

Anuscopie de haute résolution et dépistage du cancer de l'an

High resolution anoscopy and anal cancer screening

Simon Pernot⁽¹⁾, Isabelle Etienney⁽²⁾

¹ Hôpital européen Georges Pompidou, service d'oncologie digestive, Université Paris 5, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

² Centre hospitalier Diaconesses-Croix Saint Simon, service de proctologie médico-interventionnelle, site Reuilly, 18 rue du sergent Bauchat, 75012 Paris, France

e-mail : <proctologie@hopital-dccs.org>

Résumé

Le risque de développer un carcinome épidermoïde du canal anal est 29 fois plus élevé dans la population infectée par le VIH que dans la population générale, et 80 à 100 fois chez les homosexuels masculins. Des recommandations de dépistage du cancer de l'an chez les patients infectés par le VIH existent en France depuis 2006. L'anuscopie de haute résolution est un examen à la loupe de la muqueuse du canal anal après coloration par acide acétique et lugol qui permet de mettre en évidence des lésions anales précancéreuses dites de néoplasie anale intra-épithéliale. Cet outil est amené à jouer un rôle grandissant dans la détection et la prise en charge des lésions de haut grade dont le traitement pourrait éviter la progression vers des lésions invasives. Ainsi, des stratégies de dépistage associant l'étude d'un frottis cytologique anal suivie en cas d'anomalie de la réalisation d'une anuscopie de haute résolution ont été proposées dans les populations à risque. Mais aucun consensus international de dépistage n'existe à ce jour.

■ **Mots clés** : cancer anal, AIN, AHR, lésions anales précancéreuses, VIH

Abstract

The risk of anal squamous cell carcinoma is 29 times higher in the HIV-infected population than in the general population, and 80 to 100 times higher in men who have sex with men. Recommendations for screening for anal cancer in patients with HIV infection were published in France in 2006. High-resolution anoscopy is an examination of the anal canal mucosa under microscope after staining with acetic acid and Lugol which allows highlighting precancerous anal lesions called anal intraepithelial neoplasia. This examination will play an increasing role in detection and treatment of high-grade neoplasia and could therefore prevent progression to invasive cancer. Screening strategies involving anal cytology followed by high resolution anoscopy in case of cytological abnormalities have been suggested in high-risk populations. But to date, there is no international consensus for screening in high-risk populations.

■ **Key words**: anal cancer, AIN, HRA, precancerous anal lesions, HIV

Observation clinique n° 1

Madame T, âgée de 41, suivie depuis 2002 pour une infection par le VIH traitée par Viramune[®], Viread[®] et

Epivir[®] avec des CD4 à 700/mm³ et une charge virale indétectable est adressée pour une anuscopie de haute résolution en raison de la découverte d'un frottis anal de

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : I. Etienney

Pour citer cet article : Pernot S, Etienney I. Anuscopie de haute résolution et dépistage du cancer de l'an. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 684-691. doi : 10.1684/hpg.2013.0927

dépistage de haut grade HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion). Elle n'a jamais eu de condylomes anaux mais a eu une conisation pour une lésion du col de haut grade (CIN3 cervical intraepithelial neoplasia) 5 ans auparavant. Elle est suivie régulièrement en gynécologie, ne fume pas et n'a pas d'autres antécédents.

Question 1 : à qui proposer un dépistage du cancer anal parmi la population infectée par le VIH ?

- À tous les patients ?
- Aux homosexuels masculins ?
- Uniquement aux hommes et aux femmes ayant des rapports anaux réceptifs ?
- À tous les patients ayant des condylomes anogénitaux ou des antécédents de condylomes ?
- Aux femmes avec un antécédent de dysplasie ou de cancer du col ?

Question 2 : Quel examen de dépistage proposer ?

