

Cancérologie

HPV et cancer de l'anus

RÉSUMÉ : L'HPV est le virus le plus fréquemment transmis sexuellement. Il touche indifféremment les hommes et les femmes. Il est responsable de nombreux cancers gynécologiques mais également anaux et oropharyngés. Il peut être également responsable de lésions dysplasiques pouvant évoluer vers un carcinome, rester stables ou régresser.

Le dépistage des lésions dysplasiques est systématique chez les femmes au niveau du col et recommandé au niveau anal dans certaines populations dites "à risque". La vaccination est sûre et efficace dans la prévention des cancers gynécologiques et de l'anus.



**A. BOUKRIS TOLEDANO,
L. ABRAMOWITZ**
Proctologie du service
de Gastroentérologie, CHU Bichat,
PARIS.

Épidémiologie

1. Mode de transmission

Le *Human Papilloma Virus* (HPV) est un virus à ADN retrouvé chez de nombreuses espèces. Il se transmet généralement lors des premiers rapports sexuels ou caresses intimes. Il peut atteindre la peau et certaines muqueuses orales et génitales des hommes comme des femmes. Il existe plus de 120 génotypes différents et environ une dizaine dits à "haut risque de carcinogénèse" comme le 16 ou le 18. Les types 6, 11, 42, 43 et 44 sont considérés comme à faible risque mais peuvent entraîner l'apparition de condylomes acuminés. L'HPV est en fréquence le virus le plus transmis sexuellement dans le monde.

2. Population atteinte et prévalence

En population générale, le taux d'infection anale par le HPV est de 12 %, 50 % et 40 % respectivement chez les hétérosexuels masculins, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les femmes [1]. La prévalence de l'HPV au niveau du canal anal dépend des pratiques sexuelles et de la séropositivité au VIH ou toute forme d'immunosuppression. La clearance de l'HPV est de 89 % chez les femmes sur une durée

médiane de 3,5-7,1 mois [2]. Chez les patients infectés par le VIH, ces prévalences augmentent significativement avec une infection anale chez respectivement 46 % pour les hétérosexuels masculins, 93 % pour les HSH et 79 % chez les femmes [3, 4]. La présence d'HPV au niveau du col utérin augmente significativement le risque d'être contaminé au niveau de l'anus et cela même sans rapports sexuels anaux [5].

3. Manifestations du HPV

La plupart du temps, la contamination est asymptomatique et les patients immunocompétents se débarrassent du virus dans l'année qui suit la contamination. Dans certains cas, on peut voir apparaître des condylomes acuminés qui peuvent se loger sur :

- la verge, le pubis ou le scrotum chez l'homme ;
- la vulve, le vagin et le col de l'utérus chez la femme ;
- au niveau de la marge anale ou en intracanalalaire dans les deux sexes (**fig. 1**).

Rarement, il peut également exister des condylomes buccopharyngés et laryngés. On observe différentes présentations de condylomes : acuminés ou lésions en "crêtes de coq" (qui sont les plus fréquentes), lésions papuleuses ou condy-

Cancérologie



Fig. 1 : Condylomes végétants de la marge anale.

lomes plans. Il n'existe pas d'étude de prévalence des condylomes anaux en population générale. Chez les patients infectés par le VIH, un dépistage systématique de 1206 patients a révélé la présence de condylomes chez 36 %, 15 % et 11 % respectivement des HSH, hétérosexuels masculins et femmes [6]. La moitié de ces condylomes étaient en dysplasie.

Par ailleurs, lorsqu'un CIN3 ou un cancer du col utérin est diagnostiqué, il existe un surrisque de 2 à 16 d'avoir un cancer anal dans l'évolution [7]. Lorsqu'on découvre des lésions HPV dans un site, il faut les rechercher et les traiter dans les autres sites. Ainsi, le gynécologue adressera au proctologue les patientes présentant des condylomes et vice-versa.

La prévalence des condylomes est modifiée par certains critères comme la séropositivité au VIH ou toute forme d'immunodépression, la multitude de partenaires sexuels, les antécédents d'infections sexuellement transmissibles (IST). Les condylomes, lorsqu'ils sont dépistés, doivent être traités. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles en fonction de leur nombre et de leur localisation. Il est possible d'appliquer une crème immunomodulatrice (imiquimod) en cas de lésions de petite taille et en petit nombre ou bien proposer une destruction physique au bistouri électrique sous anesthésie locale ou générale.

4. Dysplasie et cancer

L'HPV peut entraîner des lésions dysplasiques de bas grade ou de haut grade au niveau anal, du col utérin, de la vulve, du pénis et au niveau oropharyngé. L'histologie précise le degré de dysplasie de bas grade AIN1 ou de haut grade AIN2 et 3. Au niveau anal, elles peuvent évoluer vers le cancer de l'anus avec un risque mal connu. Une étude publiée en 2012 a montré que le taux calculé de progression annuelle des AIN3 chez les HSH VIH + vers le cancer anal était de 1/377 [8]. Les lésions dysplasiques peuvent également régresser dans 25 % des cas [9]. Le GREP (Groupe de Recherche En Proctologie de la SNFCP) coordonne actuellement une cohorte nationale des AIN3 pour préciser le risque d'évolution vers le cancer et évaluer la pertinence des différentes modalités de prise en charge (cohorte.ain3@aphp.fr).

Le cancer de l'anus

Rare, il représente environ 1,5 % des cancers digestifs mais sa prévalence augmente continuellement. Il s'agit d'un carcinome épidermoïde dans plus de 90 % des cas. Dépisté précocement, le cancer de l'anus est curable dans 80 % des cas d'où l'importance d'un dépistage précoce. En cas de cancer anal, l'HPV est retrouvé dans 98 % des cas [10]. Cette pathologie touche plus fréquemment les femmes après 60 ans avec un sex-ratio de 2 [11]. En raison de l'allongement de l'espérance de vie chez les patients VIH+, nous observons une forte augmentation de son incidence dans cette population.

