



**HAL**  
open science

# Place de l'anatomopathologie comme facteur prédictif de sévérité dans la papillomatose respiratoire récurrente juvénile. Vers un registre national de patients

Mathilde Carlevan

## ► To cite this version:

Mathilde Carlevan. Place de l'anatomopathologie comme facteur prédictif de sévérité dans la papillomatose respiratoire récurrente juvénile. Vers un registre national de patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01717779

**HAL Id: dumas-01717779**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01717779v1>**

Submitted on 26 Feb 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 254

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Place de l'anatomopathologie comme facteur prédictif de sévérité  
dans la papillomatose respiratoire récurrente juvénile  
*Vers un registre national de patients*

Présentée et soutenue publiquement  
le 17 octobre 2017

Par

***Mathilde CARLEVAN***  
Née le 12 octobre 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Nicolas Leboulanger, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jean Lacau Saint Guily, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Natacha Teissier, PU-PH

M. Le Professeur Sébastien Albert, PU-PH

Mme Le Docteur Louise Galmiche, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>p. 3</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>p. 4</b>
<b>A) Le Papillomavirus Humain</b>	<b>p. 4</b>
1 - Présentation	p. 4
2 - Histoire naturelle	p. 5
3 - Epidémiologie	p. 8
4 - Transmission	p. 10
5 - Outils diagnostiques	p. 12
6 - Réponse immunitaire	p. 13
7 - Manifestions ORL de l'infection par HPV	p. 14
8 - Prise en charge thérapeutique	p. 16
<b>B) La Papillomatose respiratoire récurrente juvénile</b>	<b>p. 20</b>
1 - Présentation	p. 20
2 - Epidémiologie	p. 20
3 - Diagnostic	p. 20
4 - Prise en charge thérapeutique	p. 23
5 - Evolution et complications	p. 28
6 - Associations de patients	p. 31
7 - Vers un registre de patients	p. 31
<b>C) Objectifs du travail</b>	<b>p. 32</b>
1 - Contexte	p. 32
2 - Objectifs	p. 32
<b>PATIENTS &amp; METHODES</b>	<b>p. 33</b>
<b>A) Population</b>	<b>p. 33</b>
<b>B) Intervention</b>	<b>p. 33</b>
<b>C) Critères de jugement</b>	<b>p. 34</b>
<b>D) Analyse statistique</b>	<b>p. 34</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>p. 35</b>
<b>A) Population</b>	<b>p. 35</b>
<b>B) Localisation lésionnelle</b>	<b>p. 35</b>
<b>C) Prise en charge</b>	<b>p. 36</b>
<b>D) Dysplasie</b>	<b>p. 36</b>
<b>E) Statut HPV</b>	<b>p. 36</b>
<b>F) Immunomarquage p16</b>	<b>p. 36</b>
<b>G) Immunomarquage p63</b>	<b>p. 36</b>
<b>H) Relations de corrélation anatomo-clinique</b>	<b>p. 37</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>p. 40</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p. 44</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p. 45</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>p. 50</b>
<b>RESUME</b>	<b>p. 51</b>

## REMERCIEMENTS

### *Monsieur le Professeur Lacau Saint Guily*

Vous avez accepté de présider cette thèse et je vous en remercie. L'enseignement en oncologie ORL reçu à Tenon me sert quotidiennement et c'est un honneur d'avoir été votre élève.

### *Monsieur le Professeur Leboulanger*

Je te remercie mille fois d'avoir accepté de diriger cette thèse mais également de tes conseils qui me sont très utiles. Maître d'internat, tu es également un de mes maîtres de l'humour. Ton esprit « three jokes ahead » est un modèle pour les apprentis dont je fais partie.

### *Madame le Docteur Galmiche*

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en suis très reconnaissante. Merci infiniment pour avoir partagé tes données et pris le temps de me les expliquer.

### *Madame le Professeur Teissier*

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en suis très reconnaissante. Merci pour ton accueil et ta bonne humeur lors de mon semestre à Debré.

### *Monsieur le Professeur Albert*

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en suis très reconnaissante. Je me sens privilégiée d'avoir pu passer à Bichât et bénéficier de l'enseignement chirurgical dans une équipe aussi soudée. Nous comptons sur toi bien sûr pour la prochaine épopée en haute montagne.

### *Monsieur le Professeur Bonfils*

Vous m'accordez votre confiance pour le clinicat et je vous en remercie.

### *Mes maîtres d'internat*

Monsieur le Professeur Herman, Monsieur le Professeur Kania, Monsieur le Docteur Salvan, Madame le Professeur Barry, Madame le Professeur Perié, Monsieur le Professeur Froelich, Monsieur le Professeur Garabédian, Madame le Professeur Denoyelle, Monsieur le Professeur Couloigner, Madame le Docteur Francois.

### *Mes aînés qui m'ont enseigné la chirurgie avec patience et bienveillance*

Les Docteurs M. Cardarelli, S. Hamdi, D. Bresson, H. Tran, T. Cloutier, N. Le Clerc, M. Lesnik, J. Majer, P. Vironneau, B. Verillaud, N. Oker, B. Thierry, S. Wartelle, E. Truffert, S. Yildiz, A. Picard, C. Halimi, J. Benhamou, J.B. Caruhel et G. Maréchal.

### *Mes cointernes, arpenteurs de l'ombre des légendaires dédales de l'AP-HP, merci pour votre humour et surtout pour avoir supporté le mien !*

Camille et Aude, Dorian, Younes, Joannie, Vincent, Mylène, Emilie, Margaux, Arthur, Serge et Benoit.

### *Mes amis*

### *Ma famille*

## INTRODUCTION

### A) LE PAPILOMAVIRUS HUMAIN

#### 1 - Présentation

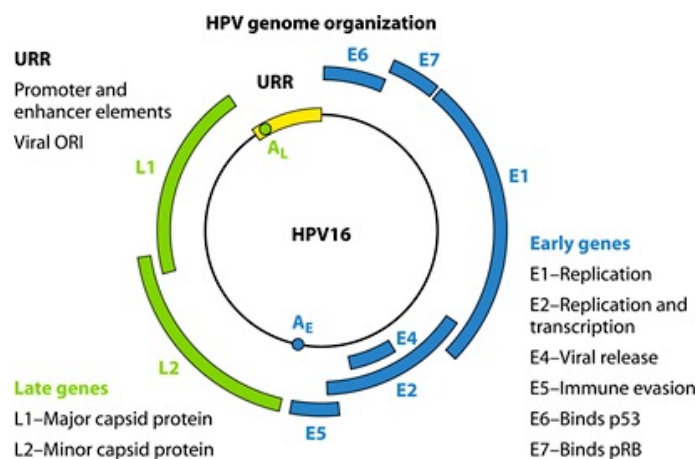
Le Papillomavirus Humain (ou HPV pour *human papilloma virus*) appartient la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont de petits virus nus de forme icosaédrique à ADN bi caténaire circulaire (Figure 1).



**Figure 1 : Représentation du HPV<sup>1</sup> (Henderson L, The PRN Notebook 2001)**

Le génome de l'HPV comporte 8000 paires de bases environ, réparties en 10 phases ouvertes de lecture et 3 régions (Figure 2) :

- une région régulatrice « upstream regulatory region » (URR ou LCR) : non codante
- une région précoce « early » (E) : codant les protéines de réplication virale E1, E2, E4, E5, E6 et E7
- une région tardive « late » (L) : codant les protéines structurales du virus L1 et L2.



**Figure 2 : Organisation du génome d'HPV 16<sup>2</sup> (Stanley MA, Clin. Microbiol. Rev. 2012)**

Plus de 190 génotypes HPV ont été identifiés et numérotés selon la chronologie de leur découverte. Chaque génotype HPV semble avoir une spécificité de localisation anatomique et lésionnelle (Tableau 1). Par ailleurs, depuis 1995 l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) propose une classification des génotypes selon leur pouvoir oncogène<sup>3</sup> (Tableau 2).

Localisation de l'infection	Lésions	Génotypes viraux impliqués
Cutanée	Verrue vulgaire	1,2,3,4,7,10,57,60,63 27 et 49 chez patients immunodéprimés
	Epidermodysplasie verruciforme	5,8,9,12,14,15,17,19,20 à 25,36,46,47,50
Muqueuse génitale	Lésions dysplasiques	6,11,30,40,42 à 44, 56 à 58, 61,62,66
	Carcinome de col utérin	16,18,31,33,
	Condylome acuminé	6,11
	Tumeur de Buschke-Loewenstein Maladie de Bowen	6,11,54 16,34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13,32
	Papillomatose orale	6,11,16
Muqueuse laryngée	Papillomatose laryngé	6,11,32

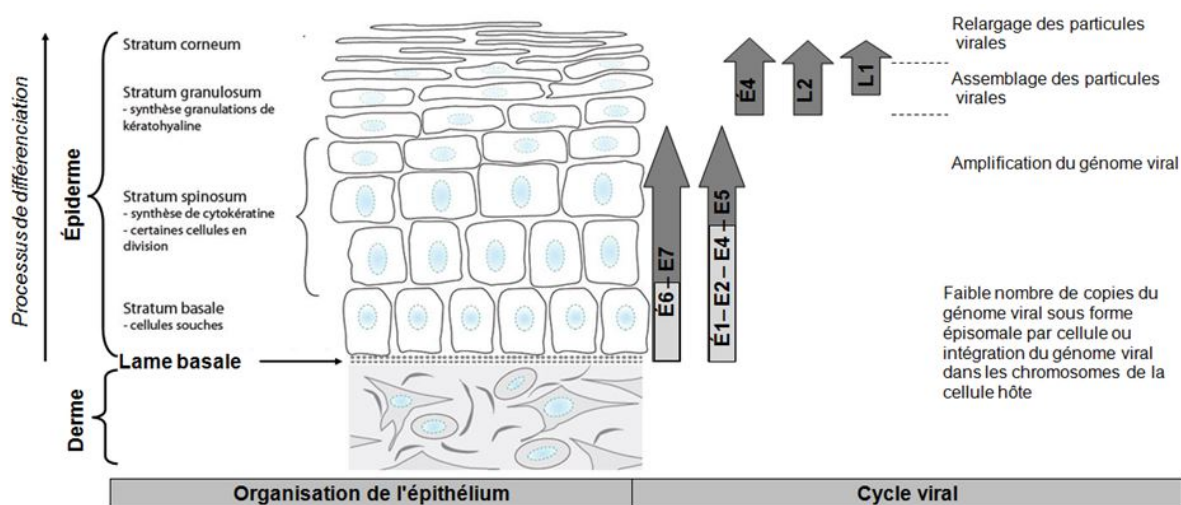
**Tableau 1 : Spécificité de localisation anatomique et lésionnelle des génotypes HPV**

Groupes	Génotypes HPV	Commentaires
Alpha 1	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59	Les plus carcinogènes
Alpha 2A	68	Probablement carcinogènes
2B	26,30,34,53,66,67,69,70,73,82,85,97	Possiblement carcinogènes
Beta 3	6,11	Peu de preuve d'oncogénicité
2B	5,8	

**Tableau 2 : Classification des génotypes selon leur pouvoir oncogène<sup>3</sup> (IARC Working group, 2007)**

## 2 - Histoire naturelle

Le HPV présente un tropisme épithélial malpighien cutané et muqueux. Il pénètre dans l'épithélium à travers une microlésion et infecte les cellules souches de la couche basale. Son cycle viral est ensuite conditionné par la différenciation de l'épithélium infecté (Figure 3).



**Figure 3 : Rappel sur la différenciation d'un épithélium sain (à gauche). Profil d'expression des protéines virales selon le stade de différenciation épithéliale (à droite)**

La pathogénie du virus HPV a été la plus étudiée dans le cancer du col utérin <sup>4</sup> (Schwartz, Zur Hausen H., Nature 1985). Le modèle décrit semble toutefois s'appliquer à d'autres manifestations du virus. Trois phases de l'infection peuvent ainsi être observées :

**- Phase quiescente**

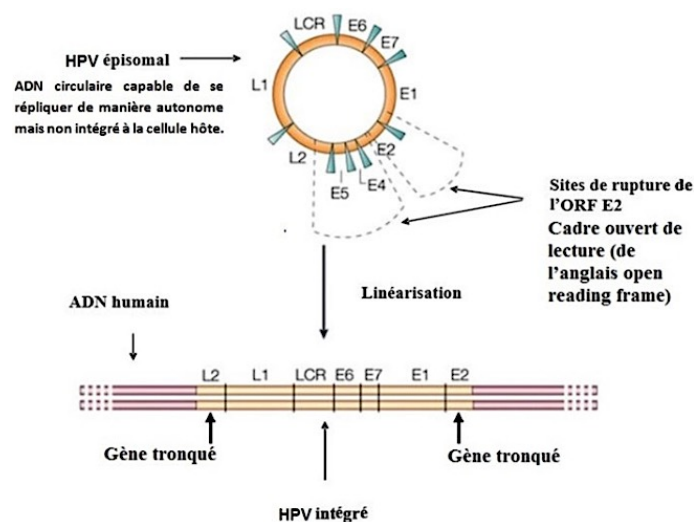
Le génome viral est maintenu sous sa forme circulaire (ou épisomale) dans le noyau des cellules infectées sans y être intégré. Les gènes précoces (E) sont exprimés mais la réplication est faible. Il n'y a pas d'expression des gènes viraux tardifs (L). L'épithélium apparaît sain. L'ADN et l'ARN viraux sont difficilement détectables. La symptomatologie est absente et le patient non contagieux. Une clairance virale est possible grâce à l'immunité développée.

