14,6 années	P=0,001
Délai mise en route ARV	6 années	4,3 années	P=0,091
Appartenance à association de patients	2,8%	1,9%	P=0,761
Fréquence de suivi /3-4mois ou /6mois	98,6%	98,1%	P=0,639
Taux de CD4<500/mm³		40%	Non interprétable
Antécédent d'hospitalisation pour le VIH	29%	14,4%	P<0,001

Tableau 2 : Caractéristiques des populations VIH hétérosexuel et HSH.

➤ **Sexualité des patients** : (Tableau 3)

Aucun patient hétérosexuel n'avoue pratiquer le rapport anal alors que 87,8% le pratiquent dans la population HSH recrutée.

- Seul 4,2% des hétérosexuels ont des partenaires multiples, contre 65,6% des HSH (p<0.001).
- 6,9% des hétérosexuels n'utilisent jamais de préservatifs, 47,2% les utilisent toujours.
- Dans la population HSH 22,4% n'en utilisent jamais, 7,5% en utilisent toujours.

Les HSH sont plutôt libres de parler de leur sexualité et de contraception mécanique avec leur médecin, avec respectivement 80,9% et 77,7% pour la sexualité et la contraception mécanique. Malgré cela, à peine 10% abordent la question des IST avec leur médecin. Le groupe hétérosexuel ne fait pas mieux avec 23,6% qui parlent des IST (Figure 15).

	Hétérosexuels	HSH
Partenaires multiples	4,2%	65,6%
Utilisation du préservatif	Toujours : 47,2%	Toujours : 7,5%
	Jamais : 6,9%	Jamais : 22,9%
Pratique du rapport anal	0%	87,8%
Parle de sexualité avec leur médecin	50%	80,9%
Parle des IST avec leur médecin	23,6%	10,8%
Parle de contraception avec leur médecin	41,7%	77,7%

Tableau 3 : Sexualité des hétérosexuels et HSH.

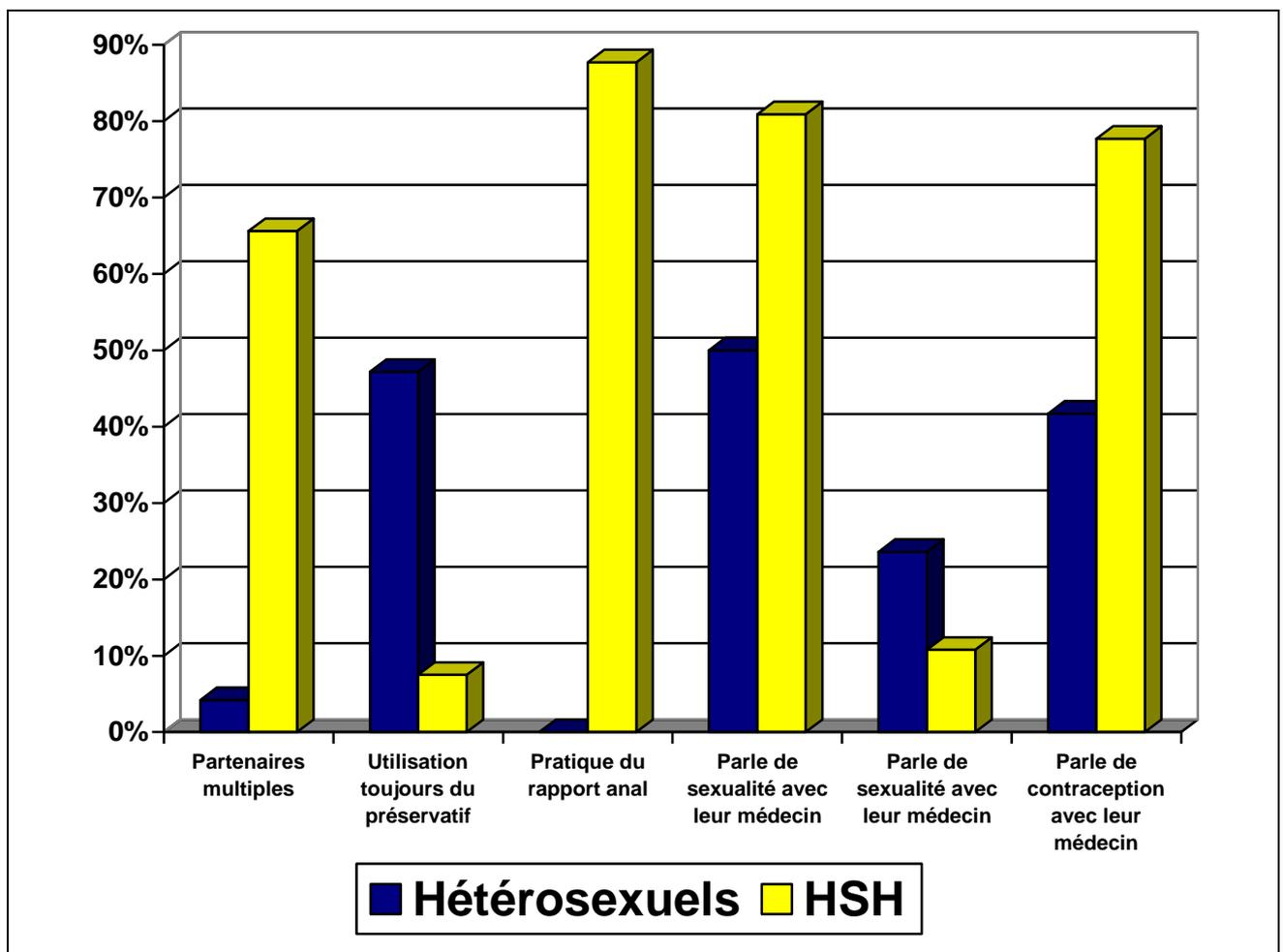


Figure 15: Sexualité des patients.

