

ANRS EP 57 - APACHES- Information destinée aux chercheurs

Titre : ANRS EP 57 – APACHES : Histoire naturelle de l’infection anale par les papillomavirus humains et des pathologies associées chez des homosexuels masculins porteurs du VIH : vers une prévention du cancer de l’anus

En bref	Investigator: Dr Isabelle ETIENNEY
	Structure/équipes - Centre international de Recherche sur le Cancer (Dr Gary CLIFFORD) - Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon (Dr Isabelle ETIENNEY)
	Start dates : 2 décembre 2014
	End date of research: 30 juin 2022
	Number of participants recruited : 513
	Research status: terminé
	Pathology: VIH/ Cancer anal
	Promotion: Inserm - ANRS MIE
Le projet	Funded under: AAP 2013-2
	Les personnes vivant avec le VIH, en particulier les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, ont une forte charge de cancer anal lié au HPV. Au moment de l'initiation de cette étude, bien que le dépistage du cancer anal chez les personnes vivant avec le VIH ait été proposé en utilisant des biomarqueurs cytologiques, virologiques ou autres pour détecter et traiter le précurseur présumé du cancer anal, la néoplasie intraépithéliale anale (AIN2/3), <u>peu de choses étaient connues sur l'histoire naturelle de l'infection anale par le HPV et AIN2/3, ni sur l'efficacité des algorithmes de dépistage du cancer anal.</u> Nos objectifs : Caractériser l'histoire naturelle de l'infection anale par le HPV et des lésions associées chez environ 500 hommes homosexuels infectés par le VIH âgés de 35 ans à travers la France (Paris, Marseille, Lyon, Rennes, Dijon et Montpellier). Pour ce faire, nous avons : 1) Déterminé la prévalence, l'incidence et la persistance de l'ADN HPV anal spécifique au type et des anomalies cytologiques. 2) Évalué les marqueurs de l'infection transformante par le HPV (type de HPV, coloration p16/Ki67) comme facteurs prédictifs de l'AIN2/3, confirmés histologiquement via l'utilisation de l'anuscopie haute résolution (AHR), et leur utilité comme tests de dépistage. 3) Observé le taux de régression et/ou de réapparition de l'AIN2/3, et caractérisé les marqueurs prédictifs, suivis par une surveillance attentive avant traitement. Nos perspectives : Les résultats de l'étude devaient informer les recommandations pour le dépistage du cancer anal chez les hommes homosexuels vivant avec le VIH en France et ailleurs (voir ci-dessous).

Dernières actualités (le cas échéant)	Depuis la publication des résultats de l'étude APACHES, les premières recommandations de dépistage du cancer anal ont été publiées (Spindler L, Société Nationale Française de Colo-Proctologie, Tech Coloproctol. 2024), incluant les personnes vivant avec le VIH (Recommandations de dépistage et prise en charge des cancers chez les personnes vivant avec le VIH, des hépatites virales et des IST : rapport d'experts, https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2024/06/VIH-Cancer_Recommandation_Rapport-dexperts_-20240521.pdf)
Références des Publications (le cas échéant)	<u>Résultats des visites initiales:</u> 1) Determinants of high-grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. Clifford GM et al, AIDS. 2018 2) Prevalence and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex with Men. Combes JD et al, J Infect Dis. 2018 <u>Résultats après un suivi de 2 ans :</u> 3) 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. Alberts CJ, J Infect Dis. 2020 4) Cumulative Detection of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Over 2-Year Follow-up in Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus in France. Combes JD et al. J Infect Dis. 2024 <u>Résultats préliminaires du suivi de 5 ans des lésions anales de haut grade</u> 5) Persistence and Clearance of Histological Anal High-Grade lesions in Men who have sex with men living with HIV. Clifford GM et al. Abstract. International Papillomavirus Conference. Edinburgh. 2024. <i>(Article devant être soumis prochainement pour publication)</i> 6) Evolution of Untreated Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in High-risk Men: A Prospective 5-year Clinical Follow-up in the ANRS-EP57-APACHES study. Etienney I, Clifford GM et al. Clin Infect Dis. 2026 Aug 14:ciag477. doi: 10.1093/cid/ciag477 - https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42600099/ <u>Contribution des données de base aux analyses groupées</u> 7) Incidence and Clearance of Anal Human Papillomavirus Infection in 16 164 Individuals, According to Human Immunodeficiency Virus Status, Sex, and Male Sexuality: An International Pooled Analysis of 34 Longitudinal Studies. Wei F, et al. Clin Infect Dis. 2023 8) Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. Wei F et al Lancet HIV. 2021 9) A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. Clarke MA, Int J Cancer. 2022

