

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Dépistage des lésions anales

Laurent Abramowitz

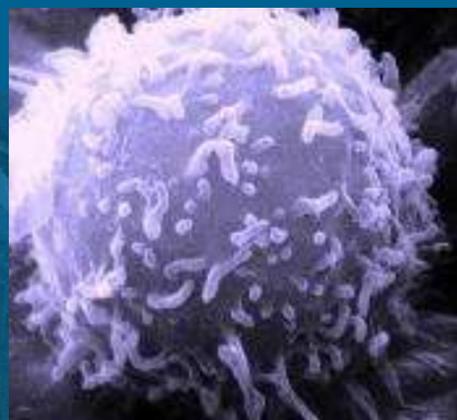
Proctologie Médico-Chirurgicale

Hôpital Bichat

Et cabinet libéral

Paris

laurent.abramowitz@aphp.fr



Liens d'intérêt

- Gilead
- Takeda
- Fcare
- MSD vaccin
- Leurquin
- TBS
- Novartis
- UCB

Pourquoi (1,2) ?

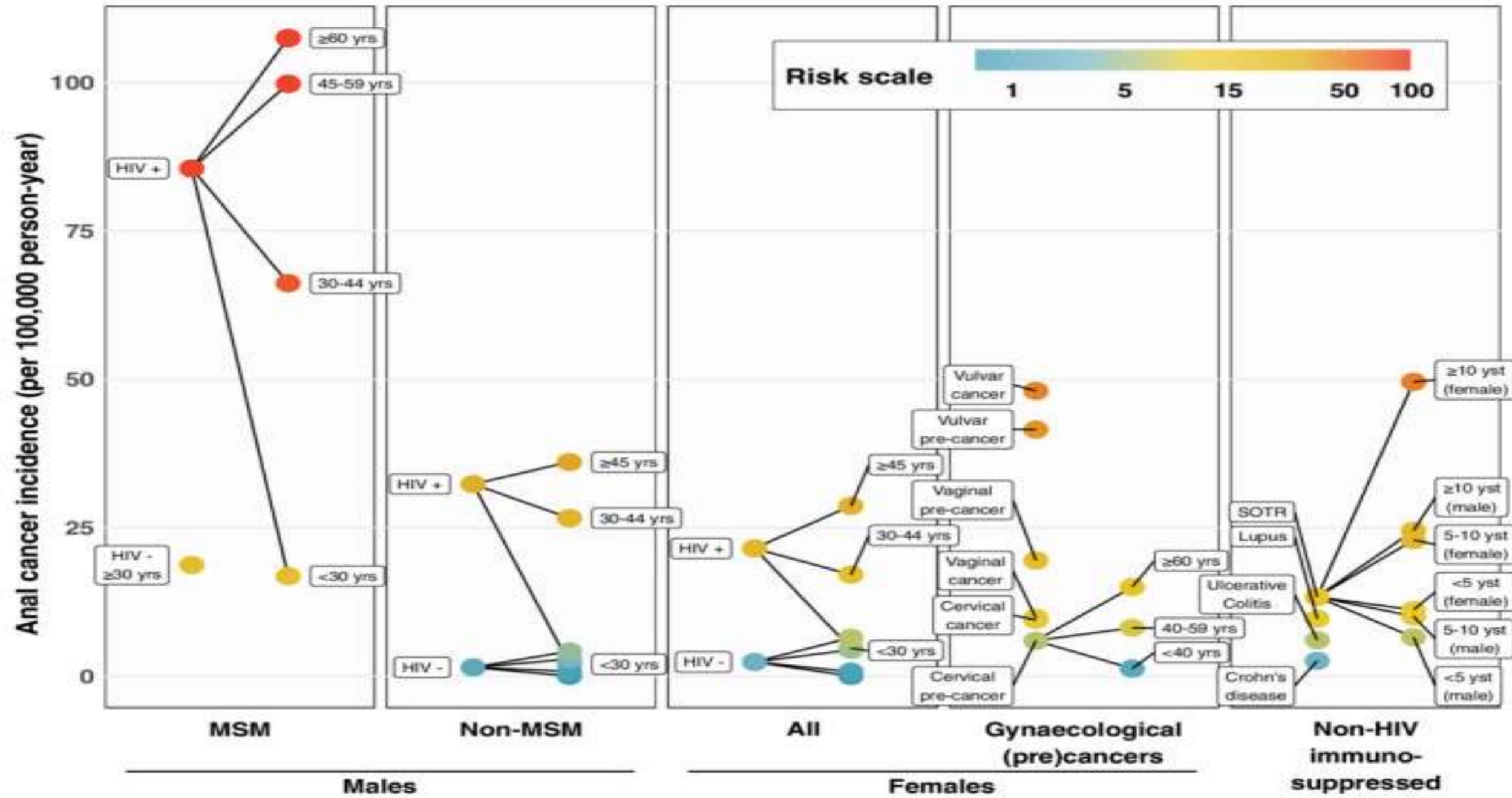
- Carcinome épidermoïde de l'anus rare mais en augmentation
 - Femmes = 2,4 / 100 000 personnes-années
 - Hommes = 0,8 / 100 000 personnes-années
- + 14,2% entre 1999 et 2005 (2)
- + 5,7 % par an selon l'INCA
- Il existe des catégories de patients nettement plus à risque

Cancer de l'anus : 1500 / an
Cancer du col : 3000 / an
Cancer du colon : 43 336 / an
Cancer du sein : 60 000 / an

→ Nous avons des outils pour espérer infléchir cette courbe

1. Clifford et al, A meta analysis of anal cancer incidence by risk group : Toward a unified anal cancer risk scale Cancer Epidemiology 2020.
2. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, et al. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. PloS One. 2018;13(9).

Il existe des catégories de patients nettement plus à risque



Pour qui ?

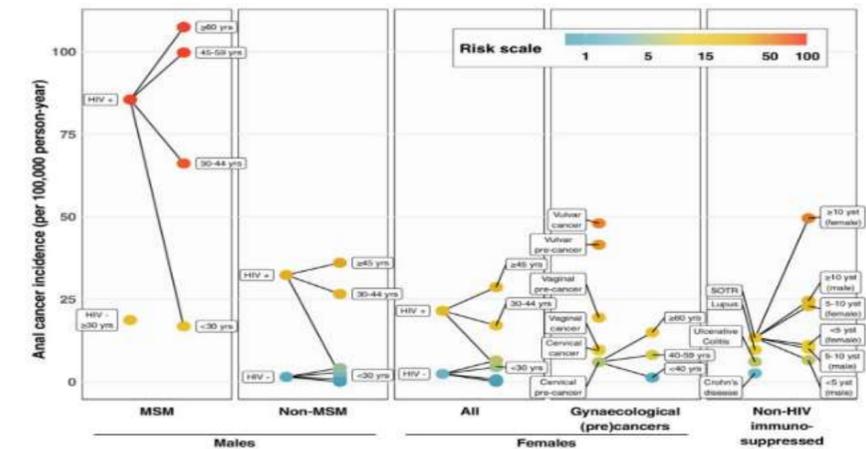
- Difficile problème :

- Soit dépister beaucoup de personnes (pour rien) en espérant diminuer incidence K anal

➔ Principale population avec cancer anal = femmes 60 ans (2 à 15 / 100 000 PA)