- Examen proctologique standard
- Frottis anal semestriel
- Auto-frottis suivi d'une anuscopie de haute résolution en cas d'anomalie
- Frottis et anuscopie de haute résolution
- Frottis suivi d'une anuscopie de haute résolution en cas d'anomalie

La population infectée par le VIH a un risque 29 fois plus élevé que la population générale de développer un carcinome épidermoïde du canal anal [1, 2]. Le sous-groupe le plus à risque est le groupe de patients homosexuels masculins infectés par le VIH mais ce risque concerne également les femmes infectées par le VIH notamment en cas d'antécédents de condylomes anaux ou de lésion cervicale de haut grade [3, 4]. Le dépistage du cancer anal chez les patients séropositifs figure dans les Recommandations Nationales du Groupe d'Experts sur la Prise en Charge de l'Infection par le VIH en France depuis 2006 et actualisées en 2010. Il concerne, à ce jour, tous les patients séropositifs hommes ou femmes ayant des condylomes anogénitaux ou des antécédents de condylomes, et les femmes avec un antécédent de dysplasie ou de cancer du col. Le dépistage repose pour l'instant sur un examen proctologique standard annuel associant examen de la marge anale, toucher rectal et anuscopie standard, recommandé annuellement (*encadré 1*) [5, 6].

Encadré 1

Dépistage en France des lésions anales dans les populations à risque (d'après le rapport Yéni 2010) [5]

- Populations concernées : patients infectés par le VIH :
 - homosexuels masculins,
 - ayant un antécédent de condylomes anogénitaux,
 - ayant un antécédent de dysplasie cervicale ou de cancer du col de l'utérus ;
- Modalités de dépistage :
 - examen clinique avec toucher rectal et anuscopie,
 - À l'avenir, ou en cas de disponibilité, une cytologie anale annuelle pourrait être recommandée,
 - en cas de cytologie anormale : anuscopie de haute résolution ;
- Rythme de dépistage :
 - dépistage annuel.

“ La population infectée par le VIH a un risque 29 fois plus élevé que la population générale de développer un carcinome épidermoïde du canal anal ”

“ Le dépistage du cancer anal chez les patients séropositifs figure dans les Recommandations Nationales du Groupe d'Experts sur la Prise en Charge de l'Infection par le VIH en France actualisées en 2010 ”

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du canal anal partage certaines analogies avec celle du col de l'utérus : une infection persistante par un *Human Papilloma Virus* (HPV) à haut risque (principalement HPV 16) [7] et une filiation dysplasie-cancer, avec le développement de lésions de néoplasie anale intra-épithéliale de bas et haut grade appelées AIN (*anal intraepithelial neoplasia*) [3]. Le dépistage des lésions cervicales ayant permis de faire diminuer la mortalité par cancer du col de l'utérus, des outils similaires ont été développés en proctologie ; ainsi des stratégies de dépistage des AIN associent l'étude d'un frottis cytologique anal et d'un examen sous colposcope avec coloration à l'acide acétique et lugol appelé anuscopie de haute résolution ou AHR [3, 8, 9]. En effet si l'examen clinique standard attentif permet le diagnostic de cancer du canal anal ou de lésion macroscopique précancéreuse, il risque d'ignorer des lésions d'AIN car elles sont le plus souvent infracliniques et détectées uniquement en AHR : dans une série prospective de 446 hommes VIH+, il apparaissait clairement que le toucher rectal n'avait permis la détection d'aucun des 156 cas d'AIN de haut grade [10]. Dans une autre série prospective de 121 patients infectés par le VIH,

l'anuscopie standard était normale dans 90 % des cas d'AIN de bas grade et 75 % des cas d'AIN de haut grade [11].

“ L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du canal anal partage certaines analogies avec celle du col de l'utérus ”

Si l'AHR sensibilise l'examen clinique et permet de détecter des lésions infracliniques, cet examen dure 20 minutes environ et peut être vécu comme long et fastidieux. Ainsi, comme en pathologie cervicale, l'AHR est un examen de dépistage des lésions anales précancéreuses de seconde ligne et doit être réalisée dans une stratégie de dépistage et de prise en charge des AIN uniquement après un frottis anal anormal ; soit en cas de suspicion de lésion de haut grade (HSIL : *high-grade squamous intraepithelial lesion*) ou ASC-H (*atypical squamous cell cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion*), soit en cas de lésion de bas grade (LSIL : *low-grade squamous intraepithelial lesion*) ou de lésion de signification indéterminée (ASCUS : *atypical squamous cell of undetermined significance*) car ces lésions LSIL ou ASCUS peuvent être associées à des lésions de haut grade en histologie. Ainsi, tout frottis anormal doit faire pratiquer une AHR [9]. La sensibilité de la cytologie anale pour détecter des AIN est voisine de 69 à 93 % chez les homosexuels masculins infectés par le VIH.

