

Année 2021/2022

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Mélanie DRAULLETTE
Née le 20/05/1993 à Melun (77)

HSILs clearance and its determinants among a large French multicenter cohort of patients with AIN3 history

Présentée et soutenue publiquement le **15 Avril 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Monsieur le Professeur LECOMTE Thierry, hépato-gastroentérologue, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Madame le Docteur Elise POMMARET, hépato-gastroentérologue et proctologue, PH, Institut de proctologie St Joseph Paris 75014

Monsieur le Docteur ANON Benjamin, hépato-gastroentérologue, PH, CH - Blois

Monsieur le Professeur MAGGIORI Léon, chirurgien viscéral, Université Paris VII, hôpital St Louis Paris 75010

Monsieur le Professeur ABRAMOWITZ Laurent, hépato-gastroentérologue et proctologue, Université Paris VII, hôpital Bichat Paris 75018

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur ABRAMOWITZ Laurent, hépato-gastroentérologue et proctologue, CHU Bichat Claude Bernard 75018, Université Paris VII

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA
LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L.
GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y.
LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J.
SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Geraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois
de l'honneur et de la probité
dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Thierry Lecomte, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre soutien sans faille tout au long de cet internat.

Monsieur le Professeur Laurent Abramowitz, merci de m'avoir donné la possibilité de travailler avec toi. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes espérances et que ce n'est que le début d'une longue et belle collaboration.

Madame le Docteur Elise Pommaret, je te remercie infiniment d'avoir accepté de juger mon travail aujourd'hui. Merci pour le temps investi à m'enseigner la chirurgie proctologique. Travailler et apprendre à tes côtés est une grande chance. Tu es pour moi un exemple à suivre tant sur le plan professionnel que personnel, merci de m'inspirer autant.

Monsieur le Docteur Anon, les mots me manquent pour t'exprimer l'ampleur de ma gratitude. Tu as fait de moi le médecin que je serai demain. Apprendre à tes côtés a été un bonheur, tous les jours, sans exception. J'espère ne jamais te décevoir. Merci pour tout.

Monsieur le Professeur Léon Maggiori, c'est avec beaucoup d'émotion que je te présente mon travail aujourd'hui. Je te remercie infiniment pour toute l'aide que tu m'as apportée durant sa réalisation et au-delà. Merci de m'avoir transmis la passion que tu portes à ton métier et tes valeurs : la bienséance en premier lieu, le travail, la persévérance et l'exigence envers soit même. A ton image, j'essaie de donner tous les jours le meilleur.

Je sais au combien ta déception est grande depuis le jour où je n'ai pas choisi de devenir chirurgien viscéral mais mes AIAs n'auraient jamais été aussi parfaites que les tiennes...

J'espère ne plus te décevoir. Merci d'être à mes côtés aujourd'hui et merci d'être toi.

A mes maitres,

Tourangeaux, merci de m'avoir accompagnée durant toutes ces années, merci pour votre patience, vos enseignements et votre confiance. Je vous en serai éternellement reconnaissante. Je n'oublierai jamais ces belles années passées à vos côtés. J'espère ne pas vous décevoir.

Drouais, merci de m'avoir accompagnée lors de mes premiers pas, parfois laborieux !

St Josephiens, travailler avec vous est purement et simplement un bonheur à l'état pur.

Mon cher Vincent, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir accueillie dans ton service. J'y ai découvert ce qu'est une équipe soudée où règne la bienveillance et l'envie de donner le meilleur de soi-même en toutes circonstance. J'espère un jour en faire partie.

Giennois, David merci de m'avoir fait sourire quand j'en avais le moins envie, Roland merci pour ta gentillesse qui n'a nul égal et ta bienveillance, Olivier merci pour ton énergie inépuisable et ton sens de l'humour en toutes circonstances, Marc merci pour ta sagesse que j'espère acquérir un jour, Sofia merci pour la douceur que tu apportes au sein de cette équipe masculine et surtout un grand merci pour ton soutien durant ces derniers mois !

Vous quitter va être très difficile, vous allez terriblement me manquer...

Aux équipes paramédicales, infirmières, aides-soignantes, secrétaires avec qui j'ai eu la chance de travailler,

Merci de m'avoir accompagnée toujours avec bienveillance. Merci pour votre patience et pour la confiance que vous m'avez accordée depuis mes débuts jusqu'à aujourd'hui. C'est en travaillant ensemble, main dans la main, que l'on ne se sent jamais seul.

Aux merveilleuses personnes sans qui ce travail n'aurait pas été possible,

Carine, Axelle, Valentine et Margot merci infiniment pour votre aide et le temps investi dans ce beau projet qu'est la cohorte AIN3.

Merci aux **investigateurs** de l'étude de ne jamais s'être plaint de harcèlement et de répondre toujours gentiment à mes (très nombreux) mails.

A ma famille « Tourangelle »,

A mes co-internes, le soleil de mon internat. Merci d'avoir rendu cet internat si inoubliable. Merci de l'avoir adouci dans les moments difficiles. Merci pour tous les moments partagés ensemble à l'hôpital bien sûr (on y passe du temps...) mais aussi en dehors, autant de souvenirs que je garderai toute ma vie précieusement dans mon cœur. Ne cessez jamais de briller ! Vous êtes merveilleux. Aurélie merci pour ton amitié si précieuse à mes yeux et mon cœur. Ludo merci, du fond du cœur, de m'avoir « boostée » dans les moments les plus « noooirs » (j'étais obligée...), Théo merci de toujours réussir à me redonner le sourire !

Aux plus merveilleux jeunes médecins que la région centre ait connus : **Anna, Clarisse, Anaïs, Mélodie, Olivia, Pauline, Romain, Benoit**, j'espère un jour être un aussi bon médecin que vous. Anna, Clarisse merci pour vos précieux conseils dans tous les domaines de la vie...

Jessica merci d'être la merveilleuse personne que tu es.

Amélie merci pour ton oreille attentive, ton soutien, tes petits plats délicieux, nos fous rires inoubliables et ton amitié si précieuse. Six mois de vie commune c'était bien trop court...

A mes amis de longue date,

Laure, Delphine, Astrid, Caroline, Camille, ... La vie n'est pas simple, on s'est éloignées parfois mais on s'est toujours retrouvées. Merci d'être toujours là.

Domitille, Rita, Lucie, depuis la P1 jusqu'à aujourd'hui on en aura traversé des épreuves... Merci d'avoir été là et de l'être toujours. Vous êtes le plus beau cadeau que ces longues études m'aient offert.

Victoria, ma vie sans toi n'aurait pas la même saveur, merci d'être mon amie depuis tant d'années et d'arriver encore et toujours à me supporter.

A ma famille pour leur amour inconditionnel,

A mes parents,

Maman, merci de m'avoir appris à voir le côté positif de la vie en toutes circonstances...

Grâce à toi j'essaie d'aller toujours de l'avant, sans regret et avec le sourire.

Papa merci d'être pour moi ce roc indestructible sur lequel je sais que je peux me reposer lorsque la force, que tu m'as transmise, a besoin de récupérer un peu...

Cela étant dit, aucun mot ne suffira jamais à vous exprimer toute ma reconnaissance.

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien indéfectible, quels que soient mes choix, bons ou moins bons... Soyez assurés que la proctologie en est un bon, Laurent et Elise sauront vous convaincre si vous ne l'êtes pas encore (je sais bien que vous êtes septiques...).

Merci de croire en moi depuis toujours.

Merci de toujours m'aider à me relever lorsque je tombe. Vous êtes ma force.

Vous m'avez donné les moyens de réussir. Je vous dois tout.

J'espère que vous êtes fiers aujourd'hui.

A ma grand-mère et son courage...

ты самый потрясающий человек, которого я знаю

я восхищаюсь тобой

я тебя люблю

Et aux anus évidemment !

RESUME

Introduction. Le cancer de l'anus est rare au sein de la population générale cependant son incidence n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies et devrait encore s'accroître dans les années à venir. Dans ce contexte, la mise en place de stratégies efficaces de dépistage du cancer anal est devenue une priorité. Elle est entravée par une compréhension incomplète de l'évolution des lésions anales précancéreuses (HSIL). L'objectif de notre étude était d'étudier la clairance des HSILs et les facteurs l'influençant au sein d'une population de patients avec antécédents de lésions en dysplasie de haut grade (AIN3).

Patients et méthodes. Nous avons conduit une étude large étude, observationnelle multicentrique, de cohorte de patients avec antécédent de lésion AIN3. Le suivi des patients a été réalisé dans le cadre de leur prise en charge habituelle par leur proctologue référent selon les habitudes de chacun. Un frottis anal annuel était requis. Les patients avec au moins un frottis renseigné ont été inclus dans l'étude. Nous avons décrit l'évolution des frottis anaux au cours du suivi. Le délai de clairance des lésions HSIL a été décrit en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier et des facteurs associés à l'aide de modèles de régression de Cox univariés.

Résultats. Parmi les 853 patients inclus dans l'étude, 495 (58%) étaient des hommes, 785 (92%) Caucasiens et 338 (40%) séropositifs pour le VIH. L'âge médian au moment du diagnostic d'AIN3 était de 49 [41-57] ans. La durée médiane du suivi était de 53 [51- 56] mois. Le nombre médian de consultations par patient était de 6 [4-8] et le nombre médian de frottis anaux par patient de 3 [1-4] avec un intervalle médian entre deux frottis anaux de 12 [8-24] mois. Les résultats cytologiques du premier frottis anal étaient : HSIL pour 135 (16%) patients, LSIL pour 157 (18%), ASC-H pour 16 (2%), ASC-US pour 250 (29%), négatif pour 290 (34%) et ininterprétable pour 5 (0,6%). Le taux de clairance d'HSIL était de 93% (taux d'incidence de 39 pour 100 PA) et le délai médian de 13 [12-15] mois. Les facteurs significativement associés à la clairance d'HSIL en analyse univariée étaient : l'absence d'antécédent de lésions génitales HPV induites (HR = 1,43) et la présence de condylomes au moment du diagnostic d'AIN3 (HR = 1,79). La clairance d'HSIL était plus faible chez les hommes séropositifs pour le VIH (HR = 0,83) et chez les patients présentant une infection persistante par les HPVs à haut risque oncogène (HR = 0,36) définis comme étant les HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68.

Conclusion. Cette étude confirme le taux élevé de clairance des HSILs et apporte de nouvelles informations quant aux facteurs l'influençant. L'identification de ces facteurs pourrait ainsi permettre d'identifier les patients les plus à risque de présenter des lésions anales précancéreuses persistantes afin de leur proposer un suivi plus rapproché.

Mots clés. AIN3, HSIL, cancer de l'anus, HPV, clairance.

ABSTRACT

Background. Anal cancer is uncommon in the general population but its incidence has gradually increased over the past decades and is expected to increase further in the coming years. In this context, the implementation of effective anal cancer screening strategies has become a priority. It is hindered by incomplete understanding of anal precancerous lesion evolution, anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). The aim of the present study was to analyse HSIL clearance and its determinant among patients with history of histological high-grade dysplasia (AIN3).

Methods. We conducted a multicentric, national, observational study of patients with AIN3 history: the AIN3 cohort study. Patients' follow up was realized by their referring proctologist, as part of their usual management and in accordance to each physician habits. An anal pap smear had to be performed annually. All patients with at least one anal pap smear were included in this study. We described anal pap smear evolution and analyzed HSIL clearance with Kaplan-Meier estimator and its predictors using univariate Cox regression model.

Results. Among the 853 patients included in this study, 495 (58%) were male, 785 (92%) Caucasian and 338 (40%) HIV positive. The median age at first AIN3 diagnosis was 49 [41-57] years. The median follow-up duration was 53 [50– 56] months. The median number of clinic visits per patient was 6 [4-8] and the median number of anal pap smear performed per patient was 3 [1-4] with a median time between two anal smears of 12 [8-24] months. The most severe cytological results on the first anal pap smear were: HSIL for 135 (16%) patients, LSIL for 157 (18%), ASC-H for 16 (2%), ASC-US for 250 (29%), negative for intraepithelial lesion for 290 (34%) and uninterpretable for 5 (0.6%). The HSIL clearance rate was 93% (incidence rate of 39 per 100 PY) with a median time of 13 [12 –15] months. Significant univariate predictors of clearance included no previous history of HPV-induced genital lesions (HR = 1.43) and having condyloma at AIN3 diagnosis (HR = 1.79). HSIL clearance was lower in HIV positive men than HIV negative ones (HR = 0.83) and in patients with persistent HR-HPV infection (HR = 0.36) defined as HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

Conclusion. This study confirms the high clearance rate of HSILs and provides new information about its prognostic factors. This work will allow to target populations to be followed more or less closely depending on these factors.

Keywords. AIN3, HSIL, anal SCC, HPV, clearance

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	14
ABSTRACT	15
TABLE DES MATIERES	16
ABBREVIATIONS	18
ABBREVIATIONS.....	19
REVUE DE LA LITTERATURE : DES LESIONS ANALES PRE-NEOPLASIQUES AU CANCER DE L'ANUS, L'IMPORTANCE DU DEPISTAGE ET DE LA PREVENTION PRIMAIRE.....	20
1. Contexte	20
2. Rappels d'anatomie.....	20
3. Le cancer anal	22
4. Infection HPV	24
1. Définition	24
2. Modes de transmission	24
3. Épidémiologie	24
5. Carcinogénèse	26
1. HPV et cancer anal	26
2. Cycle de réplication du virus HPV	27
3. HPV et AIN	29
6. Dépistage.....	32
1. Stratégie numéro 1 : Frottis anal +/- AHR (Anuscopie Haute Résolution) avec biopsies guidées.....	32
2. Stratégie numéro 2 = examen proctologique standard avec interrogatoire (symptômes anaux), inspection soigneuse, toucher rectal et anuscopie standard de bonne qualité	34
7. Traitement des AIN.....	35
8. Prévention primaire : la vaccination	36
9. Conclusion	40
ARTICLE ORIGINAL: HSILS CLEARANCE AND ITS DETERMINANTS AMONG A LARGE FRENCH MUTICENTER COHORT OF PATIENS WITH AIN3 HISTORY	41
1. Introduction.....	41
2. Patients and methods.....	42

1. Patients and study design	42
2. Data collected	43
3. Cytology Data	44
4. HPV DNA Testing Data.....	45
5. Outcomes.....	45
6. Statistical analysis	45
3. Results.....	46
1. Baseline patients' characteristics	46
2. Follow-up	49
3. Anal cytology evolution	51
4. HPV DNA testing.....	55
5. HSIL clearance	58
6. Relationship between HSIL clearance and anal cancer occurrence	62
4. Discussion	62
REFERENCES.....	66

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AHR : anoscopie haute résolution

CA : cancer anal

HPV : papillomavirus humain

HR-HPV : HPV à haut risque oncogène

HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

IST : infection sexuellement transmissible

SNFCP : société nationale française de colo-proctologie

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

ABBREVIATIONS

AIN : anal intraepithelial neoplasia

ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL

ASCUS : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

DARE : digital anorectal examination

DNA : deoxyribonucleic acid

cART : active antiretroviral therapy

HIV : human immunodeficiency virus

HPV : human papillomavirus

HRA : high-resolution anoscopy

HR-HPV : high risk human papillomavirus

HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion

LSIL : low grade squamous intra-epithelial lesion

MSM : men having sex with men

PY : person-years

SCC : squamous cell carcinoma

SIL: squamous intraepithelial lesion

VIN : vulvar intraepithelial neoplasia

REVUE DE LA LITTERATURE : DES LESIONS ANALES PRE-NEOPLASIQUES AU CANCER DE L'ANUS, L'IMPORTANCE DU DEPISTAGE ET DE LA PREVENTION PRIMAIRE

1. Contexte

Le cancer est placé en France au rang de priorité nationale de santé publique. Dans ce contexte a été mis en place le Plan Cancer 2014-2019 dont l'objectif premier était de favoriser le diagnostic précoce des cancers, objectif renouvelé par le plan cancer 2021-2030.

