



**CLUB  
BIBLIOGRÁFICO**

GeSIDA

## **Prevalence and incidence of HPV infection in men having sex with men enrolled in a PrEP study: A sub-study of the ANRS IPERGAY trial**

Laurent Cotte, David Veyer, Isabelle Charreau, Hélène P er e, Eric Cua, Diane Carette, Julie Chas, Catherine Capitant, Christian Chidiac, Jean-François Fl ejou, Sébastien Fou er e, Isabelle Heard, Laurence Meyer, Julien Puech, Cécile Tremblay, Constance Delaugerre , Jean-Michel Molina

**Clin Infect Dis. 2020 Jan 7 [Epub ahead of print]**

**doi: 10.1093/cid/ciaa002.**

**Ana González-Cordón**

*Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Clínic de Barcelona*



# Antecedentes

## Cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (VPH):

- 630.000 cánceres anuales (mundial)
- 60.000 en hombres:
  - 30.200 cabeza y cuello
  - 17.000 anales
  - 13.000 pene
- Mayor en personas con VIH (PVVIH)
- Mayor en hombres que tiene sexo con hombres (HSH):
  - Mayor en HSH VIH+

- VPH-16: el más carcinogénico (anal y cérvix)
- Fracción de cáncer atribuible a VPH-16 en HSH VIH+ parece menor que en HSH VIH- (infecciones múltiples frecuentes?)
- Gardasil® 4 (LR<sup>1</sup> VPH-6 y 11 y HR<sup>1</sup> VPH 16 y 18): disminuye AIN<sup>2</sup> en hombres
- Gardasil® 9 (LR VPH-6 y 11 y HR VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) Menos estudiada en hombres

<sup>1</sup>LR: Low risk; HR: high risk

<sup>2</sup>AIN: anal intraepitelial neoplasia

# Objetivos

- Describir la epidemiología molecular de la infección por VPH (anal, oral y peneana) en HSH incluidos en el estudio ANRS IPERGAY de profilaxis preexposición (PrEP)
- Describir el impacto potencial de la vacuna nonavalente frente a VPH en usuarios de PrEP

# Métodos

- ANRS IPERGAY: eficacia de PrEP a demanda con TDF/FTC en HSH, VIH-, que refieren sexo anal sin preservativo con al menos 2 parejas en los 6 meses anteriores.
- Comité de ética Paris-Ile-de-France IV. Consentimiento informado.
- HSH VIH- de los 3 primeros centros del estudio
- Prácticas sexuales, nº de parejas y nº de relaciones no protegidas (Basal y seguimiento)
- Detección de VPH y genotipo: Basal, c/6 meses hasta M24 o fin estudio

# Métodos

## Muestras:

- Anal: escobillón de Dacron<sup>®</sup>, 2.5-3cm desde margen anal, movimientos circulares 15-30 seg. Transferido a solución ThinPrep<sup>®</sup> agitando para liberar células
- Pene: escobillón de Dacron<sup>®</sup>, frotando frenillo, glande y meato uretral. Transferencia a solución ThinPrep<sup>®</sup>
- Oral: gárgaras de Listerine<sup>®</sup> 2x20mL

## Detección de VPH y genotipado:

- Laboratorio de virología del Georges Pompidou European Hospital
- Extracción de DNA: Kit extracción para detección de VPH Abbot<sup>®</sup>
- Angyplex TM II HPV28 multiplex PCR assay: 28 genotipos:
  - LR: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 y 70
  - HR: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 y 82

# Métodos

## Examen proctológico: Basal y M24

- Citología anal: escobillón de Dacron®. ThinPrep®
- Citología anal (basada en líquido): citólogo (ciego a resultados VPH)
- Terminología Sistema Bethesda 2001:
  - No contributivo (no células suficientes)
  - Normal
  - LSIL (Lesión intraepitelial de bajo grado)
  - HSIL (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado)
  - ASC-US (Células escamosas atípicas de significado incierto)
  - ASC-H (Células escamosas atípicas – no se puede excluir HSIL)

## Estadística:

- Características basales subestudio – estudio general (Wilcoxon, Chi-cuadrado o Fisher's exact test)
- Prevalencia de cada genotipo VPH basal