**- Phase active**

Sous l'influence de facteurs endogènes et exogènes, le virus latent se multiplie sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. Cette phase est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Cela permet la réplication et l'expression de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la diffusion du virus. L'ADN et l'ARN du virus sont détectables. Le patient devient symptomatique et contagieux.

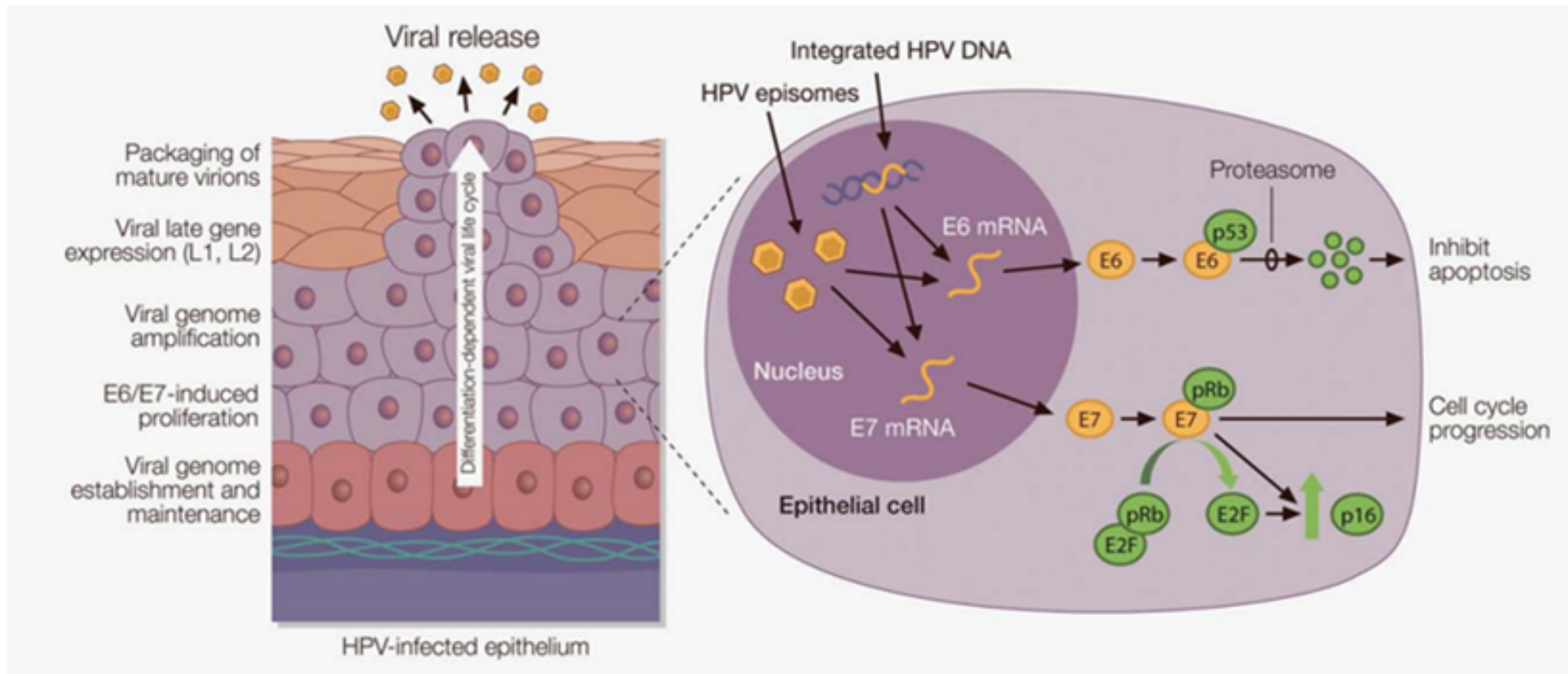
**- Phase transformante**

Le génome viral se linéarise et s'intègre au génome hôte (Figure 4). Les gènes viraux précoces E6 et E7 sont exprimés dans les couches basales. L'affinité de liaison des protéines E6 et E7 avec leurs cibles p53 et pRB varie selon le type HPV et conditionne le potentiel à haut ou bas risque du virus. Les protéines pRB et p53 sont des « suppresseurs de tumeur », assurant notamment le contrôle de la transition G1/S du cycle cellulaire (Figures 5,6).



**Figure 4 : Linéarisation du génome HPV et intégration au génome hôte**





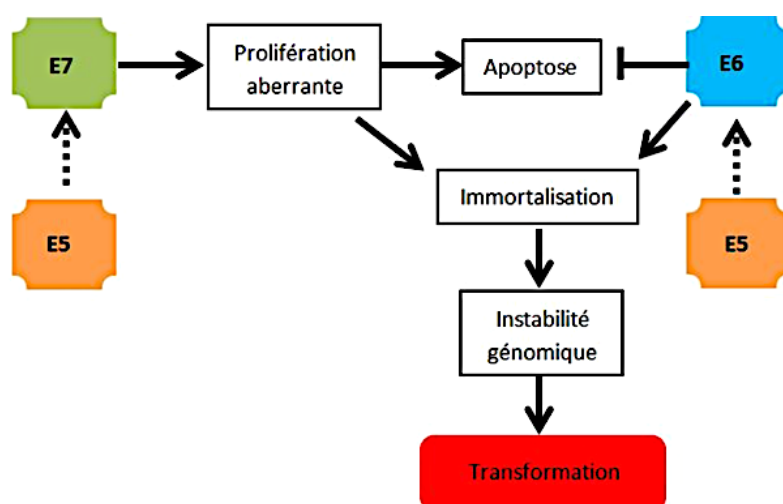
**Figure 5 : Actions des protéines virales E6 et E7<sup>5</sup> (Andersen, Int J. Cancer 2013).** E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb, ce qui libère le facteur de transcription E2F. E2F contrôle le passage G1/S du cycle cellulaire via les cyclines dépendantes kinases (CDK). Une fois libéré, E2F peut activer les gènes nécessaires à la transition G1/S. Cela induit une prolifération aberrante et un signal inducteur d'apoptose. Ce signal est bloqué par E6 qui inactive p53 empêchant la dégradation protéosomale. En réaction à la régulation de pRB par E7, la protéine p16 « cycline dépendant kinase inhibitor » (CKDi) est produite en excès par la cellule tumorale infectée. Les tumeurs sont considérées p16+ si plus de 70% des cellules tumorales expriment le marqueur.

### **Protéine p16**

En réaction à la régulation de pRB par E7, la protéine p16 « cycline dépendant kinase inhibitor » (CKDi) est produite en excès par la cellule tumorale infectée. Les tumeurs sont considérées p16+ si plus de 70% des cellules tumorales expriment le marqueur. La surexpression de p16 peut être considérée comme un marqueur indirect de l'activité néoplasique des oncoprotéines virales de HPV. Ainsi, de manière reproductible, la sensibilité et la spécificité de la détection de p16 augmentent dans les cancers de l'oropharynx : 90% (56-100) et 100% (72-100) vs 52% (35-76) et 93% (82-98) toutes localisations confondues.

### **Protéine p63**

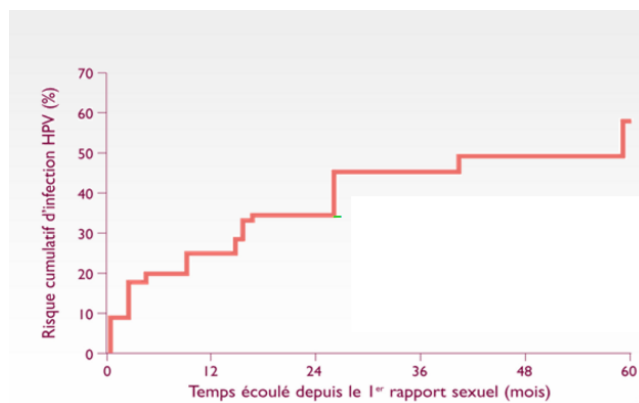
Malgré sa ressemblance structurale et biochimique avec le gène de p53, le gène de p63 n'est pas un suppresseur de tumeur typique. La protéine p63 est un facteur décisif dans la différenciation épidermoïde et son expression est indispensable à la formation de l'épithélium pluristratifié. Cette protéine est surexprimée (parfois en conséquence de l'amplification du gène, localisé en 3q28) dans les métaplasies de la muqueuse bronchique et dans tous les carcinomes épidermoïdes. Elle constitue un bon marqueur histologique du compartiment épidermoïde des tumeurs présentant une histologie mixte. Il est possible que certaines formes mutées de p53 interfèrent avec p63 modifiant leurs activités. Cette interaction pourrait être à la source d'un effet pro-oncogénique gain de fonction de certains mutants, observé expérimentalement. Des études récentes ont montré que p63 semblait être un bon indicateur de la sévérité histologique dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale.



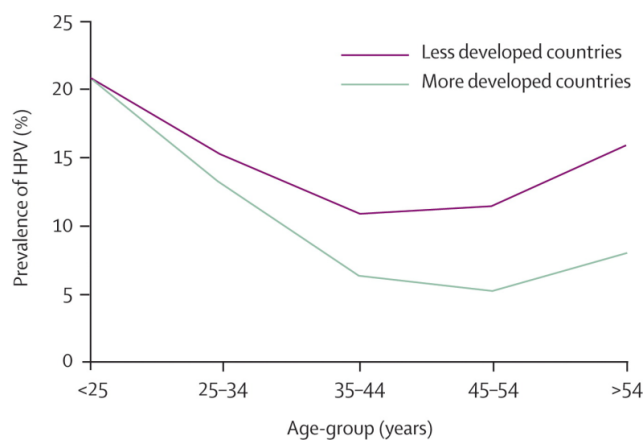
**Figure 6 : Processus menant à la transformation des cellules infectées par HPV**

### 3 - Epidémiologie

Dans le monde, 660 millions de personnes, soit 10 à 30% de la population, seraient actuellement infectées par HPV. En France, on recense 300.000 nouveaux cas / an. Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente au monde atteignant 60% des personnes sexuellement actives. Le pic d'infection se situe dans les premières années suivant l'entrée dans la vie sexuelle (*Figure 7*). Une clairance virale survient ensuite en moyenne en 8 à 13 mois, précédant souvent l'apparition de symptômes <sup>6</sup> (*Franco EL, J Infect Dis. 1999*). Dans une méta analyse de 78 études sur l'ADN HPV cervical utérin de 157.879 femmes à frottis normaux, on observe un déclin continu de la prévalence de 25 ans jusqu'à 45-54 ans, âge après lequel on constate un rebond (*Figure 8*). La répartition géographique estimée par ces auteurs place l'Afrique orientale en région ayant la plus forte prévalence d'HPV et l'Asie du sud-est et l'Europe méridionale en régions ayant les plus faibles prévalences <sup>7</sup> (*Figure 9, Sanjose, Lancet Infect Dis. 2007*). Bien que moins étudié dans la population masculine, une étude sur 1000 hommes suggère une proportion de tests HPV+ au niveau pénien moindre chez les circoncis (5%) vs. les non circoncis (19%) <sup>8</sup> (*Castellsague, N Eng J Med 2002*).

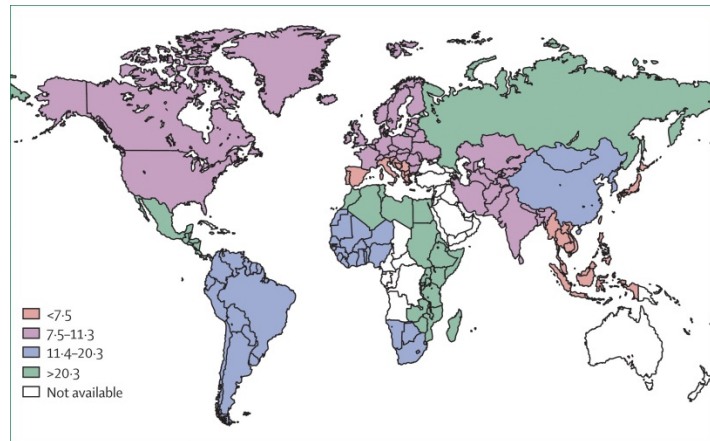


**Figure 7 : Risque cumulatif d'infection à HPV chez la jeune fille de 15-19 ans depuis le 1er rapport sexuel <sup>9</sup> (Collins et Al, Brit J Obset Gynecol 2002)**



**Figure 8 : Répartition par âge de la prévalence de HPV dans les pays plus ou moins développés <sup>7</sup>.**

Les 3 hypothèses des auteurs pour expliquer le 2<sup>ème</sup> pic de prévalence de HPV après 45 ans sont : une réactivation du virus - resté latent et indétectable - lors de modifications immunitaires à la ménopause, une modification des habitudes sexuelles des femmes ou de leurs conjoints à cet âge, ou enfin un effet de cohorte.



**Figure 9 : Répartition géographique de la prévalence HPV**

Lorsque les personnes ne développent pas une immunité suffisante pour éliminer le virus, l'infection peut devenir active voire transformante. Ceci expliquerait la sensibilité plus élevée des patients immunodéprimés à développer de cancers liés à HPV <sup>10,11</sup> (Picard A., AIDS 2016). Le HPV serait responsable de 7 à 10% des cancers mondiaux <sup>12</sup> (Crow, Nature 2012) dont 100% des cancers cervicaux utérins, 90% des cancers anaux et 26% des carcinomes épidermoïdes oropharyngés <sup>13</sup> (InVS 2014).

