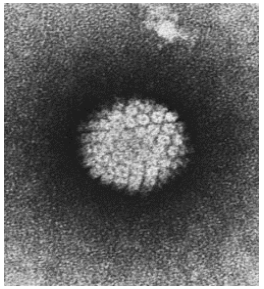


Cohorte ANRS CO17 VIHGY

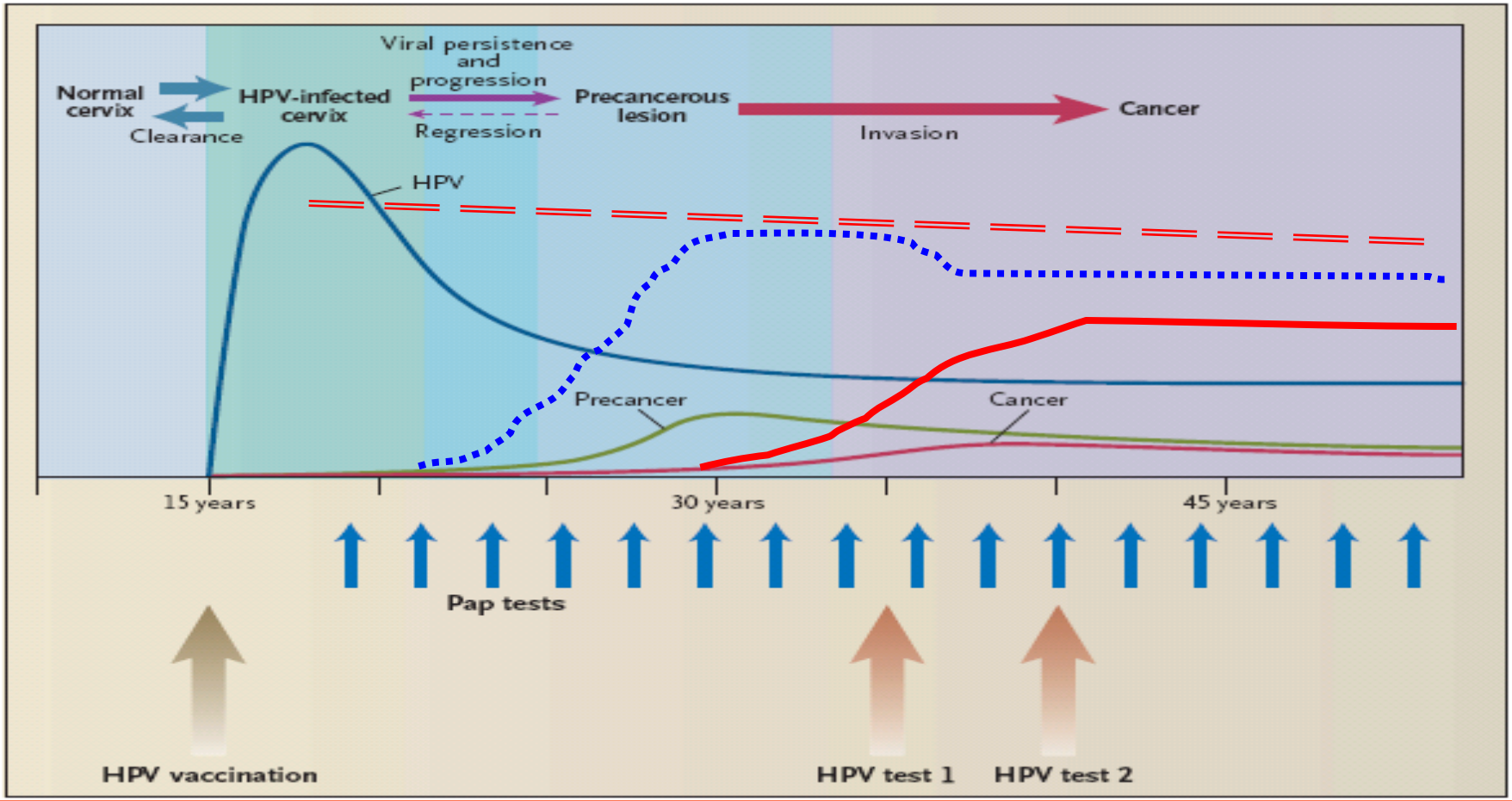
Infections anogénitales à HPV et lésions associées chez les femmes infectées par le VIH