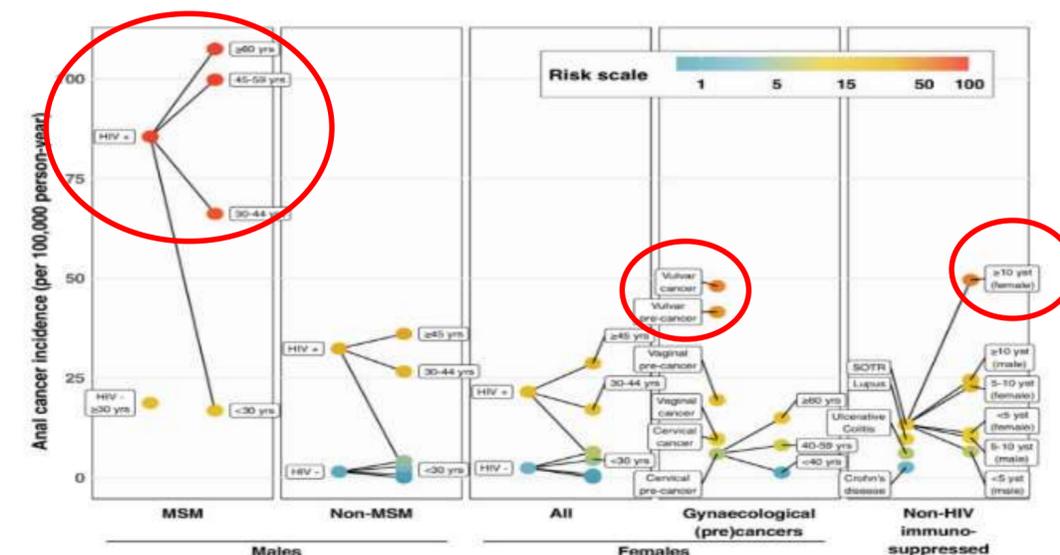
- Soit commencer par cibler les populations à hyper haut risque

➔ Option la seul faisable avec les moyens actuels

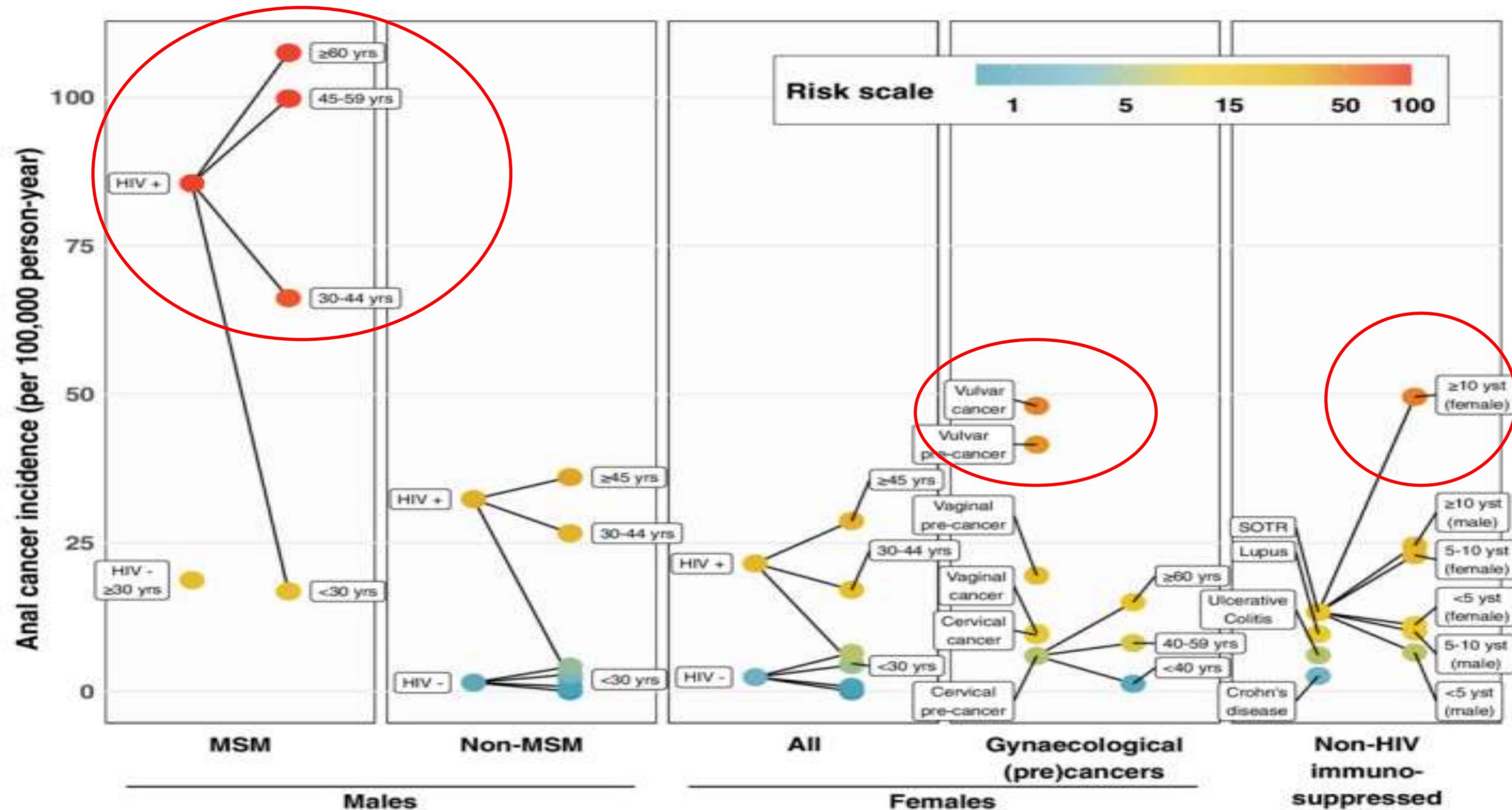


Pour qui ?

- Notre cut off est $> 45/100\ 000$ PA
- HSH infectés par le VIH > 30 ans (**85/100 000 PA** (17 si < 30 ans et 107 si > 60 ans))
- Femmes avec ATCD de cancer ou pré-cancer de la vulve (48/100 000 PA)
- Femmes transplantées d'organes solides > 10 ans (50/100 000 PA)



Pour qui ?



Pourquoi dépister ?

→ Intérêt démontré de la surveillance des populations à risque → car diagnostique de cancers précoces

→ ANCHOR

→ Cohorte AIN3 de la SNFCP

Dépistage de lésions précoces grâce au suivi:

- 974 patients de la cohorte AIN3 (1) suivi 5 ans :
- 55 cancers → incidence cumulée à 36 mois = 3,4%
- Caractéristiques principales des cancers :
 - stade 1 (T1N0M0) dans 63.3%
 - stade 2 (T2-3N0M0) dans 26.5%,
 - stade 3a (T1-4, N0-1, M0) dans 4.1%,
 - stade 3b (T4N1 ou T1-4 N2-3) dans 4.1%,
 - stade 4 (M1) dans 2%.
- **151 cancers dans 6 centres parisiens (2)**
 - **Stade 1 dans 28%**
 - **Stage 2 dans 36%**
 - **Stage 3A dans 22%**
 - **Stage 3B dans 9%**
 - **Stage 4 dans 4%**

Dépister tôt c'est :

- **Augmenter le taux de guérison (> 90% avec les T1)**
- **Diminuer la morbidité des traitements (chirurgie simple vs radiothérapie)**
- **Peut-on améliorer ce dépistage clinique ?**

GREP

Groupe de Recherche En Proctologie

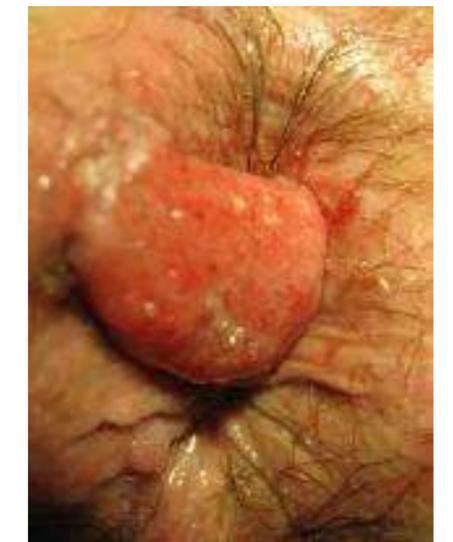


(1) Emy Valette et al. Cohorte AIN3 du GREP. JFHOD 2021.