“ L'anuscopie haute résolution est un examen de dépistage des lésions anales précancéreuses de seconde ligne et doit être réalisée dans une stratégie de dépistage et de prise en charge des néoplasies anales intra-épithéliales uniquement après un frottis anal anormal ”

Même si aucun consensus international de dépistage des AIN n'existe, certaines équipes recommandent la pratique d'une cytologie anale annuelle chez les homosexuels masculins infectés par le VIH, suivie d'une AHR en cas de frottis anormal [3, 8, 9] (figure 1). Ces modalités de dépistage ne sont pour l'instant pas recommandées en France faute de disponibilité de l'AHR et de validation internationale, mais actuellement des équipes se sont formées ou se forment à la pratique de la cytologie anale et de l'AHR en France, ce qui pourrait amener à changer les recommandations notamment en cas de consensus international.

Suite de l'observation n° 1

L'examen standard ne trouve qu'une thrombose hémorroïdaire antérieure en voie de résorption sans lésion évocatrice de maladie liée à un HPV. L'AHR retrouve une zone épaissie plane blanchissant sous acide acétique avec des ponctuations larges et des mosaïques, prenant faiblement le lugol. Ces caractéristiques sont évocatrices de lésion de haut grade. Cette lésion est biopsiée et l'analyse histologique confirme des lésions d'AIN de haut grade (AIN3). Une destruction de cette lésion par photocoagulation infrarouge est réalisée quelques semaines plus tard (figure 2) sous anesthésie locale et sous contrôle de l'AHR. Une AHR réalisée 4 mois plus tard confirme l'absence de récurrence.

L'examen par AHR se décompose en 3 temps :

- 1) examen sans coloration ;
- 2) après application d'acide acétique ;
- 3) après application de lugol.

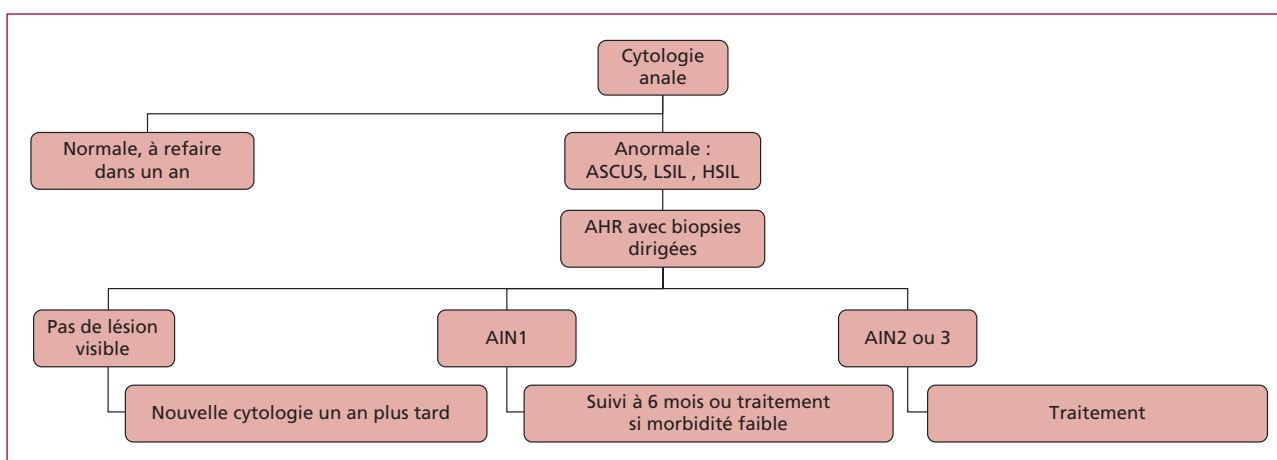


Figure 1. Stratégie de dépistage et de prise en charge des *anal intraepithelial neoplasia* chez les patients infectés par le VIH, d'après Park et Palefsky [9].