➤ **Dépistage du cancer du canal anal** : (Tableau 5)

- 23,6% des hétérosexuels ont déjà entendu parler du cancer du canal anal, contre 59,8% des HSH.
- Parmi les HSH, 71,3% ont déjà eu un examen proctologique, dans 75% des cas par un proctologue, et 25% des cas par leur médecin. 23,8% ont un suivi proctologique annuel, 66,7% tous les 2 ans, et 9,5% supérieur à 2 ans (Figure 16).

Lors de l'examen proctologique, le frottis anal est réalisé dans 9% des cas, et jamais réalisé dans 74% des cas (Figure 17).

	Hétérosexuels		HSH	
Ont entendu parler du cancer du canal anal	23,5%		59,9%	
Ont déjà eu un examen proctologique	6,9%	Par médecin : 0%	71,3%	Par médecin : 25%
		Par proctologue : 100%		Par proctologue : 81%
Fréquence du suivi proctologique	Manque de données		Tous les ans : 23,8%	
	Manque de données		Tous les 2 ans : 66,7%	
	Manque de données		< 2 ans : 9,5%	
Réalisation d'un frottis anal lors de l'examen proctologique	Manque de données		8%	

Tableau 4 : Dépistage du cancer du canal anal dans les populations hétérosexuelle et HSH.

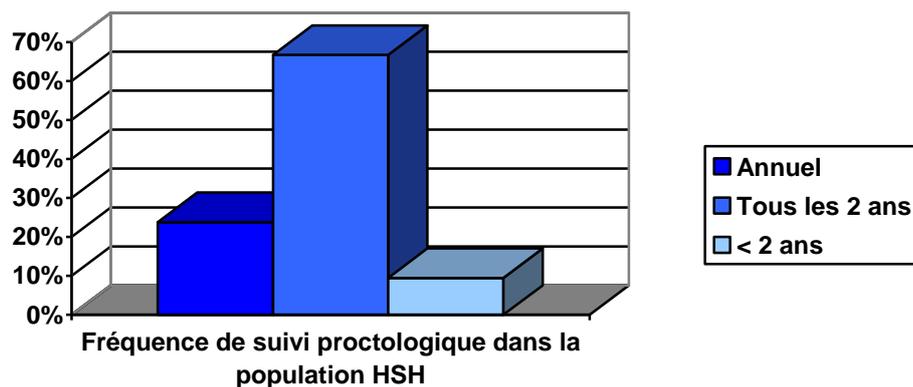


Figure 16: Suivi proctologique dans la population HSH.

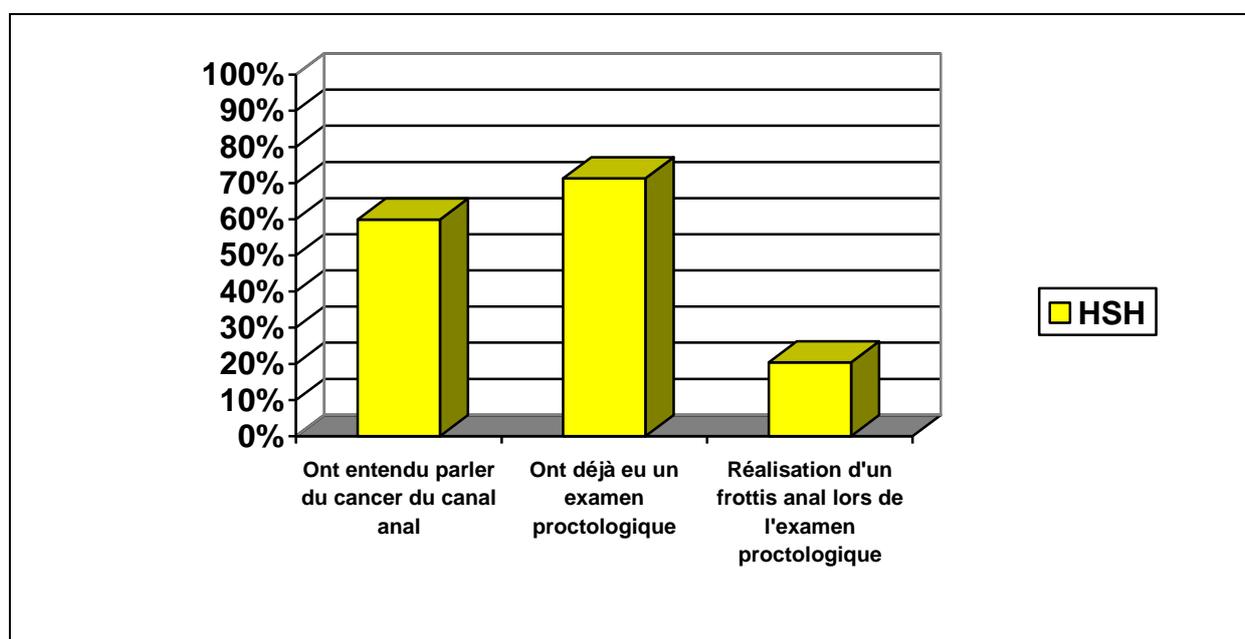


Figure 17: Dépistage du cancer du canal anal chez les HSH.

