

Histoire naturelle des dysplasies anales à papillomavirus au cours de l'infection à VIH

Christophe Piketty

service d'immunologie Hôpital Broussais (Paris)

Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men

Palefsky J.M., Holly E.A., Hogeboom C.J., Ralston M.L., DaCosta M.M., Botts R., Berry J.M., Jay N., Darragh T.M.
Journal of AIDS and Human Retrovirology, 1998, 17, 314-319

Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men

Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Arthur S.P., Jay N., Berry J.M., DaCosta M.M., Botts R., Darragh T.M.
Journal of AIDS and Human Retrovirology, 1998, 17, 320-326

Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in HIV-positive and HIV-negative homosexual men

Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Jay N.
The Journal of Infectious Diseases, 1998; 177, 361-367

L'impact de l'infection à VIH sur l'histoire naturelle de l'infection à papillomavirus (PVH) chez les homosexuels masculins est démontrée par plusieurs études. Ces résultats justifient la mise en place d'un dépistage régulier par frottis et anoscopie. En attendant que des études approfondies apportent des réponses sur l'effet des traitements antirétroviraux sur l'histoire naturelle de cette maladie.

L'incidence du cancer du canal anal chez les homosexuels aux Etats-Unis est de l'ordre de 35 pour 100 000, largement supérieure à celle du cancer du col de l'utérus qui est de l'ordre

de 8 pour 100 000. Plusieurs études récentes suggèrent que l'incidence du cancer du canal anal pourrait être encore plus élevée chez les homosexuels infectés par le VIH (1,2). Le cancer du canal anal et le cancer du col de l'utérus sont tous deux associés au papillomavirus (PVH). Leur survenue est précédée par l'apparition de dysplasies ou "squamous intraepithelial lesions" (SIL). Les SIL de bas grade peuvent être liées à la présence de PVH non oncogènes comme le 6 et le 11 ou oncogènes comme le 16 et le 18. Les SIL de haut grade, qui sont précurseurs de cancers invasifs, sont quasiment toujours liées à un PVH oncogène.

Plusieurs études prospectives longitudinales publiées récemment confirment l'existence d'une fréquence élevée d'infection à PVH et de dysplasie anales chez des homosexuels infectés par le VIH.

Palefsky et coll. ont rapporté dans *JID* et *J of AIDS* les résultats d'une étude prospective comparant la prévalence et l'incidence d'infections à PVH et de dysplasies anales dans un groupe de 346 homosexuels infectés par le VIH et dans un groupe de 262 homosexuels non infectés par le VIH. La détection des dysplasies était réalisée par frottis et biopsie de lésions visibles durant l'anuscopie. Le PVH était recherché par PCR et hybrid capture.

A l'inclusion dans l'étude, Des dysplasies ont été mise en évidence chez 124 patients infectés par le VIH (36%) et 19 patients non infectés (7%). Des dysplasies de haut grade existaient chez 17 patients infectés par le VIH (5%) et 1 patient non infecté par le VIH (0,4%). Parmi les patients infectés par le VIH, le risque relatif de dysplasie quel que soit son grade augmentait avec la baisse des lymphocytes CD4. Soixante pour cent des dysplasies sévères ont été observées chez des patients ayant un chiffre de lymphocytes CD4 < 200/mm³. La présence de PVH a été détectée par PCR chez 93% des patients infectés par le VIH et 61% des patients non infectés. Le PVH 16 était le type le plus souvent mis en évidence dans les deux groupes. En utilisant l'hybrid capture, test moins sensible dont le degré de positivité traduit l'importance de l'infection, la détection était positive chez 87% des patients infectés par le VIH et 37% des patients non infectés.

Quelle que soit la technique utilisée, la fréquence de détection était corrélée avec l'importance du déficit immunitaire chez les patients infectés par le VIH. Utilisant l'hybrid capture qui distingue les virus non oncogènes 6, 11, 42, 44 (groupe A) et les virus potentiellement oncogènes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,

52, 56, 58 (groupe B), l'analyse du groupe infecté par le VIH montre qu'il existe une corrélation avec l'importance du déficit immunitaire et le degré de l'infection avec les virus du groupe B. Cette corrélation n'est pas retrouvée avec les virus du groupe A. Ces résultats suggèrent une réplication plus intense des PVH oncogènes chez les patients ayant un déficit immunitaire plus important.