Des stratégies efficaces et efficientes ont ainsi été développées en gynécologie médicale afin de prévenir et de dépister précocement le cancer du col de l'utérus en population générale.

En ce qui concerne le cancer anal (CA), qui partage de nombreuses similitudes avec le cancer du col de l'utérus, aucune recommandation internationale n'est établie. Or nous assistons, depuis quelques années, à une forte augmentation de son incidence (doublement en 25 ans) notamment du fait de populations sur-exposées au risque de contamination par les papillomavirus humains (HPV), acteur majeur de la carcinogénèse.

Dans ce contexte, la mise en place de stratégies efficaces de prévention et de dépistage des lésions pré-cancéreuses anales est devenue une priorité.

2. Rappels d'anatomie

Le canal anal est la partie terminale du tube digestif. Il est compris entre le rectum et le revêtement cutané périanal et s'étend sur 3 à 4 centimètres de longueur. De forme cylindrique, il a un calibre extérieur de 2 à 3 centimètres mais sa cavité est normalement virtuelle au repos.

Le canal anal (**Figure 1**), dont la morphologie est facilement étudiée en anoscopie, est anatomiquement divisé en deux parties par la ligne pectinée qui constitue un repère très visible situé à peu près à la moitié de sa hauteur. Cette dernière est formée par la succession de 6 à 10

replis ou colonnes appelées colonnes de Morgani. Entre ces colonnes se trouvent des cryptes, au sein desquelles est logé l'orifice des glandes D'Hermann et Desfosses.

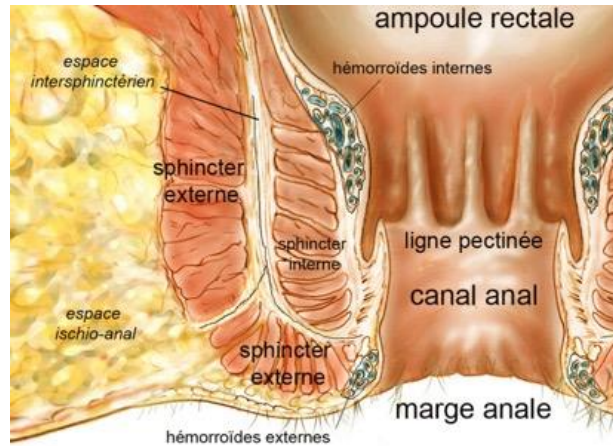


Figure 1 : Anatomie de l'anus

Histologiquement, le canal anal est divisé en 3 zones :

- La zone inférieure (en dessous de la ligne pectinée) constituée d'un épithélium de type malpighien.
- La zone supérieure (au-dessus de la ligne pectinée) constituée d'un épithélium de type glandulaire cylindrique identique à celui du rectum.
- La zone intermédiaire (située au niveau de la ligne pectinée) constituée d'un épithélium dit « jonctionnel » aussi appelé épithélium de transition. Elle mesure 10 à 15 mm de hauteur et correspond à la zone de transformation progressive d'un épithélium vers l'autre. Il s'agit du site de prédilection pour le développement des lésions anales pré-néoplasiques et par conséquent du CA.

3. Le cancer anal

Au sein de la population générale, le CA, carcinome épidermoïde dans 95 % des cas, est un cancer rare avec une incidence en France de 2 000 nouveaux cas par an¹. Il représente 2,5 % de l'ensemble des cancers digestifs. Il touche les femmes dans deux tiers des cas et son incidence augmente avec l'âge avec un pic de fréquence aux alentours de 65 ans².

Les facteurs de risque principaux (**Tableau 1**) pour les deux sexes sont l'infection persistante par un ou plusieurs HPV(s) oncogènes (facteur prédisposant essentiel), la séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'immunosuppression, les rapports sexuels passifs anaux, le tabagisme, la multiplication des partenaires sexuels et l'âge².

Âge
Tabac
Personnes vivant avec le VIH
Personnes ayant des relations sexuelles anales
Partenaires sexuels multiples
Lésions précancéreuses anales ou génitales PVH induites
Carcinome PVH induit génital ou ORL
Transplantation d'organe solide
Maladies inflammatoires chroniques intestinales dont maladie de Crohn particulièrement en cas de lésions anopéri-néales associées
Maladies auto-immunes (lupus)
Immunodépression acquise ou induite

Tableau 1 : principaux facteurs de risque de cancer anal

Bien que rare, l'incidence du CA est en constante augmentation, de 2% par an, depuis les années 1970^{3, 4}. Ceci est en partie dû au développement de cancer anaux dans les populations reconnues comme à haut risque tels que les patients séropositifs pour le VIH en particulier les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Ainsi le profil épidémiologique tend à se modifier avec l'atteinte de patients de sexe masculin, plus jeunes, séropositifs pour le VIH sans que l'avènement des thérapies antirétrovirales n'ait entraîné de diminution⁵.

En effet, les patients séropositifs pour le VIH sont les plus exposés au risque de pathologies induites par les HPV. On retrouve dans cette population 25 % de condylomes anaux, une dysplasie anale de haut grade dans 9, 18 et 24 % respectivement chez les femmes, les hétérosexuels et les HSH⁶ et un risque de CA qui est multiplié par 13 à 110 par rapport à la population générale⁵. Le CA est ainsi devenu le 3e cancer chez les hommes et le 7e chez les femmes séropositif(ve)s pour le VIH⁷.

Les raisons évoquées de ce sur-risque sont : la baisse de l'immunité locale, l'absence de clairance des HPV oncogènes et la prolongation de l'espérance de vie des patients séropositifs qui ne décèdent plus de l'infection par le VIH directement mais développent des complications secondaires à leur maladie devenue chronique.

D'autres populations sont également à plus haut risque (**Tableau 2**) : les femmes avec antécédents gynécologiques de lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses HPV induits, les patients transplantés d'organes solides et les patients avec maladie auto-immune⁸.

Population générale	1-2
Hommes vivant avec le VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes	85
Avant 30 ans	16,8
Après 60 ans	107,5
Hommes vivant avec le VIH ayant des rapports sexuels avec des femmes	32
Femmes vivant avec le VIH	22
Hommes ayant des rapports anaux avec des hommes	19
Femmes ayant un antécédent de cancer :	
Vulvaire	48
Vaginal	10
Du col de l'utérus	9
Patients transplantés d'organe solide	13
> 10 ans (hommes/femmes)	24,5/49,6
Patients atteints de lupus érythémateux systémique	10
Patients atteints de rectocolite hémorragique	6
Patients atteints de maladie de Crohn	3

Tableau 2 : Taux d'incidence du cancer de l'anus pour 100 000/an dans les populations à risque

4. Infection HPV

Le facteur prédisposant essentiel au développement du CA est la persistance d'une infection par les HPVs de type oncogène.

1. Définition

Les HPVs appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus épithéliotropes. Ils sont constitués d'ADN double brin circulaire (8 kb). Ils sont de petite taille ($\varnothing=52-55$ nm) et non enveloppés ce qui leur confère une grande résistance au milieu extérieur. Il existe plus de 200 génotypes référencés à ce jour⁹. Leur classification est fondée sur plusieurs paramètres que sont leur tropisme (muqueux ou cutané), leurs caractéristiques biologiques et leur potentiel oncologique (bas risque versus haut risque).

Parmi les HPVs muqueux, les HPVs de bas risque oncogène, dont les plus prévalents sont les types 6 et 11, sont responsables de papillomes ou condylomes acuminés. Les HPVs à haut risque oncogène (HR-HPV), 16 et 18 principalement, sont en cause dans la carcinogénèse de nombreux cancers (anus, col de l'utérus, vagin, vulve, pénis, sphère ORL).

2. Modes de transmission

L'infection à HPV se transmet lors de contacts intimes et est favorisée par la présence de micro-abrasions. L'âge précoce des premiers rapports sexuels, le nombre et le changement de partenaires sont des facteurs déterminants de la contamination. La transmission peut plus rarement être indirecte par contact avec des surfaces contaminées.

3. Épidémiologie

Les HPVs sont des virus très contagieux et largement répandus dans la population générale. On estime que 80 à 90% de la population sera un jour ou l'autre contaminée par un

ou plusieurs types d'HPV(s), tous sites confondus¹⁰. Ils sont ainsi responsables de la première infection sexuellement transmissible dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé et le Centre International de Recherche sur le Cancer. Il s'agit d'une infection pandémique. Le fardeau des pathologies induites par les HPV est conséquent comme illustré sur la **Figure 2**.

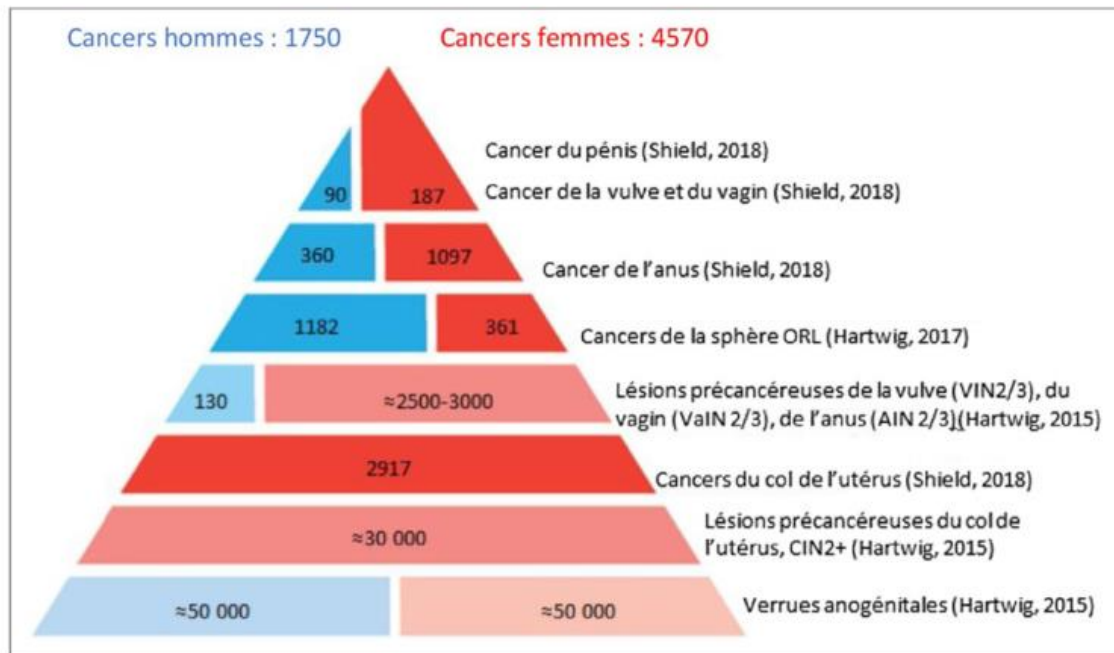


Figure 2 : Représentation graphique du fardeau des maladies HPV induites en France
(D'après Shield *et al*, 2018, Hartwig *et al*, 2015)

En 2013, on dénombrait en France, 37 513 cancers liés à l'HPV tous sites confondus : 7 597, 1 491 et 748 cancers respectivement du col utérin, de la vulve et du vagin, 23 524 cancers ORL, et 4 153 cancers anaux¹.

En ce qui concerne la localisation anale, la prévalence de l'infection HPV à ce niveau dépend de la population étudiée. Elle est particulièrement fréquente chez les sujets VIH, en particulier les HSH chez qui la présence d'HPV est retrouvée dans la quasi-totalité des cas¹¹⁻¹⁵ (**Tableau 3**).

	Hétérosexuels masculins	Homosexuels masculins	Femmes
HIV -	12%	47-60%	40%
HIV +	46%	93%	79%

Tableau 3 : prévalence de l'infection HPV anale selon les populations étudiées
(D'après¹¹⁻¹⁵)

Il est intéressant de noter que l'infection à HPV est plus fréquente au niveau anal que cervical chez la femme. En effet dans une étude américaine conduite chez 251 femmes VIH + entre 1995 et 1997, 200 ont bénéficié simultanément d'un frottis cervical et anal. Les taux de détection d'HPV étaient de 79% au niveau anal et 53% au niveau cervical¹⁴. Malgré cela, l'incidence du CA était sept fois moins importante qu'au niveau du col de l'utérus chez les femmes en 2018 selon les données du réseau FRANCIM. Ceci suggère qu'il existe probablement, malgré les nombreuses similitudes (ressemblance histologique entre ces deux régions anatomiques, partage de facteurs de risque communs), deux physiopathologies distinctes avec de probables cofacteurs (environnementaux, virologiques, biologiques...) ayant des interactions très différentes au niveau du col de l'utérus et de l'anus.

5. Carcinogénèse

1. HPV et cancer anal

La persistance d'une infection à HR-HPV semble être le facteur étiologique indispensable à la survenue du CA.