Le HPV serait présent chez 1,3% des brossages amygdaliens des enfants vs 3,6% des adultes <sup>14</sup> (SPLIT Study Group, Oral Oncol 2017).

L'OMS distingue 4 facteurs de risque d'infection à HPV : un âge précoce lors du 1er rapport sexuel, la multiplicité des partenaires sexuels, le tabagisme et l'immunodépression.

#### **4 - Transmission**

Le virus HPV est très résistant à l'environnement extérieur quelle que soit sa température. Sa durée de vie sur une surface inerte serait de plus de 7 jours. Il est transmis par la dissémination des cellules infectées lors de la desquamation. Celle-ci peut survenir au cours :

- d'un contact direct avec une peau ou une muqueuse contaminée par voie buccale, par auto-inoculation et essentiellement par voie sexuelle.
- d'un contact indirect (objets, surfaces contaminés).

La transmission vers les voies aériennes est discutée. Hormis un cas reporté de transmission patient-médecin après vaporisation laser de condylomes ano-génitaux <sup>15</sup> (Hallmo, 1992, Eur Arch Otorhinolaryngol), la transmission horizontale aérienne n'a pas été démontrée. La transmission verticale (mère-enfant) - supposée à l'origine de la papillomatose respiratoire récurrente juvénile - fait également l'objet de controverses. Les voies de transmission verticale possibles seraient :

-**une transmission in utero trans-placentaire.** Celle-ci est étayée par la présence d'ADN viral dans le liquide amniotique en l'absence de rupture des membranes chez des femmes ayant une infection cervicale à HPV. Ce taux varie de 0 à 42,5% selon les études <sup>16</sup> (*Rombaldi LR, Virol J 2008*).

- **une transmission lors d'un accouchement par voie basse.** Il existe un taux important de dépistage HPV+ chez les enfants nés de mère HPV+ vs mères HPV -. Cependant la concordance de génotype HPV entre le nouveau-né et la mère varie de 47 à 69% indiquant que les enfants peuvent avoir acquis l'infection après la naissance <sup>17</sup>(*Ying et al. BMC Infectious Diseases 2013*). Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative de taux de transmission verticale selon le mode d'accouchement. Il n'y a donc à ce jour pas de recommandation sur la pratique préférentielle d'une césarienne chez une mère présentant des lésions génitales liées à HPV.

-**une transmission par l'allaitement maternel.** Malgré des traces d'ADN HPV retrouvées dans le lait maternel ou le colostrum, il n'y a pas de concordance entre celles-ci et l'ADN HPV isolé sur le col utérin ou en endobuccal chez la mère <sup>18</sup> (*Puranen, Am J Obstet Gynecol, 1996*). Il n'y a donc à ce jour pas de recommandation sur une restriction d'allaitement chez une mère infectée par HPV.

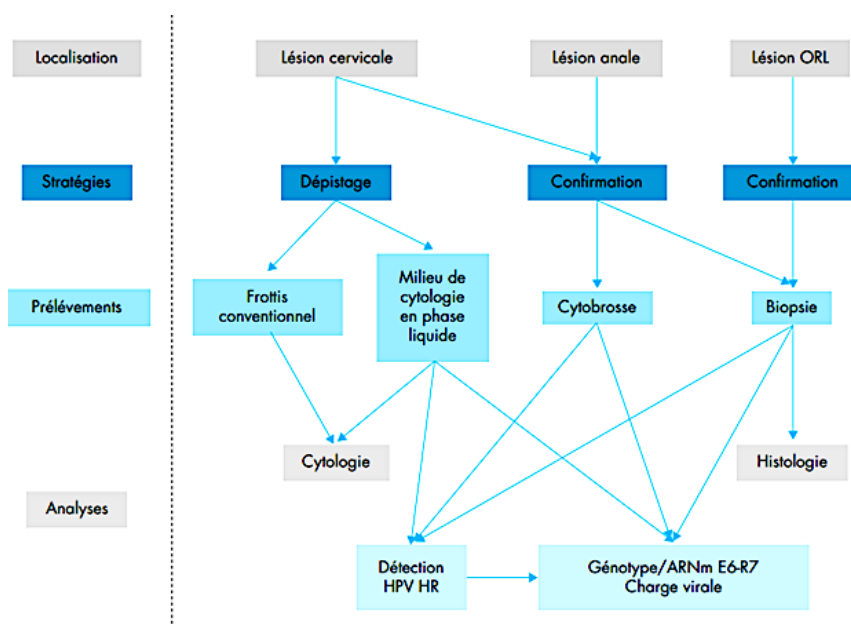
En ce qui concerne la papillomatose respiratoire révélée à l'âge adulte, le mode de transmission n'est pas établi (réactivation tardive du virus ou infection orogénitale à l'âge adulte). Plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement inoculés à un même individu (coïnfections : 20-30%).

## 5 - Outils diagnostiques

Le virus HPV est difficilement cultivable en routine. Le diagnostic d'une infection à HPV repose ainsi essentiellement sur la détection du génome viral en biologie moléculaire (*Tableau 3*). Ces techniques doivent être adaptées à la nature du tissu concerné et à la localisation de la lésion (*Figure 10*).

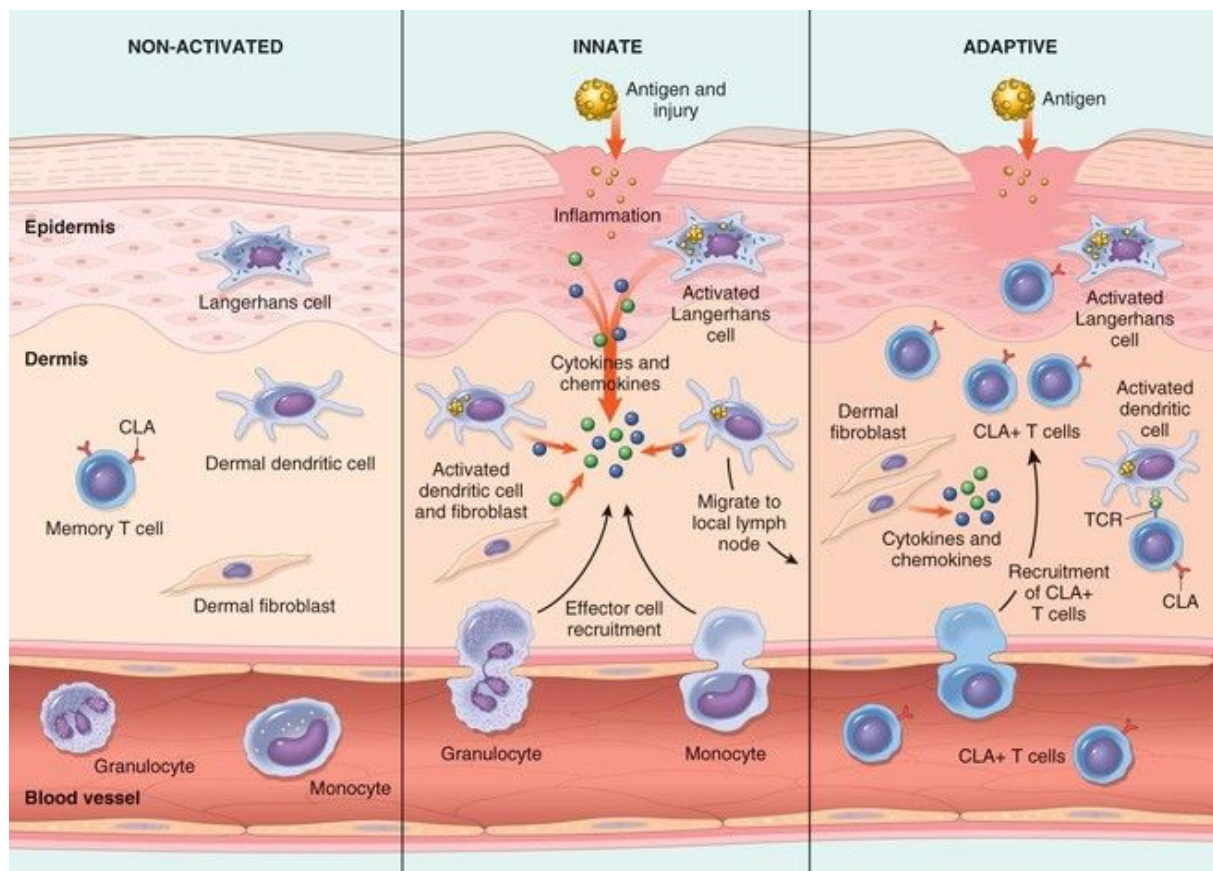
	Sérologie plasmatique	Immunohistochimie	Hybridation in situ ADN HPV ou ARNm E7	PCR ADN /ARN
<b>Principes</b>	Détection anticorps circulants	Détection anticorps anti p16 ou p63	Sondes à ADN viral HPV bas ou haut risque et recherche co-localisation des hybrides avec une sonde spécifique du noyau des cellules infectées	Utilisation d'un primer amplifiant la région conservée L1, et de primers supplémentaires pour déterminer le type HPV en cause
<b>Avantages</b>	- Facile - Peu onéreux	- Facile - Peu onéreux	- Possible sur prélèvement cytologique ou histologique	- Le plus fiable : <i>Gold standard</i> - Quantification de la charge virale possible (PCR temps réel) - Possibilité de PCR E6 et E7 sur prélèvements congelés
<b>Inconvénients</b>	- Seuls 50% des personnes infectées développent des Ac - Absence de distingo infection antérieure/ actuelle	- Peu spécifique Faux positifs : 5-10% Faux négatifs : 8%	- Pas de typage précis, seulement une distinction BR / HR	- Sur tube sec - Ne permet pas d'étude de morphologie

**Tableau 3 : Techniques de détection du virus HPV.**



**Figure 10 : Stratégies de détection d'une infection à HPV en fonction de la localisation des lésions**

## 6 - Réponse immunitaire au cours d'une infection par HPV



**Figure 11 :** Schématisation des réponses immunitaires innées et adaptatives en réponse à une infection HPV

### **-Mécanismes d'échappement passif du virus**

Le HPV est un virus à ADN double brin sans ARN intermédiaire pouvant amplifier la stimulation de la réponse immunitaire innée (via les récepteurs Toll Like Receptors ou TLR). La plupart des protéines produites par le virus HPV dans l'épithélium basal (accessible au système immunitaire) le sont en très faible quantité. Le HPV n'infecte que les cellules épithéliales et n'entraîne pas de mort cellulaire (phénomène activement impliqué dans le déclenchement de la réponse immunitaire innée et adaptative). La réplication du virus et son assemblage se produit dans les cellules épithéliales qui sont déjà destinées à mourir. Pendant la phase précoce d'infection, le HPV produit des nucléoprotéines qui ne seront pas présentées à la surface des cellules infectées. (Dans les conditions « classiques » d'infection, les peptides antigéniques sont présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH).

### ***-Mécanismes d'échappement actif du virus***

#### *Echappement d'HPV de l'immunité innée*

L'ADN double brin ainsi que les molécules L1 et L2 de la capsid des virions HPV sont des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) potentiels qui peuvent signaler un danger une fois liés aux récepteurs comme les TLR. In vivo, l'étude d'échantillons provenant de patientes infectées par HPV montre que l'expression des TLR semble drastiquement diminuée chez les patientes présentant des lésions progressives. In vitro, certaines études montrent l'expression des E6 et E7 d'HPV16 dans des kératinocytes humains entraîne une diminution de la quantité d'ARNm codant pour le récepteur TLR9 qui intervient dans la reconnaissance de l'ADN double brin (ce qui correspond au génome viral des HPV).

#### *Découplage réponse immunitaire innée et adaptative*

### **Inhibition du recrutement des cellules présentatrices d'antigènes (CPA)**

Les précurseurs des CPA sont recrutés lors d'une réaction inflammatoire, sous la dépendance de cytokines. Les cellules exprimant E6 and E7 produisent moins de ces cytokines, entraînant une migration ralentie de ces précurseurs et un nombre réduit de CPA sur le site de l'inflammation.

### **Altération de la présentation antigénique**

Une des conséquences les plus documentées de l'infection HPV est la perte de l'expression par les cellules tumorales des molécules du CMH. En conséquence, les peptides immunogéniques des protéines virales d'HPV ne sont pas efficacement présentés par les cellules présentatrices de l'antigène.

Programmed cell death 1 (PD-1) est une protéine de surface cellulaire exprimée notamment à la surface des lymphocytes T activés. Les ligands de la protéine PD-1 désignés PD-L1 et PD-L2 (Programmed cell death 1 ligand 1/2) sont exprimés par les cellules tumorales. La liaison du récepteur (exprimé par les lymphocytes) et de son ligand (exprimé par les cellules tumorales) bloque le système immunitaire du patient qui ne « reconnaît pas sa tumeur ».