➤ Lésions à papillomavirus et autres IST : (Tableau 5)

Il n'a été déclaré aucun cas de condylome anal chez les femmes. Chez les hommes, 100% des cas de condylomes sont retrouvés chez les HSH.

- Parmi les HSH, 53,9% ont au moins un antécédent de condylome anal.
- 2 cas de conisation ont été retrouvés chez les femmes, soit 4,1%.

- Concernant les autres IST, seuls 2,8% des hétérosexuels ont un antécédent d'infection à *chlamydia*, et aucun n'a d'antécédent de gonocoque, Syphilis, Herpès, lymphogranulomatose vénérienne (LGV), ou hépatites C et B. Chacune de ces infections est retrouvée dans la population HSH, avec respectivement 16,6%, 17,2%, 34,4%, 1,3%, 1,3%, 1,9%, et 2,4%.

Avec des résultats significativement différents ($p < 0,001$) pour chacune des IST (Figure 18).

	Hétérosexuels	HSH
HPV	4,1%	53,9%
Chlamydia	2,8%	16,6%
Gonocoque	0%	17,2%
Syphilis	0%	34,4%
Herpès	0%	1,3%
LGV	0%	1,3%
Hépatite C	0%	1,9%
Hépatite B	0%	2,4%

Tableau 5 : Prévalence des IST dans la population VIH hétérosexuelle et HSH

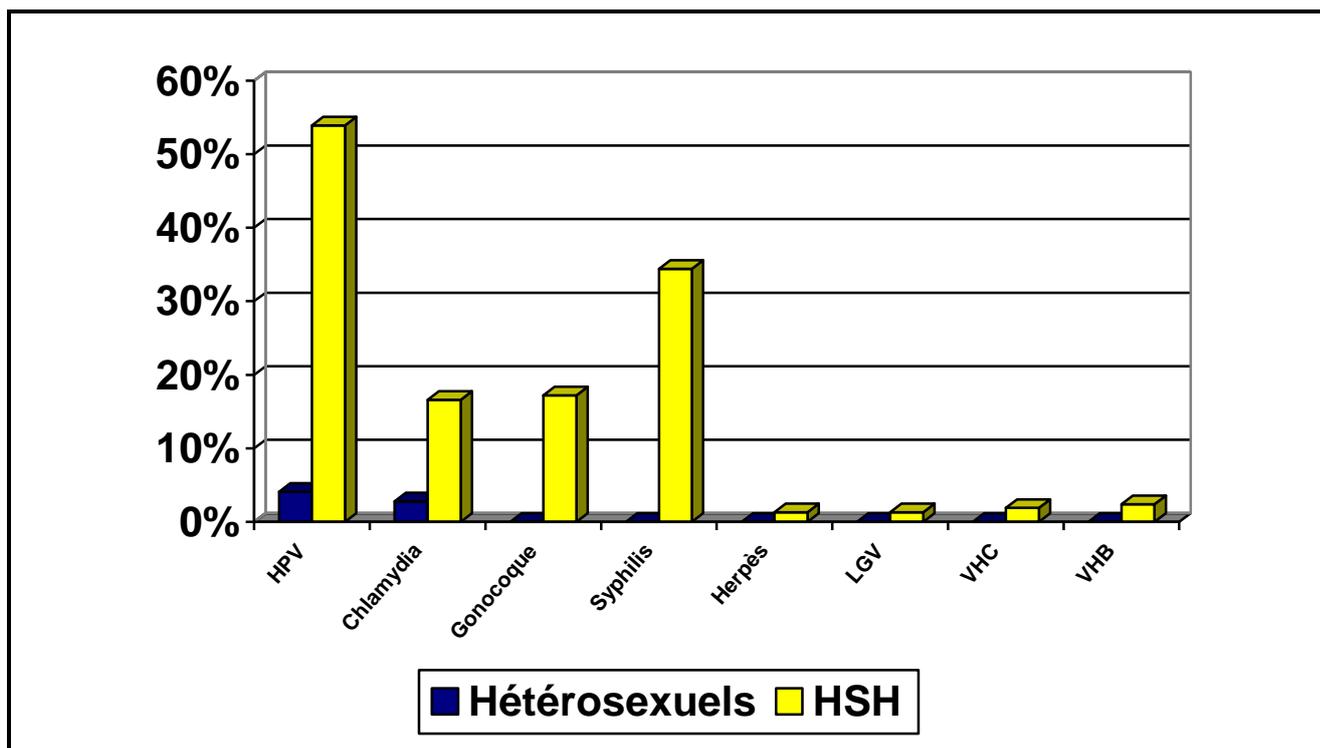


Figure 18: Prévalence des IST dans la population VIH hétérosexuelle et HSH

III-4/ Discussion.

Les caractéristiques de la population recrutée dans cette étude sont semblables à celles retrouvées dans la majorité des études de population VIH. A savoir d'une part un âge médian de 46 et 41 ans, respectivement pour les groupes HSH et hétérosexuels, et d'autre part une ancienneté moyenne de séropositivité de 13,2 années et un délai de mise en route du traitement ARV de 4,52 années (1, 5, 25, 36, 37). La population analysée dans cette étude est semblable à la population VIH française en 2011.