Objectifs principaux	Caractériser l'histoire naturelle de l'infection anale par le HPV et des lésions associées chez les hommes homosexuels infectés par le VIH âgés de 35 ans à travers la France
Objectifs secondaires	- Évaluer la fréquence de la régression spontanée des lésions anales de haut grade. - Évaluer les marqueurs prédictifs de la détection et de la régression des lésions anales de haut grade et leur utilité en tant que tests de dépistage. - Évaluer la prévalence, l'incidence et la persistance de l'infection anale par le HPV.
Optionnel : Lien site web de la recherche	NA
Critères d'inclusion	- Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; - Âgés d'au moins 35 ans ; - Séropositifs (recherche documentée de l'infection par le VIH, avec statut VIH déterminé selon l'algorithme de la Haute Autorité de Santé (HAS)) ; - Consentement éclairé signé ; - Affiliés ou bénéficiaires de la sécurité sociale française ; Tous les critères de gravité et l'évolution de la maladie VIH sont acceptés (y compris le stade SIDA et les co-infections)
Critères de non-inclusion	- Contre-indication à la biopsie ; - Antécédents de cancer anal ou de radiothérapie pelvienne ; - AIN2/3 traité au cours de l'année précédente ; - Chimiothérapie anticancéreuse en cours ou dans les 24 mois précédant l'inclusion ; - Difficulté d'évaluation (anus remodelé et/ou cicatrisé) ; - Individu placé sous protection judiciaire (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ; - Absence prévue pouvant entraver la participation ; motivation insuffisante ; pathologie associée nécessitant des soins prioritaires
Critères de jugement principal	- Détection des lésions anales cytologiques et histologiques de haut grade par anoscopie haute résolution ; - Régression des lésions anales de haut grade ; - Détection de l'infection anale par le HPV.
Critères de jugement secondaires	Pathologies : VIH/CANCER

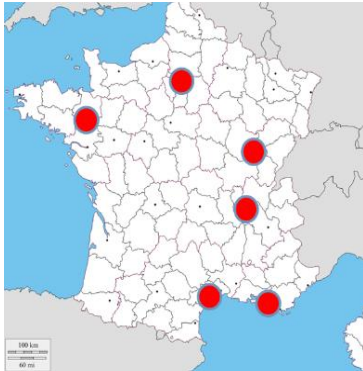
A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

Données et échantillons collectés	<i>Biotech libraries</i>	Aliquots d'ADN/ARN extraits d'aliquots de cytologie anale.
	<i>Data</i>	Antécédents liés au VIH (CD4, CD8, charge virale, traitement antirétroviral, etc.). Conditions définissant le SIDA. Centre de recrutement (1-6), âge, tabagisme. Partenaires sexuels réceptifs génito-anaux au cours de la vie, partenaires sexuels réceptifs génito-anaux l'année dernière, antécédents de prélèvements anaux et/ou de biopsies, résultat de la cytologie anale, histologie de la biopsie anale, impression de l'anuscopie. Détection du HPV à partir de prélèvements anaux (en utilisant Cobas4800) systématiquement lors des visites M0, M12 et M24. Génomotypage complet du HPV (en utilisant le test Papillocheck) uniquement à M0. Résultats de la cytologie anale des visites M0 à M60. Résultats histologiques des biopsies anales des visites M0 à M60

Six centres de recrutement localisés en France (Paris, Marseille, Rennes, Lyon, Montpellier, Dijon)



Étude prospective

- Suivi de 2 ans si aucune lésion de haut grade n'est détectée.
- Suivi de 5 ans si une lésion de haut grade est détectée.