## **7 - Manifestions ORL de l'infection par HPV**

### ***- Carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures***

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) comptent 550.000 nouveaux cas et 380.000 décès chaque année dans le monde <sup>19</sup> (*Fitzmaurice, JAMA Oncol 2016*). En France, il s'agit du 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent <sup>20</sup> (*INCa, 2011*). La survie globale à 5 ans toutes localisations et stades confondus est d'environ 50% <sup>21</sup> (*Badoual, Ann Pathol 2009*). Les cancers des VADS sont de type



carcinomes épidermoïdes (CE) dans 90% des localisations orales, oropharyngées, hypo pharyngées et laryngées et dans 50% dans localisations naso-sinusiennes <sup>22</sup> (*National Cancer Registry of Ireland, 2011*). L'alcool et le tabac sont les facteurs de risque principaux des CE des VADS avec un effet synergique et dose-dépendant <sup>23</sup> (*Genden, Eur Arch Oto Rhino Laryngol 2013*). L'hygiène buccale et la parodontite chronique seraient également des facteurs de risque indépendant <sup>24</sup> (*Ahn, Carcinogenesis 2012*).

Depuis les années 1980, le HPV est reconnu agent causal des CE des VADS notamment oropharyngés. L'émergence de ce nouveau facteur de risque expliquerait l'augmentation de l'incidence des cancers oropharyngés alors même que celle des autres localisations diminue, parallèlement à la baisse d'exposition à l'alcool et au tabac <sup>25</sup> (*Ramqvist, Emerg Infect Dis 2010*). Une étude américaine portant sur 253 cas de CE des VADS retrouvait un génome HPV dans 57% des oropharynx, 12% des cavités orales et 19% des larynx <sup>26</sup> (*Gillison, J Ntl Cancer Inst, 2009*). La proportion de tumeurs HPV+ était moins importante dans l'étude française EDITH VI portant sur 523 CE des VADS : 46,5% des localisations oropharyngées et 10,5% des cavités orales <sup>27</sup> (*Lacau St Guily, J Clin Virol 2011*). Dans ces 2 études, le génotype HPV 16 était impliqué dans environ 90% des CE des VADS HPV+.

L'étude franco-suédoise RACKam débutée en 2014 devrait apporter des réponses sur l'influence de l'amygdalectomie (souvent réalisée dans l'enfance) sur les carcinomes épidermoïdes oropharyngés.

Dans une étude multicentrique française de 340 patients atteints de carcinomes épidermoïdes oropharyngés, la survie sans progression était meilleure et le taux de récurrence locorégionale plus faible dans le groupe HPV+ vs. HPV- <sup>28</sup> (*Papillophar Study Group, Oral Oncol 2017*).

L'enjeu de l'impact du statut HPV sur le pronostic carcinologique des CE des VADS étant la possibilité d'une déflexion thérapeutique dans le cas des statuts HPV+ <sup>29</sup> (*Mirghani H., Int J Cancer 2015*). Le développement de l'immunothérapie permettrait une alternative aux thérapeutiques classiques lourdes (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) entre autre dans les tumeurs HPV+. Cette déflexion ne semble pour autant pas encore possible actuellement, en attente d'études complémentaires <sup>30</sup> (*Vermoken, Recent Result Cancer Res, 2017*).

Le tableau 4 rappelle les principales différences entre les CE des VADS HPV+ et HPV-.

	<b>Tumeurs HPV +</b>	<b>Tumeurs HPV -</b>
<b>Sites anatomiques</b>	Amygdales, base de langue	Tout site des VADS
<b>Histologie</b>	CE non kératinisé	CE kératinisé
<b>Age</b>	Patients jeunes	Patients plus âgés
<b>Sex-ratio</b>	3-1 hommes	3-1 hommes
<b>Stade tumoral</b>	Tx, T1-2	Variable
<b>Facteurs de risque</b>	Comportement sexuel	Alcool, tabac
<b>Incidence</b>	En augmentation	En diminution

**Tableau 4 : Différences entre les CE VADS HPV+ et HPV- selon Marur et al. <sup>31</sup> (Lancet Oncol, 2010).**

- **Papillomatose Respiratoire Récurrente**

Elle sera détaillée dans la 2<sup>ème</sup> partie de l'introduction.

**8 - Prise en charge des infections à HPV**

- **Dépistage des cancers du col de l'utérus**

La pratique généralisée des frottis cervico-vaginaux permet un dépistage précoce et efficace des lésions précancéreuses gynécologiques. Il est préconisé une fois tous les trois ans pour les femmes âgées de 25 à 65 ans après 2 frottis initiaux normaux à 1 an d'intervalle.

- **Vaccination prophylactique anti-HPV**

Depuis 2007, 2 vaccins prophylactiques (*Gardasil*<sup>®</sup> et *Cervarix*<sup>®</sup>) ont été commercialisés. Un 3<sup>ème</sup> vaccin (*Gardasil 9*<sup>®</sup>) devrait être disponible à l'automne 2017. Ils sont composés de « virus like particules » ou VLP - sans ADN - produits à partir de la protéine de capsid L1 capable de s'auto assembler. Une fois injectées, ces VLP induisent une forte réponse humorale avec la production d'un grand nombre d'anticorps neutralisants (*Figure 13*). La vaccination est d'autant plus efficace que les patients n'ont pas encore été exposés au risque d'infection par le HPV.

**Recommandations vaccinales anti-HPV 2017 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)<sup>32</sup> :**

- *Gardasil*<sup>®</sup> : vaccin tétravalent (VLP-L1 HPV16, 18, 6 et 11)

Pour les jeunes filles dont la vaccination a été initiée :

- ➔ entre 11 et 13 ans révolus : 2 doses en injection intra-musculaire (IM) espacées de 6 mois
- ➔ entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses IM selon un schéma 0,2 et 6 mois

Pour les hommes homosexuels jusqu' à 26 ans révolus : 3 doses IM selon un schéma 0,2 et 6 mois.

- *Cervarix*<sup>®</sup> : vaccin bivalent (VLP-L1 HPV16 et 18)

Pour les jeunes filles dont la vaccination a été initiée :

- entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses IM espacées de 6 mois
- entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses IM selon un schéma 0,1 et 6 mois.

- *Gardasil 9*<sup>®</sup> : vaccin nonavalent (VLP-L1 HPV16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58)

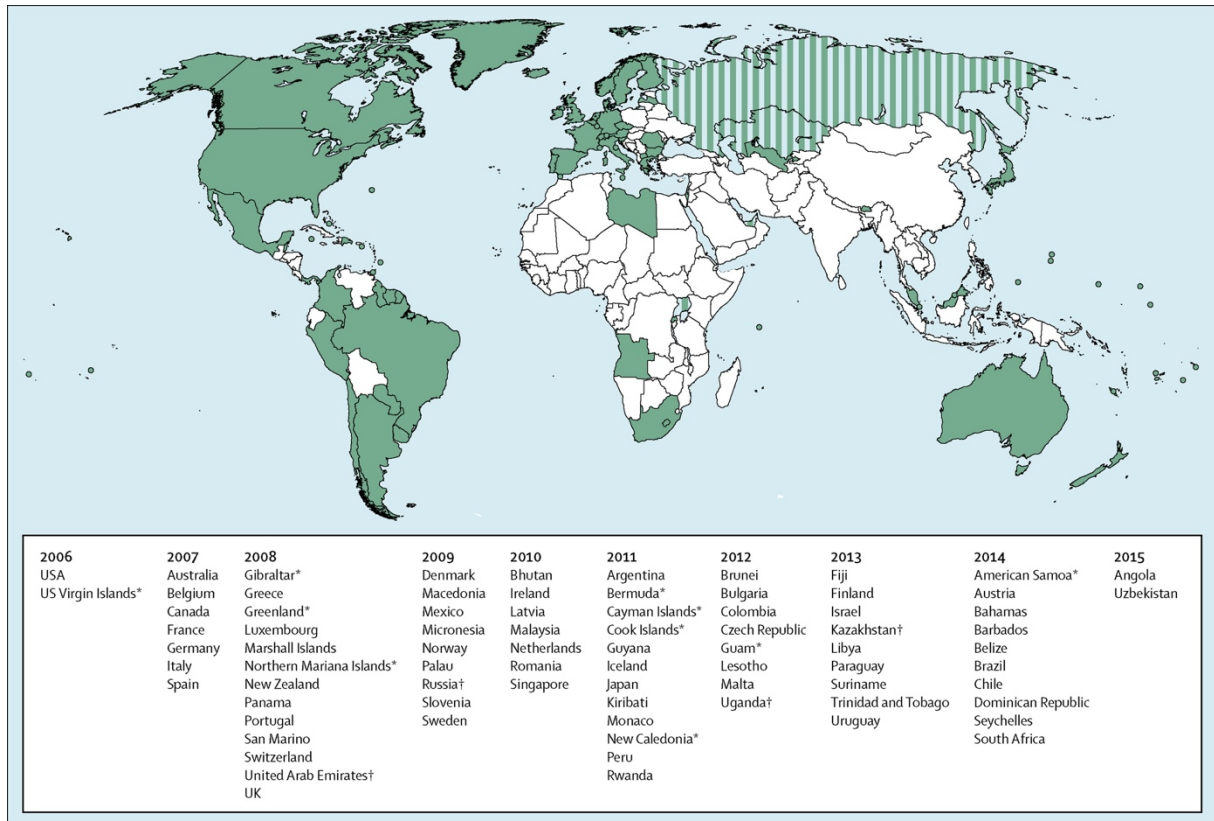
Pour les jeunes filles dont la vaccination a été initiée :

- entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses IM espacées de 6 à 13 mois
- entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses IM selon un schéma 0,2 et 6 mois

Pour les hommes homosexuels jusqu' à 26 ans révolus : 3 doses IM selon un schéma 0,2 et 6 mois.

En juin 2015, Sanofi Pasteur MSD a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour la vaccination par *Gardasil 9*<sup>®</sup> des filles et garçons à partir de 9 ans en prévention des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus ainsi que les verrues génitales liés aux génotypes HPV couverts par ce vaccin. En raison des cancers des VADS associés à HPV, la vaccination a également été étendue aux garçons à partir de 11 ans aux Etats-Unis et Canada. En France cependant, le HCSP ainsi que la Société Française de Pédiatrie ne recommandent actuellement la vaccination que pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, de 15 à 19 ans dans le cadre du rattrapage, et dans la population homosexuelle masculine.

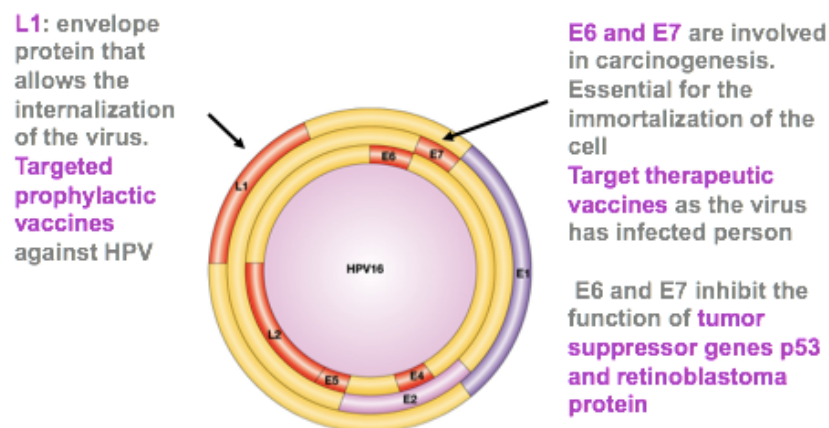
Le HCSP recommande que les jeunes filles non antérieurement vaccinées reçoivent le *Gardasil 9*<sup>®</sup>. Cette recommandation sera applicable dès lors que ce vaccin sera disponible et remboursé. En l'attente, cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants (*Cervarix*<sup>®</sup> ou *Gardasil*<sup>®</sup>). Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin. Pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques, l'utilisation du *Gardasil 9*<sup>®</sup> est également recommandée <sup>33</sup> (*HCSP, Avis relatif au Gardasil 9, 2017*). Le dépistage par frottis à partir de 25 ans reste indispensable pour toutes, vaccinées ou non (couverture vaccinale de 70% seulement des HPV oncogènes). La vaccination aurait une efficacité de protection supérieure à 95% à 4 ans <sup>34</sup> (*Roden, Discov Med, 2006*).



**Figure 12 :** Cartographie mondiale de l'introduction du vaccin HPV dans le calendrier vaccinal national par année. Les rayures indiquent une introduction partielle du vaccin dans le programme vaccinal<sup>35</sup>

### - Vaccination thérapeutique anti HPV

Ils visent à induire une réponse immunitaire via les lymphocytes T (LT) CD8 cytotoxiques et les LT CD4 helpers. Cette réponse est dirigée contre les antigènes HPV comme les oncoprotéines E6 et E7. L'élimination des cellules touchées se fait par la présentation de peptides aux molécules du CMH de classe I aux cellules cytotoxiques (Figure 13).



**Figure 13 :** Les 2 types de vaccinations et leur cible

- ***Les thérapies « classiques »***

Concernant les carcinomes épidermoïdes des VADS, la stratégie de traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée) est adaptée à chaque patient en fonction de la localisation et du stade tumoral ainsi que de son état de santé général et décidée de façon collégiale en réunion de concertation pluri disciplinaire en oncologie (RCP).

- ***Consultation pluridisciplinaire HPV***

Depuis 2017, une consultation pluridisciplinaire spécialisée a ouvert à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) avec pour but de suivre une cohorte de patients atteints d'une pathologie liée à HPV.