La première analyse entre les deux populations de patients hôpital versus ville montre une similitude de ces deux groupes. L'âge, la durée de la séropositivité, le délai de mise sous

ARV et la fréquence de suivi en consultation sont non différents entre Ville et Hôpital ($p < 0.001$). En revanche, la proportion d'HSH et d'hétérosexuels est inverse dans les 2 groupes avec 84,4% d'HSH et 15,6% d'hétérosexuels en ville pour respectivement 29,8% et 70,2% à l'hôpital. Les 2 groupes ne peuvent donc être comparés pour le dépistage du cancer du canal anal et pour les questions de sexualité, du fait que la comparaison ressemblerait plus à HSH versus hétérosexuel en raison de la distribution de ces populations dans les 2 groupes hôpital et ville.

D'autre part, le suivi en consultation est semblable, avec plus de 98% des patients qui consultent tous les 3 à 6 mois leur médecin référent VIH. Les patients s'entretiennent avec leur médecin référent très régulièrement. Nous avons ainsi une population assidue, avec un suivi correspondant aux recommandations 2010 du groupe d'experts dirigé par P. Yeni quant à la fréquence des consultations du patient infecté par le VIH (5).

Cet élément est primordial pour cette étude car il garanti la possibilité et la faisabilité d'aborder avec ces patients les point de notre étude à savoir d'échanger sur sa sexualité, sur le dépistage des IST, et le dépistage du cancer du canal anal. L'argument d'un suivi inadapté ou irrégulier n'entre ainsi plus en compte.

Nous pouvons donc analyser cette population, représentative de la population séropositive française, et pour laquelle le suivi est tout à fait acceptable.

La seconde analyse a été réalisée en formant 2 groupes, l'un comprenant les hétérosexuels hommes et femmes, l'autre les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (bisexuels et homosexuels masculins). L'intérêt est d'une part d'individualiser le groupe des HSH, et d'autre part de le comparer avec la population hétérosexuelle. En effet, la

littérature récente incite à cibler le dépistage sur la population HSH, population dans laquelle l'incidence et la prévalence du cancer du canal anal sont les plus fortes (11, 14, 19).

Les résultats de cette étude ne retrouvent aucun cas de cancer du canal anal. Pour autant, les résultats vont largement dans le sens d'un dépistage actif notamment pour ce qui concerne les facteurs de risque du cancer du canal anal. D'abord, si l'on s'intéresse à la sexualité des patients, on constate que la sexualité du groupe HSH est bien plus à risque que celle du groupe hétérosexuel, avec plus de 65% qui ont des partenaires multiples et plus de 22% qui n'utilisent jamais le préservatif. Sans aborder le sujet du risque de transmission du VIH par voie sexuelle ou du risque de super-infection, ces types de pratiques sexuelles facilitent la transmission d'IST, et notamment d'infections à HPV.

Il n'y a pas à ce jour d'étude publiée sur le lien entre utilisation du préservatif et infection par HPV chez les HSH, mais le sujet a été étudié pour les infections à HPV du col utérin chez les femmes. Une étude importante randomisée, prospective a montré qu'il n'y avait pas de cas de lésions intra-épithéliales cervicales (CIN) chez les jeunes femmes utilisant le préservatif à 100% (42). Dans une autre étude le taux de régression de CIN à deux ans était de 53% dans le groupe utilisant le préservatif versus 35% dans celui qui ne l'utilisait pas avec un risque relatif de 3,1 [IC 95% 1,4 – 7,1] (43).

Les résultats suivants continuent de confirmer cela, en montrant qu'aucun cas de condylome n'a été retrouvé dans la population hétérosexuelle et que dans la population HSH, 53,9% ont un antécédent de condylome.

Bien que les condylomes soient majoritairement la manifestation d'infection à HPV de bas grade, notamment pour ce qui est des condylomes acuminés (les plus fréquents) situés au

niveau de la marge anale, les condylomes du canal anal sont dysplasiques, plans et beaucoup moins visibles à l'œil nu. Or ils sont quasiment toujours associés à un antécédent de condylome de la marge anale.

Lorsque l'on s'intéresse aux principales IST, qui sont en elles même un facteur facilitateur de transmission du VIH, en lésant les muqueuses ano-génitales, on constate une fréquence significativement plus importante dans la population HSH. Cela est très probablement la conséquence directe du comportement sexuel des HSH, qui rappelons le, pour 22,9% d'entre eux ont des rapports non protégés, et 64,6% avec des partenaires multiples. Ces deux pratiques sont des facteurs de risque majeurs de transmission des IST tels que syphilis, virus herpès, ou lymphogranulomatose vénérienne...

Ces résultats confirment ceux de l'étude sur la prévalence des IST en France entre 2000 et 2007 dans la population VIH, relevés par le réseau IST France résIST (Tableau 6) (44).

	Syphilis N=2716	Gonococcies N=558	LGV N=249
Prévalence VIH globale	45%	16%	90%
Nouveaux diagnostics VIH	5%	3%	-
Ile de France	48%	17%	89%
Autres régions	41%	14%	85%
Homosexuels masculins	54%	26%	86%
Bisexuels masculins	33%	13%	-
Hommes hétérosexuels	16%	3%	-
Femmes hétérosexuelles	6%	3%	-

Tableau 6 : Prévalence des patients VIH parmi les patients avec une IST, RésIST, France, 2000 – 2007

En s'arrêtant un instant sur les résultats des prévalences de la syphilis, qui sont respectivement de 0% et 34 % pour les hétérosexuels et HSH. Cela illustre parfaitement les conséquences directes des pratiques sexuelles de ces derniers. L'incidence des cas de syphilis est également largement en augmentation ces dernières années dans cette population comme le montre l'étude RésIST des patients VIH sur la période 2000-2007 en France (44) (Figure 19).