L'étude Française, EDiTH V, a recherché la présence d'ADN d'HPV au sein de 366 pièces histologiques de CA entre 2000 et 2008. Il a été retrouvé dans 96,7% des cas. L'infection

à HPV était unique dans 72,4% des cas et multiple dans 24,3% des cas. L'infection multiple était plus fréquente chez les sujets VIH (56% contre 19,6%). Les HR-HPV étaient prédominants (90,9%) : HPV 16 dans 75,4%, HPV 16-18 isolément ou associés dans 78% des cas¹⁶.

Une seconde étude, similaire (496 pièces histologiques de cancers anaux analysées), internationale menée entre 1986 et 2011 a mis en évidence la présence d'ADN d'HPV dans 88,3% des cas. Ici encore HPV 16 était le plus fréquemment retrouvé (80,7% des cas). Ce travail est allé encore plus loin pour prouver la relation causale entre HPV et CA en étudiant la surexpression de la protéine p16 au sein des tissus avec présence d'ADN d'HPV. En effet, cette sur-expression est un moyen indirect de diagnostiquer non seulement une infection par un HR-HPV mais aussi l'expression de l'oncoprotéine virale E7 correspondant à une infection transformante de l'ADN de l'hôte. La détection de l'ADN d'HPV était associée à la surexpression de p16 dans 94,9% des cas ce qui démontre l'implication du virus HPV dans la carcinogénèse des cancer anaux¹⁷.

2. Cycle de réplication du virus HPV

Du fait d'un tropisme épithélial, les HPVs infectent spécifiquement les kératinocytes des couches basales des épithéliums. Leur cycle de vie est ensuite dépendant de la différenciation épithéliale avec plusieurs issues possible : clairance virale, infection latente, infection productive et carcinogénèse (**Figure 3**)¹⁸.

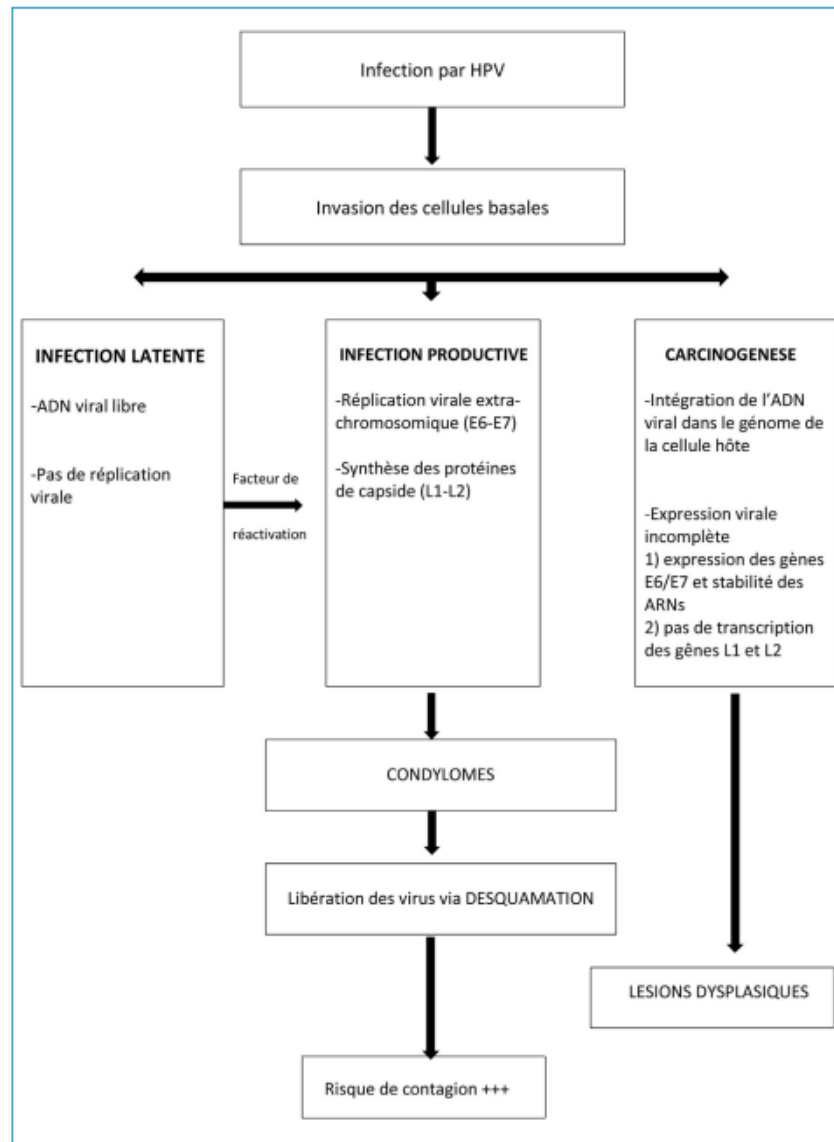


Figure 3 : synthèse des modes d'expression d'HPV

Aussi bien au niveau cervical qu'anal, l'infection par HPV reste le plus souvent latente et transitoire. Ceci est rendu possible grâce à l'action de l'immunité innée puis, si l'infection persiste, par l'action de l'immunité cellulaire adaptative médiée par les lymphocytes T CD8+ et T CD4+ qui permettent l'élimination du virus dans la majorité des cas¹⁹.

La clairance des infections anales à HPV a été relativement peu étudiée comparativement à celle au niveau du col de l'utérus. Une étude Hawaïenne rapporte des temps de clairance d'infections HPV anales plus rapides qu'au niveau cervical. Toutefois, ce temps est allongé

chez les personnes séropositives pour le VIH et celles ayant des rapports anaux²⁰. La persistance virale au niveau anal est également liée au génotype d'HPV avec une clairance plus faible en cas d'infection par HPV 16²¹. La réponse immune de l'hôte (immunodépression induite par le VIH ou par les traitements immunosuppresseurs) et les facteurs comportementaux tels que le tabagisme interviennent également²⁰. L'infection peut ainsi, sous l'influence des facteurs sus cités et d'autres non encore élucidés, persister et aboutir en cas d'infection persistante à HR-HPV à des lésions dysplasiques de haut grade puis in fine au cancer.

En effet, les HR-HPV ont la particularité de pouvoir intégrer leur ADN au génome de la cellule infectée et d'encoder les protéines E6 et E7. Celles-ci vont se lier aux protéines p53 et pRb issues de gènes suppresseurs de tumeurs correspondants et provoquer leur dégradation. Il en résulte une dérégulation du cycle cellulaire (prolifération cellulaire favorisée, apoptose inhibée) et l'apparition de mutation de l'ADN de la cellule hôte aboutissant aux lésions dysplasiques puis au cancer cas¹⁹.

3. HPV et AIN

Comme pour la carcinogénèse au niveau du col de l'utérus (**Figure 4**), l'apparition du CA invasif est précédée par le développement de néoplasies intra-épithéliales de bas grade puis de haut grade (AIN = anal intraepithelial neoplasia).

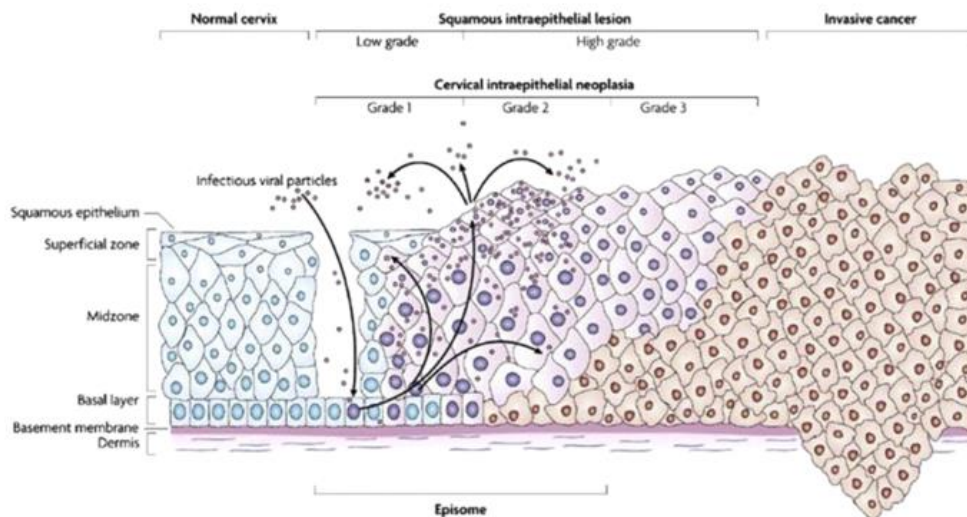


Figure 4 : carcinogénèse au niveau du col de l'utérus

Les AINs se développent à partir de l'épithélium malpighien ou l'épithélium de transition en cas d'infection HPV persistante. Elles sont limitées à l'épithélium et ne franchissent pas la membrane basale. Le stade de la dysplasie est déterminé selon plusieurs facteurs : sévérité des atypies cellulaires, hauteur de l'infiltration de l'épiderme par les cellules anormales et la sévérité de la désorganisation architecturale. En fonction de ces facteurs on distingue histologiquement :

- Les dysplasies de bas grade ou AIN 1 : atypies cellulaires modérées, peu étendues sur l'épaisseur de la muqueuse.
- Les dysplasies de haut grade ou AIN 2 et AIN 3 : atypies cellulaires marquées, étendues sur l'épaisseur de la muqueuse avec une importante désorganisation architecturale. La lésion AIN 3 est la forme de dysplasie anale la plus sévère et reconnue comme le stade précédent celui de cancer invasif.

Le lien causal entre les dysplasies anales de haut grade et l'infection à HR-HPV est bien établi. Dans une étude internationale rétrospective menée dans 24 pays entre 1986 et 2011, sur

un total de 43 lésions AIN 2/3, l'ADN d'HPV était retrouvé dans 95,4% des cas (dont HPV 16 dans 75,4% des cas)¹⁷. Dans une méta-analyse de 29 articles sur la dysplasie anale menée entre 1986 et 2008, la prévalence globale d'HPV en cas de lésion AIN était de 92,7 % (91.5% parmi les 671 AIN1 analysés, 93.9% parmi les 609 AIN2/3 et 94.0% parmi les 234 AIN3). Les sous-types d'HPV prédominants pour les AIN 2/3 étaient HPV 16 dans 59,8% et HPV 18 dans 17,4%²².

Assez logiquement, les dysplasies de haut grade (correspondant aux lésions HSILs en cytologie) prédominent chez les patients surexposés au risque d'infection par les HR-HPVs, en particulier les patients séropositifs pour le VIH (femmes et hommes) et les HSH^{11, 13, 23}.

	Femmes VIH - / VIH +	Hétérosexuels masculins HIV +	HSH VIH - / VIH +
HSIL	1% / 9 %	18%	15% / 24%

Tableau 4 : Prévalence des lésions HSILs en fonction des sous-groupes de populations à risque, d'après ^{11, 13, 23}

Pour autant, toutes les néoplasies intra-épithéliales n'évoluent pas vers le carcinome invasif. Au niveau cervical le risque d'évolution des CIN 3 vers le cancer invasif du col, en l'absence de traitement, a été estimé à 20% à 10 ans et 31,3% à 30 ans (approximativement 6% à 3 ans)²⁴. Au niveau anal ce risque est moins bien caractérisé de même que les facteurs associés à la progression ou à contrario à la régression de ces lésions pré-cancéreuses. Des études sont en cours afin d'améliorer nos connaissances. L'étude SPANC (Study of the Prevention of Anal Cancer) menée entre 2010 et 2018 en Australie s'est ainsi intéressée à l'histoire naturelle des lésions anales en dysplasie de haut grade (AIN2 et 3) dans une population de 617 hommes HSH et bisexuels suivis pendant 3 ans. Selon les recommandations en vigueur en Australie les patients n'étaient pas traités pour ces lésions. Cette étude de cohorte prospective a révélé un taux de clairance des dysplasies de haut grade de 22 pour 100 patients/années et un taux de

progression vers le CA de 0,324 pour 100 patients/années chez les patients avec AIN3. Les facteurs associés à la clairance des lésions de haut grade étaient l'âge < 45 ans, des lésions dysplasiques de plus bas grade (AIN2 vs AIN3), une taille de lésion plus faible et l'absence d'HPV 16. On voit donc dans ce travail que l'évolution naturelle des dysplasies même de haut grade est beaucoup plus souvent la régression spontanée que la transformation tumorale.

6. Dépistage

L'objectif du dépistage est l'amélioration de la santé des individus par le diagnostic précoce des maladies, à un stade où elles sont encore curables ou lorsque leurs conséquences peuvent être limitées. Un dépistage efficace permet ainsi de diminuer la prévalence des maladies. Pour se faire on peut avoir recours à divers examens plus ou moins élaborés qui doivent cependant répondre à certains critères : une bonne accessibilité, une rapidité et une facilité de réalisation, une fiabilité des résultats (bonne sensibilité et spécificité), une bonne acceptabilité par la population (morbidité faible) et un coût acceptable.

Malgré l'existence de différences entre la carcinogénèse cervicale et anale, c'est par analogie à la stratégie efficace de dépistage mise en place dans le cancer du col de l'utérus (test HPV ou frottis selon l'âge des patientes puis colposcopie en cas d'anomalies) que beaucoup d'experts recommandent une stratégie similaire de dépistage du CA dans les populations les plus à risque. Deux stratégies font actuellement débat parmi les experts :

1. Stratégie numéro 1 : Frottis anal +/- AHR (Anuscopie Haute Résolution) avec biopsies guidées

Le frottis anal est réalisé sans préparation ou désinfection préalable, par le patient ou le professionnel de santé, à l'aide d'une brosse à insérer dans le canal anal. Cette brosse est tournée plusieurs fois au sein du canal anal, l'objectif étant de prélever des cellules issues de la zone de

transition, siège de prédilection des lésions HPV induites. Elle est ensuite plongée dans le liquide de cytologie pour analyse par technique de centrifugation et coloration.

Les lésions cytologiques ainsi retrouvées sont classées selon le système de Bethesda modifié en fonction des atypies cellulaires : lésions de bas grade (*low-grade squamous intraepithelial lesion* [LSIL]), lésion ne pouvant pas éliminer une lésion de haut grade (*atypical squamous cells can't exclude high grade* [ASC-H]), lésion de haut grade (*high-grade squamous intraepithelial lesion* [HSIL]) ou de signification indéterminée (*atypical squamous cell of undetermined significance* [ASCUS]). La corrélation cytologie-histologie est relativement bonne en ce qui concerne les lésions de haut grade, mais est moindre pour les LSIL et les ASCUS.