(2) Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, Mitry E, Romelaer C, Aparicio T, Sobhani I. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV infected and non-infected patients: a multicentric cohort study in 151 patients. Alim Pharm Ther 2009. Vol 30, 414-421.

Morbidité au long court difficilement traitable

- Incontinence anale
- Rétrécissement anal (constipation)
- Douleurs chroniques
- Saignements
- Sécheresse périnéale (dyspareunie...)
- Retentissement sexuel +++
- Fistules ano-vaginales
- Stomie définitive



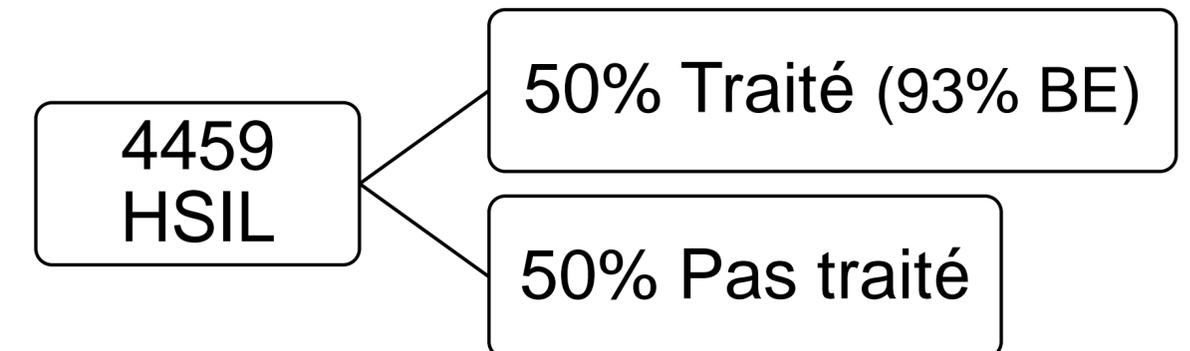
→ Donc nécessité d'un dépistage précoce

Avant le cancer, pourquoi dépister les HSIL ?

- Etude ANCHOR :
 - Est-ce que le traitement des VIH avec HSIL anales peut réduire l'incidence du cancer anal ?

- Dépistage de 4459 VIH avec HSIL par AHR:

- 80 % d'hommes, 16 % de femmes et 3 % des transgenres.
- 42% d'Afro-Américains, 23% de Blancs, 16% d'Hispaniques.



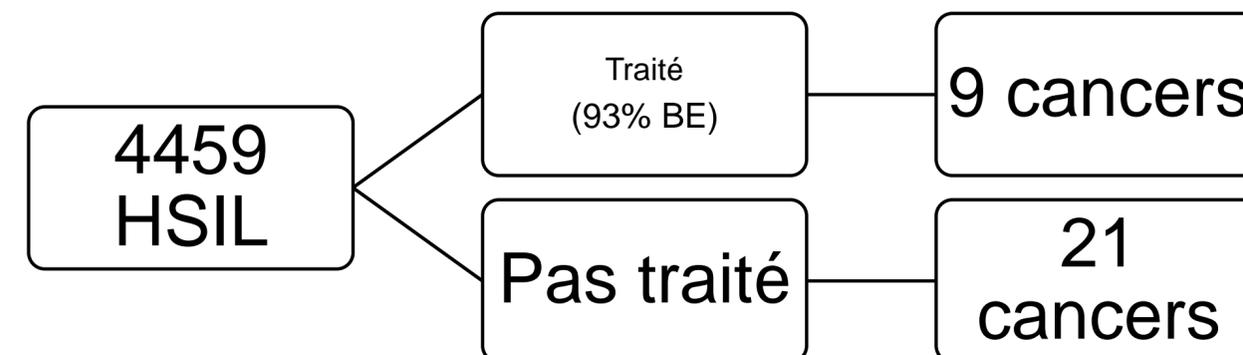
- Essai contrôlé randomisé dans 15 sites américains :

- soit un traitement immédiat pour HSIL (93% de BE)
- soit une surveillance active semestrielle avec biopsie annuelle sans traiter

ANCHOR study

- Etude stoppée après les 30 premiers cancers incidents
 - Durée médiane de suivi : 25,8 mois
 - Incidence plus élevée dans le bras simple surveillance (21 vs 9)
- réduction de 57 % de l'incidence du cancer anal en traitant les HSIL ($p = 0,029$)

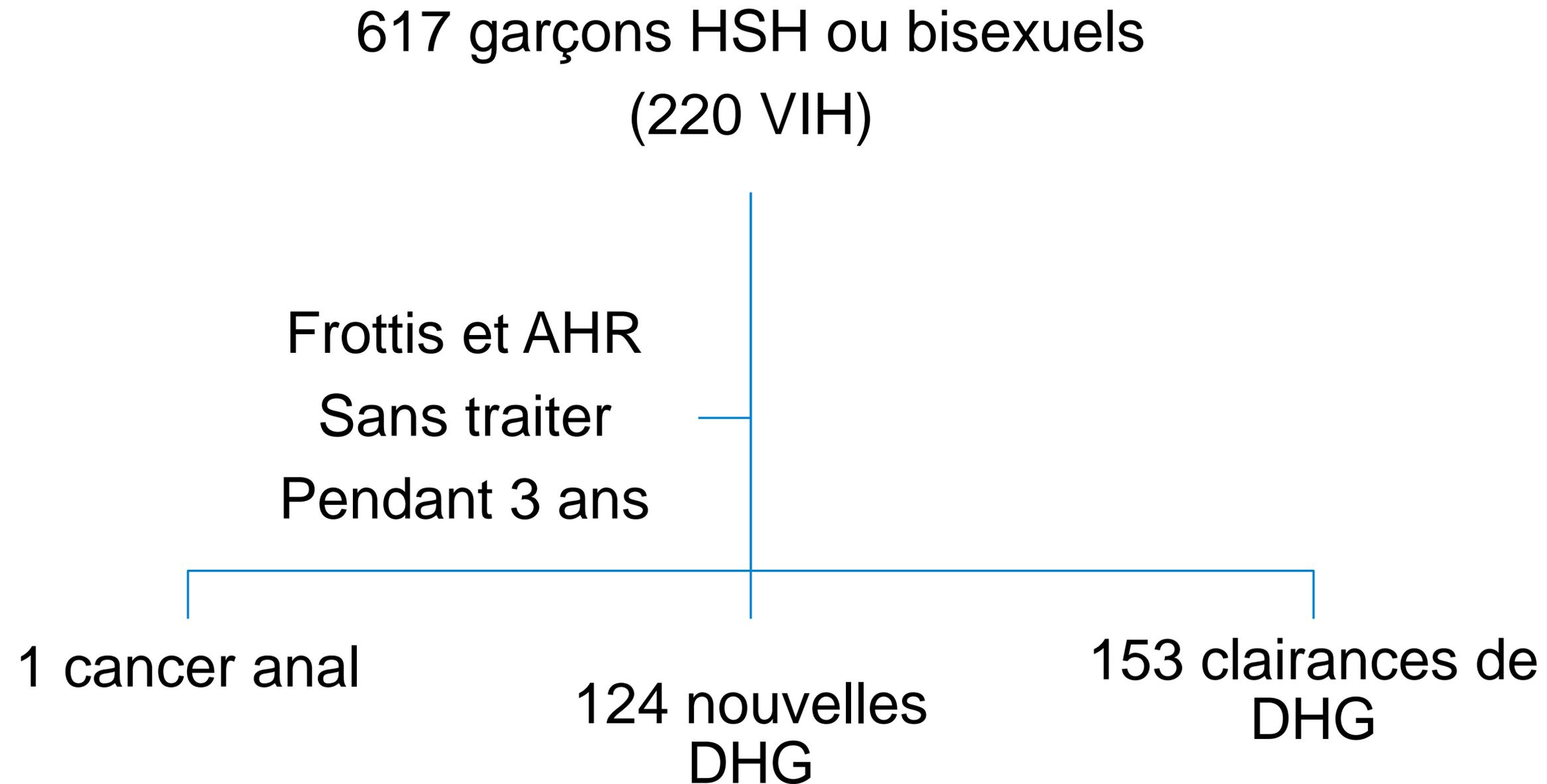
- Donc bénéfice démontré de traiter les HSIL