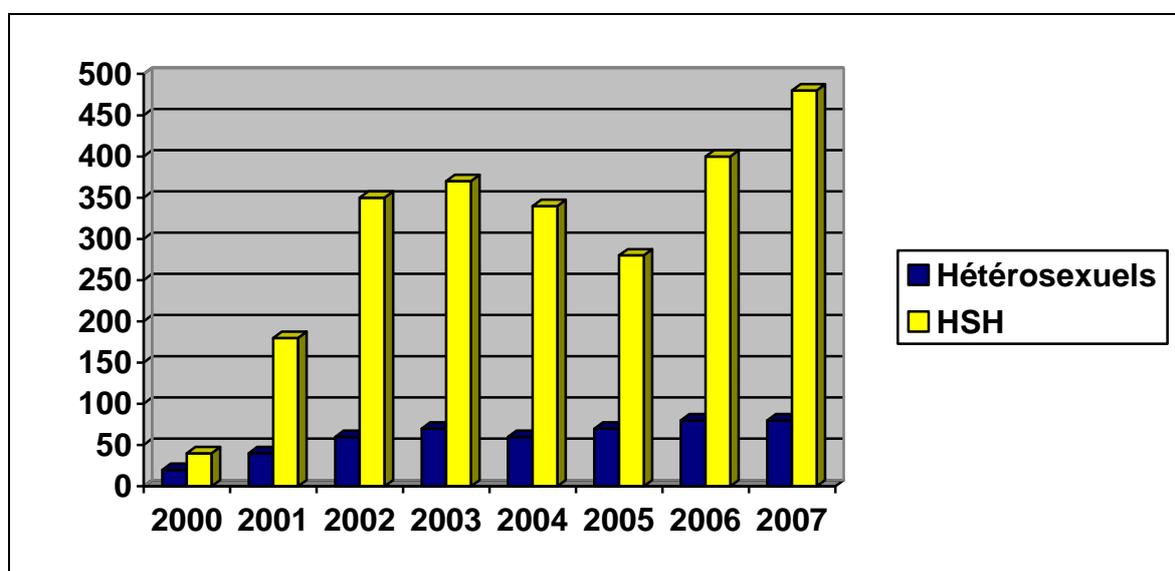


Figure 19: Syphilis selon l'orientation sexuelle, RésIST, 2000-2007, en France

Dans cette étude on constate que bien que les HSH soient plutôt libres quant au fait de parler de leur sexualité, plus de 80% l'abordent avec leur médecin mais seulement 10,8% parlent des IST. Ce n'est effectivement pas mieux dans la population hétérosexuelle, à peine

plus de 23%, mais leur sexualité est moins à risque. Il apparaît donc primordial, devant ces résultats, de commencer le dépistage du cancer du canal anal en éduquant le patient quant aux IST, et en abordant avec lui, de façon peut-être succincte parfois, mais répétée, sa sexualité et l'utilisation de préservatifs.

Pour conclure, nous comprenons bien à la vue de cette étude la nécessité d'axer le dépistage du cancer du canal anal sur la population HSH, en l'abordant sur plusieurs axes, et non seulement par l'examen proctologique à la recherche de lésions dysplasiques ou néoplasiques. Ceci est d'autant plus d'actualité que les résultats des taux de lymphocytes CD4 des patients ne sont pas satisfaisants pour tous, alors que 100% des patients de l'étude suivent un traitement ARV ! Ainsi, pour 42% de la population totale analysée, le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 500/mm³, respectivement 40% des HSH et 52,9% des hétérosexuels. Car bien qu'un statut immunovirologique parfait ne permette pas de faire régresser des dysplasies anales, un faible statut immunologique accroît la vitesse d'évolution des lésions HPV en dysplasies de bas, de haut grade, puis en cancer.

La population de l'étude est donc directement concernée ! Un dépistage régulier est primordial en raison de l'ancienneté du VIH, supérieure à 10 ans, et du taux de lymphocytes CD4 moyen inférieur à 500/mm³ pour plus de 40% des patients !

Enfin, pour poursuivre dans le sens de cette étude, il serait intéressant de distinguer le rapport anal réceptif, du rapport anal actif dans la population HSH, et de savoir si la population qui ne pratique pas le rapport anal réceptif est dépistée de la même manière que les autres, et s'ils se sentent concernés par ce dépistage et de poursuivre en abordant les infections de la verge à HPV et le cancer de la verge du à HPV. Des études commencent à s'intéresser aux cancers de la verge, dont les facteurs de risque sont très clairement l'absence

de circoncision, l'infection par le VIH, et par HPV, pour laquelle le dépistage n'est pas encore codifié (45). Ainsi, de prochains travaux pourraient étudier de manière conjointe le dépistage des cancers du canal anal et de la verge, tous deux dus aux HPV.

Les biais de l'étude sont d'un part que toutes les réponses des patients sont déclaratives. Ainsi, elles peuvent différer de la réalité sur certaines questions, notamment les pratiques sexuelles ou les antécédents d'IST. Chaque patient se souvient-il de toutes les IST qu'il a eu durant sa vie ? Ont-elles toutes été diagnostiquées ? Certainement pas. D'autre part, le second biais de l'étude est le fait que les patients aient répondu au questionnaire dans le bureau du médecin. En effet, même si les questionnaires étaient anonymes et que le médecin rappelait par orale au patient la garantie de l'anonymat, certains patients, plus particulièrement les femmes ou les populations migrantes, ont pu par gêne ou par honte, ne pas répondre ou fausser certaines réponses, cela vaut surtout pour les questions en rapport à leur sexualité.