Isabelle Heard*
Centre National de Référence des papillomavirus humains, Institut Pasteur
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Valérie Potard, Dominique Costagliola

***Absence de conflit d'intérêt**

Natural history of HPV infection and Cervical cancer

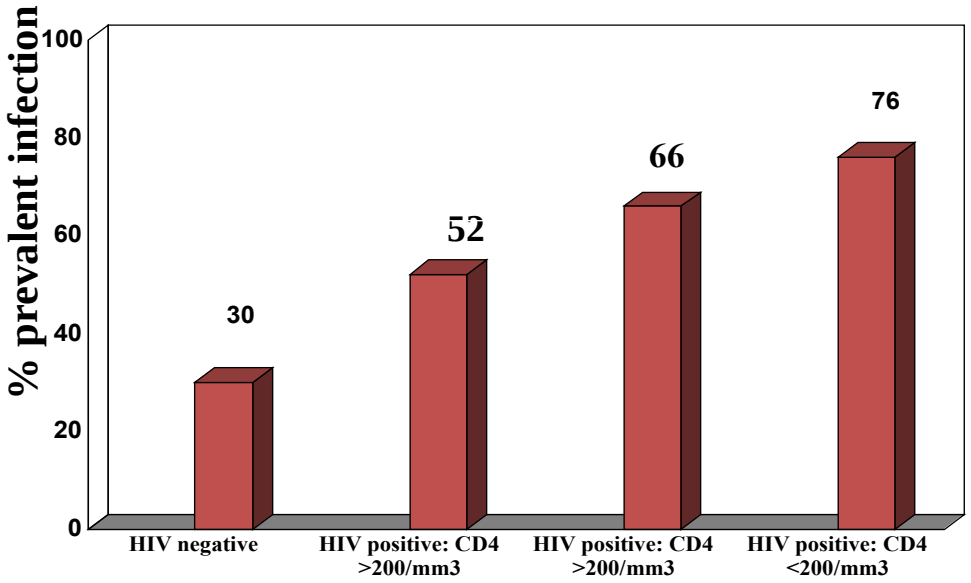


The Natural History of HPV Infection and Cervical Cancer.

Caractéristiques de l' infection HPV chez les femmes séropositives

- ***Prévalence élevée*** *:*60 - 70 %, *(Jamieson et al, 2002)*
- ***HPV à haut risque :*** 20 - 34 %, *(Palefsky et al, 1999).*
- ***Infection multiple :*** 36 - 51 %, *(Jamieson et al, 2002)*
- ***À charge virale élevée :*** 46 - 57 %, *(Jamieson et al, 2002)*

HPV infection in HIV-infected women: Prevalence/CD4 count



Immunosuppression has also been found to be un important predictor of persistent carriage of oncogenic types.

Palefsky, JNCI, 1999

Prévalence de la maladie du col

	HIV +	HIV -	*p*
Duerr *et al,* 2001	39.9*	19.3	<0.001
Massad *et al,* 2000	38.3*	16.2	<0.001
Six *et al,* 1998	26.5	7.5	<0.05
Wright *et al,* 1994	20.1	4.2	<0.01