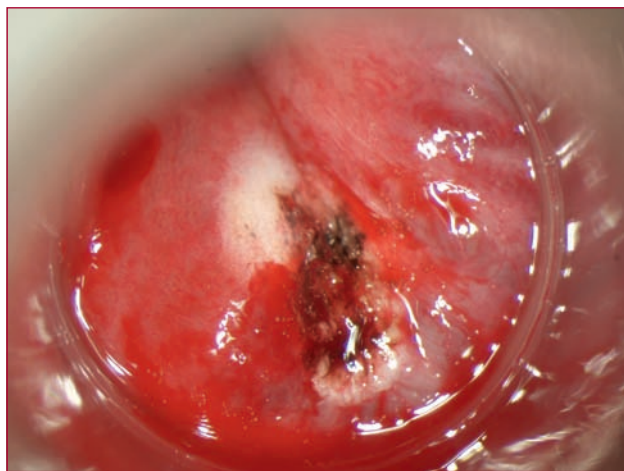


Figure 2. Impact antéro-gauche d'infrarouge sur une lésion unique plane d'AIN3. Le coagulum blanchâtre est enlevé avec une compresse humide avant un nouvel impact.

L'acide acétique provoque la coagulation et la précipitation réversible des protéines nucléaires et des cytokératines, induisant un gonflement de l'épithélium glandulaire et une légère coagulation de la couche superficielle de l'épithélium malpighien normal. Dans les zones d'AIN présentant de fortes quantités de protéines nucléaires, la coagulation est plus marquée, provoquant un blanchiment de l'épithélium (*figure 3*). La réaction est d'autant plus rapide et intense que le grade d'AIN est élevé [12]. L'examen est centré sur l'analyse de l'épithélium et des anomalies vasculaires des zones de l'anus blanchies par l'acide acétique. L'utilisation d'un filtre vert facilite la visualisation des vaisseaux sanguins, qui en cas d'AIN, présentent des anomalies morphologiques. Les changements de coloration au lugol dépendent de la présence ou de l'absence de glycogène dans les cellules épithéliales. La muqueuse normale, contenant du glycogène, devient brune ou noire. Les régions touchées par une AIN ou par un cancer invasif, déficientes en glycogène, prennent mal ou pas la coloration et apparaissent de couleur jaune moutarde ou safran.

Le traitement des lésions d'AIN est mal codifié. Cependant, le traitement par photocoagulation infrarouge qui détruit l'épithélium de manière superficielle est souvent proposé dans des lésions de petite taille unifocale confirmée en histologie avec une sémiologie évocatrice en AHR pour lesquelles une pièce d'exérèse n'apparaît pas indispensable [13]. Les autres possibilités thérapeutiques incluent l'exérèse chirurgicale, l'électrocoagulation, l'application d'imiquimod.