## Definiciones:

- Prevalente: presente basalmente
- Incidente: negativo en basal y detectado posteriormente
- Persistente: detectado en todas las ocasiones
- Aclarado: presente basalmente pero no en la última determinación
- Resto de casos: positivos intermitentes

# Resultados.

## Características participantes

Characteristic	Enrolled in HPV sub-study n=162	Not enrolled in HPV sub-study n=267	P value
Age, years	34.0 (27.3-41.7)	35.5 (30.0-43.0)	0.11
Age groups			
<27	40 (25%)	47 (18%)	
[28-33]	41 (25%)	69 (26%)	
[34-41]	42 (26%)	72 (27%)	
≥42	39 (24%)	79 (30%)	
Post-secondary education	128 (79%)	179 (68%)	0.003
Circumcision	30 (19%)	58 (22%)	0.43
Tobacco	n=161	n=258	0.50
Never	78 (48.4%)	120 (46.5%)	
Sometimes	17 (10.6%)	34 (13.2%)	

Often	10 (6.2%)	9 (3.5%)	
Regularly	56 (34.8%)	95 (36.8%)	
Alcohol	n=161	n=261	0.57
Never	9 (5.6%)	13 (5.0%)	
Once a month or less	17 (10.6%)	45 (17.2%)	
2-4 time / month	55 (34.2%)	81 (31.0%)	
2-3 time / week	56 (34.8%)	82 (31.4%)	
4/6 time / week	16 (9.9%)	25 (9.6%)	
Every day	8 (5.0%)	15 (5.7%)	
Use of recreational drugs in past 12 months*	76 (47%)	123 (47%)	0.99
Last sexual intercourse	n=160	n=254	
Receptive anal	97 (61%)	129 (51%)	
Insertive anal only	46 (29%)	89 (35%)	0.14
Oral sex only	17 (11%)	36 (14%)	
Number of partners in past 2 months	10.0 (5.0-20.0)	8.3 (4.1-16.7)	0.15
Number of sexual intercourses in past 4 weeks	10.0 (6.0-20.0)	10.0 (5.0-16.0)	0.33
Bacterial STI at screening**	49 (30%)	67 (25%)	0.24
Vaccinated against HPV	0 (0%)	0 (0%)	1

# Resultados.

## Prevalencia VPH

	Samples origin		
	Anal	Penile	Oral
Number of participants	n=157	n=161	n=159
Analyzed samples	146 (93%)	115 (71%)	156 (98%)
<b>All HPV génotypes</b>			
Any HPV	92% (86-96)	32% (23-42)	12% (7-18)
More than 1 HPV	76% (69-83)	17% (11-26)	3% (1-7)
Number of HPV	4 (2-6)	2 (1-3)	1 (1-2)