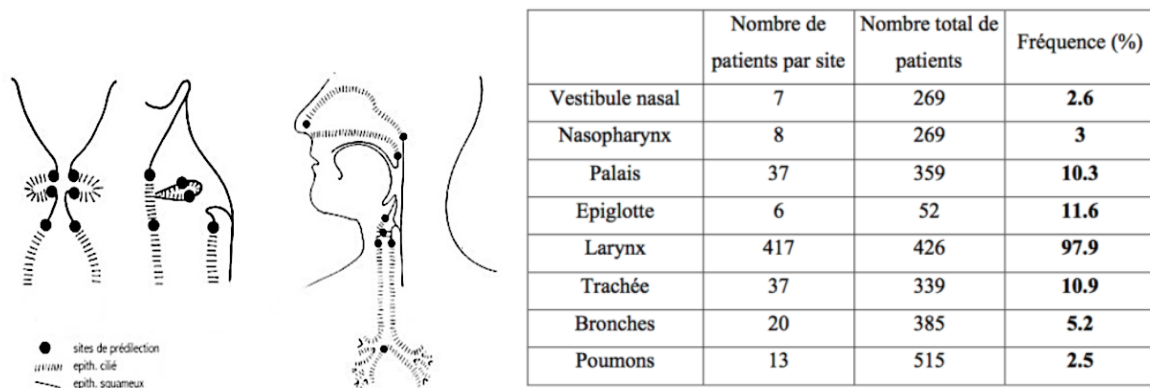
## B) LA PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RECURRENTE JUVENILE

### 1 - Présentation

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) se caractérise par le développement de tumeurs exophytiques bénignes, les papillomes, au niveau de la muqueuse des voies aériennes. Depuis 1983, le virus HPV est reconnu comme agent causal de la PRR. Les papillomes présentent un potentiel obstructif, récidivant et dégénératif faisant la sévérité de la maladie.

Il semble y avoir une distribution bimodale de l'âge d'apparition des premiers symptômes : la moitié des cas commençant dans l'enfance (< 12 ans) et l'autre moitié à l'âge adulte (> 12 ans). On distingue ainsi la forme juvénile - qui sera détaillée ici - de la forme adulte de la PRR.

Les papillomes ne se répartissent pas de façon aléatoire mais préférentiellement au niveau des jonctions entre l'épithélium squameux et l'épithélium respiratoire cilié, et les zones de métaplasie induites par des traumatismes (*Figure 14, Tableau 5*).



**Figure 14 et Tableau 5 : Sites de prédilection des papillomes dans la PRR, Méta-analyse d'après Kashima, Ann Otol Rhinol Laryngol 1993<sup>36</sup>.**

### 2 - Epidémiologie

La PRR juvénile est la pathologie tumorale bénigne laryngée la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est estimée à 3,6 pour 100.000 habitants par an au Danemark et à 4,3 pour 100.000 habitants par an aux Etats-Unis<sup>37</sup> (*RRP Task Force, 1995*). Les âges rapportés vont du premier jour de vie à 84 ans. Le pic d'âge chez l'enfant est entre 2 et 4 ans et chez l'adulte entre 20 et 40 ans.

### 3 - Diagnostic

Le diagnostic de PRR juvénile est suggéré par l'anamnèse et la clinique et confirmé histologiquement.

### ***Symptomatologie***

Le larynx étant le site de prédilection des papillomes, la symptomatologie laryngée domine le tableau clinique avec notamment une dysphonie avec raucité de la voix, un stridor et une dyspnée inspiratoire voire une détresse respiratoire aiguë. Les autres symptômes rencontrés sont une toux chronique, des pneumopathies récurrentes, un retard staturo-pondéral ainsi qu'une dysphagie.

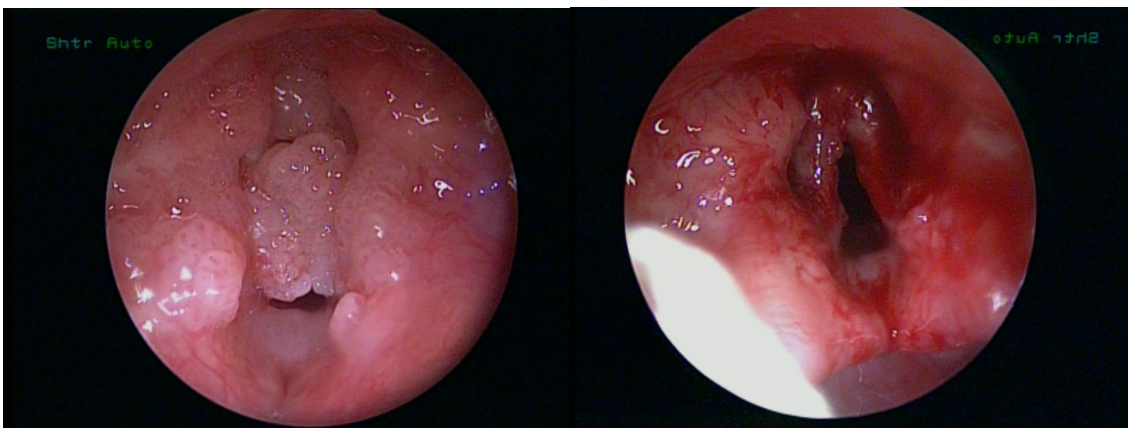
### ***Examen clinique de consultation***

L'examen laryngé au miroir ou la nasofibroskopie permettent la visualisation de lésions sessiles ou pédiculées dont la couleur est celle de la muqueuse adjacente.

### ***Bilan d'extension***

L'endoscopie laryngo-trachéale sous anesthésie générale (AG) permet la réalisation :

- d'une cartographie lésionnelle avec des comparaisons intra et inter individuelles possibles via l'établissement du score Derkay-Wiatrak (*Annexe 1*)
- de biopsies pour la confirmation histologique du diagnostic et pouvant servir au typage viral
- du traitement chirurgical si besoin (*Figure 15*).



***Figure 15*** : Endoscopie laryngo trachéale. Sur la photo de gauche, papillomatose laryngée floride et obstructive. Sur la photo de droite : aspect post opératoire.

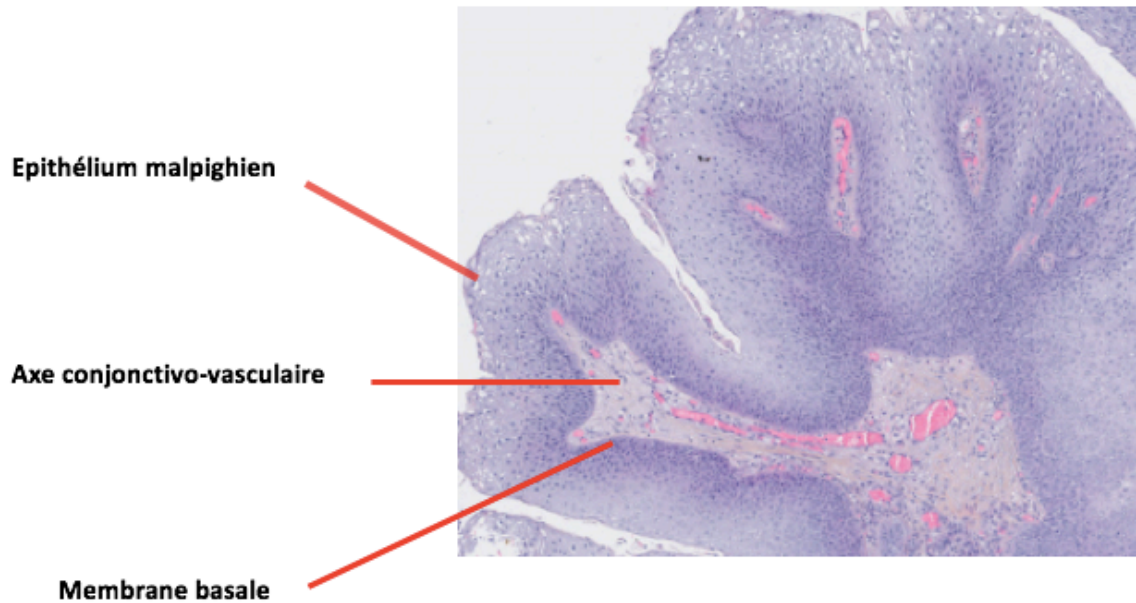
Le scanner thoracique fait partie du bilan systématique initial avec recherche de nodules en périphérie du parenchyme. Il est en général répété tous les 3 à 5 ans, ou plus souvent en cas d'extension basse des papillomes (le long de la trachée).

### ***Anatomopathologie***

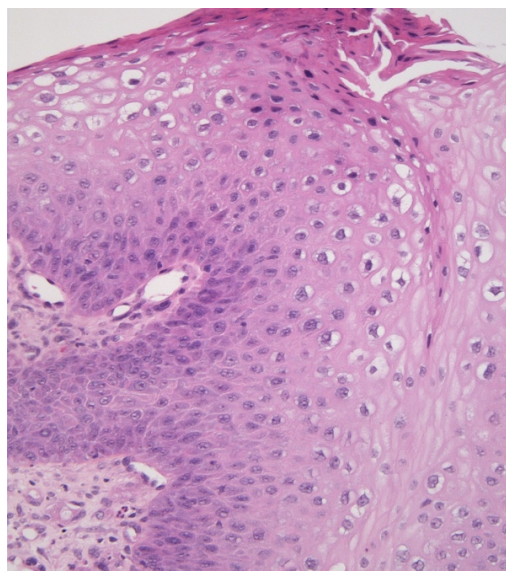
Le papillome est une prolifération tumorale bénigne exophytique. L'architecture est dite papillaire du fait de la formation d'axes conjonctifs fibro-vasculaires revêtus d'un épithélium

malpighien (*Figure 16*). Cet épithélium de surface peut présenter différents degrés d'hyperplasie et de dysplasie. Le degré d'atypie cellulaire définissant la dysplasie est décrit comme variable dans les papillomatoses juvéniles.

L'infection à HPV peut également générer certains effets cytopathogènes : noyaux irréguliers, vacuolisation péri-nucléaire, cytoplasme dyskératosiques (*Figure 17*). L'identification de koilocytes (cellules vacuolées avec des inclusions cytoplasmiques claires) - témoins de l'infection virale n'est - pour autant pas constante.



**Figure 16** : Aspect histologique d'une lésion papillomateuse



**Figure 17** : Effets cytopathogènes témoignant d'une infection HPV



### ***Virologie et génotypage***

Une recherche de HPV par hybridation in situ ou PCR est réalisée pour chaque patient atteint de PRR. Les deux génotypes les plus fréquemment identifiés dans la PRR sont les HPV 6 et 11. D'autres génotypes (notamment 16 ou 18) ont été plus rarement mis en évidence.

### ***Diagnostics différentiels***

Lorsque la dyspnée est au 1<sup>er</sup> plan, éventuellement accompagnée de toux, une pathologie respiratoire aigue commune basse (bronchite, crise d'asthme, allergie) peut être évoquée dans le cadre de l'urgence. La raucité de la voix, un stridor, l'absence d'efficacité des traitements médicamenteux et la répétition des épisodes amènent rapidement à la réalisation d'une nasofibroscopie diagnostique.

La présence d'une dysphonie chronique isolée peut, elle, faire confondre le diagnostic de PRR avec un nodule de corde vocale, la distinction entre les deux pouvant être difficile lors de la nasofibroscopie vigile chez un nourrisson. Une dysphonie plus aigue pourra faire évoquer une croup diphtérique, très rare mais non impossible.

## **4 - Prise en charge thérapeutique**

Les enjeux thérapeutiques de la PRR sont :

- la désobstruction des voies aériennes
- l'exérèse complète de lésions à potentiel dégénératif
- la prévention des récives
- la préservation de la qualité vocale de patients jeunes dont la pathologie est initialement bénigne.

Pour cela deux types de traitements existent : les uns visent l'exérèse des papillomes dans le but de traiter les symptômes du patient. Les autres sont des traitements à visée curatrice luttant contre l'infection à HPV.

### ***a) Chirurgie d'exérèse***

Les traitements d'appoints itératifs reposant sur les exérèses des papillomes restent encore indispensables. L'endoscopie laryngo-trachéale sous AG avec laryngoscopie en suspension permet l'exérèse des papillomes. Celle-ci est faite aux instruments froids, au microdébrideur ou au laser (KTP, Argon, Thulium). L'objectif des améliorations dans ce domaine est de réduire les risques cicatriciels iatrogènes, rançon de l'exérèse des papillomes.



**Figure 18 : Exérèse de lésions papillomateuses du plan glottique au microdébrideur lors d'une endoscopie sous AG**

### **b) Traitements adjuvants à la chirurgie**

#### **La supplémentation diététique**

Dérivé de légumes crucifères (choux, brocoli), l'indol-3-carbinol (I3C) diminuerait de 75% le développement de papillomes chez les souris immuno-déficientes en inhibant leur métabolisme à œstrogènes. Dans une cohorte de PRR juvénile, *Rosen et Bryson* retrouvaient 1/3 d'amélioration, 1/3 d'aggravation et 1/3 sans réponse clinique objective après 8 mois de traitement à l'I3C <sup>38</sup> (*J Voice, 2004*). En l'absence d'étude complémentaire, ce traitement oral n'est pas proposé actuellement.