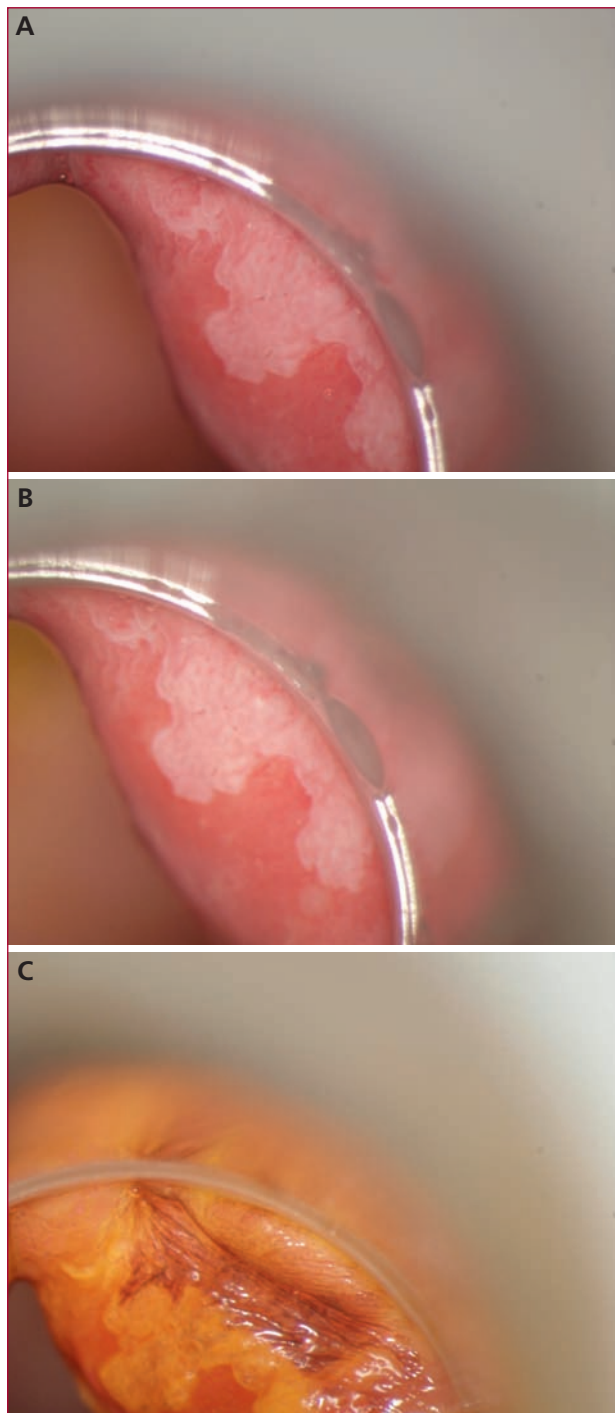


Figure 3. Sémiologie lésionnelle d'une lésion d'AIN2 blanchissant sous acide acétique. A) Avant coloration. B) Blanchiment après application d'acide acétique. C) Coloration jaune safran après application de lugol dite « lugol négative ».

“ **Le traitement des lésions des néoplasies anales intra-épithéliales est mal codifié** ”

Observation clinique n° 2

Monsieur J., âgé de 49 ans, infecté par le VIH depuis plus de 20 ans avec des CD 4 à 600/mm³, une charge virale indétectable, traité par Isentress[®], Truvada[®], Prezista[®] et Norvir[®] consulte pour une des rectorragies à la selle d'allure anale sans douleur. Dans ses antécédents on note une tuberculose ganglionnaire, une dyslipidémie traitée par Crestor[®], un asthme peu sévère et des condylomes anaux en 1991 et 1995 sans récurrence depuis. Il a déjà eu une coloscopie totale normale 6 ans auparavant dans un contexte d'antécédent de cancer colorectal chez la mère et la grand-mère maternelle.

L'examen retrouve une lésion nodulaire isolée intracanaulaire de 3 mm postéro-médiane non indurée atypique. Celle-ci est biopsiée deux mois plus tard en consultation devant sa persistance et l'examen histologique montre des lésions d'AIN3. Une AHR est demandée. Celle-ci montre une zone pseudo-fissuraire discrètement infiltrée mais non indurée à bords nets avec une lésion nodulaire blanchissant sous acide acétique avec des vaisseaux anormaux. Compte tenu de la fissure associée et de l'aspect atypique, une résection au bloc opératoire est proposée. L'exérèse monobloc du nodule endonal et de la zone fissuraire est réalisée et la pièce opératoire orientée pour analyse histologique. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire révèle un carcinome épidermoïde infiltrant dont le diamètre maximum est de 1,8 cm avec sur certaines limites d'exérèse des zones d'AIN3. Après bilan d'extension négatif et concertation multidisciplinaire, un traitement par radiothérapie est proposé.

Toute lésion persistante atypique doit inciter à la plus grande vigilance et faire pratiquer une biopsie, en particulier dans le contexte d'infection ancienne par le VIH (plus de 20 ans dans ce cas) car le risque de cancer augmente avec l'âge et surtout la durée de l'infection par le VIH [14]. Si le diagnostic de lésion d'AIN peut être évoqué devant les caractéristiques en AHR de la lésion et si les lésions de bas grade et de haut grade peuvent être reconnues avec une bonne discrimination, il est primordial de garder en mémoire que seule une analyse histologique d'une pièce opératoire d'exérèse large permet de confirmer que la lésion reste strictement intra-épithéliale ou est devenue invasive comme dans le cas de ce patient. Certains signes comme une infiltration doivent absolument faire évoquer une lésion devenue invasive ; les lésions d'AIN restant superficielles, souples au toucher rectal et non douloureuses. En cas de lésion invasive, un traitement par radiothérapie est alors proposé dans la majorité des cas.