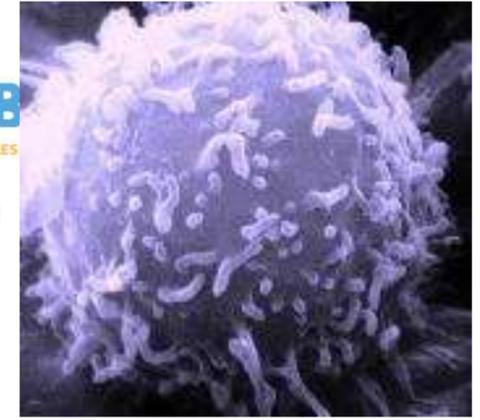
- Ce travail n'a pas évalué l'anuscopie standard
 - ➔ seule l'AHR était réalisée dans les 2 bras
 - Il démontre le bénéfice du traitement des HSIL avec :
 - 4459 patients suivi par frottis et AHR tous les 6 mois (18 000 bilans)
 - Pour éviter 12 cancers
 - Mais :
 - Ce suivi n'a pas permis d'éviter 9 cancers malgré l'hyper surveillance avec traitements
 - Les patients ont dû être payés 100 dollars par biopsie pour accepter ce suivi
- ➔ Intérêt d'améliorer le triage

Quels types d'HSIL plus particulièrement traiter ?

Cohorte SPANC Australienne



Cohorte SPANC



Facteurs associés à l'apparition de la DHG

une séropositivité pour le VIH (HR : 1.43)

un antécédent de DBG ($p < 0,10$)

la présence du virus HPV16 (HR 3.39)

Facteurs associés à la clairance de la DHG

une plus petite lésion (HR 1.62)

AIN2 plutôt que AIN3 (HR 1.79)

la clearance du virus HPV16 (HR 1.72)

Conclusion des auteurs :

→ Traiter particulièrement les HSIL avec HPV16 persistant

Cohorte AIN3 du GREP (SNFCP)

Objectifs de l'étude



SNFCP
Société Nationale Française de
Colo-Proctologie

GREP

Groupe de Recherche En Proctologie

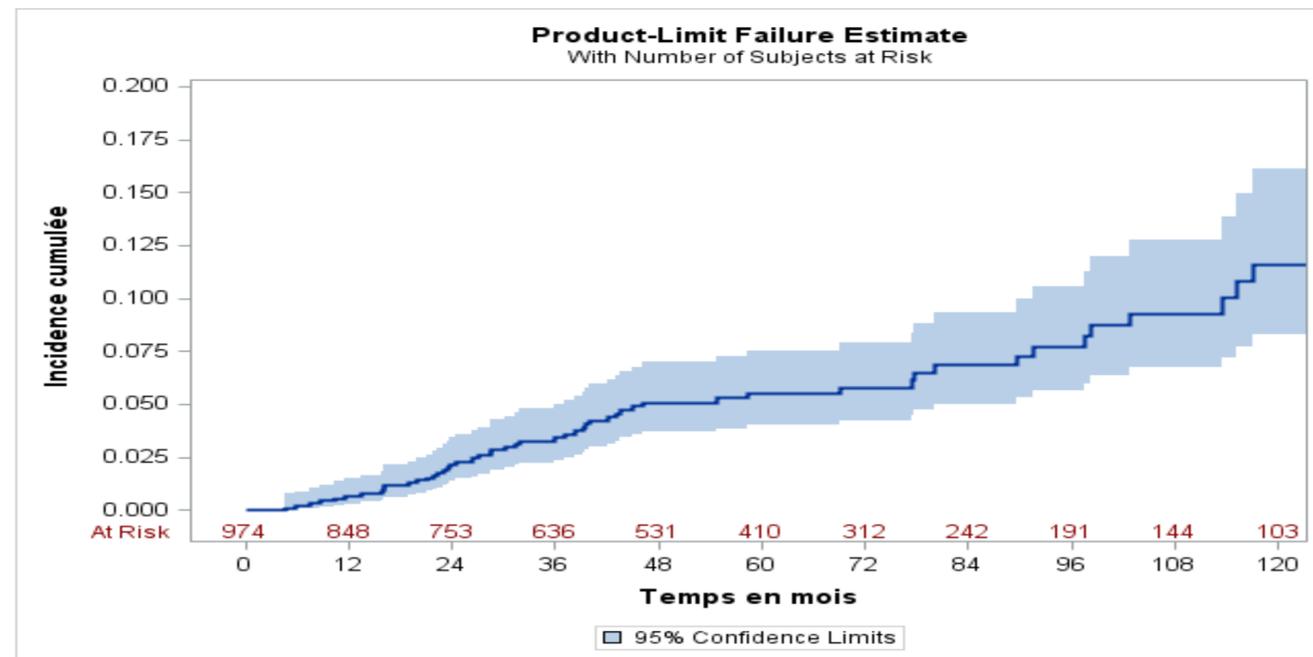
- **Objectif principal** : déterminer l'incidence du cancer anal en cas d'antécédent de lésion AIN 3 histologique.
- **Objectifs secondaires** : identifier les facteurs associés à l'apparition du cancer.

Résultats (1) : caractéristiques d'inclusion

- **992 patients,**
- Homme 56.5%, **âge médian 49.4 ans** au 1^{er} AIN3, tabac actif 37.4%,
- **Séropositivité VIH : 40%** (71% CV indétectable, 93.3% traitement anti-VIH).
- 347 patients avec rapports anaux réceptifs (F = 18.4% et H = 81.6%)
- Diagnostic 1^{er} AIN 3 : AS dans 52.6%, AHR dans 7.9%, analyse pièce opératoire dans 39.5%,

Résultats (4) : incidence cancer.

- Suivi médian de **63 mois** (IC 95% [60-66])
- **39** carcinomes épidermoïdes anaux soit une **incidence cumulée à 36 mois de cancer anal de 2,5%** ([1,6-3,8 ; 95%).



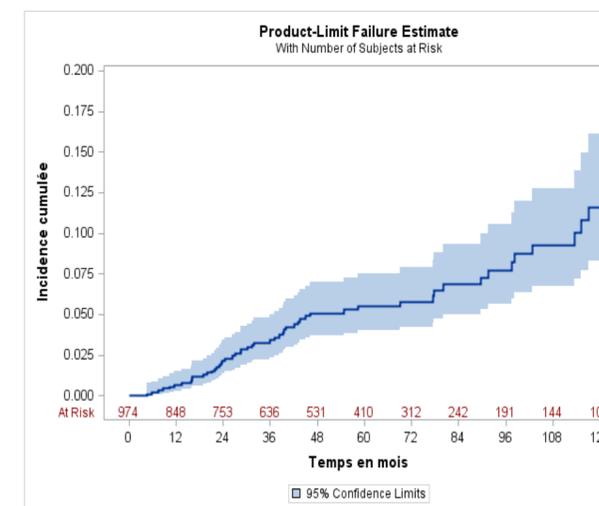
SNFCP
Société Nationale Française de
Colo-Proctologie

GREP

Groupe de Recherche En Proctologie

Figure 1 : Courbe d'incidence cumulée de carcinome épidermoïde anal (T0 = 1^{er} AIN 3).
(en excluant les rétrospectifs pur)

- **Persistance de HPV 16** au cours du suivi : **HR 8,78** [2.02-38,14]
- Persistance de HSIL : **HR 2.87** [1.07-7.72]
- **Age au diagnostic d'AIN 3** : HR de 1,52 [1,52-2,13] pour une augmentation de 1 an
- **Marquage P16/Ki67 positif** : **HR 3,62** [1,01-12,99]