Concernant les patients migrants, le problème de compréhension des questions ne s'est pas posé car les questionnaires ont été proposés uniquement aux patients parlant et lisant le français.

Enfin, le dernier biais de l'étude est que les médecins de ville sont tous attachés dans des services de maladies infectieuses et/ou médecine interne-immunologie clinique d'hôpitaux parisiens expliquant que les médecins des 2 groupes ville et hôpital sont semblables. La comparaison des pratiques des médecins de ces 2 groupes n'a donc pas été réalisée quant au dépistage du cancer du canal anal, et l'on constate que le suivi est identique dans ces 2 groupes. L'intérêt de l'étude était surtout de s'intéresser aux groupes HSH et

hétérosexuel c'est pourquoi, nous avons comparé les groupes ville et hôpital uniquement sur les caractéristiques des populations de patients et non sur le dépistage.

Pour rappeler une dernière fois l'absolue nécessité d'axer le dépistage sur la population HSH, résumons ici une méta-analyse des plus récents travaux sur l'incidence du cancer du canal anal dans les populations hommes versus femmes, et HSH versus hétérosexuels.

Source	Lieu et Période de l'étude	Hommes	Femmes
Frisch et coll. 2000	Etats-Unis 1978 – 1996	37,9 (33,0 – 43,4)	6,8 (2,7 - 14,0)
Dal Maso et coll. 2003	Italie 1985-1998	35,1 (11,1 – 82,5)	27,6 (0 - 158)
Clifford et coll. 2005	Suisse 1985-2002	48,1 (10,9 - 176)	18,5 (0 - 106)
Newnham et coll. 2005	Royaume-Uni 1985-2001	25,1 (14,6 – 40,2)	9,7 (0,2 – 53,9)

Tableau 7 : Ratio standardisé d'incidence pour le cancer du canal anal, par sexe.

Source	Lieu et Période de l'étude	HSH	Usagés de drogues par injection
Frisch et coll. 2000	Etats-Unis 1978 – 1996	59,5 (51,5 - 68,4)	5,9 (2,7 – 11,2)
Dal Maso et coll. 2003	Italie 1985-1998	56,4 (10,6 - 167)	33,6 (3,2 - 124)
Clifford et coll. 2005	Suisse 1985-2002	68,0 (17,7 - 176)	27,4 (0 - 157)

Tableau 8 : Ratio standardisé d'incidence pour le cancer du canal anal, par type de transmission du VIH.

Conclusion générale

Ces résultats vont dans le sens des données précédemment publiées et sont également concordantes avec l'augmentation de l'incidence du cancer du canal anal malgré les traitements antirétroviraux. L'infection de la muqueuse anale par HPV touche donc en très grande majorité les HSH, avec plus de 53% ayant un antécédent de condylome anal contre zéro chez les hétérosexuels. L'étude confirme donc la nécessité de cibler ce dépistage sur les HSH, avant tout. Malgré cela, il apparaît évident que l'organisation de ce dépistage n'est pas optimisée. En effet, moins de 2/3 des HSH ont connaissance de l'existence du cancer du canal anal, alors que 100% des femmes qui ont un suivi gynécologique connaissent le risque de cancer du col de l'utérus. Or il devrait en être de même ! D'autre part, bien que 71% de ces HSH aient déjà eu un examen proctologique, près de 30% n'ont jamais été examinés... alors que l'ancienneté moyenne de l'infection est de 13,2 années avec un suivi au moins bi annuel, et que plus de la moitié ont un antécédent de lésions anales à HPV ! Pourtant seul 10% des HSH parlent des infections sexuellement transmissibles avec leur médecin...

Les recommandations actuelles ne semblent pas acceptables par le patient lui-même, mais également par la communauté médicale du fait du coût élevé, de la nécessité de techniciens formés, et de l'absence d'études montrant une amélioration de la survie et du pronostic des patients.

Mais il existe des actes de dépistage simples, rapides, reproductibles et peu coûteux à proposer lors d'une consultation pour une meilleure prise en charge du dépistage du cancer du canal anal :

(L'éducation et la connaissance du patient pour sa maladie sont primordiales).

1. Proposer au patient de parler de sa sexualité, de contraception mécanique, et des maladies sexuellement transmissibles.
2. Inciter le patient à connaître ses paramètres biologiques de surveillance de la maladie (charge virale VIH et taux de lymphocytes CD4) et à savoir les interpréter.
3. Dépister et traiter les infections sexuellement transmissibles.
4. Dépister et traiter les pathologies ano-rectales : hémorroïdes, fissures anales, abcès, fistules...

Pour les patients pratiquant des rapports anaux :

1. Expliquer simplement ce qu'est le cancer du canal anal, les signes cliniques à surveiller, et les facteurs de risque à dépister/traiter.
2. Effectuer un examen proctologique simple, annuel par le médecin référant, traitant ou par un proctologue pour tous les HSH et tous les patients ayant un antécédent de condylome anal.
3. Effectuer un frottis du canal anal avec examen cytologique tous les 2 ans.

Enfin l'indication du vaccin anti-HPV, indiqué chez les jeunes femmes en prévention du cancer du col utérin, ne devrait-t-il pas être proposé aux jeunes HSH séronégatifs... comme potentielle stratégie de réduction de l'incidence du cancer du canal anal d'une part, mais aussi comme réduction du risque de transmission du VIH par voie ano-génitale... ?

Le dépistage du cancer du canal anal dans la population VIH : Une Réalité Clinique.