👉 **Seule une analyse histologique d'une pièce opératoire d'exérèse large permet**

de confirmer que la lésion reste strictement intra-épithéliale 🗨️

Observation clinique n° 3

Madame D., âgée de 48 ans sans antécédents en dehors d'une appendicectomie et deux accouchements par voie basse est adressée pour une AHR après la découverte fortuite sur une pièce d'hémorroïdectomie de lésion d'AIN3 sur les paquets antérieur et latéral droit dont les limites de résection sont envahies pour le paquet antérieur. Elle est suivie régulièrement en gynécologie et ses frottis cervico-vaginaux réguliers ont toujours été normaux. L'AHR est réalisée après cicatrisation des plaies post-opératoires soit 3 à 4 mois après l'intervention. L'AHR retrouve deux lésions évocatrices d'AIN de haut grade, l'une assez étendue antérieure avec un aspect en mosaïque (figure 4), l'autre latérale gauche moins étendue visible sous la forme d'une zone plane discrètement épaissie blanchissant sous acide acétique (figure 5). Les biopsies dirigées sous AHR confirment la présence d'AIN de haut grade (respectivement AIN3 et AIN2). Un traitement par Imiquimod[®] 2 à 3 fois par semaine pendant 12 semaines est proposé et la patiente revue 4 mois plus tard pour une AHR de contrôle qui montre la disparition de la lésion latérale et une très nette amélioration de la lésion antérieure (figures 6 et 7).

Cette situation de découverte de lésions d'AIN sur une pièce opératoire n'est pas exceptionnelle [15] ; le but de l'AHR est alors de chercher des lésions résiduelles ce d'autant que les limites d'exérèse ne passent pas en zone saine. Il n'est pas possible de pratiquer une AHR avant la cicatrisation complète des lésions car l'examen risque



Figure 4. Lésion d'AIN de haut grade antéro-gauche avec mosaïques avant traitement (Observation n° 3).

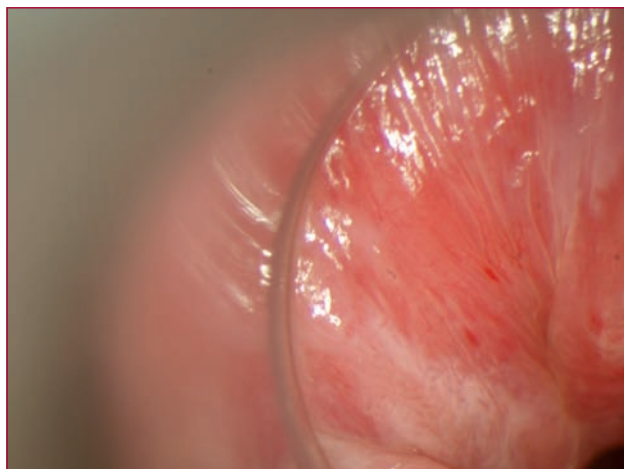


Figure 5. Lésion d'AIN latérale gauche avant traitement (Observation n° 3).

d'être mal toléré et non contributif. L'AHR permet de mettre en évidence des lésions résiduelles entre les zones d'exérèse ou récidivantes dans le lit opératoire. Dans le cas de cette patiente, l'existence de lésions multifocales et de cicatrices de résections ont fait proposer un traitement par Imiquimod[®] plutôt qu'une destruction infrarouge ou une électrocoagulation pour ne pas multiplier les zones cicatricielles et leur potentiel effet délétère sur la muqueuse sensible du canal anal et sur la continence.

L'Imiquimod[®] a des propriétés immuno-modulatrices locales et est utilisé dans le traitement des condylomes. Un essai thérapeutique randomisé en double aveugle contre placebo a permis d'inclure 64 patients homosexuels masculins infectés par le VIH ayant des lésions d'AIN de haut



Figure 6. Aspect après traitement de la lésion latérale gauche (Observation n° 3) chez la même patiente après 12 semaines d'Imiquimod[®].