GREP

Groupe de Recherche En Proctologie



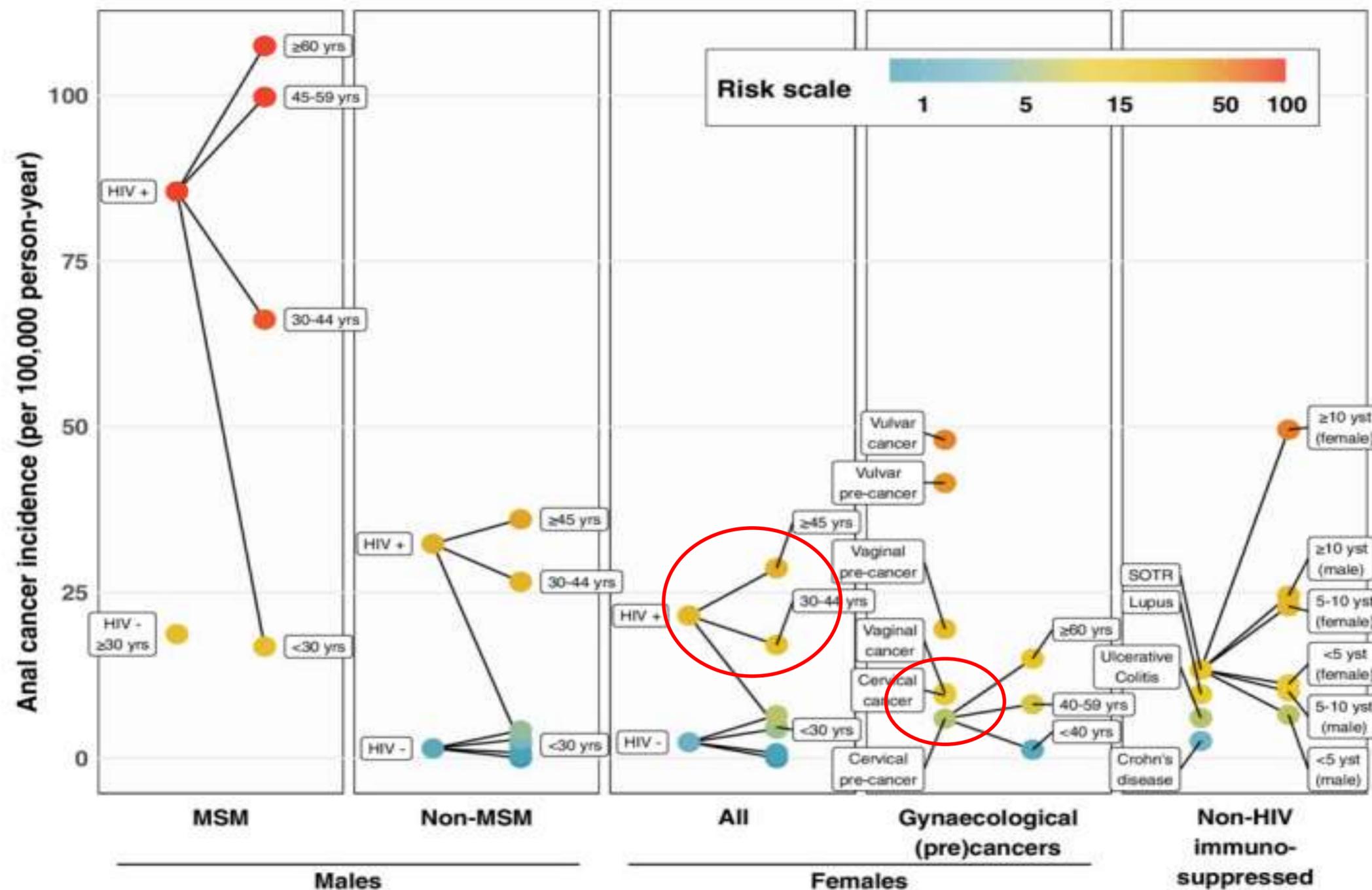
SNFCP
Société Nationale Française de
Colo-Proctologie

Conclusion 1

- **Pourquoi** dépister ?
 - Car bénéfice démontré de dépister les populations à risque (dépister et traiter tôt les petits cancers)
 - Et nécessité de dépister et traiter les HSIL
 - Surtout si HPV16 persistant
- **Qui** dépister ? → Notre cut off est à : 45/100 000 PA
 - HSH infectés par le VIH > 30 ans
 - Femmes avec ATCD de cancer ou pré-cancer de la vulve
 - Femmes transplantées d'organes solides > 10 ans

Question : que recommander aux femmes VIH+ ou CIN2+ ????

- Réponse : pas évidente



Quoi faire pour les femmes non transplantées sans lésions vulvaires ?

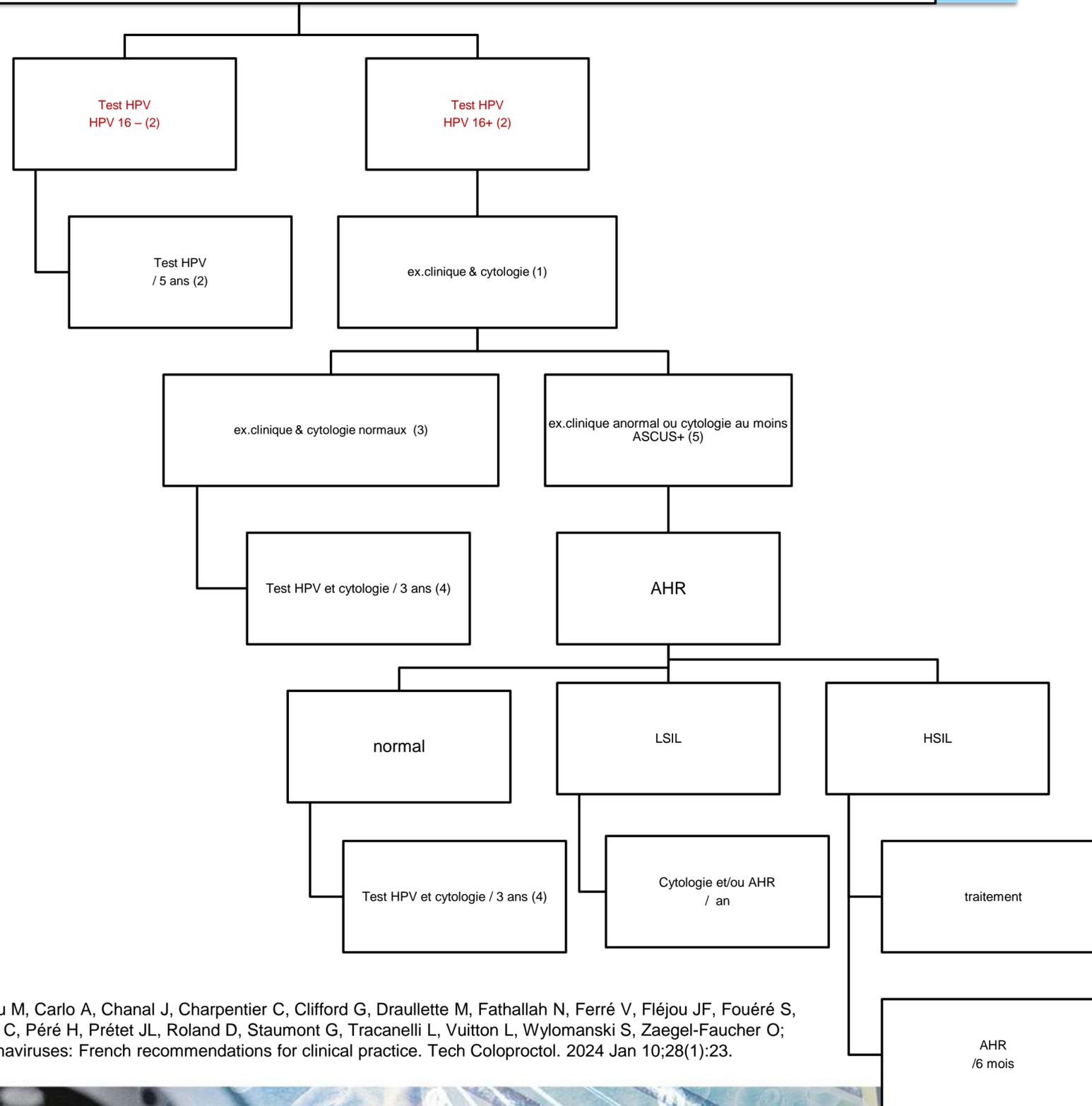
- Pour toutes (et tous) : examen proctologique si symptôme anale: douleurs, saignement, tuméfaction ou prurit.
- Donc penser à poser la question car tabou +++
- Propositions/réflexions...? :
 - Chez CIN2 + récidivantes : frottis HPV16 anal
 - En cas d'HPV16 persistant du col → frottis anal
 - Si ASCUS → examen proctologique
 - Risque de faire beaucoup d'examen pour rien ?
 - Il nous manque d'autres tests de triage généralisables à un large panel de la population : p16 Ki67, méthylation...