ANNEXES

Questionnaire anonyme à l'attention des patients.

Remarque : Si vous êtes à l'hôpital, le médecin dont il s'agit dans le questionnaire est votre médecin hospitalier. Si vous répondez en cabinet de médecine libérale, le médecin dont il s'agit dans le questionnaire est votre médecin traitant.

Vous êtes : une femme un homme un transgenre
Commune d'habitation (Code postal) : Age: Année de diagnostic du VIH:.....

Concernant votre séropositivité :

1. <u>Faites-vous partie d'une association de patients?</u>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>		
2. <u>Vous êtes suivi par (uniquement pour le VIH)?</u>	médecin hospitalier <input type="checkbox"/>	médecin en ville <input type="checkbox"/>	les deux <input type="checkbox"/>	
3. <u>A quelle fréquence le (les) voyez-vous en consultation ?</u>	<input type="checkbox"/> Tous les 3-4 mois	<input type="checkbox"/> tous les 6 mois	<input type="checkbox"/> une fois par an	<input type="checkbox"/> moins qu'une fois par an
4. <u>Suivez-vous un traitement par antirétroviraux ?</u>	<input type="checkbox"/> oui, depuis (années) :	non <input type="checkbox"/>		
5. <u>Connaissez-vous votre dernière charge virale et votre dernier taux de lymphocytes CD4 ?</u>	<input type="checkbox"/> Oui, charge virale :, taux de CD4 :	<input type="checkbox"/> non		
6. <u>Avez-vous déjà été hospitalisé pour une complication du VIH ?</u>	<input type="checkbox"/> oui, 1 fois	<input type="checkbox"/> oui, 1-5 fois	<input type="checkbox"/> oui, > 5 fois	<input type="checkbox"/> jamais

Concernant votre sexualité :

1. <u>Vous êtes :</u>	<input type="checkbox"/> hétérosexuel	<input type="checkbox"/> bisexuel	<input type="checkbox"/> homosexuel	
2. <u>Pratiquez-vous le rapport anal réceptif lors de vos rapports sexuels ?</u>	<input type="checkbox"/> Oui, à chaque rapport	<input type="checkbox"/> oui, parfois	<input type="checkbox"/> jamais	
3. <u>Concernant votre (vos) partenaire (s) :</u>	<input type="checkbox"/> Partenaire unique séropositif	<input type="checkbox"/> partenaire unique séronégatif	<input type="checkbox"/> Partenaires multiples VIH+/VIH-/ne sait pas	<input type="checkbox"/> je n'ai pas de partenaire sexuel
4. <u>Lors de vos rapports sexuels, vous utilisez :</u>	<input type="checkbox"/> Préservatif masculin, toujours, y compris pour la fellation	<input type="checkbox"/> Préservatif masculin, uniquement pour le rapport anal	<input type="checkbox"/> préservatif masculin, sauf pour la fellation	<input type="checkbox"/> je n'utilise pas, ou rarement, de préservatif
	<input type="checkbox"/> Je n'ai pas de rapports sexuels			
5. <u>Avez-vous déjà parlé avec votre médecin de :</u>				
a) <u>Votre sexualité :</u>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non		
b) <u>Maladies sexuellement transmissibles :</u>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non		
c) <u>Contraception :</u>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non		

Concernant le dépistage du cancer anal :

<p>1. <u>Avez-vous déjà entendu parler du cancer anal ?</u></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, par mon médecin <input type="checkbox"/> oui, par un autre moyen <input type="checkbox"/> non</p> <p>2. <u>Avez-vous déjà eu l'une des pathologies suivantes ?</u></p> <p><input type="checkbox"/> Cancer anal, si oui année de diagnostic :</p> <p><input type="checkbox"/> Condylome anal (crête de coq), si oui année(s) de diagnostic(s) :</p> <p><input type="checkbox"/> Cancer du col de l'utérus, si oui année du diagnostic :</p> <p><input type="checkbox"/> Lésion du col de l'utérus ayant nécessité une conisation/laser, si oui année du diagnostic :</p> <p><input type="checkbox"/> Non, aucune de ces pathologies</p> <p>3. <u>Avez-vous déjà eu un examen proctologique (anal) ?</u></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, par mon médecin <input type="checkbox"/> oui, par un proctologue <input type="checkbox"/> non</p> <p>a) <u>Si oui, à quelle fréquence ?</u></p> <p><input type="checkbox"/> Tous les 6 mois <input type="checkbox"/> une fois par an <input type="checkbox"/> tous les 2 ans <input type="checkbox"/> moins que tous les 2 ans</p> <p>b) <u>Lors de cet examen, un frottis anal est-il réalisé (prélèvement à l'aide d'une petite brosse) ?</u></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, toujours <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> non</p> <p>4. <u>Etes-vous vacciné contre les infections à HPV (human papillomavirus) :</u></p> <p>5. <u>Si vous êtes une femme, avez-vous un suivi gynécologique par frottis cervico-vaginal :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, tous les 6 mois <input type="checkbox"/> oui, tous les ans <input type="checkbox"/> oui, tous les 2 ans <input type="checkbox"/> non</p> <p>6. <u>Avez-vous déjà eu une maladie sexuellement transmissible : MST (syphilis, gonocoque, chlamydia, ...)</u></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, si oui la(les)quelle(s) : <input type="checkbox"/> non</p>

Si vous souhaitez écrire un commentaire :

.....

.....

.....

.....

Merci d'avoir pris quelques minutes pour remplir ce questionnaire et participer à mon travail de thèse.