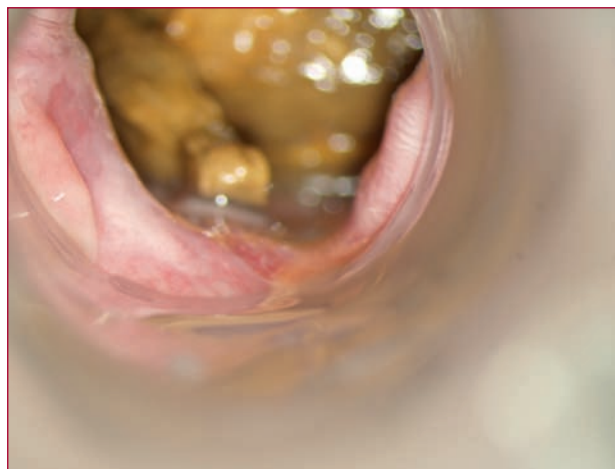


Figure 7. Aspect après traitement de la lésion antéro-gauche (Observation n° 3) chez la même patiente après 12 semaines d'Imiquimod[®].

grade, traités pendant au moins 12 semaines [16]. Après un suivi médian de 33 mois les patients ont vu disparaître (4/28) ou diminuer le grade de sévérité de leurs lésions (8/28) dans 43 % des cas *versus* 4 % avec le placebo ($p < 0,05$). Les patients du groupe placebo ensuite traités en ouvert par Imiquimod[®] ont obtenu les mêmes résultats. Parmi tous les patients traités, 61 % n'avaient plus de lésions de haut grade en fin de suivi [16]. Son efficacité dans le traitement des néoplasies intra-épithéliales de la vulve (VIN) a également été rapportée dans une étude prospective randomisée multicentrique qui montre une diminution significative de la taille des lésions à 20 semaines dans le groupe traité, une amélioration du grade histologique et une clairance des HPV de 58 % vs 8 % dans le groupe placebo [17]. Si ces résultats sont encourageants, il faut cependant rappeler que l'Imiquimod[®] n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des condylomes intracanalaires, ni bien sûr pour le traitement des lésions d'AIN.

Observation clinique n° 4

Mr B., 47 ans, infecté le VIH depuis 1997, est adressé pour un examen proctologique de dépistage en raison de sa séropositivité. Les CD4 sont à $645/\text{mm}^3$ et la charge virale indétectable. Sur le plan proctologique, il est suivi depuis 2000 par un examen de dépistage et une cytologie anale. Ces examens se sont avérés normaux jusqu'en 2007. En effet, il est alors trouvé un ASCUS, et l'anuscopie standard ne montrait toujours pas de lésion macroscopique. Une AHR a alors été réalisée, retrouvant un aspect hétérogène circonférentiel au niveau de la zone de jonction, avec une zone hémicirconférentielle gauche blanchissant sous acide acétique, et ne prenant pas le lugol. Les biopsies retrou-

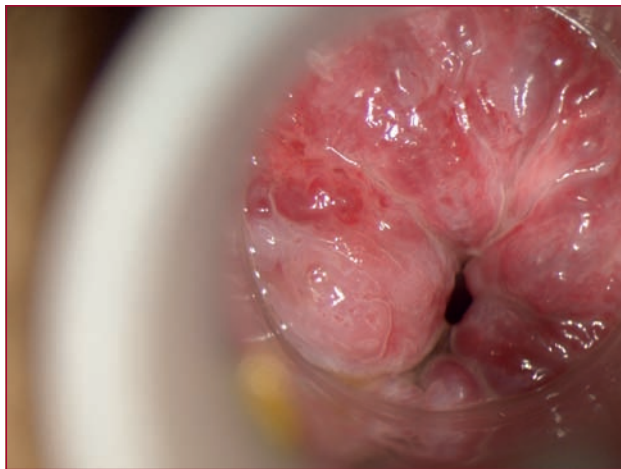


Figure 8. Lésion de haut grade plane hétérogène, avec ponctuations larges blanchissant sous acide acétique (Observation n° 4).

vaient de l'AIN3. Un traitement par Aldara® 2 à 3 fois par semaine a alors été instauré, permettant au bout de 4 mois une régression de la zone d'AIN3 à 3 mois, puis une disparition de cette zone contrôlée sous AHR après 9 mois de traitement bien toléré.

Il est ensuite suivi régulièrement avec la réalisation d'une cytologie anale, et d'une AHR, normales en 2011 et 2012. En 2013, sans réalisation de nouvelle cytologie et après un examen macroscopique normal, une nouvelle AHR est réalisée. Elle retrouve à nouveau une zone plane un peu hétérogène, blanchâtre après acide acétique, avec des limites floues et des vaisseaux pathologiques (ponctuations, dilatation grossière) (figure 8). Après application de lugol, cette zone apparaît lugol négative sur un tiers de la circonférence (figure 9). Les biopsies dirigées retrouvent alors de l'AIN3. Étant donné l'efficacité et la bonne tolérance de l'Aldara® en 2007, ce traitement est repris.