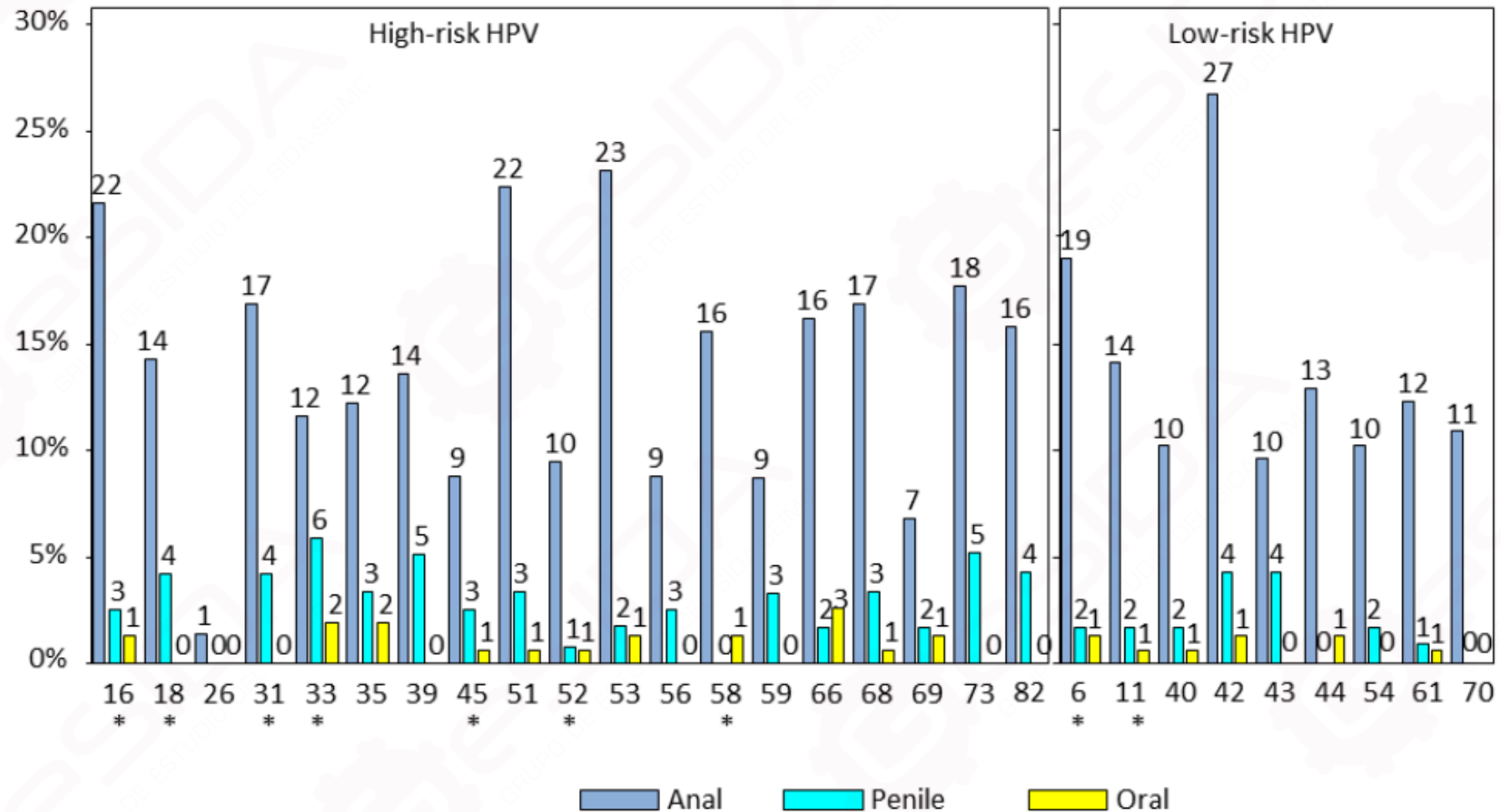
# Resultados.

## Prevalencia VPH

	ANAL	PENILE	ORAL
<b>High-risk HPV genotypes</b>			
Any HR-HPV	84% (77-90)	25% (17-34)	10% (6-16)
More than 1 HR-HPV	62% (53-70)	13% (8-22)	3% (1-6)
Number of HR-HPV	3 (1-4)	2 (1-3)	1 (1-2)
<b>Low-risk HPV genotypes</b>			
Any LR-HPV	68% (60-75)	11% (6-19)	3% (1-7)
More than 1 LR-HPV	34% (27-42)	4% (1-10)	1% (0-5)
Number of LR-HPV	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
<b>G9 HPV genotypes</b>			
Any G9-HPV	77% (70-84)	22% (15-31)	6% (3-11)
More than 1 G9 HPV	33% (25-41)	3% (1-8)	1% (0-5)
Number of G9 HPV	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)
<b>G9 high-risk HPV genotypes</b>			
Any G9 HR-HPV	64% (56-72)	17% (11-25)	5% (2-10)
More than 1 G9 HR-HPV	24% (17-31)	2% (0-7)	1% (0-4)
Number of G9 HR-HPV)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)
<b>G9 low-risk HPV genotypes</b>			
Any G9 LR-HPV	31% (24-39)	3% (1-9)	2% (0-5)
More than 1 G9 LR-HPV	1% (0-5)	0%	0%
Number of G9 LR-HPV	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)

# Resultados.

## Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH por localización anatómica en el momento basal