#### **Les inhibiteurs de Cox-2 : ex. Celebrex® (Pfizer, New York, NY, USA)**

Les lésions papillomateuses surexpriment le récepteur au facteur de croissance épithélial (EGF) avec une augmentation de l'expression de la cyclo oxygénase 2 (COX2) et des prostaglandines. Les essais de phase II avaient montré une activité anti-papillomateuse chez les lapins. Les 1ers essais cliniques montrent des résultats satisfaisants (diminution du score Derkay-Wiatrak) sur de petites populations adultes <sup>39</sup> (*Moldan MM, F1000 Research, 2013 ; Limsukon, Chest 2009*). Les résultats d'études de plus grandes envergures adultes et pédiatriques apporteront des réponses sur l'efficacité mais aussi la tolérance de cet anti-inflammatoire non stéroïdien dans la PRR juvénile.

#### **Les Rétinoides**

##### **Les métabolites et analogues de la vitamine A**

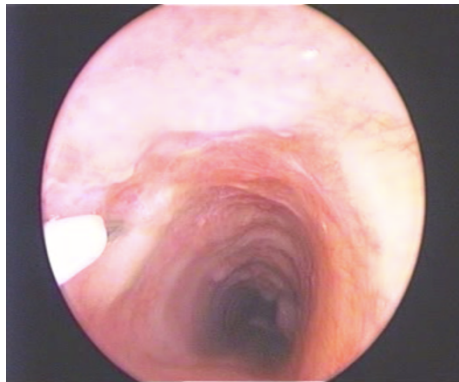
Ils modulent la prolifération et la différenciation cellulaire épithéliale. Un essai clinique avec un acide 13-cis-rétinoïque Accutane <sup>40</sup> (Roche, Nutley, NJ, USA) à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour a été réalisé sur 6 mois. En l'absence d'efficacité dans cette indication et de l'effet tératogène majeur, il n'y a actuellement plus d'étude sur cette molécule dans la PRR.

### **Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :**

Leur rôle est de diminuer les traumatismes responsables de métaplasies. Plusieurs séries courtes ou cas isolés montrent une diminution du nombre de récurrence de PRR après introduction d'IPP<sup>41</sup>.

### **Les antiviraux**

**Le cidofovir** est un analogue de la cytosine. Une fois incorporé à l'ADN viral, il inhibe l'ADN polymérase virale empêchant ainsi la réplication du virus. Son utilisation en injection intra-lésionnelle augmenterait l'intervalle entre 2 interventions et aboutirait à des rémissions cliniques complètes (*Figure 19*). Suspecté d'être à l'origine de transformation maligne chez des rats, son utilisation est désormais hors AMM. Dans une méta analyse de 31 études de cas de PRR traitées avec du cidofovir, les auteurs rapportaient un taux de transformation maligne de 2,7% (5 patients sur 188) soit un taux comparable avec celui publié sur l'évolution spontanée de la maladie. Les indications de l'utilisation du Cidofovir retenues dans cette méat-analyse sont : > 6 endoscopies / an, une augmentation récente du nombre d'intervention et une localisation distale des lésions<sup>42</sup> (*Taliercio S, 2015, JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*). Le cidofovir inhalé est également actuellement à l'étude mais son utilisation est très contraignante.



**Figure 19 :** Injection de Cidofovir au niveau du lit d'exérèse d'une lésion papillomateuse trachéale proximale antérieure gauche.

**Le brincidofovir** est un pro-médicament du cidofovir. Conjugué à une molécule lipidique, il libère le cidofovir à l'intérieur de la cellule ce qui assure une meilleure distribution intra-cellulaire avec des concentrations plasmatiques plus faibles. Sur des modèles animaux, il paraîtrait efficace contre de nombreux virus<sup>43</sup>.

**L'aciclovir** est un antiviral dépendant de l'activité enzymatique virale thymidine kinase. Si cette enzyme n'est pas codée par le virus HPV, l'aciclovir serait malgré tout efficace chez les patients adultes et pédiatriques atteints de PRR et co-infectés avec HSV, CMV ou EBV <sup>44</sup>.

**L'interféron- $\alpha$**  agit en modulant la réponse immunitaire de l'hôte avec augmentation de protéines kinases et d'endonucléases qui inhibent la synthèse de protéines virales tout en modifiant les membranes cellulaires de l'hôte pour empêcher la pénétration des virus. Le protocole proposé était de 5 millions d'unités/m<sup>2</sup>/jour en une injection sous-cutanée (SC) pendant 28 jours puis 3 jours par semaine pendant 6 mois avec une décroissance possible au-delà en cas de réponse clinique et de bonne tolérance. Les effets secondaires importants (syndrome pseudo grippaux, céphalées, myalgies, nausées, perturbation du bilan hépatique, diminution de la croissance infantile, leucopénie, crises d'épilepsie) ont toutefois limité son utilisation dans la PRR <sup>45</sup>.

**La ribavirine** : l'équipe de *McGlennen* retrouvait un allongement de l'intervalle entre 2 interventions chirurgicales chez 8 patients PRR traités par un protocole de ribavirine comprenant une dose de charge IV suivie de 23 mg/kg/jour répartis en 4 prises PO <sup>46</sup>.

**L'HspE7** est une protéine recombinante de fusion entre la « heat shock protein » 65 du *Mycobacterium bovis* et E7 du HPV-16. Une étude de 27 patients proposait une injection SC / mois pendant 3 mois de 500 g de HspE7 avec un suivi sur 5 ans. Une diminution prometteuse de la fréquence des interventions était décrite avec des réactions modérées au niveau du site d'injection <sup>47</sup>.

### **La thérapie photodynamique**

*Shikowitz et al.* proposent une injection IV de 4,25 mg/kg d'éther dihématoporphyrin (DHE) préalablement la photothérapie, avec une légère mais significative diminution de papillomes chez les patients les plus sévères. Les patients présentaient néanmoins une photosensibilité marquée durant 2 à 8 semaines après leur traitement.

Pour cela, une autre molécule la m-tétra chlorine, Foscan®(Biolitec Pharma, Ltd, Dublin, Irlande) a été développé. Une étude 23 patients atteints de PRR sévère montraient une amélioration des symptômes laryngés mais avec une récurrence sous 3 à 5 ans avec une mauvaise tolérance du traitement chez un quart des sujets traités <sup>48</sup>.

### **Les immunothérapies**

Si la responsabilité de l'HPV est démontrée, les recherches récentes ont taché de préciser le rôle précis de sa pathogénicité et celui de l'immunité qui en découle pour pouvoir envisager de nouveaux traitements comme le *pembrolizumab* ou le *nivolumab*.

**Le *bevacizumab*** est un anticorps monoclonal humain anti facteur de croissance épithélial vasculaire (VEGF) dont le but est d'empêcher l'activation du récepteur de VEGF. Utilisé en injections intra-lésionnelles à des doses élevées (40mg, pour une AMM du FDA à 12mg), des études récentes ont montré des résultats cliniques favorables sans complications notables, en association avec le laser KTP (allongement de l'intervalle entre 2 procédures, diminution du nombre de chirurgie par an, amélioration de la qualité vocale). Des essais sont également en cours pour une utilisation systémique du *bevacizumab* pour les formes de PRR très agressives <sup>49</sup>.

### **Vaccination anti-oreillon**

Une étude interventionnelle (injection intra-lésionnelle du vaccin ROR sur le lit d'exérèse des papillomes) prospective randomisée contrôlée de 26 patients montrait une période de rémission prolongée de la maladie sans néanmoins de supériorité de cette vaccination par rapport au groupe contrôle <sup>50</sup>.

### **Vaccins prophylactique et thérapeutiques**

Aucune étude randomisée n'a démontré l'efficacité d'une vaccination thérapeutique - telle qu'elle est pratiquée actuellement c'est à dire au moyen des vaccins prophylactiques - dans la PRR juvénile. Elle reste cependant proposée dans les cas les plus sévères de PRR juvénile dans beaucoup de centres d'ORL pédiatriques avec un sentiment – non statistiquement prouvé - d'allongement de l'intervalle entre 2 chirurgies d'exérèse.

Pour ce qui est de la vaccination prophylactique, elle pourrait influencer la survenue de PRR juvénile par 2 mécanismes : la diminution des verrues génitales chez les futures mères de patients RRP ou la transmission verticale d'une immunité à HPV. L'incidence des verrues génitales est en diminution en Australie depuis l'introduction de la vaccination prophylactique à HPV en 2011 <sup>51</sup>.

### **c) Suivi**

Il est très variable ne fonction de l'agressivité de la maladie. Après une chirurgie d'exérèse de lésions : les enfants sont soit convoqués en hospitalisation pour une nouvelle endoscopie laryngo-trachéale de contrôle sous AG en général 4 à 6 semaines après le geste, ou en consultation à environ 3 mois.

En période de rémission : les enfants sont suivis tous les 6 mois puis une fois par an. Après deux années passées sans symptôme ni lésion à la nasofibroscopie, il est proposé d'espacer le suivi avec la consigne de reconsulter en cas de réapparition de symptômes.

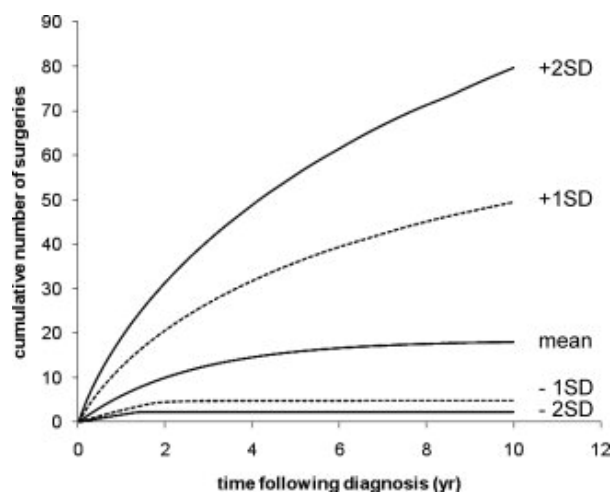
### **Orthophonie**

L'orthophonie peut parfois être utile pour réhabiliter la voix de patients présentant des séquelles fibreuses de multiples interventions laryngées, mais elle n'a aucun effet sur l'histoire naturelle de la maladie et n'est en général pas indiquée.

## **5 - Evolution et complications**

### **Récurrence**

L'histoire naturelle de la PRR juvénile semble suivre une trajectoire temporelle non linéaire avec un nombre de procédures chirurgicales (exérèse endoscopique de papillomes) décroissant avec le temps<sup>52</sup> (*Silverberg, Arch Otolaryngol Head & Neck 2004*). Au sein du registre national de patients canadiens, *Campisi* retrouvait une corrélation forte entre des marqueurs de sévérité de la maladie (nombre annuel maximal d'endoscopie, pic de score anatomique et nombre total d'endoscopies) et la projection du nombre d'endoscopie de la 1<sup>ère</sup> année d'entrée dans la maladie par un modèle d'équation non linéaire (coefficient de Spearman  $r = 0,813$ ,  $p < 0,0001$ )<sup>53</sup>. Différentes projections ont ainsi été réalisées à partir des paramètres des patients de la cohorte et ces modèles d'équation (*Figure 20*).



**Figure 20 :** Projection du nombre cumulé d'endoscopie/patient (ayant 5 endoscopies au moins) d'après un modèle d'équation non-linéaire (*Campisi, Laryngoscope 2010*)

### **Obstruction**

Le nombre de procédures chirurgicales réalisées en urgence pour dyspnée inspiratoire obstructive dans la PRR juvénile serait de 8,2%. Le taux de trachéotomie varie de 2 à 61 % dans la littérature selon le degré d'obstruction de la filière respiratoire et de la fréquence des récurrences (Orji, *World Journal of Surgery*, 2013)<sup>54</sup>. Si l'extension trachéale est initialement rare, elle peut survenir après la réalisation d'une trachéotomie, ajoutant une extension lésionnelle distale à la morbidité induite par la trachéotomie qui est donc à éviter dans la mesure du possible.

Une hospitalisation péri opératoire en unité de soins intensifs voire en réanimation est parfois nécessaire chez les patients très obstructifs dont on veut éviter la trachéotomie.

### **Dégénérescence**

Si le taux de dysplasie atteint jusqu' à 50% des cas de PRR dans la littérature, une transformation maligne n'arriverait que chez 5% des cas (Froehlich, *Mt Pédiatrie* 2010)<sup>55</sup>.

L'hyperplasie correspond à une augmentation du nombre de cellules que ce soit dans les couches épineuses, basales ou parabasales, ou superficielles. L'architecture garde une stratification régulière et ne montre aucune atypie cellulaire.

Les lésions épithéliales précancéreuses regroupées sous le terme de dysplasie, correspondent à un continuum lésionnel s'étendant des lésions de dysplasie légère, modérée, sévère au carcinome in situ. Elles peuvent régresser ou évoluer vers un carcinome épidermoïde. Les aspects cliniques et macroscopiques ne sont pas spécifiques. Histologiquement, elles sont définies par l'association d'anomalies architecturales et d'atypies cellulaires, sans franchissement de la membrane basale (*Tableau 6*). Elles sont parfois difficiles à distinguer des épithéliums régénératifs ou réactionnels.