Algorithme 2023 SNFCP

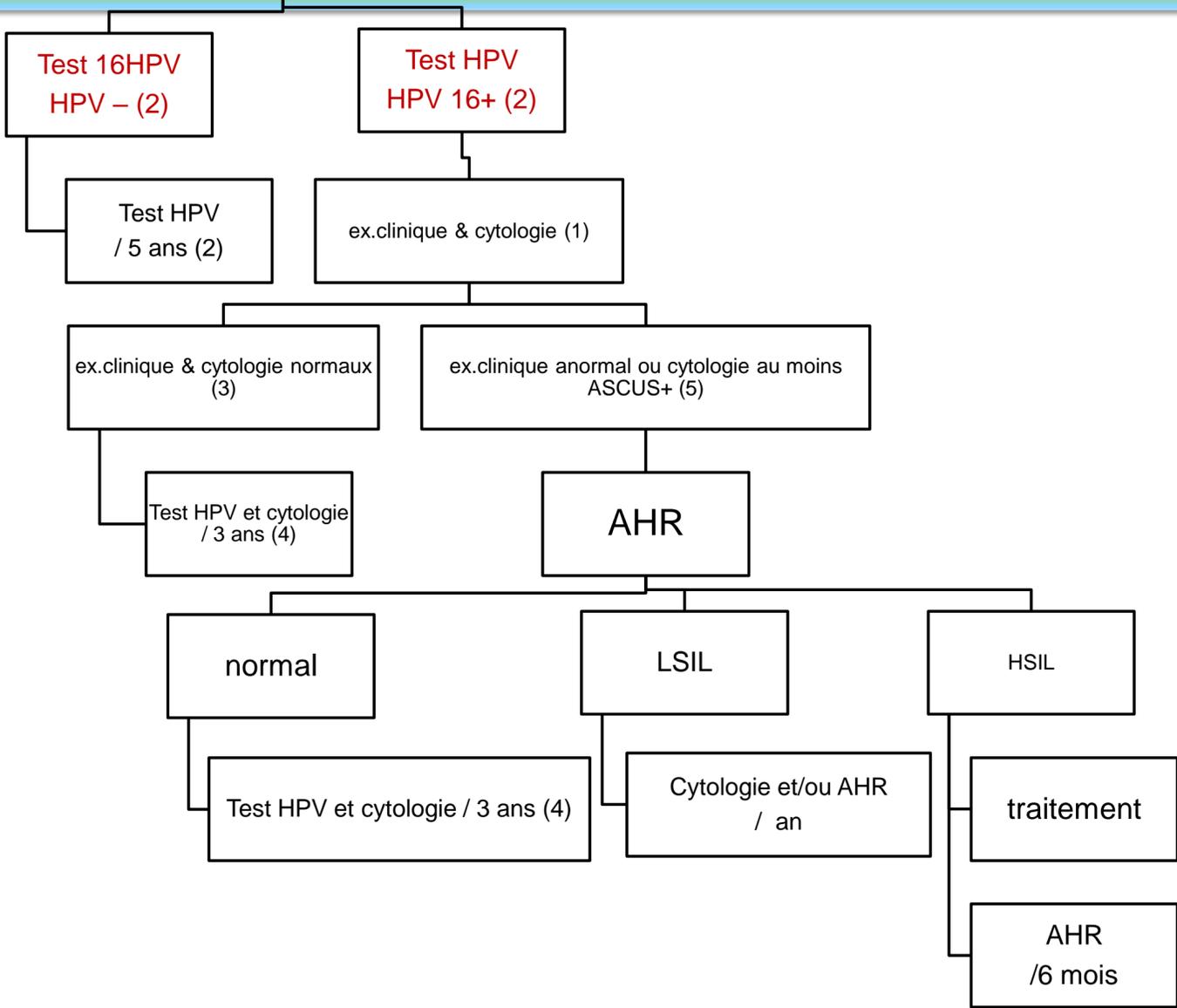


SNFCP
Société Nationale Française de
Colo-Proctologie

HSH vivant avec le VIH et âgés de plus de 30 ans
Femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses et/ou de cancer de la vulve
Femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans
Sans symptôme (1)



HSH vivant avec le VIH et âgés de plus de 30 ans
Femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses et ou de cancer de la vulve
Femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans
Sans symptôme (1)



Le diable se cache...

(1) L'EPS est indispensable en cas de symptômes proctologiques.

(2) La recherche de stigmates viraux d'infection HPV 16 est au cœur des tests de triage car ce type viral est associé au carcinome épidermoïde du canal anal avec une prévalence très élevée. Cette stratégie limite le recours à une consultation spécialisée. L'histoire naturelle de l'infection HPV16 et la clairance autorisent un espacement des tests de surveillance à 5 ans en l'absence de stigmatisme HPV 16. L'incidence cumulée d'infection HPV 16 est de 16 % à 3 ans dans les populations à risque n'ayant pas d'HPV 16 initialement [Référence svp].

(3) Dans l'état actuel des connaissances, la normalité de l'examen cytologique rend très peu probable la présence d'HSIL (4%).

(4) En présence d'une infection à HPV 16, lorsque l'examen clinique est normal, la clairance du virus se fait lentement et il elle n'est observée que chez un peu plus d'un tiers des patients après 3 ans de suivi [Wei et al 2022] [Alberts et al 2020]. Il ne semble donc pas opportun de répéter le test de façon trop rapprochée dans cette population, a fortiori lorsque l'examen clinique est normal. Un examen cytologique normal rend peu probable la survenue d'HSIL dans les 3 ans qui suivent.