Figure 9. Aspect après application de lugol (Observation n° 4).

Take home messages

- Le risque de développer un carcinome épidermoïde du canal anal est 29 fois plus élevé dans la population infectée par le VIH que dans la population générale, et près de 100 fois plus élevé chez les homosexuels masculins infectés par le VIH, nécessitant un dépistage.
- L'anuscopie de haute résolution permet de mettre en évidence des lésions anales précancéreuses dites de néoplasie anale intra-épithéliale en particulier de haut grade dont le traitement pourrait éviter la progression vers des lésions invasives.
- Dans le cadre du dépistage, l'AHR doit être pratiquée uniquement après un frottis anormal. Mais tout frottis anormal doit faire pratiquer une AHR.
- Mais aucun consensus international de dépistage et de surveillance n'existe à ce jour.

La surveillance des patients ayant un antécédent traité d'AIN de haut grade est mal codifiée. Il apparaît raisonnable de proposer en cas d'infection par le VIH un examen proctologique semestriel. En cas de disponibilité de l'AHR, une surveillance précoce par AHR 2 à 6 mois après le traitement des lésions peut être proposée suivie d'un examen clinique semestriel et d'une cytologie annuelle [18]. La réalisation d'une AHR à 6 et à 12 mois, au mieux accompagnée d'une cytologie, a montré, dans les conditions médico-économiques des États-Unis, un rapport coût-efficacité favorable [19]. Aucune donnée ne permet d'établir la surveillance à plus long terme de ces patients. Ce cas plaide pour une surveillance prolongée des patients aux antécédents d'AIN de haut grade.

Bonnes réponses aux questions

- Question 1 : b, d, e
Question 2 : a, c, e

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1.** Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 370 : 59-67.
- 2.** Shiels MS, Pfeiffer RM, Geul MH, *et al.* Cancer burden in the HIV infected population in the United States. *J Nat Cancer Inst* 2011 ; 103 : 753-62.

- 3. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Cur Opin Oncol* 2009 ; 21 : 433-8.**
- 4. Coutlee F, De Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health* 2012 ; 6 : 547-55.**
- 5. Rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr P. Yéni. www.sante.gouv.fr/rapport-2010-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-infectees-par-le-vih-sous-la-direction-du-pr-patrick-yeni.html**
- 6. Le proctologue-gastroentérologue acteur de la prévention du cancer de l'anus auprès des patients infectés par le VIH. Institut national du cancer. www.e-cancer.fr**
- 7. 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. *International Journal Of Cancer* 2009 ; 124 : 1626-36.**
- 8. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, et al. H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 223-33.**
- 9. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep* 2010 ; 12 : 126-33.**
- 10. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 2010 ; 162 : 1269-77.**
- 11. Berkelmans I, Couffon C, Lion A, et al. Faut-il préférer la cytologie anale plutôt qu'un examen anuscopique dans le cadre du dépistage de la dysplasie anale chez le VIH ? *CO.53, JFHOD 2012*, Paris.**
- 12. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, et al. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions : relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997 ; 40 : 919.**
- 13. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, et al. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high grade dysplasia in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2011 ; 54 : 1284-92.**
- 14. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 : 1591-8.**
- 15. Etienney I, Vuong S, Si-Mohamed A, et al. Value of cytologic Papanicolaou smears and polymerase chain reaction screening for human papillomavirus DNA in detecting anal intraepithelial neoplasia : comparison with histology of a surgical sample. *Cancer* 2012 ; 118 : 6031-8.**
- 16. Fox PA, Nathan M, Francis N, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 2010 ; 24 : 2331-5.**
- 17. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1465-73.**
- 18. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 1127-34.**
- 19. Assoumou SA, Mayer KH, Panther L, Linas BP, Kim J. Cost-effectiveness of surveillance strategies after treatment for high-grade anal dysplasia in high-risk patients. *Sex Transm Dis* 2013 ; 40 : 298-303.**