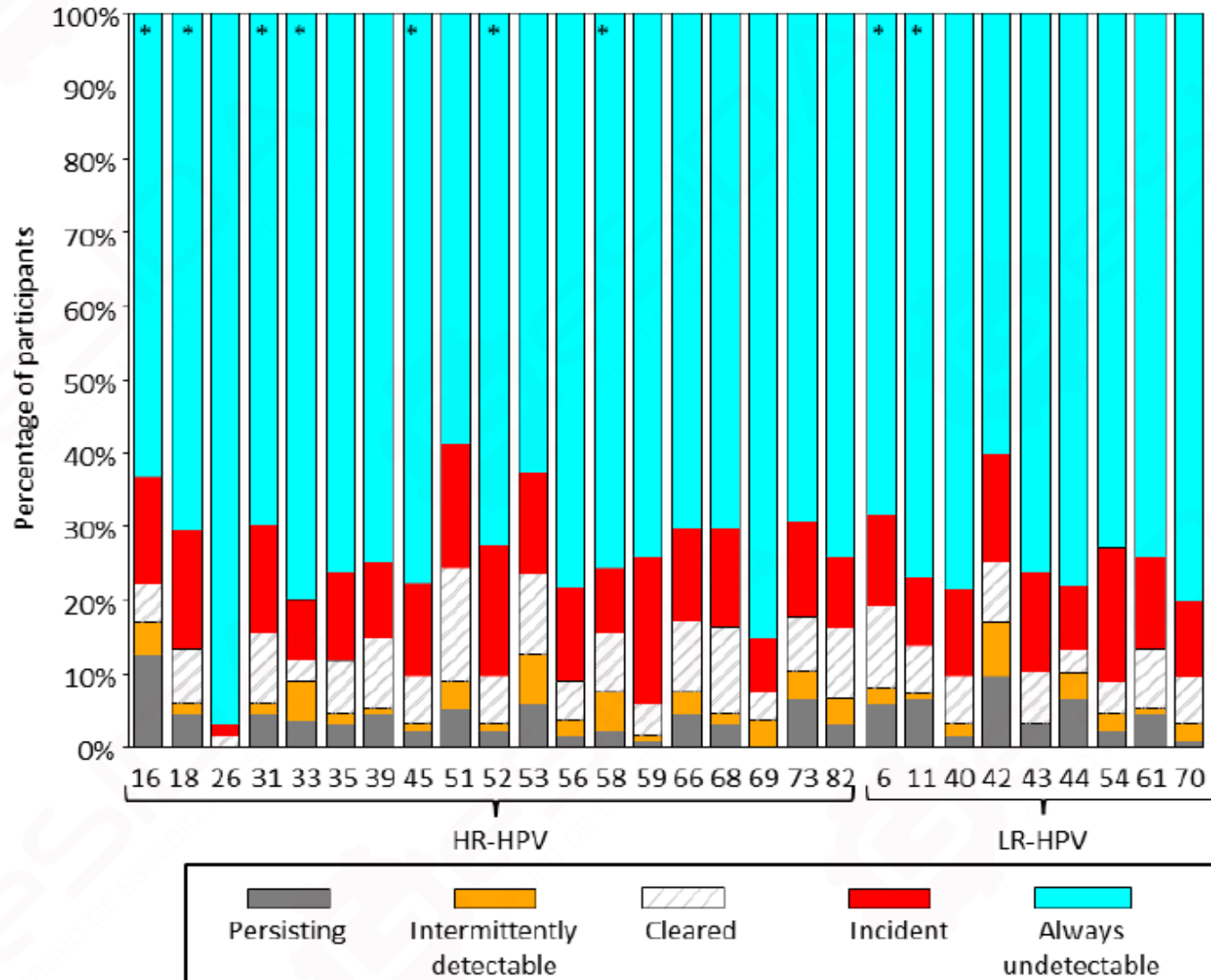


- VPH-Alto riesgo (HR-HPV):
  - Anal: 53, 51 y 16
  - Pene: 33, 39, 73
  - Oral: 66
- VPH-Bajo riesgo (LR-HPV):
  - Anal: 42, 6 y 11
  - Pene: 42 y 53
  - Oral: poco frecuente

\* Gardasil® 9 vaccine genotypes

# Resultados.

## Distribución de infección por VPH anal persistente, intermitente, incidente y aclarada según genotipo (n 142)



- 120/142 participantes (85%) adquirieron al menos 1 VPH nuevo:
  - 107/139 (77%) al menos 1 HR-HPV nuevo
  - 82/141 (58%) al menos 1 LR-HPV nuevo
- Incidencia de nuevas infecciones fue:
  - 86.2/1000PM<sup>1</sup> (cualquier VPH)
  - 72.3/1000PM (HR-HPV)
  - 44.3/1000PM (LR-HPV)
- 112/129 (87%) participantes aclararon al menos 1 VPH: ratio de aclaramiento global de 83.5 por 1000PM.