En cas de frottis normal, il sera répété un à trois ans plus tard selon le niveau de risque individuel. S'il est anormal (ASCUS, LSIL, ASC-H ou HSIL), une AHR est réalisée pour tenter de localiser la source des atypies cellulaires. Des biopsies orientées sont alors pratiquées pour analyse anatomopathologique. A noter qu'il est observé une plus grande fréquence de lésions de signification indéterminée dans la pathologie anale par rapport à la pathologie cervicale, ce qui nécessite un recours plus fréquent à l'AHR pour préciser la nature des lésions anales.

L'AHR est un examen qui se déroule en consultation. Il dure 20 à 30 min en moyenne et nécessite un long temps d'apprentissage pour être contributif²⁵. Il permet une analyse plus précise de la muqueuse du canal et de la marge anale à travers un anoscope grâce à l'utilisation d'une loupe grossissante fois 10 à 30. La muqueuse est dans un premier temps analysée sans préparation, puis après application d'acide acétique à 3 ou 5 % puis de Lugol. La sémiologie des lésions est dérivée des lésions cervicales en colposcopie²⁶. Cet examen est considéré comme le gold standard du dépistage mais présente une sensibilité et une spécificité remises en cause par certains experts notamment dans une étude de 2011 sur la précision et la validation

diagnostic de l'AHR qui retrouvait une sensibilité de 90% mais une spécificité que de 19,23%²⁷. Il est par ailleurs peu accessible, une quinzaine de centres seulement en France le pratiquent.

En ce qui concerne le frottis anal, les études réalisées chez les HSH VIH négatifs montrent une sensibilité variant de 47 à 70% pour la détection d'AIN tous grades confondus²⁸. La spécificité est moins bonne et varie de 32 à 64%. La compliance quant à elle semble meilleure en cas de réalisation par le patient lui-même mais la sensibilité est augmentée en cas de prélèvement réalisé par le clinicien.

A noter que les critiques faites depuis des années au frottis cytologique ont abouti à le remplacer par un frottis à la recherche d'un HPV oncogène au niveau du col utérin. Cette stratégie ne semble pas pertinente en première ligne au niveau anal du fait de la prévalence importante de l'infection HPV anale dans les populations ciblées par le dépistage, comme évoqué précédemment.

2. Stratégie numéro 2 = examen proctologique standard avec interrogatoire (symptômes anaux), inspection soigneuse, toucher rectal et anoscopie standard de bonne qualité

Il s'agit de la stratégie de dépistage recommandée en France par le ministère de la santé (rapport Yeni 2010 puis Morlat 2013 et 2017) et l'INCA. Elle s'adresse uniquement aux patients infectés par le VIH ayant des rapports anaux et/ou ceux avec antécédent de lésions anogénitale dues à l'HPV. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, aussi bien en France que dans les autres pays, de recommandation pour les autres catégories non VIH surexposée au risque de CA.

Les arguments développés pour défendre cette stratégie sont sa rentabilité en termes de détection de lésions pouvant bénéficier d'un traitement, une plus grande accessibilité et une bonne observance d'un examen simple et facile à exécuter. En effet, dans une étude comparant les différentes stratégies de dépistage disponibles, les auteurs ne montraient pas de différences

entre les outils utilisés, mais concluaient que le facteur pronostic le plus important était la compliance des patients²⁹.

Par ailleurs l'examen proctologique standard permet de diagnostiquer et traiter les autres affections proctologiques (pathologie hémorroïdaire, fissure anale, suppuration anale, lésion dermatologique, IST autres, incontinence) fréquemment rencontrées chez les patients séropositifs pour le VIH. Les lésions condylomateuses (avec ou sans dysplasie) ainsi visualisées sont d'emblée détruites et en cas de lésion suspecte, un prélèvement pour analyse histologique est réalisé durant la même séance.

Après traitement ces patients à haut risque doivent avoir un suivi régulier compte tenu de la fréquence élevée des récides. La périodicité (tous les 1 à 3 ans) des examens est à adapter en fonction du risque individuel en partie guidé par le nombre de partenaires sexuels et le degré de dysplasie.

Dans cette stratégie, l'AHR paraît cependant utile lorsque l'examen macroscopique est difficile, dans une population limitée, en cas d'anys dyschromique ou remanié difficile à examiner à l'œil nu.

D'autres moyens sont en cours d'évaluation (intégration génomique, méthylation, ...) et plusieurs cohortes sont à l'étude (Cohortes AIN3 de la SNFCP, APACHE de l'ANRS, ANCHOR de Joel Palefsky) afin de mieux définir et homogénéiser les futurs outils et l'organisation du dépistage de demain.

7. Traitement des AIN

Une fois ces lésions dépistées se pose la question de leur traitement et du rythme de surveillance. Ici encore aucune recommandation n'est établie et les cohortes sus-citées devraient apporter des réponses dans les années à venir.

Dans l'attente, plusieurs options s'offrent aux praticiens parmi lesquelles des techniques instrumentales ablatives ou l'utilisation de topiques :

- Techniques ablatives : destruction par infra-rouges en consultation, exérèse chirurgicale sous anesthésie générale par bistouri, électrocoagulation au bistouri électrique ou avec laser
- Topiques : application locale de Podophylotoxine ou d'Acide trichloracétique en consultation, cryothérapie avec de l'azote liquide en application locale (surtout utilisé par les dermatologues), traitement par Imiquimod (pommade immunostimulante avec action antivirale) à appliquer un jour sur deux par le patient lui-même

Il faut garder à l'esprit la nécessité d'inspecter, en cas de découverte de lésions anales HPV induites (condylomes et/ou dysplasie anale), les organes génitaux externes du fait de la fréquence des co-infections. Par ailleurs les autres IST doivent être recherchées systématiquement et les partenaires dépistés si possible.

Après traitement les patients sont initialement suivis en consultation de manière rapprochée pour s'assurer de la disparition complète des lésions et traiter précocement les récurrences. Puis la surveillance est espacée lorsque l'examen ne décèle plus de récurrence. Elle restera annuelle en cas d'antécédent de dysplasie sévère ou de multiples partenaires.

8. Prévention primaire : la vaccination

Devant la lourdeur du dépistage, le nombre conséquent de personnes qui devraient théoriquement en bénéficier et le manque de ressources pour y répondre, il semble indispensable d'y associer une prévention primaire afin d'agir en amont.

En effet, la population qui devrait idéalement être la cible du dépistage en France avoisine les 1 à 2 millions de personnes : 150 000 patients séropositif pour le VIH dont environ 61 000

HSH ; 4% des hommes de 18 à 69 ans sont HSH non VIH soit environ 870 000 hommes ; les patients transplantés représentent 26 000 nouveaux cas/an ; les femmes avec antécédent de dysplasie sévère du col utérin (30 000 nouveaux cas/an) ou de cancer du col (3 000 nouveaux cas/an) ; sans oublier les patients sous immunosuppresseurs.

Par ailleurs une stratégie de prévention primaire se justifie par la morbidité et les dépenses de santé conséquentes induites par les infections HPV.

Pour se faire nous disposons de deux vaccins actuellement commercialisés en France :

- Le Cervarix®, vaccin bivalent disponible depuis 2008, protège contre les HPV 16 et 18.
- Le Gardasil 9®, vaccin nonavalent disponible depuis 2018, protège contre les HPV 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, et 58.

Ce sont des vaccins recombinants inactifs synthétisés à partir des protéines L1 de la capside enveloppant le virus HPV. Ils ne contiennent pas d'ADN et ne sont donc pas infectants. L'objectif est de stimuler la fabrication d'anticorps contre le virus pour immuniser l'individu lors de la rencontre avec les vrais virus.

Les recommandations actuelles en France, d'après le dernier rapport de la HAS, sont de vacciner :

Les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible des jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus. Toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin Gardasil 9® (). Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec le Cervarix® doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Gardasil 9®	Cervarix®
vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six à treize mois	vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six mois
vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois	vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois

Tableau 5 : Schéma vaccinal chez les filles

- Les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans : la vaccination est recommandée depuis 2016 par Gardasil 9® en prévention des lésions pré-cancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes. Le schéma vaccinal est de 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.
- Les adolescents immunodéprimés des deux sexes : la vaccination est recommandée aux mêmes âges que pour la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus, avec le Gardasil 9®. Vaccination recommandée dès l'âge de 9 ans chez les enfants (garçons et filles) candidats à une transplantation d'organe solide.
- Depuis janvier 2021 : les garçons de 11 à 14 ans révolus. La vaccination est recommandée par Gardasil 9® selon un schéma à 2 doses (M0, M6). Un rattrapage est possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).

Bien que d'importantes études randomisées contre placebo aient démontré le bénéfice et l'innocuité de ces vaccins, la couverture vaccinale reste très insuffisante en France. Elle stagne

autour de 25% depuis plus de 10 ans d'après les données de la HAS pour un objectif fixé à l'horizon 2030 dans le cadre du plan cancer 2021-2030 de 80%.

- Chez les jeunes filles : le taux de couverture vaccinale en 2018 était de 29% pour une dose et de 24% pour le schéma complet.
- Chez les HSH : les enquêtes récentes estiment la couverture vaccinale entre 15 et 18% parmi ceux en âge d'être vaccinés

Ces taux actuels ne permettent pas d'offrir une protection optimale de la population française vis-à-vis des affections induites par les papillomavirus.

A contrario, dans les pays ayant introduit la vaccination avec des taux de couverture élevés, une réduction importante des infections génitales HPV induites, des lésions précancéreuses dues aux sérotypes vaccinaux et du cancer du col est constatée.

Ainsi, on observe en Australie, où la couverture vaccinale dépasse les 80 % depuis plus de 10 ans, une chute d'incidence des condylomes génitaux de 73 % chez les filles de 21 à 30 ans et de 93 % chez les moins de 21 ans³⁰. Même évolution pour les dysplasies sévères du col avec une baisse de leur incidence de 73 et 75 % respectivement au Danemark et en Suède. La vaccination a également permis de réduire de manière significative l'incidence des cancers invasifs du col comme nous le démontre l'étude de *Jiayao Lei et al* publiée en octobre 2020 dans le *New England Journal of Medicine*³¹. Cette large étude de cohorte menée en Suède entre 2006 et 2017 montre un taux d'incidence du cancer du col diminué d'un facteur 2 à 8 avec une plus grande efficacité en cas de vaccination précoce.

Au niveau anal, le vaccin a également prouvé son efficacité via la réduction des lésions AIN2 et 3 notamment chez les HSH. Là encore, cette réduction est plus marquée chez les patients n'ayant jamais rencontré le virus au préalable³².

9. Conclusion

Bien que rare dans la population générale, le CA est devenu un des cancers les plus fréquent chez les patients séropositifs pour le VIH. D'autres populations sont également surexposées. Son incidence ne cesse d'augmenter depuis une vingtaine d'années or une stratégie de prévention primaire efficace et sûre existe via la vaccination. Des efforts doivent être faits afin de la promouvoir concrètement. Le dépistage des lésions anales précancéreuses doit également être développé avec au minimum un examen de l'anus des populations les plus à risque. Plusieurs travaux sont en cours afin d'établir des recommandations optimisées le concernant.

ARTICLE ORIGINAL: HSILs CLEARANCE AND ITS DETERMINANTS AMONG A LARGE FRENCH MUTICENTER COHORT OF PATIENTS WITH AIN3 HISTORY

1. Introduction

With an incidence rate ranging between 2 and 3 per 100 000 person-years (PY) anal squamous cell carcinoma (SCC) is uncommon in the general population³³ and represents only 2.5% of digestive malignancies³⁴. Although rare, anal SCC incidence has gradually increased since 1970, by about 2% per year^{33, 35}, and is expected to further increase in the next decades³⁶.

This increasing incidence highlights the unmet need of effective anal SCC screening guidelines, in order to allow its identification at the earliest possible stage, ideally during the pre-cancerous anal dysplasia period. Published screening guidelines have only focused on human immunodeficiency virus (HIV-) infected patients, and especially men having sex with men (MSM). However, at-risk patients also include women diagnosed with human papillomavirus (HPV)-related gynecological precancerous lesions or cancer, solid organ transplant recipients, and patients with autoimmune diseases⁸ but, to date, no guidelines are available regarding these latter patients. Furthermore, available guidelines are heterogeneous: the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America recommends anorectal cytology screening with referrals of patients with abnormalities, defined according to the 2014 Bethesda System terminology, to high-resolution anoscopy (HRA) and biopsy of lesions suspicious of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) or cancer³⁷, whereas the French recommendations established by “Rapport Morlat 2017” advice screening with digital anorectal examination (DARE) and standard anoscopy³⁸.

The absence of a clear pre-cancerous anal SCC lesions management strategy is, at least partially, explained by the lack of available scientific data regarding most relevant screening

tools (anal pap smear, HPV DNA testing, DARE, anoscopy, HRA) and incomplete understanding of their natural history. HSILs lesions are known to precede anal SCC, however, HSILs clearance can also be observed in some patients. This suggests a dynamic process involving both possibilities of progression and regression under the influence of several factors, unclearly described in the available literature.

The aim of our study was to investigate, in a large national cohort among the general population, the clearance of severe anal dysplasia and factors influencing it.

2. Patients and methods

1. Patients and study design

The French AIN3 cohort study is a large, multicentric, national ongoing study about the natural history of anal SCC in patients with anal intraepithelial neoplasia (AIN3) history. The study was approved by an institutional review board (Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer 4 n° IRB IORG0009855) and all patients gave written informed consent for the use of medical data and specimens.

All adult patients (aged > 18 years at inclusion) with an history of histologically proven AIN3 since the year 2000, irrespective of the diagnosis mode, were included among 28 centers (hospitals, clinics or private offices) across France. Inclusions began in August 2013. Recruitment was both retrospective (since January 1, 2000) and prospective at the date of first AIN3 diagnosis. Enrollment ended in January 2021. Patients with a history of anal SCC without previously diagnosed AIN3 were not included in the AIN3 cohort.

Follow-up in the AIN3 cohort was standardized. Patients were followed up at least once a year, by their referring proctologist, as part of their usual management and in accordance to each physician habits. The only protocol requirement was to perform at least one anal pap smear at inclusion and then annually during the follow up period for cytologic analysis and HPV DNA

testing. As the recruitment was both prospective and retrospective, the follow up could be prospective or mixed. Because some of the retrospectively included patients were lost to follow-up immediately after inclusion, no prospective data could be collected, as a consequence their follow-up was strictly retrospective (Figure 1). Follow-up is still ongoing to date. All data were computed starting from the AIN3 diagnosis.