* including ASCUS

Cohorte ANRS CO17 VIHGY
Objectif principal

Etude des **lésions génitales** liées à l'infection

par les papillomavirus humains (HPV)

chez les femmes séropositives pour le VIH

La méthode

Méthode :	Etude de **cohorte observationnelle multicentrique** avec inclusion pendant toute la durée de l'étude.
Taille de l'échantillon :	**1000 femmes**
Critères de sélection :	Femmes consultant en gynécologie Infectés par le VIH1 (ELISA et Western Blot) Âge supérieur à 18 ans Signature du consentement éclairé Affiliation à un régime de sécurité sociale
Déroulement pratique de l'étude :	Suivi annuel si le frottis est normal. Suivi semestriel en cas de lésion. Traitement en cas de lésions de haut grade
Statistiques :	•Analyse des facteurs pronostics (en particulier des CD4, et d'une exposition prolongée à la tri-thérapie) des lésions cervicales, à l'aide d'un modèle de Cox. •Estimation des taux d'incidence des lésions de haut grade, des taux de récidive après chirurgie à l'aide d'une analyse de Kaplan Meier. •Évaluation du ratio d'incidence standardisé (SIR) du cancer du col par rapport à la population générale française.
Durée de l'étude:	**5 ans.** Durée de suivi effective des patientes (sur la période de 5 ans) : entre 1 et 4 ans selon la date d'inclusion.

Inclusions et Suivi

- **Les inclusions ont été interrompues le 30 juin 2011**
- **689 inclusions**
- **677 femmes éligibles**
- **615 femmes avec au moins une visite de suivi**

Age, groupe de transmission

	N=677	%
Centres participants		
Marseille	100	14.8
Louis Mourier	129	19.1
Pitié Salpêtrière	280	41.4
St-Antoine	147	21.7
Hôtel Dieu	21	3.1
Age à l'inclusion : médian 41ans	Min19	Max73
18-29 ans	61	9.0
30-39 ans	234	34.6
40-49 ans	286	42.2
>=50 ans	96	14.2
Pays de naissance		
Afrique subsaharienne	315	46.5
Autre	360	53.2
Inconnu	2	0.3
Groupe de transmission		
Hétérosexuels	**559**	**82.6**
Transfus/hemophile	8	1.2
Usagers de drogue IV	63	9.3
Accident exposition au sang	2	0.3
Transmission materno-foetale	3	0.4
Autres	3	0.4
Inconnu	39	5.7

Infection VIH à l'inclusion

	N=677	%
Antécédent sida		
oui	138	20.4
Traitement anti-VIH actuel		
oui	**582**	**86.0**
CV et ARV		
> 50 et sans ARV	93	13.8
> 50 et ARV	101	15.0
< 50	481	71.2
Manquant	2	
CD4 (cellules/mm3) Médiane :500	**[372**	**682]**
<200	35	5.2
200-350	111	16.4
350-500	190	28.1
>=500	341	50.4
Nadir CD4 Médiane :215	[108	316]
<200	299	46.3
200-350	224	34.7
350-500	87	13.4
>=500	36	5.6
Manquant	31	

Antécédents gynécologiques

	N	%
Frottis antérieur avec résultat		
oui	**560**	**82.7**
Traitement chirurgical antérieur		
non	555	82.3
oui	**119**	**17.7**
Manquant	3	

Etude ICUBE

Objectif principal:

Étude **de l' infection HPV** et des **lésions anales** associées chez les femmes séropositives pour le VIH participant à VIHGY.

Méthode:

Étude transversale

- ✓ Proposée aux femmes vues en 2012 pour leur dernière visite
- ✓ 5 sites
- ✓ Entre janvier et octobre 2012

Rationnel

- Améliorer les connaissances sur la pathologie anale liée à l'infection par HPV;
- Mettre en place et évaluer le dépistage de cette pathologie chez les femmes

infection HPV anale et cervicale

HPV infection

Studies	Anus	Cervix
Valari	46%	56%
Hawaï	27%	29.1
WIHS	79%	53 %
SUN	90%	83 %

Valari et al, 2011, Hernandez et al, 2005, Palefsky et al, 2001; Kojic et al, 2010

Frottis anaux chez des femmes « à risque »