(5) La présence d'anomalies cytologiques est associée à des HSIL une fois sur trois, et plus de deux fois sur trois lorsque les lésions cytologiques sont de haut grade. Dans l'attente de tests non invasifs plus discriminants (test de méthylation, P16 Ki-67), une AHR doit être réalisée dans des conditions optimales avec biopsies. **En l'absence d'AHR accessible, l'examen proctologique standard doit être répété au minimum annuellement.**

- Commencer par questionnaire : **en cas de symptôme anal**
→ **ex procto CLINIQUE** : (toute la vie):
 - Condylomes
 - Lésions anales hemo, fissure, fistule, IST, monkey pox...
 - Dysplasies visibles
 - Petits cancers traitable sans séquelles
 - **Si asymptomatique et FDR** :
 - HPV16 en triage → et les autres ?
 - Si HPV 16 persistant → cyto
 - Si HSIL et HPV16 persistant → anoscopie +/- haute résolution
- Intérêt des autres marqueurs (P16 Ki67, méthylation) pour mieux trier ?**
- Attendre résultats travaux en cours (dont cohorte AIN3...)**

Conclusions 2

- Trois catégories de patients à dépister (risque > 45/100 000 PA)
 - HSH infectés par le VIH > 30 ans (85 (17 si < 30 ans et 107 si >60 ans))
 - Femmes avec ATCD de cancer ou pré-cancer de la vulve (48)
 - Femmes transplantées d'organes solides > 10 ans (50)
- Triage avec frottis HPV16 et cyto anale si possible
- Examen procto en cas de positivité de ces tests
- AHR au moindre doute

Pour populations à moindre risque (non transplantées et sans lésions vulvaires) :

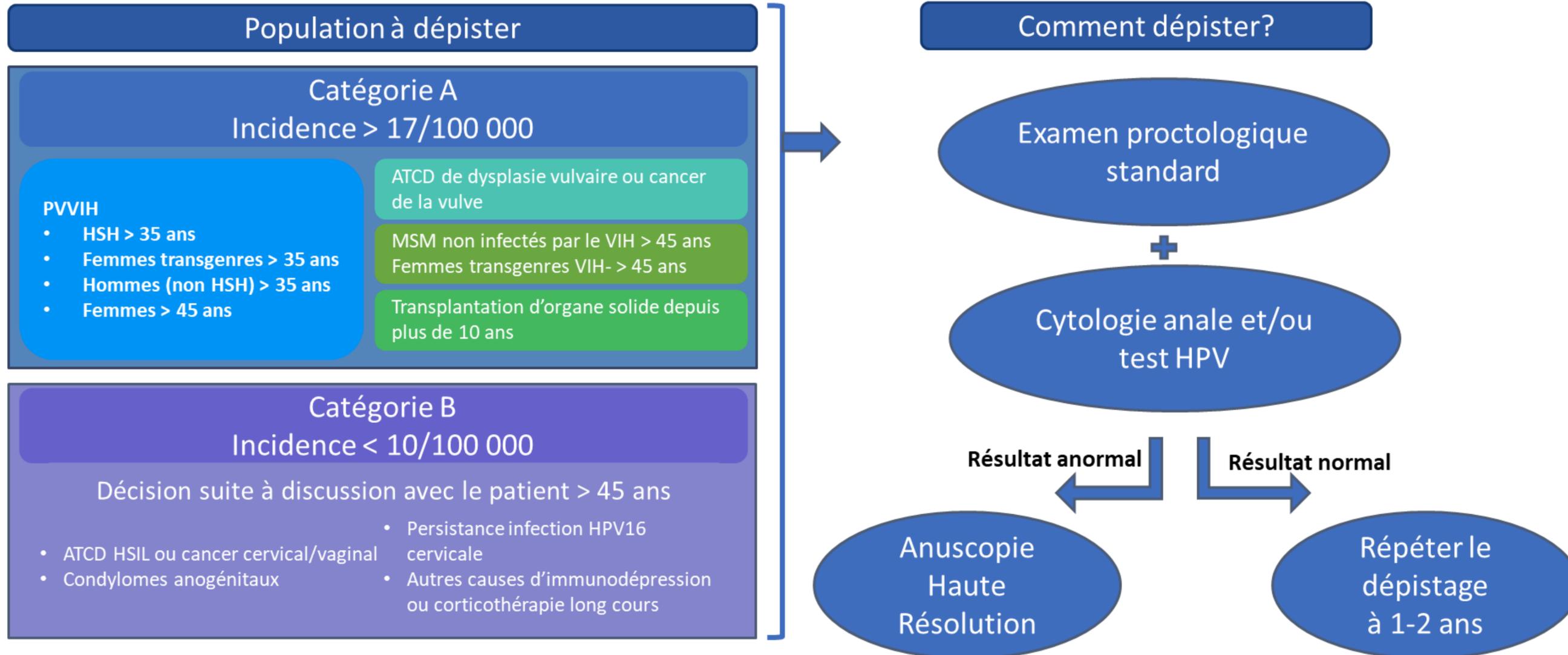
- Examen proctologique en cas de symptôme à ce niveau: Douleur, Saignement, Tuméfaction, Prurit
- Rassurer sur la faible dangerosité d'une infection HPV et même d'une dysplasie anale
- En cas de CIN2+ récidivant :
 - Recherche « active » de symptôme anale
 - Frottis HPV et cyto + examen procto si positif (notamment HSIL) ?
- Nécessité de travailler sur des nouveaux outils de triage généralisable à une large population : P16-Ki67, méthylation...

Problèmes non tranchés :

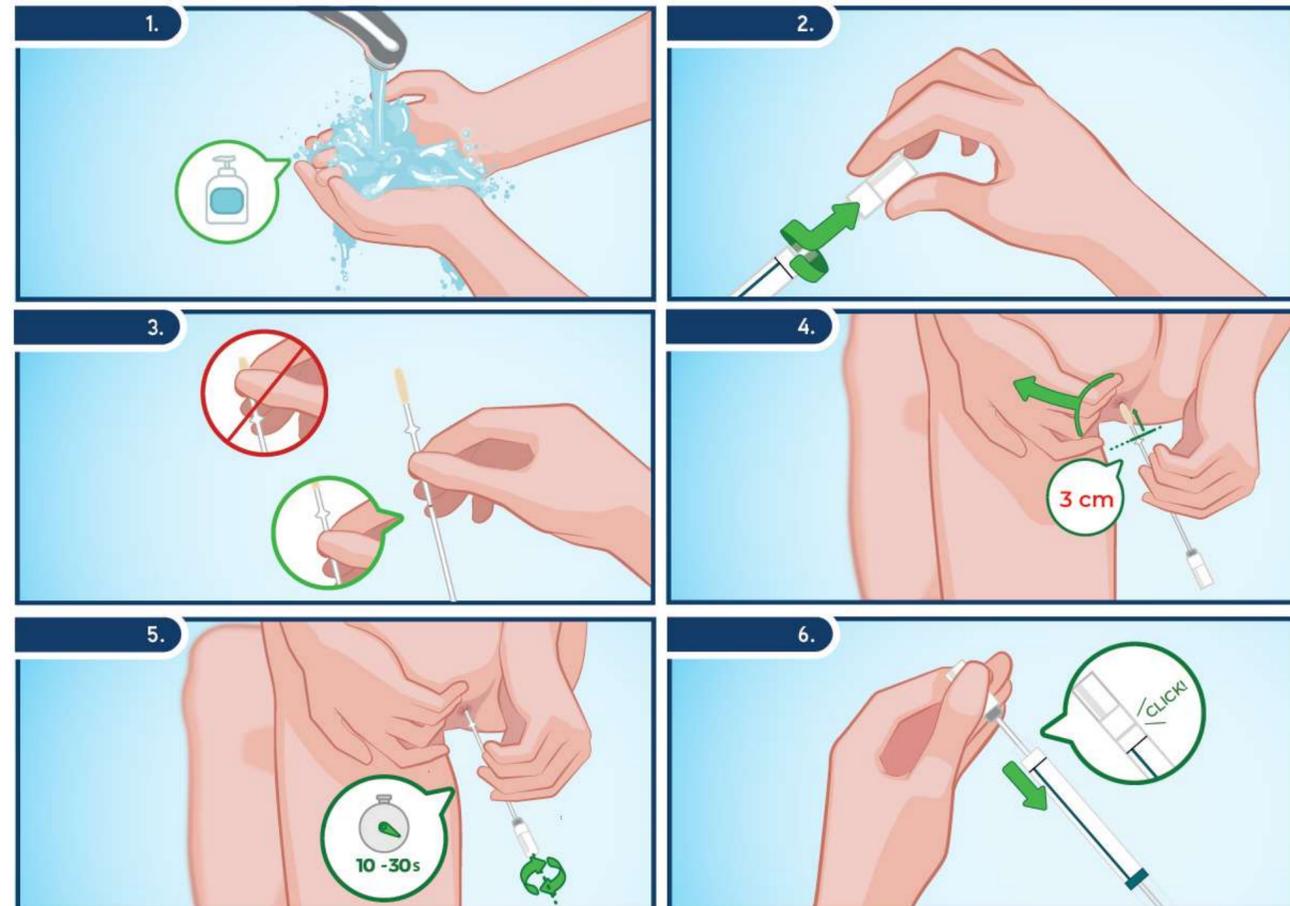
- Qui fait les frottis anaux (auto-test, chez le gynéco, l'infectiologue, généraliste, au labo...) ?
- Remboursement de ce test en pratique selon les populations
- Que proposer aux patients avec antécédents de condylomes ?
- Accessibilité de la consultation de proctologie (comme beaucoup d'autres spécialités) ?
- Accessibilité de l'AHR (moins de 20 centres en France) ?
- Est-ce que le triage proposé permettra d'améliorer la sélection actuelle des patients pour un examen proctologique +/- AHR ?
- Objectif d'infléchir la courbe de l'incidence du cancer anal impossible sans une large couverture vaccinale chez les filles ET les garçons