From the overall AIN3 cohort population, all patients with no documented anal cytological result were excluded. All remaining patients were included in the present study.

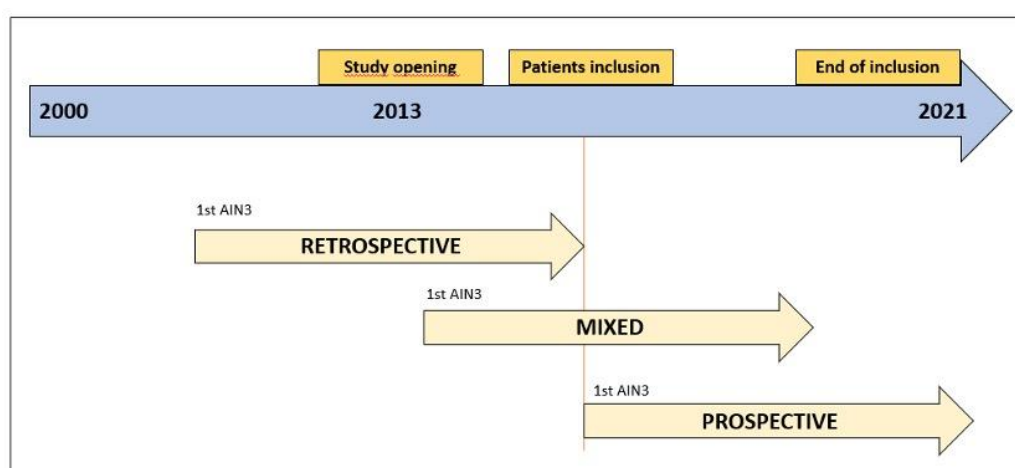


Figure 1 : Schematic representation of the cohort design

2. Data collected

At inclusion, the following variables were recorded : sociodemographic data (age, gender, ethnicity, tobacco use) ; height and weight ; HIV-infection-related data (date of HIV diagnosis, current CD4 lymphocyte cell count, current HIV viral load, time on antiretroviral therapy (cART)) or other causes of immune-suppression ; sexual behavioral data (especially experiencing anal receptive intercourse) and medical history of prior anogenital HPV associated disease and cancers (anogenital warts, anal dysplasia other then AIN3, cervical and vulvar

dysplasia such as high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN3) and high grade vaginal intraepithelial neoplasia (VIN3) in women and prior anogenital cancer with the date of diagnosis). Data about the first AIN3 lesion were also recorded (by reviewing patient's medical record for retrospective patients): date of histologically proven diagnosis, macroscopical aspect of the lesion, exam that had allowed the diagnosis (standard anoscopy, HRA or systematic analysis of operating pieces), and management of the lesion which was left to the discretion of each physician depending on their usual management (simple monitoring, topical treatment or ablative therapies). An anal pap smear was performed at inclusion for each patient, even in the absence of macroscopical lesion, to obtain the degree of cytological dysplasia along with cellular proteins p16 and Ki67 expression assessment and HPV DNA testing.

During follow up visits, the following information were recorded: date of consultation, height and weight, results of anal examination (anoscopy and/or HRA findings), treatment performed if needed and HIV related data (current CD4 count, HIV viral-load and treatment). Anal pap smear dates with cytological and HPV DNA testing results were also recorded. Data about management during the past year were also collected (data not used in the current analysis): number of consultations during the past year, tools used for the follow up (simple anoscopy, HRA, other), and treatment if performed.

3. Cytology Data

Liquid based anal cytology was obtained using ThinPrep® Pap Test with an anal swab. The first anal smears performed at inclusion were analyzed by one pathologist from CERBA laboratory. Annual follow-up anal smears were then analyzed by one pathologist in the Department of Pathology of Bichat hospital. Reporting of cytology results was performed according to the 2014 Bethesda System terminology as followed: negative, atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low-grade squamous intraepithelial lesion

(LSIL), atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H) and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). We defined “less than HSIL stage” as cytological results including: negative, ASC-US, LSIL, and ASC-H.

4. HPV DNA Testing Data

HPV DNA testing was performed on sample collected on ThinPrep®. Inclusion anal swabs were analyzed by a CERBA laboratory with a HR-HPV DNA test isolating HPV16 and HPV18 and testing the other 12 HR-HPV in group defined as “other HR-HPV” (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) (Cobas, Roche). The annual anal specimen analyzed in most of the cases at virology department of Bichat-Claude Bernard hospital, or in other universities laboratories (Lyon, Rennes), were tested for HPV DNA detection using the Anyplex™ II HPV 28 Detection kit (Seegene) to detect 28 individual HPV types: 14 HR-HPV describe above and 14 intermediate and low-risk HPV (HPV 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 52, 54, 61, 69, 70, 73 and 82).

5. Outcomes

HSIL clearance was defined as the first non HSIL cytological results after AIN3 diagnosis. All patients were assumed to present HSIL at the date of first AIN3 diagnosis. Delay of HSIL clearance was the delay between AIN3 diagnosis and the date of the first non HSIL cytological result. In our analysis, cytological anal results performed at the day of AIN3 diagnosis and pap smear performed after anal SCC diagnosis were not considered.

6. Statistical analysis

Characteristics of patients and AIN3 initial lesion were expressed as numbers and percentages for categorical variables and mean and standard deviation (SD) or median and

interquartile range (IQR) for continuous variables, depending on their distribution. Follow-up data were described with the same methodology. Sankey plots and alluvial plot were plotted to display anal cytological and HPV DNA results evolution. Boxplots representing the delay between two consecutive anal swabs as well as bar charts describing the cytological results distribution and HPV DNA results distribution of each anal swab were also produced.

The probability to clear HSILs during follow-up was estimated using the Kaplan-Meier product limit estimator. Factor associated with the time to HSIL clearance were evaluated by univariate Cox regression model. We considered variables at patients' AIN3 diagnosis such as age, gender, ethnicity, smoking status, anal intercourse, HIV status, history of HPV induced anogenital, and the presence of condyloma at AIN3 diagnosis. For retrospectively included patients, data at inclusion were used as data at the time of AIN3 diagnosis. Occurrence of HRA, topical treatment or excision and HPV DNA results were treated as time-dependent co-variables. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals were presented. All tests were two-sided with a level of significance set at $p < 0.05$. All analyses were performed with SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) and R version 3.6.

3. Results

1. Baseline patients' characteristics

Among the 974 participants enrolled in the AIN3 cohort study, 853 patients had at least one documented anal cytological result and were therefore included in the present study. Their baseline characteristics are presented in Table 1. Briefly, 495 (58%) were male, 785 (92%) Caucasian, with a median age of 49 [41-57] years at first AIN3 diagnosis. Only 272 (37%) were current smokers. Almost forty percent, 338 patients (28 women and 310 men), were HIV positive at inclusion. Among the 510 HIV-uninfected participants, 39 (8%) were immunocompromised for another reason, mainly due to immunosuppressive therapies.

Regarding sexual activity, information on receptive anal intercourse was documented for 585 patients: of these, 328 (56%) practiced it, 269 men and 59 women.

Among HIV positive patients, 305 (99%) were HIV positive before the first AIN3 diagnosis with a median time between HIV and AIN3 diagnosis of 15 [8-22] years. The median CD4 count at inclusion, available for 212 of the 338 HIV positive patients (64% of the HIV positive patients), was 539 [353-736] cells per mm³. Almost all HIV infected patients were on cART (95%) at inclusion and had an undetectable HIV viral-load (73%).

Regarding history of other HPV related lesion, 201 (24%) patients have had an anal HPV related lesion (other than AIN3) in their medical history and 114 (14%) a genital HPV related lesion.

Most patients were included retrospectively (89%) but the follow up was in majority mixed (88%) and purely retrospective only for 7 patients (0,8%). Among retrospectively included patients, the median time from AIN3 diagnosis to inclusion was 1 [0.4-3.4] years (< 1 year for 357 patients (47%), 1-3 years for 195 patients (26%), 3-5 years for 93 patients (12%), 5-10 years for 87 patients (11%) and 10 years or more for 30 patients (4%)).

Concerning the first AIN3 lesion, the diagnosis was made mainly (49%) by a standard proctological examination and lesions were mostly (86%) managed by excision of any type (scalpel, nitrogen, laser, infrared coagulation ablation).

	Overall population n = 853
Type of inclusion	
Retrospective	762 (89) ¹
Prostective	91 (11)
Type of follow up	
Retrospective	7 (0,8)
Prospective	91 (11)
Mixed	755 (88)
Inclusion center	
University hospital	337 (39)
Non university hospital	116 (14)
Liberal medical practices	400 (47)
Gender	
Male	495 (58)
Female	358 (42)
Ethnicity	
Caucasian	785 (92)
Other	66 (8)
Missing data	2
Age at first AIN3 diagnosis	
< 30 years	63 (7)
30-60 years	629 (74)
> 60 years	161 (19)
Exam that led to AIN3 diagnosis	
Standard anoscopy	420 (50)
HRA	74 (9)
Systematic analyses of surgical specimens	350 (41)
<i>Condyloma</i>	172 (49)
<i>Other</i>	178 (51)
Missing data	10
Management of AIN3 first lesion	
Simple monitoring	73 (9)
Topical treatment	48 (6)
Excision	731 (86)
Missing data	1
History of anal HPV related lesion (other than AIN3)	
Yes	201 (24)
No	625 (76)
Missing data	27

¹ Number of cases (percentage of cases)

History of genital HPV related lesion	
Yes	114 (14)
<i>Among men</i>	27 (6)
<i>Among women</i>	87 (26)
No	689 (86)
Missing data	50
Body mass index (kg/m2)	
<30	503 (94)
>=30	35 (6)
Missing data	315
Smoking status	
Never	338 (46)
Past smoker	120 (16)
Current smoker	272 (37)
Missing data	123
HIV status	
HIV positive	338 (40)
HIV negative	510 (60)
Missing data	5
Other cause of immunodepression among HIV negative patients	
No	439 (92)
Yes by immunosuppressive treatment	29 (6)
Yes by other cause	10 (2)
Missing data	32
Receptive anal intercourse	
Yes	328 (56)
<i>Among men</i>	269 (73)
<i>Among women</i>	59 (27)
No	257 (44)
Missing data	268

Tableau 1 : Patients characteristics at baseline

2. Follow-up

The median follow up was 53 [51 – 56] months. The median number of clinical visits per patient was 6 [4-8]. The median time between two visits was 8 [5-12] months. The details about follow up are presented in table 2. Briefly, standard anoscopy was performed at least once in

almost all patients (99%) and among them in median 8 [5-14] times per patient with a median time between two examinations of 5 [3-9] months. At least one HRA was performed on 278 (33%) patients (median 2 [1-4] HRAs per patient and median 0.6 [0.3-1] per patient per year).

	Overall population n = 853
At least one standard anoscopy performed	
Yes (%)	848 (99)
No (%)	5 (0,6)
Total number of standart anoscopy per patient	
Minimum / Maximum	1 / 86
Median [IQR]	8 [5-14]
Mean (std)	11 (9)
Median time between two standart anoscopy (in months)	
Minimum / Maximum	0 / 116
Median [IQR]	5 [3-9]
Mean (std)	7 (8)
At least one HRA performed	
Yes (%)	278 (33%)
No (%)	575 (67)
Total number of HRA per patient	
Minimum / Maximum	1 / 14
Median [IQR]	2 [1-4]
Mean (std)	3 (2)
Median time between two HRA (in months)	
Minimum / Maximum	1 / 113
Median [IQR]	15 [11-27]
Mean (std)	21 (17)
At least one anal biopsy performed	
Yes	626 (73)
No	227 (27)
Total number of biopsies per patient	
Minimum / Maximum	0 / 22
Median [IQR]	1 [0-2]
Mean (std)	2 (2)

Median time between two biopsies (in months)	
Minimum / Maximum	1 / 127
Median [IQR]	20.0 [12.7-30.4]
Mean (std)	24.3 (18.3)
No treatment performed during follow-up	
No	810 (95)
Yes	43 (5)
Topical treatment performed at least once	
No	688 (81)
Yes	165 (19)
Total number of visits with topical treatment per patient	
Minimum / Maximum	1 / 9
Median [IQR]	1 [1-2]
Mean (std)	2 (1)
Median time between two consultations with topical treatment (in	
Minimum / Maximum	4 / 96
Median [IQR]	28 [16-44]
Mean (std)	31 (19)
Ablative therapies performed at least once	
No	64 (7)
Yes	789 (93)
Total number of visits with ablative therapies per patient	
Minimum / Maximum	1 / 6
Median [IQR]	1 [1-1]
Mean (std)	1 (0.6)
Median time between two consultations with ablative therapies (in	
Minimum / Maximum	0 / 112
Median [IQR]	26 [14-39]
Mean (std)	30 (21)

Tableau 2 : Detailed follow up data

3. Anal cytology evolution

The median number of anal pap smear performed per patient during the study period was 3 [1-4] with a maximum of two patients with 14 anal pap swears and one patient with 16. The median time between two anal smears was 12 [8-24] months. The median frequency of anal

smears in one year per patient was therefore 0.8 [0.4-1.3]. All anal cytology results obtained during the study period are presented on the Figure 2.