	Cytology			
	Normal	ASCUS	LSIL	HSIL
Park	91%	5%	2%	2% ASCH
Santoso	94%	3%	3%	0
Kojic	65%	13%	17%	5%
Hessol	69%	10%	12%	9%

Park et al, 2009,Santoso et al, 2010, Kojic et al 2010, Hessol et al 2010

Methods: *icube*

- **Anal HPV screening**
  - ✓ Samples collected during gynaecology visit prior to collecting the specimen for cervical cytology and HPV testing
  - ✓ Swabs placed into PreservCyt (Hologic)
  - ✓ Genotyping : LA (Roche)
- **Proctologic consultation performed by proctologists trained to high resolution anoscopy (HRA)**
  - ✓ Interview about sexual behaviour
  - ✓ Physical examination including cytology, HRA and biopsies when necessary
- **Anal cytology**
  - ✓ Results according to the 2001 Bethesda System terminology
  - ✓ All slides were secondly reviewed by Dr TM Darragh

Acceptability

- 319 women accepted to participate in the anal HPV screening *icube* sub-study
- **171** of them (54%) accepted the proctology *icube* sub-study

Participants in the *iCUBE* proctology sub-study

The 171 women enrolled differed significantly from the 148 women enrolled in only the anal HPV sub-study by

- Median age: 47 vs 43 years, p=0.0004
- Median CD4+ cell count: 655 vs 561, p=0.005
- HIV load below 50 copies/ml: 89% vs 79%, p=0.01
- Time since HIV diagnosis(years): 17 vs 14, p=0.03

Characteristics of the 171 women

	N=171	%
Race/ethnicity		
Sub saharian Africa	63	36.8
Other	108	63.2
Age (years): Median 47	Min.30	Max.67
History of receptory anal intercourse (missing : 5)		
No	106	63.9
Yes	60	36.1
CD4+ cell count (cells/ mm^3):		
Median 655	1st IQ 476	4st IQ 844
Median Nadir 222	1st IQ 110	4st IQ 320
HIV load (copies/ml)		
<50	151	**89.3**
>50	18	10.7
Missing	2	
Current HAART use		
No	3	1.8
Yes	168	**98.2**

Anal cytology, HPV infection and HRA

	N=171	%
Anal Cytology		
Normal	106	70.7
ASCUS/LSIL	28	18.6
HSIL	15	10
Cancer	1	0.7
Inadequate specimen	*21*	*12*
HPV infection		
High Risk genotypes	99	57.9
HPV16	29	17.0
Multiple	81	66.4
HRA *(2 missing)*		
Normal	106	63.9
Abnormal	60	36.1

Conclusion

- High prevalence of anal intraepithelial neoplasia (13%HG-AIN+), higher than in the cervix
- High prevalence of anal HR HPV infection, higher than in the cervix
- Risk factors for high-grade anal intraepithelial neoplasia:
  - History of cervical LSIL+
  - Anal infection with HPV16
- All HIV-infected women may warrant anal cancer screening

Acknowledgements

Study Group Collaborators: *Hospital Pitié:* R. Tubiana, M. Bonmarchand, L. Cuccu; *Hospital St-Antoine:* B. Lefebvre, A. Richet, D. Torchin, B. Carbonne, J.F. Fléjou; *Hospital Ste-Marguerite:* I. Poizot, M.J. Ducassou, E. Ressiot, D.Figarella-Branger; *Hospital Louis Mourier:* F. Meier, C. Crenn, C. Gorbatchev; *Hospital Hôtel Dieu:* C. Rousset-Jablonski, J.P. Viard; *Hospital Diaconesses:* I. Etienney, A. Lesage.

Methodology: INSERM U943: V. Potard, S. Taibi; D. Costagliola
Virology: H. Cubie, C. Moore, Edinburgh, U.K.
Cytology-Histology: C. Bergeron (Laboratoire Cerba)

Funding: ANRS (The French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis).

Thanks to the women who participated in the study.