Les facteurs de risque associés à ce cancer sont l'immunodépression, la présence de condylomes, les relations



Fig. 2 : Cancer infiltrant de la marge anale.

sexuelles avec des partenaires multiples et la pratique de rapports sexuels anaux. Le tabagisme et un taux bas de CD4 ont également été décrits comme associés au cancer de l'anus.

Le traitement du cancer va dépendre de sa taille et de l'envahissement locorégional et général. En cas de lésion de petite taille (T1) sans envahissement ganglionnaire (N0), une exérèse seule pourra être proposée. Dans les autres cas, il sera proposé une radiothérapie ± chimiothérapie et en dernier recours une amputation périnéale en cas d'échec ou de récurrence (fig. 2) [12].

Dépistage

Le rapport Morlat réactualisé en 2017 préconise un dépistage systématique des patients HSH VIH + mais il existe d'autres lésions dites "à risque" qui doivent être dépistées (tableau 1).

Le dépistage consiste en un examen clinique proctologique avec inspection de

Patients VIH +
Patients VIH – sous prophylaxie Préexposition au VIH
Patients ayant eu des lésions néoplasiques intraépithéliales anales ou du col utérin
Patients immunodéprimés ou sous immunosuppresseurs (transplantés, MICI...)

Tableau 1 : Dépistage des lésions néoplasiques intraépithéliales. MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

la marge anale et anoscopie. En cas de doute macroscopique, il faudra réaliser des biopsies. La place de l'anoscopie haute résolution n'est pas bien définie à l'heure actuelle mais elle pourrait faciliter le dépistage de lésions planes et la surveillance après exérèse de lésions AIN3. À la différence du col de l'utérus, il n'est pas recommandé de réaliser un frottis anal actuellement.

■ Prévention : vaccination

L'utilisation du préservatif ne protège pas complètement de l'infection par l'HPV même si son emploi reste indispensable pour les autres IST. Le dépistage est difficile à mettre en œuvre alors qu'il n'est recommandé que pour une partie des populations à risque. La prévention devrait donc être primaire avec la vaccination qui est actuellement recommandée et remboursée pour les jeunes filles à partir de l'âge de 9 ans ou dans la première année des rapports sexuels. Elle a montré son efficacité dans la prévention de néoplasie intraépithéliale du col utérin [13]. Récemment, les indications de la vaccination ont été modifiées et étendues à une partie de la population masculine : HSH entre 13 et 26 ans, hommes et femmes VIH+ ou sous immunosuppresseurs (transplantés, maladie de Crohn...).

■ Conclusion

L'HPV est le virus le plus transmis sexuellement. Il est responsable de l'apparition de lésions appelées condylomes mais également de dysplasies susceptibles d'évoluer vers le carcinome épidermoïde de l'anus. La vaccination contre certains génotypes d'HPV responsables du cancer du col de l'utérus permet également de réduire l'incidence du carcinome épidermoïde, des dysplasies et des condylomes anaux. La responsabilité de l'HPV dans de nombreux cancers gynécologiques, anaux et oropharyngés devrait justifier la généralisation de la vaccination à l'ensemble de la population.

POINTS FORTS

- L'HPV est le virus le plus transmis sexuellement.
- Il est responsable de nombreux cancers gynécologiques, proctologiques et oropharyngés.
- La vaccination est le seul moyen efficace pour réduire l'incidence du cancer du col et de l'anus.
- En cas de carcinome épidermoïde de l'anus, une prise en charge précoce permet une guérison complète dans plus de 80 % des cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML *et al.* Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV- negative women. *J Infect Dis*, 2001;183:383-391.
2. AUBIN F, PRETET JL, JACQUARD AC *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis*, 2008;47:610-615.
3. MACHALEC DA, POYNTEY M, JIN F *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2012;13:487-500.
4. PIKETTY C, DARRAGH TM, DA COSTA M *et al.* High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*, 2003;138:453-459.
5. ASSI R, REDDY V, EINARSDOTTIR H *et al.* Longo, MD. Anorectal Human Papillomavirus. *Current Concepts*, 2014;87:537-547.
6. ABRAMOWITZ L, BENABDERRAHMANE D, WALKER F *et al.* Determinants of macroscopic anal cancer and pre-cancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis*, 2016;18:997-1004.
7. STIER EA, CHIAO EY. Anal cancer and anal cancer precursors in Women with a History of HPV-Related Dysplasia and Cancer. *Semin Colon Rectal Surg*, 2017;28:97-101 et SAND FL, MUNK C, JENSEN SM *et al.* Long-Term Risk for Noncervical Anogenital Cancer in Women with Previously Diagnosed High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016;25:1090-1097.
8. BOUKRIS TOLEDANO A, FATHALLAH N, BARRE A *et al.* Prise en charge des condylomes anaux chez l'adulte. *Hepato Gastro*, 2018;25:444-450.
9. GAUTIER M, BROCHARD C, LION A *et al.* High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis*, 2016;48:806-811.
10. ABRAMOWITZ L, JACQUARD AC, JAROUD F *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J Cancer*, 2011;129:433-439.
11. ABRAMOWITZ L, MATHIEU N, ROUDOT-THORAVAL F *et al.* Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009;30:414-421.
12. MOUREAU-ZABOTTO L, VENDRELY V, ABRAMOWITZ L *et al.* Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCG, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis*, 2017;49:831-840.
13. DESHMUKH AA, CANTOR SB, FENWICK E *et al.* Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: The time is now. *Vaccine*, 2017;35:5102-5109.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.