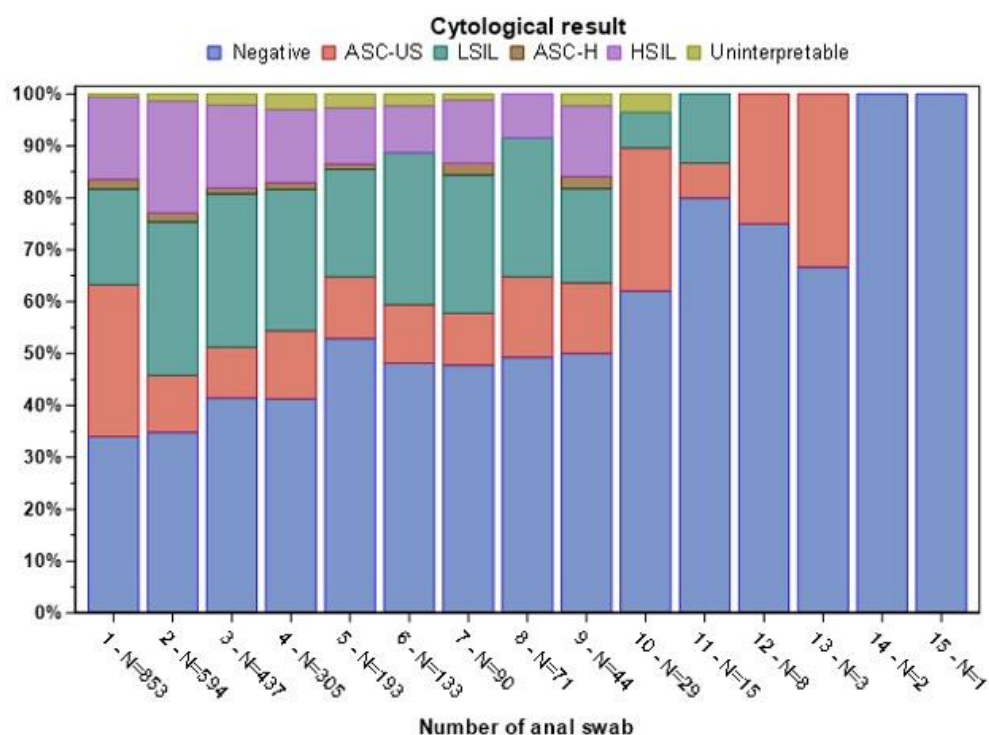


Figure 2 : Bar charts describing the cytological results distribution

The most severe cytological results on the 1st anal pap smear were: HSIL for 135 (16%) patients, LSIL for 157 (18%), ASC-H for 16 (2%), ASC-US for 250 (29%), negative for intraepithelial lesion for 290 (34%) and uninterpretable for 5 (0.6%).

Among these 853 patients, 594 performed a second anal smear. Median time between the first and the second anal smear was 12 [7-23] months. Time intervals between two consecutive cytological results are represented on Figure 3.

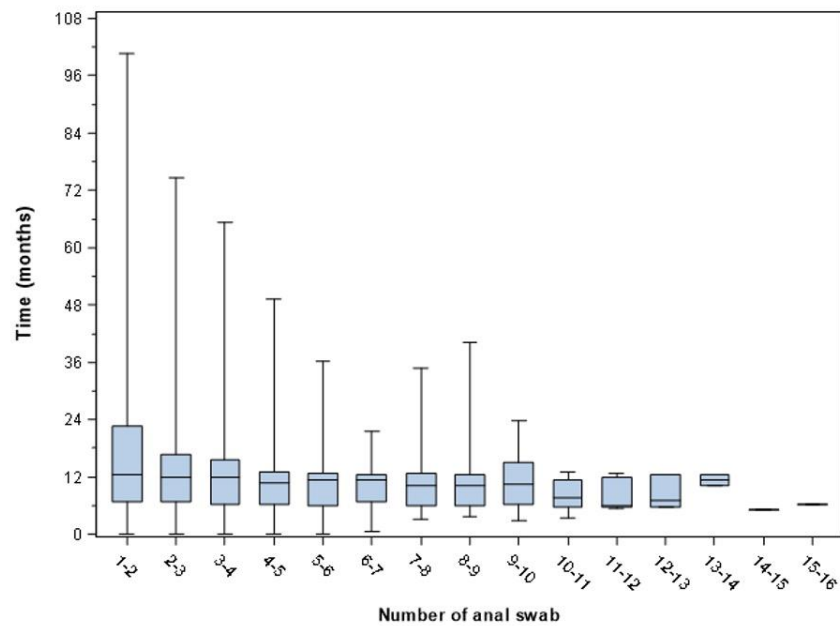


Figure 3 : Boxplot of time interval between two consecutives cytological results

Among the 135 initially HSIL patients, 49 (36%) stayed HSIL and 43 (32%) regressed to less than HSIL stage. For the 43 other HSIL patients at baseline, no evolution data were available because of absence of second anal smear for 42 (31%) and an uninterpretable second cytological result for one.

Among the 713 patients initially at less than HSIL stage, 79 (11%) progressed to HSIL (9 initially negative for intraepithelial lesion patients which correspond to incident HSILs, 41 ASC-US, 24 LSIL and 5 ASC-H patients which correspond to progressed HSILs) and 218 (31%) stayed at the same stage (123 negative, 28 ASC-US, 64 LSIL, 3 ASC-H). No evolution data were available for 222 of less than HSIL patients at baseline because of the absence of second anal smear for 215 and an uninterpretable second cytological result for 7. The remaining 194 patients regressed or progressed in stage without reaching HSIL stage.

Among the 5 patients with an uninterpretable cytological result on the first anal smear, 2 were LSIL on the second one, 1 was ASC-US and 2 did not undergo a second anal swab.

From second to third anal swab, available for 594 patients, the progression rate from less than HSIL stage ($N= 458$) to HSIL ($N=27$) was 0.6% and the regression rate from HSIL ($N=128$) to less than HSIL stage ($N= 51$) was 40%. Slightly more than a third of the patients (37%) stayed at the same stage: 43 HSIL-HSIL, 61 LSIL-LSIL, 2 ASC-H-ASC-H, 10 ASC-US-ASC-US and 101 negative-negative for intraepithelial lesion.

From third to fourth anal swab, available for 305 patients, the progression rates from less than HSIL ($N= 358$) to HSIL ($N= 22$) was 6% and the regression rate HSIL ($N= 70$) to less than HSIL ($N=26$) was 37%. Fifty percent stayed at the same stage: 21 HSIL-HSIL, 47 LSIL-LSIL, 1 ASC-H-ASC-H, 4 ASC-US-ASC-US and 80 negative-negative for intraepithelial lesion.

Progression rates from less than HSIL ($N= 253$) to HSIL ($N= 11$) was 4% from fourth to fifth anal swab and regression rate from HSIL ($N= 43$) to less than HSIL ($N= 11$) was 26%. These rates were respectively 4% (less than HSIL = 167 $\rightarrow$ HSIL = 6) and 43% (HSIL = 21 $\rightarrow$ less than HSIL = 9) from fifth to sixth anal swab.

All the evolutions between two consecutive cytological results are represented by the Sankey Plot on Figure 4.

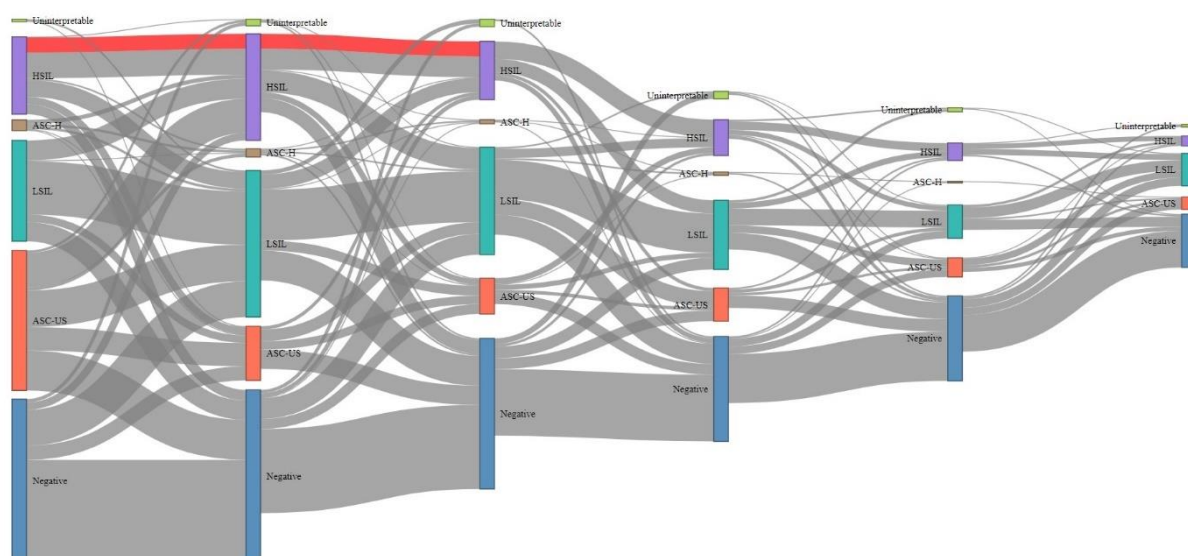


Figure 4 : Sankey Plot representing the evolution of anal cytology results (from 1st to 6th anal pap smear)

The Figure 5 focuses on patients with at least 3 anal pap smears, the median number of anal pap smear performed per patient during the study period, and shows cytological dynamic evolution patient per patient. This figure also highlights patients with three consecutive HSIL.

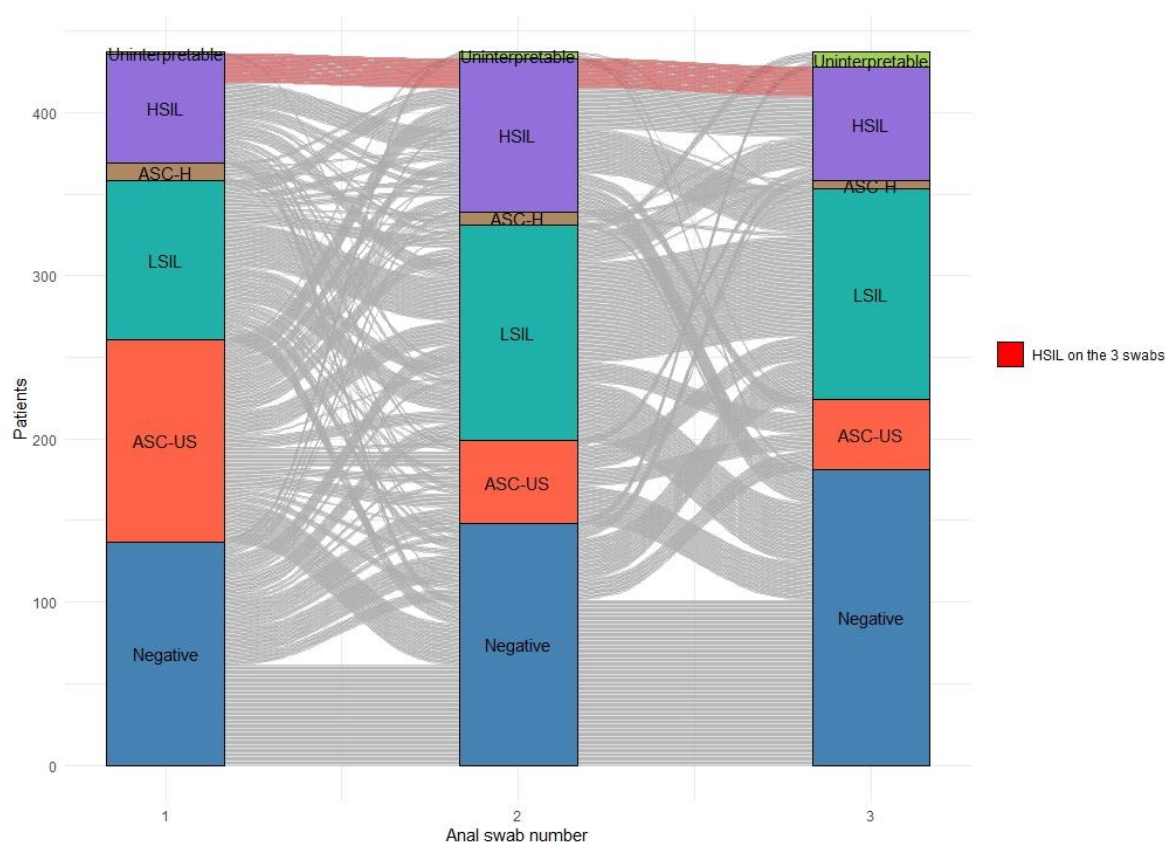


Figure 5 : Alluvial plot representing all patients with at least 3 anal cytological results

4. HPV DNA testing

Among the 853 patients included in the analysis, 818 had available data for HPV genotyping on the first anal swab: 200 (24%) patients were negative for any HPV type, 164 (20%) were positive for HPV 16 alone, 222 (27%) were positive for HPV16 and other HR-HPV types (18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) and 232 (28%) were positive for HR-HPV type other than 16. HPV 18 was positive for 67 (8%) patients, alone or in association with other HPV types. On the second anal swab, available for 527 patients, HPV 16 persistence was

observed in 182 patients (47%), alone for 62 patients or in association with other HR-HPV type for 120 patients, and 81 (40%) patients stayed negative for any HPV type. The median time between the first and the second HPV DNA testing was 13 [9-26] months.

As for cytological results, all consecutive anal HPV DNA results obtained during the study period are summarized by bar charts on Figure 6. Time interval between two consecutive HPV DNA results is represented by boxplot on figure 7 and the evolution between two consecutive HPV genotypes is represented on Figure 8.