<b>Architecture</b>	<b>Cytologie</b>
Stratification épithéliale irrégulière	Anisonucléose, anisocytose
Perte de polarité des cellules basales	Pléiomorphisme nucléaire
Mitoses superficielles anormales	Mitoses atypiques
Augmentation du nombre de mitoses	Pléiomorphisme cellulaire
Kératinisation prématurée de cellules isolées: dyskératose	Augmentation du rapport nucléocytoplasmique
Perles de kératine dans les crêtes épidermiques	Augmentation de taille de noyaux, hyperchromatisme

**Tableau 6 : Critères définissant la dysplasie (OMS 2005)**

Les grades de dysplasie sont définis comme ci-après :

**-dysplasie légère** : anomalies cyto-architecturales limitées au 1/3 inférieur de l'épithélium.

**-dysplasie modérée** : anomalies cyto-architecturales étendues au 2/3 inférieurs de l'épithélium. Le degré des atypies cellulaires est cependant pris en compte et peut justifier un classement en dysplasie sévère s'il est élevé.

**-dysplasie sévère** : anomalies atteignant le 1/3 le plus superficiel de l'épithélium.

**-carcinome in-situ (CIS)** : anomalies cyto-architecturales de la totalité de l'épithélium dans ses couches cellulaires viables, accompagnées d'atypies cytologiques prononcées. La présence de mitoses atypiques et ascensionnées sont couramment observées dans le CIS.

**-carcinome épidermoïde infiltrant** : différenciation épithéliale, formation de perles de kératine. Franchissement de la membrane basale avec extension au tissu sous-jacent souvent accompagnée d'une réaction stromale. Engainement péri lymphatique et péri nerveux témoins de l'agressivité de la lésion.

### **Séquelles chirurgicales**

Les séquelles post opératoires sont de nature et de gravité très variables dans la PRR juvénile, allant de la simple bride à la sténose laryngo-trachéale. Leur apparition peut aggraver le pronostic vocal et respiratoire et nécessite un traitement adapté qui peut allonger la durée de la prise en charge, parfois même au delà de la rémission de la PRR.

Même après exérèse des lésions cliniquement évidente de papillomes, le virus peut, après traitement, demeurer dans les tissus traités à l'état latent. De ce fait, il est prudent de privilégier une préservation des tissus sous-jacents à l'exérèse complète, plutôt que d'endommager de façon irrémédiable le tissu, particulièrement au niveau des cordes vocales. Une exérèse répétée mais limitée – nécessitant donc la répétition d'endoscopies des voies aériennes sous anesthésie générale – est souvent préférée.

### **Qualité de vie**

La PRR juvénile semble avoir un impact négatif sur la qualité de vie (notamment dans l'interaction avec autrui) des patients et de leurs parents en comparaison aux sujets sains. Cet impact serait similaire à celui d'une otite moyenne chronique selon une étude exploitant les résultats du questionnaire « Pediatric Quality of Life Inventory » (Montano-Velasquez BB 2017, J Laryngol Otol) <sup>56</sup>.



### ***Handicap vocal***

Dans une étude multicentrique internationale, le score du « Voice Handicap Index -30 » était significativement moins bon chez les 91 patients adultes atteints de PRR que dans le groupe contrôle. En analyse uni-variée, cet handicap vocal était par ailleurs majoré chez les anciens fumeurs (*San Giorgi M. 2016, Laryngoscope*)<sup>57</sup>.

## **6 - Associations de patients**

### ***En France***

Vaincre PRR est une association loi 1901 de malades et accompagnants ayant pour volonté une sortie d'un isolement parfois imposé par cette maladie, le soutien mutuel et une meilleure compréhension de la maladie. <http://www.vaincrepr.fr/>

### ***A l'international***

International RRP ISA Center est une association-registre non lucrative formée de médecins et de malades. Ses principales missions sont la finance de travaux de recherche, le soutien des familles de malades et la divulgation des informations aux malades et aux médecins de toute spécialités via un site internet remis à jour régulièrement. <http://rrpwebsite.org/>

RRP Fundation affiche les mêmes objectifs que la précédente et organise sous l'étiquette « International Papillomavirus Society » des conférences internationales sur la PRR. <http://rrpf.org/>

## **7 - Vers un registre national de patients sur la PRR juvénile**

Un registre de patients est un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées.

Au Canada, un registre national de PRR juvénile a été débuté en 1994. Une première étude issue du registre recueillait les données épidémiologiques de 1994-2007 permettant d'établir incidence et prévalence de la PRR juvénile, et les projections attendues de celles-ci pour les années à venir (*Campisi, Laryngoscope 2010*). Une deuxième étude - actuellement en cours - recueille ces mêmes données depuis 2007, année où la vaccination prophylactique a été introduite au Canada. Le nombre de cas de PRR aurait diminué de 75% par rapport aux prévisions issues de la 1<sup>ère</sup> étude. Si une variation temporelle aléatoire est possible, l'influence de la vaccination pourrait être majeure ici. Le recueil systématique des données dans le registre permet de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie mais aussi d'évaluer l'impact de nouvelles thérapeutiques dans des cohortes nationales.

## **C) OBJECTIFS DU TRAVAIL**

### **1 - Contexte**

La PRR juvénile est une pathologie bénigne liée à HPV. Son évolution est actuellement imprévisible, allant de la rémission spontanée à une obstruction ou une transformation maligne potentiellement létale des voies aériennes. La prise en charge de cette pathologie reste aujourd'hui un challenge malgré l'amélioration des techniques chirurgicales et l'usage du controversé cidofovir.

La vaccination prophylactique anti HPV débutée en 2007 ainsi que de nombreux essais d'immunothérapie sont en cours d'évaluation dans d'autres pathologies liées à HPV comme les cancers du col utérin ou les CE des VADS, leur place dans la PRR sera à définir à l'avenir. La vaccination thérapeutique anti HPV n'a pour sa part à ce jour pas démontré son efficacité dans le contrôle de la PRR. Les patients ont le plus souvent toujours besoin d'exérèses chirurgicales itératives de leurs lésions respiratoires, grevant la pathologie d'une lourdeur thérapeutique et économique.

Un meilleur ciblage des patients à risque de sévérité clinique permettrait d'améliorer la prise en charge en permettant notamment de mieux cibler de futurs essais thérapeutiques, dans l'idéal à deux bras. Un âge précoce au diagnostic, une extension extra laryngée, la répétition des interventions chirurgicales et un score Derkay-Wiatrak élevé sont considérés comme facteurs de sévérité de la PRR. L'importance de la dysplasie et la place des marqueurs histologiques ne sont quant à elles pas définies dans l'appréhension de l'évolution clinique de la maladie.

Par ailleurs, plusieurs pays comme le Canada ou les Etats-Unis ont créé un registre national de PRR ouvrant la voie à des études de cohorte plus puissantes pour mesurer l'impact de l'introduction de nouvelles thérapeutiques dans la PRR.

### **2 - Objectifs**

L'objectif principal de ce travail était l'évaluation de la place de l'anatomo-pathologie (degré de dysplasie, marqueurs p16 et p63) comme facteur prédictif de sévérité de la maladie dans une série d'enfants atteints de PRR.

L'objectif secondaire est d'établir les bases et de discuter l'intérêt d'un registre local de patients atteints de PRR.

## PATIENTS & METHODES

### A) POPULATION

Les dossiers de tous les patients chez qui a été diagnostiquée et/ou ont été suivis pour une papillomatose respiratoire récurrente juvénile à l'Hôpital Necker Enfants Malades entre 1980 et 2017 ont été recensés (grâce aux codages CIM-CCAM et ADICAP) et étudiés. Parmi ces dossiers, ont été exclus ceux dont le manque de données (cliniques ou anatomopathologiques) ne permettait pas d'évaluer le critère de jugement principal. Les données démographiques, anatomo-pathologiques, virologiques et cliniques (localisation des lésions, nombre d'endoscopie par an et au total au cours du suivi, score Derkey-Wiatrak, etc.) ont été recueillies rétrospectivement au printemps 2017.

### B) INTERVENTION

Le diagnostic de PRR était suspecté devant une dysphonie et/ou une dyspnée inspiratoire inaugurale ou récidivante chez un enfant présentant une ou plusieurs lésions laryngées évocatrices à la nasofibroskopie. Une endoscopie laryngo trachéale sous AG permettait la caractérisation des lésions et leur cartographie ainsi que la réalisation de biopsies. Dans notre centre, un circuit anatomo-pathologique et virologique Necker-Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) des biopsies a été mis en place permettant la confirmation du diagnostic de PRR, la recherche du virus HPV et l'étude de marqueurs histologiques.

Les biopsies étaient fixées dans le formol, déshydratées, incluses en totalité en paraffine, découpées au microtome (4  $\mu\text{m}$  d'épaisseur) puis déparaffinées et colorées à l'hématoxyline éosine safran (HES). Le diagnostic de PRR était posé à la lecture des lames dans le service d'anatomo-pathologie de Necker devant l'identification de papillomes (architecture en axes conjonctivo-vasculaires avec un revêtement épithélial malpighien non kératinisé avec ou sans koilocytes), parfois accompagné d'effet cytopathogène du HPV. La présence d'une dysplasie était recherchée et gradée en dysplasie légère, modérée, sévère, carcinome in situ ou carcinome épidermoïde invasif selon les critères de la classification OMS de 2005. Les blocs étaient ensuite transférés en anatomo-pathologie à l'HEGP où l'on procédait à une double relecture consensuelle de la dysplasie par l'anatomopathologiste pédiatre de Necker et l'anatomopathologiste référente du réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares (REFCOR) de l'HEGP. Une hybridation in situ (HIS) par sonde HPV 6/11 (bas risque ou BR) et 16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/68/70 (haut risque ou HR) détectée par le *ISH I View Blue Plus Detection Kit*<sup>®</sup> (Ventana Medical System) était réalisée avec un contrôle positif (biopsie d'un CE oropharyngé HPV 16 connu) et négatif (biopsie amygdalienne normale). Les immuno marquages p16 et p63 étaient visualisés à l'aide du colorant brun diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB).

## **C) CRITERES DE JUGEMENT**

### ***Principal***

Pour évaluer la place de l'anatomo-pathologie comme facteur prédictif de sévérité dans la PRR juvénile, nous avons cherché à déterminer la valeur pronostique de la dysplasie, du statut HPV BR/HR et de l'immunomarquage p16 et p63 dans notre série en les confrontant aux données cliniques des patients.

Pour la dysplasie, les données étaient codées en 0 (absence de dysplasie), 1 (dysplasie légère), 2 (dysplasie modérée), 3 (dysplasie sévère), 4 (carcinome in situ), 5 (carcinome épidermoïde). Pour l'hybridation in situ, les données étaient codées en 0 (absence de fixation), 1 (HPV HR) ou 2 (HPV BR). L'immunomarquage p16 était coté 0 (absence de marquage ou marquage hétérogène) ou 1 (marquage franc). L'immunomarquage p63 était coté 0 (absence de marquage), 1 (marquage 1/3 inférieur de l'épithélium), 2 (2/3 inférieurs de l'épithélium) ou 3 (toute l'épaisseur de l'épithélium).

### ***Secondaire***

La collection des données cliniques, virologiques et anatomo pathologiques des patients atteints de PRR, rétrospectivement dans notre étude puis de façon prospective et systématique désormais, a permis de débiter un registre PRR à Necker.

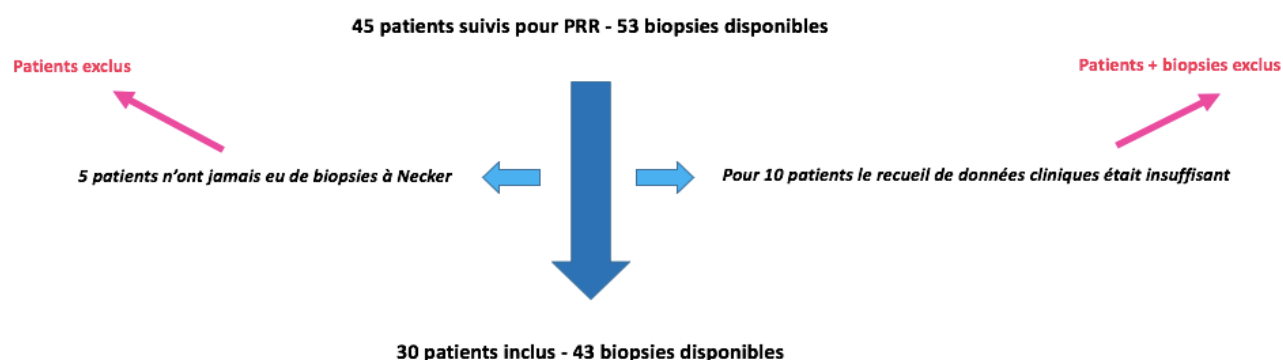
## **D) ANALYSE STATISTIQUE**

Des tests de corrélation de Pearson et de Student ont été réalisés pour évaluer le critère de jugement principal (comparaison dysplasie / p16 / p63 / statut HPV, vs nombre endoscopie, score Derkay-Wiatrak, âge au diagnostic, localisations extra-laryngés). Une correction de Bonferoni a été réalisée pour l'interprétation des résultats.

## RESULTATS

### A) POPULATION

Quarante-cinq patients ont été suivis pour PRR à Necker entre 1980 et 2017. Quinze patients ont été exclus pour manque de données. Trente patients ont été inclus (Figure 21).