<sup>1</sup> PM: personas/mes

# Resultados.

## Distribución de infección por VPH oral/ peneana persistente, intermitente, incidente y aclarada (n 142)

### ORAL:

- 34/144 participantes (24%) adquirieron al menos 1 VPH nuevo:
  - 20% al menos 1 HR-HPV nuevo
  - 8% al menos 1 LR-HPV nuevo
- Incidencia de nuevas infecciones fue:
  - 13.7/1000PM<sup>1</sup> (cualquier VPH)
  - 11.5/1000PM (HR-HPV)
  - 4.1/1000PM (LR-HPV)
- 9/15 (37%) participantes aclararon al menos 1 VPH: ratio de aclaramiento global de 42.5/1000PM.

<sup>1</sup> PM: personas/mes

### PENEANA:

- 42/115 participantes (37%) adquirieron al menos 1 VPH nuevo:
  - 27% al menos 1 HR-HPV nuevo
  - 25% al menos 1 LR-HPV nuevo
- Incidencia de nuevas infecciones fue:
  - 22/1000PM<sup>1</sup> (cualquier VPH)
  - 15.4/1000PM (HR-HPV)
  - 13.8/1000PM (LR-HPV)
- 31/39 (79%) participantes aclararon al menos 1 VPH: ratio de aclaramiento global de 10/1000PM.

<sup>1</sup> PM: personas/mes

# Resultados.

## Potencial impacto vacuna G9

	ANAL	PENILE	ORAL
<b>High-risk HPV genotypes</b>			
Any HR-HPV	84% (77-90)	25% (17-34)	10% (6-16)
More than 1 HR-HPV	62% (53-70)	13% (8-22)	3% (1-6)

34/159 participantes (21%) no tenían ningún VPH-G9 al inicio (<27 años: 22%; ≥27 años: 21%). El genotipo vacunal (G9) más prevalente a nivel anal fue HPV16 (22%). 4 de los 7 genotipos vacunales de alto riesgo (G9 HR-HPV) (HPV16, 18, 31 y 52) tuvieron una incidencia mayor a 10/1000PM a nivel anal.

Number of LR-HPV	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
<b>G9 HPV genotypes</b>			
Any G9-HPV	77% (70-84)	22% (15-31)	6% (3-11)
More than 1 G9 HPV	33% (25-41)	3% (1-8)	1% (0-5)
Number of G9 HPV	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)
<b>G9 high-risk HPV genotypes</b>			
Any G9 HR-HPV	64% (56-72)	17% (11-25)	5% (2-10)
More than 1 G9 HR-HPV	24% (17-31)	2% (0-7)	1% (0-4)
Number of G9 HR-HPV)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)
<b>G9 low-risk HPV genotypes</b>			
Any G9 LR-HPV	31% (24-39)	3% (1-9)	2% (0-5)
More than 1 G9 LR-HPV	1% (0-5)	0%	0%
Number of G9 LR-HPV	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)

# Resultados.

## Citología anal (n 154)

- Citologías basales:
  - 50 (32%) normal
  - 35 (23%) ASC-US
  - 61 (40%) LSIL
  - 7 (5%) HSIL
  - 1 (1%) ASC-H.
- 62% lesiones de bajo grado (ASC-US o LSIL)
- 5% lesiones de alto grado (HSIL o ASC-H)
- Ningún carcinoma escamoso al inicio.
- 105 citologías de seguimiento (M18-24):
  - 14 (13%) normal, 22 (21%) ASC-US, 53 (51%) LSIL, 11 (10%) HSIL y 5 (5%) ASC-H
- En conjunto, 15% de los participantes presentaron lesiones de alto grado al final del seguimiento.