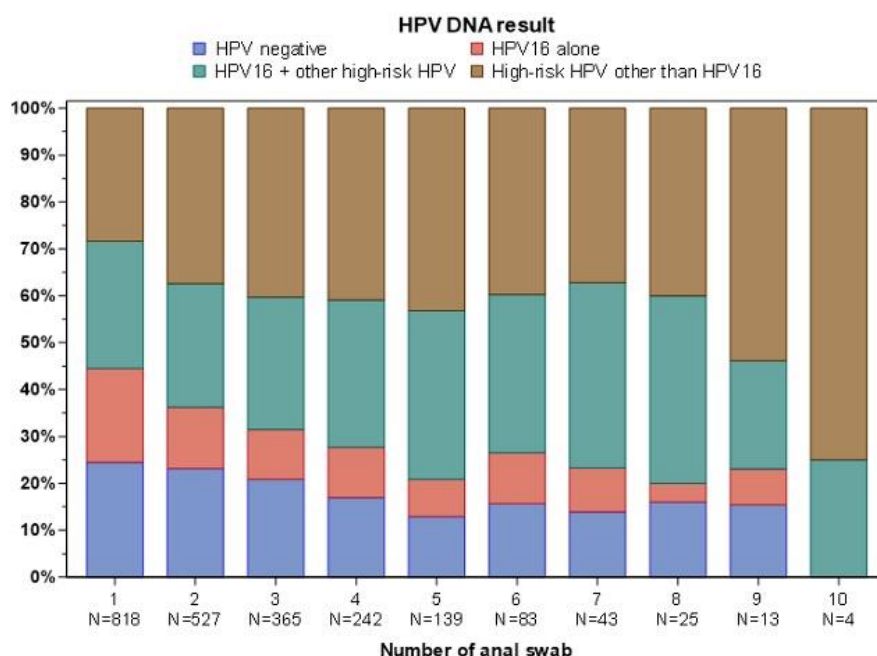


Figure 6 : Bar charts describing the HPV DNA results distribution

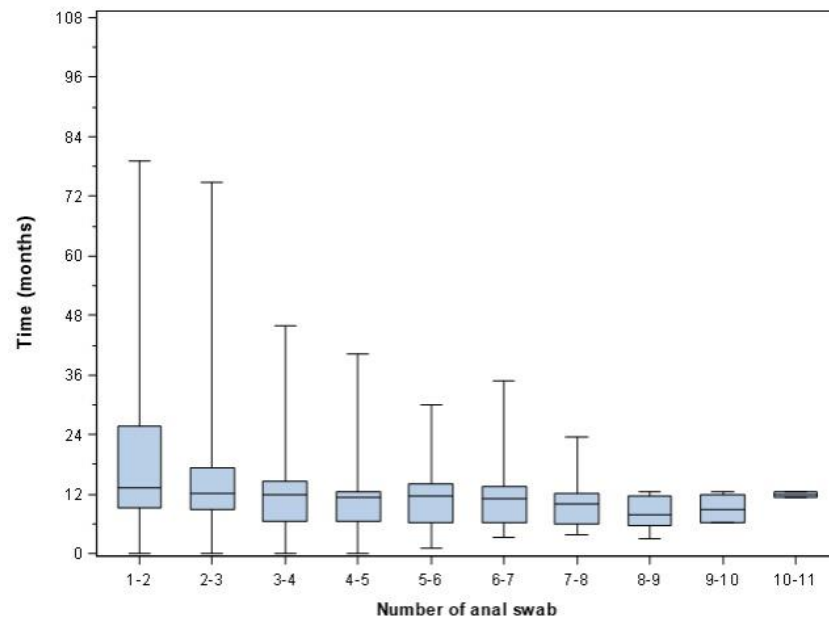


Figure 7 : Boxplot of time interval between two consecutive HPV genotypes results

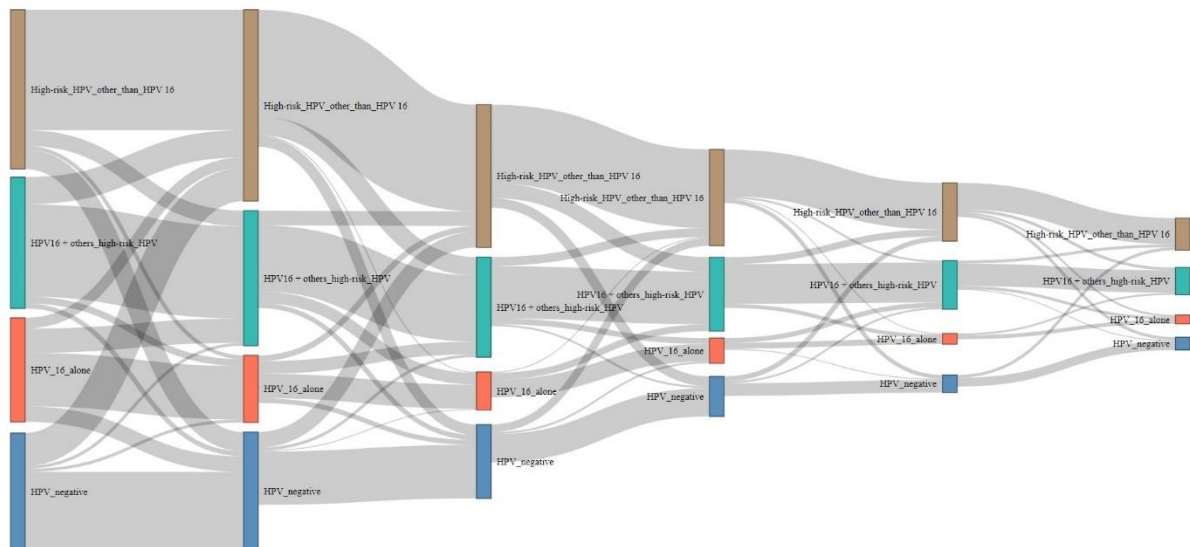


Figure 8 : Sankey Plot representing the evolution of anal HPV DNA Testing (from 1st to 6th anal pap smear)

The Figure 9 focuses on patients with at least 3 anal HPV DNA results during the study period and highlights patients who stayed negative for all HPV types all the time.

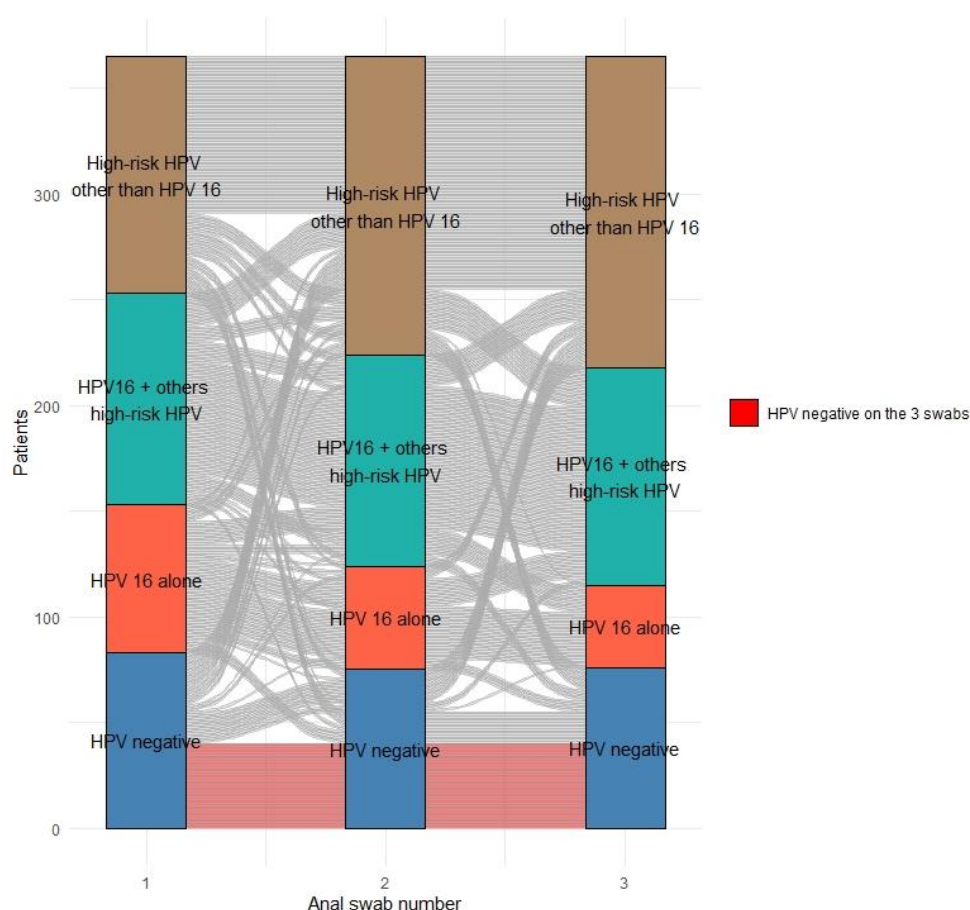


Figure 9 : Alluvial plot representing all patients with at least 3 anal HPV DNA Testing

5. HSIL clearance

The analysis of HSIL clearance was performed on the 815 patients with at least one anal cytological result available after AIN3 diagnosis (38 patients were censored at T0 because their anal pap smear was performed at the date of AIN3 diagnosis and did not undergo another anal smear further and were therefore not included in the Kaplan-Meier analysis). Median time between AIN3 diagnosis and the first available anal cytological result was 7 [1-27] months. Most patients (80%) achieved their first anal pap smear within 3 years after AIN3 diagnosis:

less than one year after AIN3 diagnosis for 487 (60%) patients and between 1 and 3 years for 161 (20%). Only 34 patients (4%) performed their first anal smear 10 years or more after AIN3 diagnosis. For the remaining patients, 62 (8%) performed it between 3 and 5 years after AIN3 diagnosis and 71 (9%) between 5 and 10 years after.

Among this population, 762 patients (93%) cleared their baseline AIN3/HSIL equivalent to an incidence of 39 per 100 PY (95% CI [37- 42]). Median time to cytological HSIL clearance, considered as the time between first AIN3 diagnosis and first less than HSIL cytological result, was 13 [12 –15] months (Figure 10).

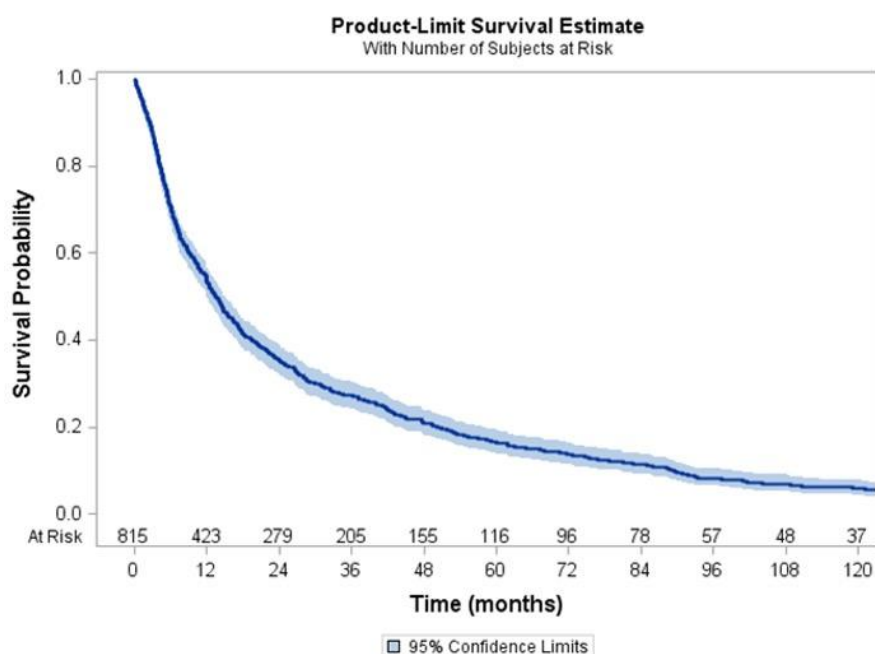


Figure 10 : Kaplan Maier Curve representing time to HSIL clearance

No previous history of HPV-induced genital lesions (HR = 1.43) was associated with HSIL clearance in the univariable analysis, especially in women (HR = 1,52). Having condyloma at AIN3 diagnosis was however associated with HSIL clearance (HR = 1.79). HSIL clearance was lower in HIV positive men than HIV negative ones (HR = 0.83) but this result was not found in HIV positive women. Among time-dependent co-variable, HR-HPV infection

was negatively associated with HSIL clearance (HR = 0.36). A trend has been identified for HRA (HR =1.43) (Table 3). We didn't find any association between treatment and HSIL clearance (table 3)

	HR [95% CI]	P-value
Gender		
Men	1	-
Women	0.95 [0.82-1.10]	0.51
Age at first AIN3 diagnosis (for a 10-year increase)	1.03 [0.97-1.10]	0.28
Ethnicity		
Caucasian	1	-
Other	1.05 [0.81-1.37]	0.70
Smoking status		
Never	1	-
Past or current smoker	0.99 [0.84-1.15]	0.82
Anal receptive intercourse		
Never	1	-
Occasional or frequent	1.08 [0.91-1.28]	0,38
Anal receptive intercourse among men		
Never	1	-
Occasional or frequent	1.15 [0.91-1.47]	0,25
Anal receptive intercourse among women		
Never	1	-
Occasional or frequent	0.96 [0.69-1.32]	0,78
HIV status at inclusion		
Negative	1	-
Positive	0.92 [0.79-1.06]	0.24
HIV status at inclusion among men		
Negative	1	-
Positive	0.83 [0.68-1.01]	0.05
HIV status at inclusion among women		
Negative	1	-
Positive	0.91 [0.60-1.37]	0,64
History of HPV induced anal lesion (other than AIN3)		
No	1	-

Yes	0.97 [0.82-1.14]	0,70
History of HPV induced genital lesion		
Yes	1	-
No	1.43 [1.15-1.77]	0.0011
History of HPV induced genital lesion among men		
Yes	1	-
No	1.24 [0.82-1.87]	0.31
History of HPV induced genital lesion among women		
Yes	1	-
No	1.52 [1.17-1.98]	0.0020
Condyloma at AIN3 diagnosis		
No	1	-
Yes	1.79 [1.50-2.14]	<0.0001
Topical therapies against HPV over time		
No	1	-
Yes	0.80 [0.57-1.11]	0.19
Ablative therapies over time		
No	1	-
Yes	0.94 [0.80-1.10]	0.43
HR-HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)		
No	1	-
Yes	0.36 [0.16-0.83]	0.0162
HPV16 over time		
No	1	-
Yes	0.74 [0.48-1.14]	0.17
HPV 16 alone	0.65 [0.38-1.12]	0.12
HPV16 with other HR-HPV	0.82 [0.50-1.35]	0.43
HRA over time		
No	1	-
Yes	1.43 [0.95-2.15]	0.0829

Tableau 3 : Univariate analysis of predictors for anal HSIL clearance in the AIN3 cohort study (in 815 participants who attended at least one anal pap smear after AIN3 diagnosis)

6. Relationship between HSIL clearance and anal cancer occurrence

HSIL recurrence was observed in 128 patients (17%) with a median time since HSIL clearance of 25 [12-45] months. Factors associated with HSIL recurrence are currently being analyzed.

A total of 19 (2.5%) anal SCC were diagnosed among the 762 patients who cleared their HSIL with a median time since HSIL clearance of 14 [6-28] months: 6/19 anal SCC occurred after HSIL recurrence and 13/19 occurred without HSIL recurrence.

4. Discussion

In this cohort study of high-risk patients with histological AIN3 at baseline, we documented high rates of HSIL clearance (followed by pap smear) with 93% of the cohort who cleared their baseline high grade lesion with a median time of 13 months. HSIL clearance was associated in univariate analysis with no prior history of HPV induced genital lesion and having condyloma at AIN3 period diagnosis. On the opposite, being an HIV positive man and having a lasting HR-HPV infection were factors associated with lower clearance rate in univariate analysis. Among patients who cleared their HSIL, 19 (2.5%) developed anal SCC.