Nouvelles recommandations – Février 2024

Nouvelles recommandations de dépistage du cancer anal aux US



Auto-prélèvement anal : validation dans la cohorte ANRS | MIE 12400 DEPIST-H



POUR LE PATIENT : QUESTIONNAIRE POUR EVALUER L'ACCEPTABILITE ET LA FAISABILITE DU PRODUIT

Date ____/____/____
JJ MM AAAA

Age: _____

Education : Primaire Secondaire Formation professionnelle Supérieur

1. Utiliser un écouvillon pour un auto-prélèvement anal était :

Très facile [1 | 2 | 3 | 4 | 5] Très difficile

2. Réintroduire l'écouvillon dans le tube après le prélèvement anal était :

Très facile [1 | 2 | 3 | 4 | 5] Très difficile

3. La procédure d'auto-prélèvement et l'utilisation du dispositif anal a causé :

Une douleur Des saignements Un inconfort Rien de ce qui précède

4. Pendant la procédure d'auto-prélèvement, l'assistance d'une autre personne a-t-elle été nécessaire ?

Oui Non

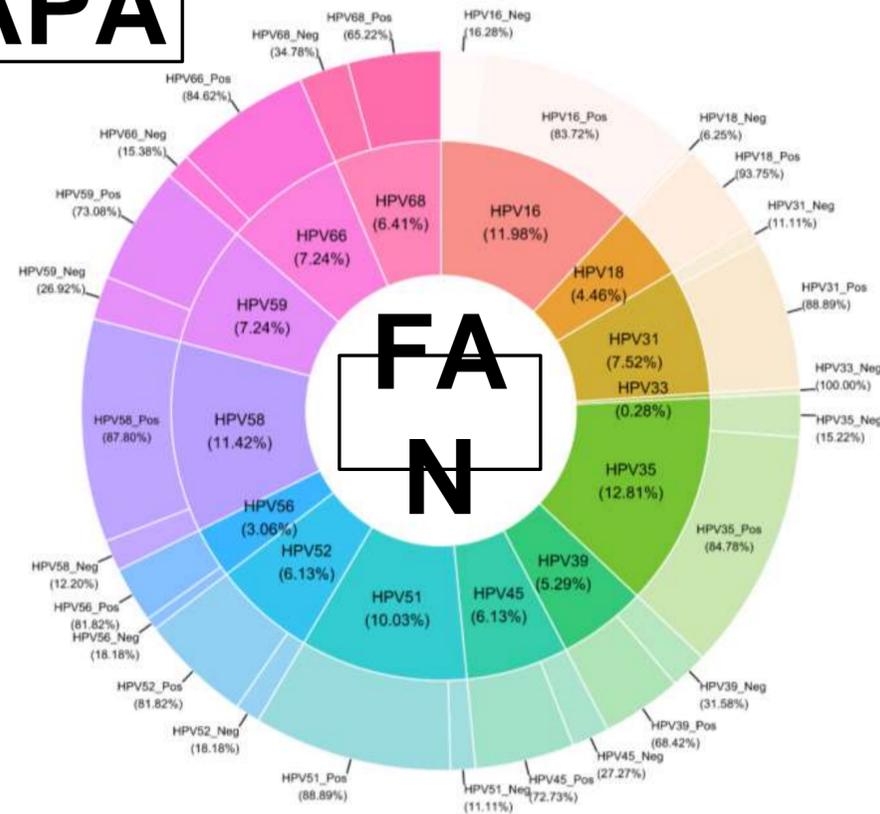
Si Oui,

Auto-prélèvement anal : validation dans la cohorte ANRS | MIE 12400 DEPIST-H

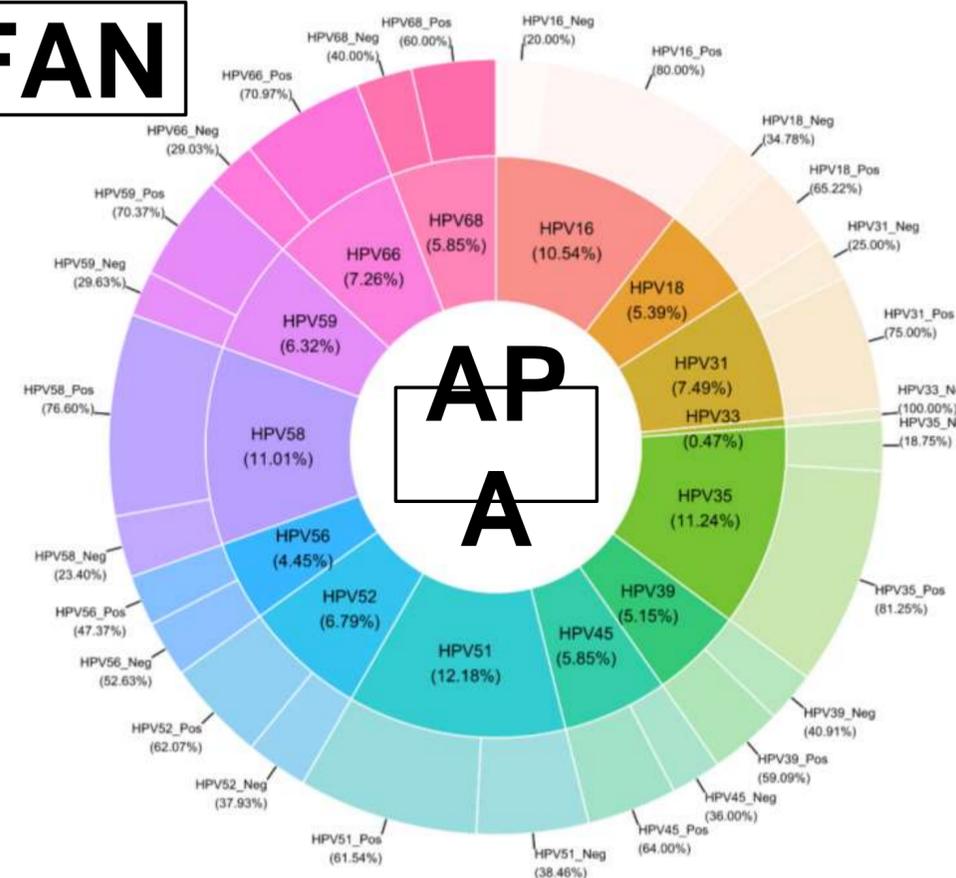


Entre 86% et 99% de concordance pour chaque type HPV haut-risque

APA



FAN



APA : auto-prélèvement anal
FAN : frottis anal réalisé par un clinicien



Algorithme 2023 SNFCP

HSH vivant avec le VIH et âgés de plus de 30 ans
Femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses et/ou de cancer de la vulve
Femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans
Sans symptôme (1)