Anal HPV infection according to anal cytology at baseline				
	Normal cytology	Low grade lesions	High grade lesions	P value
	n=50 (32%)	n=90 (62%)	n=8 (5%)	
<b>Any HPV</b>	36/44 (82%)	84/88 (95%)	8/8 (100%)	0.04
<b>Number of HPV</b>	2 (1-4)	4 (2-6)	8 (2.5-9)	0.004
<b>Any HR-HPV</b>	32/44 (73%)	77/88 (88%)	8/8 (100%)	0.04
<b>Number of HR-HPV</b>	1.5 (0-3.5)	2 (1-4)	5 (1.5-7)	0.02
<b>Any LR-HPV</b>	22/44 (50%)	67/88 (76%)	7/8 (88%)	0.005
<b>Number of LR-HPV</b>	0 (0-1)	1 (1-2)	1.5 (1-2)	0.0007
<b>Any G9-HPV</b>	26/44 (59%)	73/88 (83%)	8/8 (100%)	0.002
<b>Number of G9-HPV</b>	1 (0-1)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.002
<b>HR-HPV 16*</b>	6/46 (13%)	22/90 (24%)	4/8 (50%)	0.05
<b>HR-HPV 53</b>	11/45 (24%)	17/90 (19%)	6/8 (75%)	0.002
<b>LR-HPV 44</b>	3/45 (7%)	13/90 (14%)	3/8 (38%)	0.05
<b>LR-HPV 61</b>	1/45 (2%)	14/89 (16%)	3/8 (38%)	0.01



# Discusión

- Infección por VPH en usuarios de PrEP es más cercana a HSH VIH+ que a HSH VIH-:  
Prevalencia (VPH-anal):
  - 92%
  - 74-95% (VIH+)
  - 57.5-71.5% (HSH VIH-)
- Infección múltiple frecuente (76%) superior a la reportada en HSH VIH- (17.6-47%)
- 84% HR-HPV al inicio. Displasia anal 67.5% al inicio
- Displasia de alto grado (HSIL o ASC-H) sólo 5% (al inicio) pero aumento a 15% (durante seguimiento)
- Aunque el riesgo de carcinoma anal puede no ser igual que en PVVIH, HSH en PrEP deberían considerarse población de alto riesgo en relación a la infección anal por VPH y sus complicaciones.
- Infección por VPH en pene: también prevalencias más cercanas a HSH VIH+ que a HSH VIH-
- Infección por VPH oral: relativamente baja (a pesar de buenos resultados del procesamiento de muestras) más cercana a HSH VIH- que a HSH VIH+.

# Discusión

## Distribución de genotipos:

- Infección en varias localizaciones por el mismo genotipo no fue excepcional (16%)
- Genotipos más frecuentes:
- ANAL: VPH 53, 51 y 16 (también frecuentes en HSH VIH+ y VIH-)
- PENE: VPH 33 y 39 (también frecuentes en VIH+) Pero el VPH 16 que es el más frecuentemente reportado en VIH+ y VIH- no fue frecuente.
- ORAL: difícil análisis por número limitado de muestras positivas. LR-VPH 42 fue el más frecuente (siendo un genotipo poco reportado en la literatura)



# Discusión

- Ningún participante estaba vacunado frente a VPH
- 21% no estaban infectados por ninguno de los genotipos vacunales (VPH-G9) al inicio, sin efecto de la edad.
- 4/ 7 genotipos vacunales de alto riesgo (G9 HR-HPV) tuvieron una alta incidencia a nivel anal
- Potencial beneficio preventivo teórico de la vacuna en esta población altamente expuesta al VPH.
- Los 2 genotipos de alto riesgo más frecuentes (VPH 53 y 51) no están incluidos en la vacuna nonavalente. Sin embargo, VPH 16 (el 3º más frecuente) y claramente involucrado en la etiología del cáncer anal sí está incluido en la vacuna.
- No se observó patrón según la edad (mayor o menor de 27 años)

# Discusión

## FORTALEZAS DEL ESTUDIO:

- Prospectivo, planeado, dentro de un estudio randomizado
- Posibilidad de análisis según la localización de la infección

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

- Número de participantes limitado (comparado con estudio principal)
- Seguimiento de duración limitada. Limita las conclusiones sobre la evolución de las lesiones citológicas
- El rendimiento de las muestras de pene fueron menos satisfactorias (70%) que las anales (97%) u orales (98%)

# Conclusión

- Los usuarios de PrEP tienen un riesgo de infección por VPH similar a HSH con infección por VIH.
- Estos datos sugieren que las recomendaciones respecto al cribado de cáncer y vacuna de VPH debería ser similar en ambas poblaciones.