There have been few studies about anal HSILs evolution and most of them reported HSILs incidence rate or evolution rate to anal SCC rather than clearance rate³⁹⁻⁴¹. The few studies of anal HSILs clearance have been conducted only in men especially MSM^{42,43}. To our knowledge, this study is the first to report on rates of HSILs clearance in a large non-restricted population including both men and women, HIV positive and negative patients, practicing or not anal intercourse. We also believe our study is the first to describe anal pap smear cytological evolution during such a long follow-up duration in combination with HPV DNA testing evolution. This detailed and prospective description, with several years of follow-up, allows to take into account the dynamic nature of HPV infection. It also allows us to understand whether

progression or regression to one stage to another are complete or sustained and gives new insight about the dynamic process of precancerous lesions evolution.

The strengths of our study include the large population studied, a long follow up and the representativeness of the investigators with respect to current French proctological care including private sector, university and non-university hospitals. Another strength is the statistical methodology used adapted to take into account time dependent factors. The main study limitation is the retrospective recruitment, which could limit the quality of data collection and induce missing data. Because of this mode of recruitment, we had to do an extrapolation for retrospectively included patents by considering inclusion data (HIV status, anal intercourse, smoking status for example) as data at AIN3 diagnosis. We did this choice of recruitment to increase the study population size but it could cause classification biases. The prospective follow up performed for almost all patients catches up with this limitation for follow up data collection. Another extrapolation was made in the analyses of HSILs clearance and is to take into account in the interpretation of results especially for the time to clearance. We considered that patients became “less then HSIL stage” at the date of anal pap smear. But in reality, the precise date of this event is unknown. It is particularly the case for patients with a long-time interval between AIN3 diagnosis and first anal pap smear performed who could have cleared their HSILs many years before. A sensitivity analysis is ongoing to limit the potential bias induced by this extrapolation. The fact that patients did not have the same length of follow-up is also a data to integrate with caution in the interpretation of the results.

High rates of anal HSIL clearance had already been reported in previous studies. The Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC), a 3-year cohort study of untreated HIV-infected and uninfected MSM with incident or prevalent biopsy proven HSIL, conducted in Australia between 2010 and 2015, documented an HSIL clearance of 22.2 per 100 PY ⁴³. Another observational retrospective Australian study of 574 HIV-infected and uninfected MSM

reported a spontaneous regression rate of anal composite HSILs (histologically confirmed AIN2/3 and/or HSIL on anal cytology) to LSILs or normal findings of 23,8% (23,5 per 100 PY) during approximately a 1 year of follow up ⁴². Another study, conducted between 2011 and 2014 in HIV-infected patients, mainly men, comparing the 1-year clearance rate of biopsy proven HSILs treated with infrared coagulation ablation versus those actively monitored, shown a clearance rate of 62% in treated group and 30% in monitored one ⁴⁴. To compare with the cervix, 40% of CIN2 and 33% of CIN3 are estimated to spontaneously regress ⁴⁵.

The higher HSIL clearance rates found in our study could be explained by 1) the cytological definition of HSIL that we used on our study, versus histological or composite definitions used in previous studies, which is less precise and could miss HSILs lesion during follow up 2) the definition of HSIL clearance that we used considering all the cytological results other than HSIL as a lower cytological stage while ASC-H can also correspond to HSIL lesion in some cases 3) management of HSILs in our study which includes both simply monitored lesions or treated ones in accordance to each patient's habits versus simply monitored in previous studies, indeed it is proven that treatment favors HSIL clearance ⁴⁶

Factors reported to be independently associated with higher anal HSIL clearance in previous studies were: being younger ^{42, 43}, having smaller lesions and not being persistently infected with HR-HPV ⁴³. In our study, we retrieved a univariate association with persistently HR-HPV infection. New factors have also been highlighted in our univariate analysis: HIV status which was not significantly associated to HSIL clearance in previous study and history of genital HPV related lesions which was not analyzed in previous studies. Having condyloma at AIN3 diagnosis was also associated with HSIL clearance in our univariate analysis. To explain that we can suppose that when macroscopical lesions are present at initial AIN3 diagnosis patients are then more closely monitored than when no lesions are visible. Another explication could be the univariate model used for analyses: we can suppose that there are residual

confounding biases because of absence of adjustment and imagine that in the ongoing multivariate analyses this factor will not influence anymore on HSIL clearance as no prior history of HPV induced genital lesion was associated to higher HSIL clearance. To note condyloma are most of the time induced by low grade HPVs and as a consequence are not supposed to interfere with anal carcinogenesis.

A surprising fact is that treatment of HSILs is not associated with their clearance in our study. The ongoing ANCHOR study clearly shows that treatment of high-grade lesions reduces incidence of anal cancer (57% reduction in anal cancer was observed and treatment was primarily by office-based electrocautery (93%), with smaller numbers using infrared or topical treatments) and probably by extrapolation influence HSIL clearance⁴⁷. It can be explained by the univariate model used and the potential residual confounding biases. The multivariate analysis will answer this outstanding question.

We also found that anal SCC was diagnosed, for some patients, after HSIL clearance and without HSIL recurrence. This data is surprising given the anal SCC natural history. It could be explained by the absence of anal pap smear performed during the period between HSIL clearance and anal SCC diagnosis. But it also could suggest that there might be another evolutionary pathway that does not pass through HSIL (methylation, p16-Ki67). Further studies are needed to explore this hypothesis.

In conclusion, our study gave new insight about anal HPV infection and its dynamic process. It also confirmed previous data regarding high rates of HSIL clearance and identified its prognostic factors: history of genital HPV induced lesions, HIV status, lasting HR-HPV infection. This can help practitioners to identify patients who require a more intense follow up. All these results are preliminary ones. The AIN3 cohort is still ongoing for 2 years to obtain more documented anal pap smear and more event as anal cancer occurrence.

REFERENCES

1. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, Bresse X, Uhart M, Cancalon C, Catella L, Benard S. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS One* 2018;**13**(9): e0202564.
2. TNCD Chapitre 6 : Cancer du canal anal. https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-06_cancer-canal-anal_2020-04-14.pdf 2020].
3. Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, Gillison M, Bruni L, Ronco G, Wentzensen N, Brotherton J, Qiao YL, Denny L, Bornstein J, Abramowitz L, Giuliano A, Tommasino M, Monsonog J. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer* 2012;**131**(9): 1969-1982.
4. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health* 2012;**9**(6): 504-508.
5. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Grabar S. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012;**30**(35): 4360-4366.
6. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Walker F, Yazdapanah Y, Yeni P, Rioux C, Bouscarat F, Lafferre E, Mentre F, Duval X. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis* 2016;**18**(10): 997-1004.
7. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Carcelain G, Couderc LJ, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C,

Costagliola D, group Os. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011;**129**(2): 467-475.

8. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Eason AM, Stier EA. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer* 2021;**148**(1): 38-47.

9. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;**324**(1): 17-27.

10. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;**41**(11): 660-664.

11. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, Hillman RJ, Petoumenos K, Roberts J, Tabrizi SN, Templeton DJ, Grulich AE. 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**(5): 487-500.

12. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, Papenfuss M, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Giuliano AR. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;**203**(1): 49-57.

13. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, Palefsky JM. 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**(6): 453-459.

14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. 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**(3): 383-391.

15. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. 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**(2): 361-367.
16. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaud O, Leocmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Riethmuller D, Mougin C, Pretet JL, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J Cancer* 2011;**129**(2): 433-439.
17. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quiros B, Salmeron J, Shin HR, Pirog EC, Guimera N, Hernandez-Suarez G, Felix A, Clavero O, Lloveras B, Kasamatsu E, Goodman MT, Hernandez BY, Laco J, Tinoco L, Geraets DT, Lynch CF, Mandys V, Poljak M, Jach R, Verge J, Clavel C, Ndiaye C, Klaustermeier J, Cubilla A, Castellsague X, Bravo IG, Pawlita M, Quint WG, Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Group HVS. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015;**136**(1): 98-107.
18. Bernichon E, Espenel S, Mery B, Trone JC, Rehalia-Blanchard A, He YM, Rancoule C, Magne N. [HPV: Carcinogenic implications and preventive measures]. *Presse Med* 2019;**48**(7-8 Pt 1): 756-766.
19. Denis F, Hanz S, Alain S. [Clearance, persistence and recurrence of HPV infection]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;**36**(4): 430-440.
20. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Goodman MT. Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. *Clin Infect Dis* 2009;**48**(5): 536-546.
21. Alberts CJ, Heard I, Canestri A, Marchand L, Flejou JF, Piroth L, Ferry T, Didelot JM, Siproudhis L, Henno S, Poizot-Martin I, Darragh TM, Clifford GM, Combes JD, Etienney I, group AEAS. Incidence and Clearance of Anal Human Papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18

Infection, and Their Determinants, Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in France. *J Infect Dis* 2020;**221**(9): 1488-1493.

22. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;**124**(7): 1626-1636.

23. Coutlee F, de Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health* 2012;**9**(6): 547-555.

24. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;**9**(5): 425-434.

25. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, Law C, Palefsky J, Barroso LF, Stier EA, Bouchard C, Almada J, Jay N. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2016;**20**(4): 283-291.

26. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997;**40**(8): 919-928.

27. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araujo J, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol* 2011;**48**(2): 136-145.

28. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol* 2017;**9**(2): 50-61.

29. Crawshaw BP, Russ AJ, Stein SL, Reynolds HL, Marderstein EL, Delaney CP, Champagne BJ. High-resolution anoscopy or expectant management for anal intraepithelial

neoplasia for the prevention of anal cancer: is there really a difference? *Dis Colon Rectum* 2015;**58**(1): 53-59.

30. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnöo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer* 2016;**138**(12): 2867-2874.

31. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundstrom K, Dillner J, Sparen P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;**383**(14): 1340-1348.

32. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;**365**(17): 1576-1585.

33. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;**101**(2): 281-288.

34. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;**63**(1): 11-30.

35. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 2013;**31**(12): 1569-1575.

36. Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer* 2016;**115**(9): 1147-1155.

37. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, Singh T, Aberg JA. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2021;**73**(11): e3572-e3605.

38. Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d’experts.
<https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
[26/03 2022].
39. Burgos J, Curran A, Tallada N, Guelar A, Navarro J, Landolfi S, Villar J, Crespo M, Ribera E, Falco V. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015;**29**(6): 695-702.
40. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vezina S, Cote P, Macleod J, Allaire G, Hadjeres R, Franco EL, Coutlee F. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011;**52**(9): 1174-1181.
41. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;**12**(5): 495-503.
42. Tong WW, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, Hillman RJ, Carr A. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* 2013;**27**(14): 2233-2243.
43. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, Templeton DJ, Law C, Cornall AM, Molano M, Machalek DA, Carr A, Farnsworth A, Tabrizi S, Phillips S, Fairley CK, Garland SM, Hillman RJ, Grulich AE. The Natural History of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Gay and Bisexual Men. *Clin Infect Dis* 2021;**72**(5): 853-861.
44. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, van Zante A, Jay N, Berry-Lawhorn JM, Cranston RD, Mitsuyasu R, Aboulaflia D, Palefsky JM, Wilkin T. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. *Clin Infect Dis* 2019;**68**(7): 1204-1212.

45. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;**12**(2): 186-192.
46. Mathews WC, Agmas W, Cachay ER, Cosman BC, Jackson C. Natural history of anal dysplasia in an HIV-infected clinical care cohort: estimates using multi-state Markov modeling. *PLoS One* 2014;**9**(8): e104116.
47. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. <https://i-base.info/htb/42226> [12/02 2022].

Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

DRAULLETTE Mélanie

75 pages – 3 tableaux – 10 figures

Résumé : Le cancer de l'anus est rare au sein de la population générale cependant son incidence n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies et devrait encore s'accroître dans les années à venir. Dans ce contexte, la mise en place de stratégies efficaces de dépistage du cancer anal est devenue une priorité. Elle est entravée par une compréhension incomplète de l'évolution des lésions anales précancéreuses (HSIL). L'objectif de notre étude était d'étudier la clairance des HSILs et les facteurs l'influençant au sein d'une large population de patients avec antécédent d'AIN3. Nous avons mené une étude multicentrique, nationale, observationnelle de patients avec antécédent de lésion AIN3. Le suivi des patients a été réalisé dans le cadre de leur prise en charge habituelle par leur proctologue référent selon les habitudes de chacun. Un frottis anal annuel était requis. Les patients avec au moins un frottis renseigné ont été inclus dans l'étude. Nous nous sommes dans un premier temps attaché à décrire l'évolution des frottis anaux au cours du suivi. Nous avons ensuite étudié le taux de clairance des HSILs en utilisant l'estimateur de la limite du produit de Kaplan-Meier et ses prédicteurs en utilisant un modèle de régression de Cox univarié. Parmi les 853 patients inclus, 485 (58%) étaient des hommes, 785 (92%) Caucasiens et 338 (40%) séropositifs pour le VIH. La durée médiane du suivi était de 53 [50- 56]. mois. Le nombre médian de consultations par patient était de 6 [4-8] et le nombre médian de frottis anaux par patient de 3 [1-4] avec un intervalle médian entre deux de 12 [8-24] mois. Les résultats cytologiques du premier frottis anal étaient : HSIL pour 135 (16%) patients, LSIL pour 157 (18%), ASC-H pour 16 (2%), ASC-US pour 250 (29%), négatif pour 290 (34%) et ininterprétable pour 5 (0,6%). Le taux de clairance d'HSIL était de 93% et le délai médian de 13 [12-15] mois. Les facteurs significativement associés à la clairance d'HSIL étaient : l'absence d'antécédent de lésions génitales HPV induites (HR = 1,43) et la présence de condylomes au moment du diagnostic d'AIN3 (HR = 1,79). La clairance d'HSIL était plus faible chez les hommes séropositifs pour le VIH (HR = 0,83) et chez les patients présentant une infection persistante par les HPV à haut risque oncogène (HR = 0,36). Cette étude confirme le taux élevé de clairance des HSILs et apporte de nouvelles informations quant aux facteurs l'influençant. L'identification de ces facteurs pourrait ainsi permettre d'identifier les patients les plus à risque de présenter des lésions anales pré-cancéreuses persistantes afin de leur proposer un suivi plus intense.

Mots clés : AIN3, HSIL, cancer de l'anus, HPV, clairance

Jury :

Président du Jury :	Professeur Thierry LECOMTE
Directeur de thèse :	Professeur Laurent ABRAMOWITZ
Membres du Jury :	Docteur Elise POMMARET
	Docteur Benjamin ANON
	Professeur Léon MAGGIORI

Date de soutenance : 15/04/2022