Tous les patients (n=513 patients), à toutes les visites :

- Prélèvement anal (brosse Rovers Anex)
- Anuscopie haute résolution (AHR) +/- biopsie si lésion

Suivi de chaque lésion visualisée/biopsiée (Haut-grade ou non haut-grade) séparément

Si cytologie ou histologie haut-grade, visites de surveillance intermédiaires tous les 6 mois (même protocole, généralement sans biopsies)

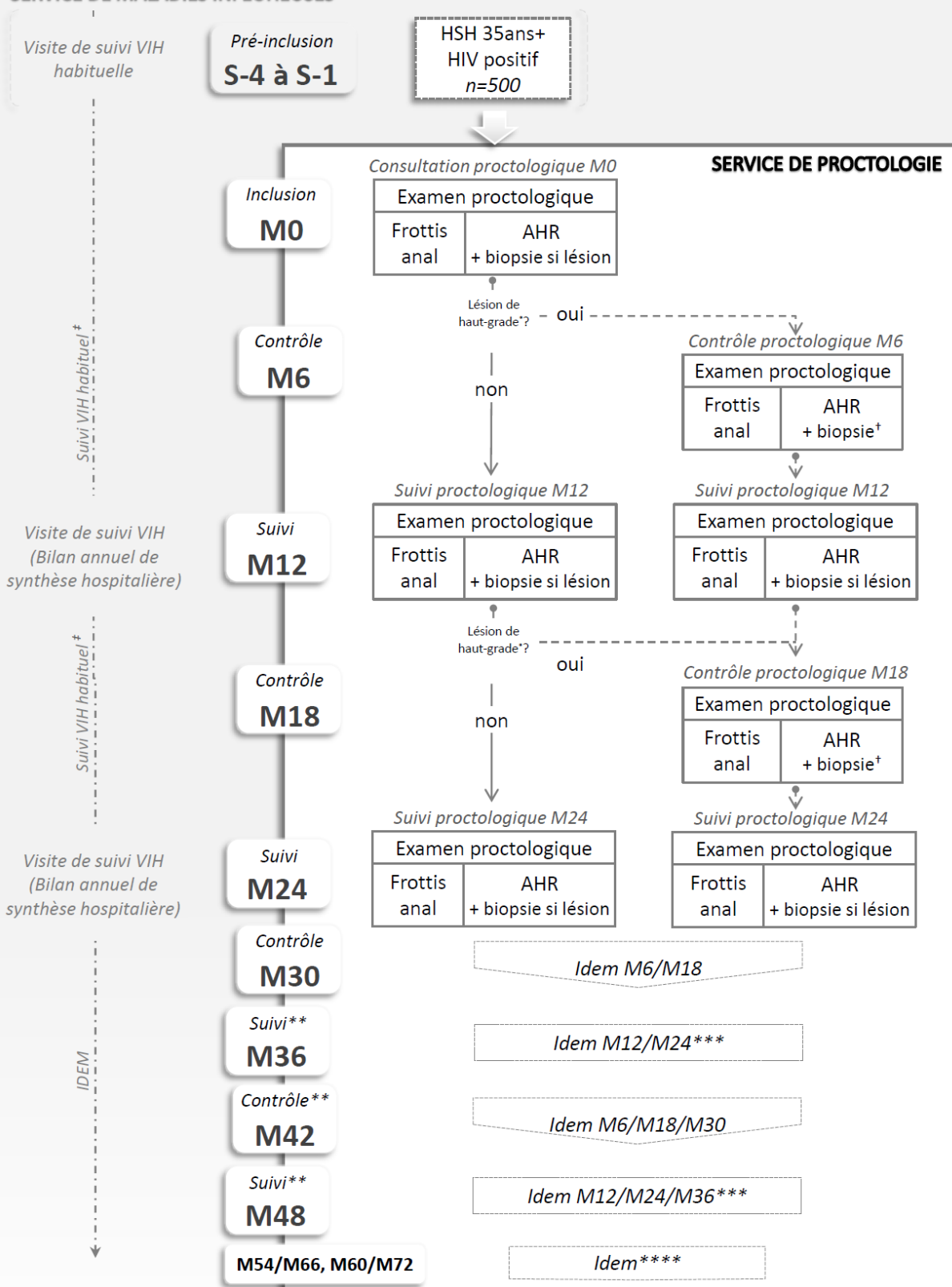
Sous-population APACHES de haut grade (n=110 patients) :