Un suivi prospectif à 2 ans a été effectué sur une partie de ces patients. Une évaluation à 2 ans a été possible chez 169 patients infectés par le VIH et 164 patients non infectés. Parmi les patients n'ayant pas de lésion identifiée à l'inclusion, 50% des patients infectés par le VIH et 17% des patients non infectés présentaient une dysplasie 2 ans après. A deux ans, 62 % des patients infectés par le VIH et 36 % des patients non infectés ayant une dysplasie de bas grade à l'inclusion ont progressés vers une dysplasie de haut grade. A l'inverse, 5 % des patients infectés par le VIH et 50 % des patients non infectés ayant une dysplasie de bas grade à l'inclusion n'ont plus de dysplasie à 2 ans.

La comparaison entre les deux groupes montre que les patients infectés par le VIH ont deux fois plus de chances de progresser que les patients non infectés, le risque de progression étant corrélé à la sévérité du déficit immunitaire ($CD4 > 500 /mm^3$: $RR = 1,8$; $CD4 = 200-500 /mm^3$: $RR = 2,7$; $CD4 < 200 : mm^3$: $RR = 3,1$). Le risque de progression dans les deux groupes était également plus élevé chez les patients ayant un ou plusieurs PVH détectés par PCR à l'inclusion.

Cette étude, comme celle de Critchlow et coll. (3), démontre l'impact de l'infection à VIH sur l'histoire naturelle de l'infection à PVH anale chez les homosexuels masculins. Dans ces deux grandes études longitudinales comparant des patients homosexuels infectés par le VIH et non infectés, l'infection à VIH et le déficit immunitaire qui l'accompagne sont des facteurs de risque de survenue d'infection à PVH anale, de survenue de dysplasies anales et de progression plus rapide vers des dysplasies de haut grade. Historiquement, ces études longitudinales ont été réalisées dans les années qui ont précédé et suivi l'arrivée des inhibiteurs de protéase. Il est regrettable que l'influence du traitement antirétroviral n'ait pas pu faire l'objet d'une analyse.

Beaucoup de questions concernant les interactions de l'infection à VIH et de l'infection à PVH restent encore sans réponse.

Quelle sont les parts respectives de la transmission sexuelle, de l'infection par le VIH et du déficit immunitaire dans le développement de l'infection à PVH anale? En d'autres termes, le PVH est-il capable au cours de l'infection à VIH de se développer sur la muqueuse anale et d'y induire des dysplasies en l'absence de transmission sexuelle? Certains arguments épidémiologiques pourraient permettre de le suggérer mais actuellement aucune étude comportant une recherche d'infection à PVH anale et de dysplasie anale n'a été effectuée dans d'autres groupes de transmission du VIH (hétérosexuels, usagers de drogues).

Quel est l'impact des traitements antirétroviraux puissants comportant un inhibiteur de protéase sur l'histoire naturelle de l'infection à PVH? Il est possible que la suppression de la réplication du VIH puisse s'accompagner d'une restauration des réponses immunitaires vis-à-vis du PVH et d'une régression des dysplasies de haut grade vers des dysplasies de bas grade ou vers la normale, diminuant ainsi le risque de survenue de cancer invasif. Mais à l'inverse, si les trithérapies n'ont que peu d'impact sur la régression des dysplasies de haut grade ou la progression des dysplasies de bas grade vers des dysplasies de haut grade, le risque de survenue de cancers invasifs pourrait augmenter du fait de l'augmentation de la survie des patients.

Peu de données sont actuellement disponibles pour étayer ces hypothèses. Heard et coll. ont observé dans une étude longitudinale conduite chez 49 femmes infectées par le VIH ayant reçu une trithérapie pendant une médiane de 5 mois une diminution de sévérité des dysplasies du col malgré l'absence de régression de l'infection à PVH, détectée par PCR et Southern Blot (4). A contrario, Palefsky ne met pas en évidence d'influence de la trithérapie sur la progression des dysplasies anales dans une observation préliminaire de 50 patients traités pendant une médiane de 4 mois (5).

Des études incluant un plus grand nombre de patients avec un suivi prolongé sous inhibiteurs de protéase devraient permettre de répondre à cette question. Quoi qu'il en soit, la fréquence élevée d'infections à PVH anales et de dysplasies anales observée chez les patients homosexuels infectés par le VIH justifie la mise en place impérative d'un dépistage régulier par frottis et anoscopie. Ce qui est loin d'être le cas en France en 1999. - Christophe Piketty

- 1 - Grulich AE et al.
" Risk of cancer in people with AIDS "
AIDS, 1999, 13, 839-43
- 2 - Goedert JJ et al.
" Spectrum of AIDS-associated malignant disorders "
Lancet, 1998, 351, 1833-9
- 3 - Critchlow CW et al.
" Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection "
AIDS, 1998, 12, 1177-84
- 4 - Heard I et al.
" Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy "
AIDS, 1998, 12, 1459-64
- 5 - Palefsky JM
" Anal squamous intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection "
J AIDS & Hum Retrovirol, 1999; 21, S42-S48