Vous pouvez soit le remettre directement à votre médecin, soit le glisser dans l'urne qui se situe dans le cabinet de consultation.

M. Jean-Baptiste Rault.

Références bibliographiques

1. Piketty C, et coll. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22:1203–1211
2. C. Ortholan, et coll. Lésions prénéoplasiques et cancer du canal anal. *Bull Cancer* 2003; 90 (5): 405-11.
3. Piketty C, et coll. High Prevalence of Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-positive Men Despite Use of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Sexually Transmitted Diseases* 2004, 31, 96-99
4. Sullivan PS, et coll. Incidence and Associations of Anorectal Cancers in Persons with HIV Infection. 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 777
5. Yeni P, et coll. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport YENI 2010. La documentation française.
6. Bouscarat F, et coll. Condylomes externes. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129: 1013-22.
7. Bjorge T, et coll. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 61-4.
8. Stone KM, et coll. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 13996-402.
9. Shah KV, et coll. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med* 1997; 337: 1386-8.
10. Palefsky J, et coll. Biology of HPV in HIV infection. *Adv Dent Res* 2006; 19:99–105.

11. Aynaud O, et coll. Comparison of clinical, histological, and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected men and immunocompetent subjects. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 32-4.
12. Trombetta LJ, et coll. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1878-86. C. Ortholan, et al. 410 *Bull Cancer* 2003; 90 (5): 405-11.
13. Vilotte J, et coll. *Proctologie Paris*: Estem, 1996; 635.
14. Palefsky JM, et coll. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27: 471-9.
15. Palefsky JM, et coll. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 415-22.
16. Palefsky JM, et coll. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361-7.
17. Aynaud O, et coll. Comparison of clinical, histological, and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected men and immunocompetent subjects. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 32-4.
18. Holly EA, et coll. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-9.
19. Palefsky JM, et coll. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 314-9.
21. Sobhani I, et coll. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120: 857-66.
22. Haga T, et coll. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men. *J AIDS* 2001; 26: 256-62.

23. Sobhani I, et coll. Effect of anal epidermoid cancer-related viruses on the dendritic (Langerhans) cells of the human anal mucosa. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 2862-9.
24. Bruyand M, et coll. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers: ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. Conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, 3-6 February, 2008 (abstract 15).
25. Lewden C, et coll. Causes of death among HIV-infected adults in France in 2005 and evolution since 2000. *J AIDS*, 2005.
26. Rouvière H, et coll. Anatomie humaine Tome 2 Tronc. Descriptive, topographique et fonctionnelle. Elsevier/Masson, 15^{ème} édition, 2002.
27. Clifford et coll. *J Natl Cancer Inst* 2005.
28. Diamond C, et coll. Dramatic Increase in Anal Cancer Diagnoses in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), San Francisco 2004, abstract 778.
29. Sullivan PS, et coll. Incidence and Associations of Anorectal Cancers in Persons with HIV Infection. 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), San Francisco 2004, abstract 777.
30. Palefsky JM, et coll. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997 ; 14 : 415-22.
31. Goldstone SE, et coll. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 690-8.
32. Shiels M et coll. The burden of cancer among HIV-infected persons in the US population. OMS, 2006.

33. Piketty, C. et coll. *Ann Intern Med* 2003; 138:453-459.
34. Bower M, et coll. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1563-1565.
35. Engels et coll. *AIDS* 2006, 20: 1645-1654.
36. C Hoffmann, et coll. Clinical Characteristics and Outcome of HIV+ Patients with Invasive Anal Cancer. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2011). Boston. February 27-March 2, 2011.
37. Piketty C et coll., « Lack of regression of anal squamous intraepithelial lesions and anal HPV infection despite immune restoration under cART », WEAB0103, International AIDS society (IAS), 2011.
38. Bratcher J, et coll. Anogenital Human Papillomavirus Coinfection and Associated Neoplasia in HIV-positive Men and Women. Physician's Research Network (PRN), Septembre 2008.
39. Haga T, et coll. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 26 (3): 256-262.
40. Nittaya P et coll. High-grade Anal Intraepithelial Neoplasia and High-risk HPV Infection among HIV⁺ and HIV⁻ Thai MSM. Thai Red Cross AIDS Res Ctr, Bangkok. 172; 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2011.
41. HIV Clinical Resource. Primary care approach to the HIV-infected patient. Preventative Medicine. HIVGUIDELINES. USA, 2007.
42. Kevin A, et coll. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2006, Article ID 40470.

43. Cornelis J.A, et coll. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *International Journal of Cancer (IJC)*. Volume 107, Issue 5, pages 811–816, 10 December 2003.

44. Gallay A, et coll. L'infection par le VIH parmi les patients avec un diagnostic d'infection sexuellement transmissible dans le réseau RésIST entre 2000 et 2007 en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) thématique 45-46*, 1er décembre 2008.

45. Bissuel F, et coll. Usefulness of clinical detection of human papillomavirus-related penile cancer in HIV-infected patients. CDB249, International AIDS society (IAS) 2011.

Abréviations

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

HPV : *Papillomavirus* humain

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

AHR : Anuscopie haute résolution

ARV : Antirétroviraux

LGV : Lymphogranulomatose vénérienne

ASCUS: Atypical squamous cell of undertermined significance

LSIL: Low squamous intraepithelial lesions

HSIL: High squamous intraepithelial lesions

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

Le Président de thèse
Université Paris-Sud II
Professeur François Boué

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Benoît Schlemmer

Date

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen

Benoît SCHLEMMER