Ceux ayant au moins une cytologie ou histologie HG pendant APACHES I (=M0-M24)

Même protocole à chaque visite (prélèvement anal, Anuscopie haute résolution +/- biopsie)

Schémas

SERVICE DE MALADIES INFECTIEUSES



* Lésion de haut-grade = ASC-H ou HSIL ou AIN2 ou AIN3

[†] Seulement si nouvelle lésion ou modification importante d'une lésion existante

[‡] Suivi VIH habituel : visites trimestrielles ou semestrielles (libéral ou hospitalier)

** ou visite de fin de recherche, selon date d'inclusion (cf. protocole 9.5)

*** si aucune lésion de haut-grade diagnostiquée lors d'une visite antérieure, pas d'AHR systématique pour les visites de suivi à partir du 1^{er} juillet 2018 (cf. 9.5)

**** à partir du 1^{er} juillet 2019, suivi uniquement des patients avec lésion de haut-grade diagnostiquée précédemment (cf. protocole 9.5)

Ajouter le calendrier des prélèvements si applicable

	Pre- inclusion	Inclusion M0	Visites de contrôle M6/M18/M30/M42/M54 (+/-M66*)	Visites de suivi M12/M24/M36/M48/M60 (+/- M72*)
Service d'infectiologie	Visite de suivi VIH habituelle		Visites de suivi VIH habituelle [†]	Visites de suivi VIH habituelle
Bilan VIH standard	x		x	x
Pré-inclusion : - Vérification des critères d'éligibilité - Information du participant	x			
Service de proctologie		Visite d'inclusion	Visites de contrôle	Visites de suivi
Inclusion : - Vérification des critères d'éligibilité - Information du participant - Signature du consentement éclairé		x		
Interrogatoire d'inclusion		x		
Interrogatoire de suivi			a	x
Examen procto. avec frottis anal		x	a	x
Examen cytologique (frottis anal) : cellules exfoliées épithélium anal		x	a	x
Biothèque : cellules exfoliées épithélium anal		x	a	x
Biothèque : extractions d'acides nucléiques de cellules exfoliées épithélium anal		x	a ^d	x ^d
Examens biologiques : détection et génotypage ADN HPV		x	a ^d	x ^d
Autres examens biologiques 1 (Rennes) : coloration p16/Ki-67		x		
Autres examens biologiques 2 (Amsterdam) : méthylation de gènes CADM1, MAL		x		
Examen para clinique : anoscopie haute résolution (AHR)		x	a	x ^c
Biopsie et examen histologique (si lésion évocatrice d'AIN à l'AHR)		x	c	x ^c

* le cas échéant ; cf. protocole 9.5 pages 26 et 27

† visite habituelle libérale ou hospitalière

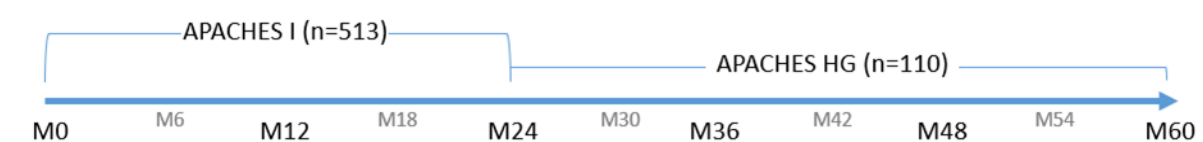
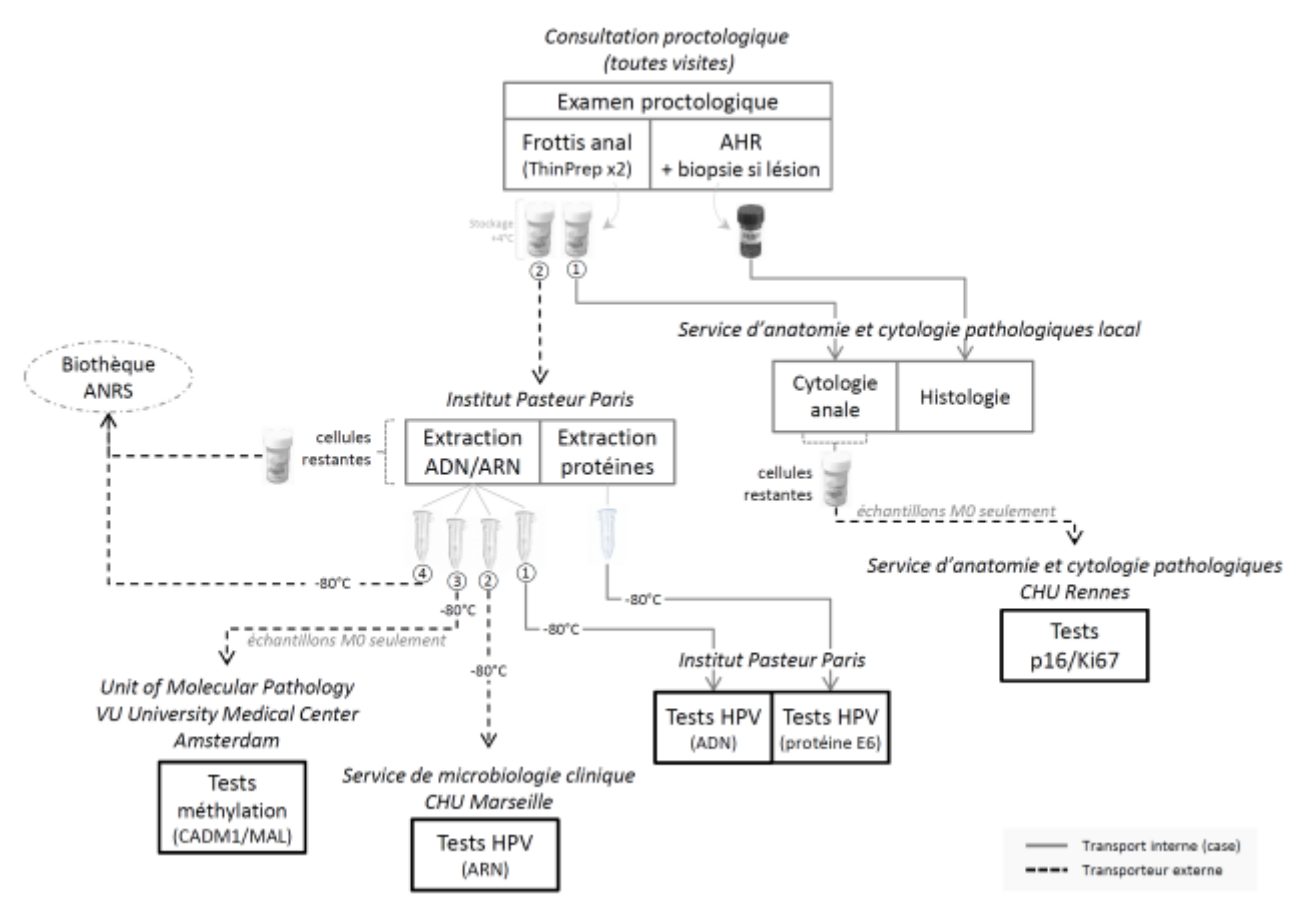
a uniquement pour sujets diagnostiqués avec lésions haut-grade (ASC-H, HSIL ou AIN2/3) lors d'une visite précédente

b uniquement pour sujets diagnostiqués avec lésions haut-grade (ASC-H, HSIL ou AIN2/3) lors de la même visite (sauf visites postérieures à M24)

c uniquement en cas de nouvelles lésions ou modification importante d'une lésion détectée à la visite précédente

d uniquement pour les visites de suivi réalisées avant le 1^{er} juillet 2018

e à partir du 1^{er} juillet 2018, AHR (et biopsie si nécessaire) uniquement pour les participants ayant eu une lésion de haut-grade (ASC-H, HSIL ou AIN2/3) détectée au cours d'au moins une visite protocolaire antérieure



B – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**

2- évaluation du projet : **comité scientifique**

3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**