**Figure 21 : Flow Chart de l'étude**

Parmi les patients inclus, 12 étaient de sexe féminin, 18 étaient de sexe masculin. L'âge moyen au diagnostic était de 41,5 mois (1 - 216 mois). Six patients présentaient des comorbidités : 5 étaient asthmatiques et 1 patient avait un reflux gastro-oesophagien.

### B) LOCALISATION ANATOMIQUE LESIONNELLE

Localisation anatomique	Effectif par site	Effectif total
Etage sus glottique	17	24 patients avaient une PRR laryngée exclusive
Plan glottique	25	
Etage sous-glottique	17	
Trachée	6	6 patients avaient une extension distale
Poumons	1	

**Tableau 7 : Répartition des localisations anatomiques des lésions selon les patients.  
La somme est supérieure à trente du fait des localisations multiples.**

Un patient présentait une autre localisation de lésion liée à HPV : un condylome anal. Des lésions génitales liées à HPV ont été retrouvées chez la mère d'un patient.

## **C) PRISE EN CHARGE**

### ***Endoscopies***

Les patients ont eu en moyenne 8,1 endoscopies au cours de leur suivi à Necker avec une moyenne de 2,8 endoscopie/an/enfant durant les années de suivi. Chez 14 patients, l'exérèse des papillomes a été réalisée au microdébrideur après avoir réalisé une biopsie préalable.

### ***Evolution***

Le score Derkay-Wiatrak initial moyen était de 15,9/86 dans notre population. Un patient avait été trachéotomisé dans un autre centre préalablement à sa prise en charge à Necker, un autre patient a été trachéotomisé dans le service. Un traitement adjuvant à la chirurgie a été introduit chez 16 patients, pour la plupart il s'agissait d'injections de cidofovir.

### ***Séquelles chirurgicales***

Des séquelles chirurgicales ont été recensées chez six patients. Il s'agissait d'une synéchie glottique antérieure pour cinq patients, et d'une sténose laryngée chez une autre patiente. Les synéchies étaient traitées par section à la faux ou laser et dilatation en cas de retentissement clinique. La sténose a été traitée par dilatation au ballonnet et injection locale de corticoïdes.

## **D) DYSPLASIE**

Parmi les 30 patients, 10 n'avaient pas de dysplasie à la biopsie initiale, 11 avaient de la dysplasie légère, 7 de la dysplasie modérée, 1 de la dysplasie sévère et 1 un carcinome in situ. Concernant les 6 patients dont on a plusieurs biopsies : 2 patients ont conservé le même grade dysplasie au fil des biopsies et 4 l'ont modifié (2 ont positifs leurs biopsies avec le temps et 2 ont diminué leur grade de dysplasie).

## **E) HYBRIDATION IN SITU**

Vingt-six patients avaient un HPV BR (6/11), un patient avait un HPV HR (16/18) et 3 patients étaient négatifs pour les 2 sondes BR/HR à la 1<sup>ère</sup> biopsie. Parmi les patients ayant eu plusieurs biopsies à Necker, un avait un résultat initial négatif qui s'est positif pour HPV BR+ à la 4<sup>ème</sup> biopsie. Un autre patient initialement HPV BR+ a négativé son statut HPV à partir de la 2<sup>ème</sup> biopsie.

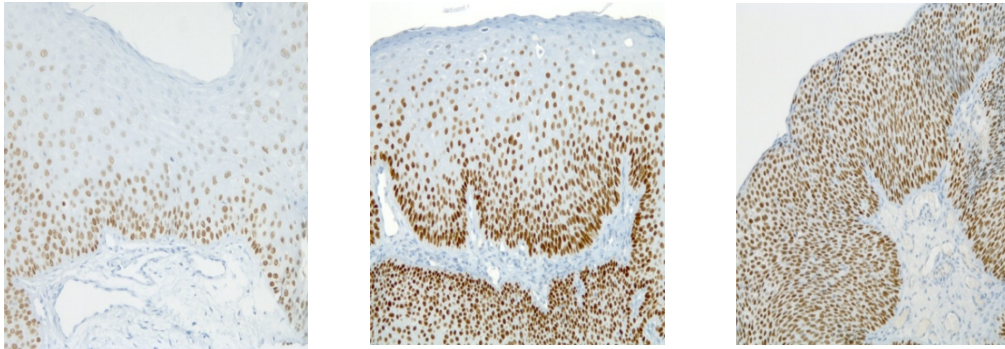
## **F) IMMUNOMARQUAGE p16**

Un seul patient avait un marquage positif franc p16+ : le patient chez qui était retrouvé un carcinome in situ.

## G) IMMUNOMARQUAGE p63

Hauteur du marquage	Effectif
Tiers inférieur de l'épithélium	12
Deux tiers inférieurs de l'épithélium	14
Totalité de l'épithélium	4

*Tableau 8 : Résultats de l'immunohistochimie avec le marquage p63*



**Figure 22 :** Coloration de l'épithélium (en brun) lors de la détection de p63 en immunohistochimie. Marquage du 1/3 inférieur de l'épithélium (image de gauche), des 2/3 de l'épithélium (image centrale) et marquage de la totalité de l'épithélium (image de droite).

## H) RELATIONS DE CORRELATION ANATOMO-CLINIQUE

	Degré de dysplasie	Hauteur marquage p63	Marquage p16	Statut HIS HPV
<b>Nombre endoscopies moyen/an</b>	r = 0,0056 IC 95 = (-0,3554 ; 0,3651) p = 0,97	r = 0,0572 IC 95 = (-0,3095 ; 0,409) p = 0,76	X	r = - 0,0155 IC 95 = (-0,37 ; 0,3467) p = 0,94
<b>Nombre endoscopies moyen</b>	r = - 0,25 IC 95 = (-0,5355 ; 0,1554) p = 0,25	r = - 0,04426 IC 95 = (-0,6925 ; -0,098) <b>p = 0,0143</b>	X	<b>r = - 0,5366</b> IC 95 = (-0,752 ; -0,218) <b>p = 0,0022</b>
<b>Age au diagnostic</b>	r = - 0,0234 IC 95 = (-0,3804 ; 0,3398) p = 0,9	r = 0,0221 IC 95 = (-0,3409 ; 0,3794) p = 0,9	X	r = - 0,03 IC 95 = (-0,385 ; 0,335) p = 0,88
<b>Score Derkay-Wiatrak</b>	r = - 0,3443 IC 95 = (-0,7078 ; 0,1634) p = 0,176	r = - 0,1924 IC 95 = (-0,6161 ; 0,3176) p = 0,46	X	X
<b>Localisation extra-laryngée ou non</b>	r = - 0,197 p = 0,295	r = - 0,3 p = 0,1	X	X

**Tableau 9 :** Relations de corrélations entre les différents éléments de sévérité clinique et anatomopathologiques. La lettre « r » indique la force et le sens de cette corrélation faible ou forte, négative ou positive. La lettre « p » indique la significativité statistique.

Ainsi, seules deux relations de corrélation sont significatives ( $p < 0,05$ ) :

- La hauteur de l'immunomarquage p63 et le nombre d'endoscopie moyen/enfant étaient faiblement corrélés ( $-1 < r < -0,5$ ). Cette corrélation était de signe négatif c'est à dire que plus le nombre d'endoscopie moyen/enfant était important plus la hauteur de l'immunomarquage p63 était faible.

- Le statut HPV et le nombre d'endoscopie moyen/enfant au cours du suivi étaient ici fortement corrélés ( $-1 < r < -0,5$ ). Cette corrélation était de signe négatif c'est à dire que plus le nombre d'endoscopie moyen/enfant était important moins le statut HPV était de haut risque.



## DISCUSSION

### ***Diagnostic de PRR juvénile***

Du fait de sa rareté, la PRR juvénile est une pathologie méconnue à la fois du grand public mais aussi souvent du monde médical. Peu d'études sortent sur le sujet chaque année et il s'agit à notre connaissance de la 1<sup>ère</sup> étude évaluant la place de l'anatomopathologie dans les facteurs de sévérité de cette maladie.

La symptomatologie de la PRR comprend une dysphonie avec raucité de la voix et une dyspnée inspiratoire pouvant mimer une laryngite. La chronicité de la dysphonie et la répétition des épisodes obstructifs motivent la demande d'un avis spécialisé avec un ORL pédiatre. Le diagnostic de PRR est souvent suspecté dès la 1<sup>ère</sup> consultation avec l'ORL (après un délai par rapport aux premiers symptômes très variable) devant la visualisation de papillomes à la nasofibroscopie et confirmé par la biopsie.

La présentation peut toutefois être trompeuse pour l'ORL comme pour l'anatomopathologiste. Une patiente de 15 ans présentant une dysphonie d'apparition récente et des lésions laryngo-trachéales obstructives et récidivantes a ainsi été suivie dans le service de l'Hôpital Necker pendant plusieurs mois avec un doute diagnostique sur une PRR. Le diagnostic était présumé à l'endoscopie laryngo-trachéale, l'étude morphologique histologique retrouvait elle un aspect de revêtement papillomateux atypique. Un bilan infectieux complet a été réalisé avec notamment l'envoi de lésions laryngées en bactériologie standard et mycobactériologie. Une culture positive à BK a finalement poussé permettant de redresser le diagnostic de tuberculose laryngo-trachéale.

### ***Population***

La population incluse dans cette étude était restreinte et hétérogène tant dans l'âge au diagnostic, la présentation clinique et la durée de suivi. Pour ces raisons, la description de la série et la présentation de son évolution en un tableau homogène étaient difficiles.

Notre cohorte comprenait par exemple une patiente ressortissante d'un pays hors Union Européenne, trois enfants français résidant hors métropole et cinq patients originaires de province soit neuf patients hors « Ile de France » sur 30. Leur prise en charge initiale à tous avait été réalisée dans un centre hospitalier de proximité avec des pratiques hétérogènes. Une de ces neuf enfants avait par exemple eu plusieurs séances de laser laryngé avec une sténose glotto-sus glottique séquellaire. La prise en charge de cette sténose (séances de section et dilatations itératives) s'est donc ajouté à la gestion de sa pathologie très agressive. L'éloignement géographique du lieu de vie

des patients par rapport à l'hôpital peut également être source de perte d'informations sur leur suivi à long terme.

### **Objectif principal**

Le choix des critères de comparaison entre la clinique et l'anatomopathologie est difficile. Il faut en effet commencer par définir les critères de sévérité clinique de la maladie. Dans une revue systématique de la littérature incluant 32 études et 2287 patients atteints de PRR juvénile, les auteurs concluaient qu'un âge précoce au diagnostic était le facteur de sévérité clinique le plus significatif (*Niyibizi, Int J Otol Ped, 2014*)<sup>58</sup>.

L'établissement de la sévérité par cotation permet le suivi de l'évolution de la PRR au fil du temps et la comparaison entre les patients. L'échelle de Derkay-Wiatrak, utilisée dans la présente étude, est actuellement la plus répandue dans la communauté ORL pédiatrique.

L'extension distale des lésions et la fréquence des endoscopies étaient également des facteurs de sévérités pour *Reeves (Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003)*<sup>59</sup>. Le nombre de procédures chirurgicales par enfant est une donnée difficile à interpréter : certaines endoscopies sont des contrôles à distance d'une exérèse de lésions florides, d'autres rentrent dans le cadre de protocole de cycles d'injection de cidofovir, d'autres encore s'inscrivent dans le traitement des séquelles liées à la chirurgie comme le cas de l'enfant décrit ci-dessus. Quel que soit le motif pour lequel elles sont réalisées, on admet néanmoins que leur répétition n'est pour l'essentiel réalisée qu'en période active de la maladie et reflète par là une certaine sévérité clinique de celle-ci. Le nombre d'endoscopie par an durant les années du suivi « actif » à Necker nous a semblé plus pertinent que le nombre d'endoscopie au total au cours du suivi au regard du manque d'informations de certains patients perdus de vue.

Dans leur étude de 2014 sur 50 patients atteints de PRR juvénile, *Omland et al.* retrouvent un âge au diagnostic moyen de 4 ans, une localisation distale des lésions chez 5 patients (10%), un score Derkay-Wiatrak moyen (initial et maximal) à 7, et un résultat de 2,3 endoscopies/an/patient au cours des 3<sup>èmes</sup> années du suivi. Vingt-deux de leurs patients (44%) ont présenté des séquelles post opératoires et 5 patients (10%) ont dû être trachéotomisés<sup>60</sup>.

Notre série montrait un âge au diagnostic moyen de 41,5 mois soit 3,5 ans, une localisation distale des lésions chez 6 patients soit 20% de la cohorte. Le score Derkay-Wiatrak initial moyen était de 15,9 et nous trouvons un résultat de 2,8 endoscopies/an/patient au cours du suivi actif à Necker. Six de nos patients ont eu des séquelles chirurgicales (20%) et 2 patients ont été trachéotomisés (6,7%).

Si l'âge au diagnostic est comparable dans les deux séries, le nombre de patients ayant des localisations distales varie du simple (10%) dans la série de *Omland* au double (20%) dans notre série.

Cette différence pourrait expliquer au moins en partie le fait que le score Derkay-Wiatrak (qui prend en compte la localisation des lésions) soit bien plus élevé dans notre cohorte. De même, on pourrait interpréter un nombre d'endoscopies/an/enfant plus élevé dans notre série par le fait que les patients ayant des localisations distales soient plus sévères donc requièrent plus d'endoscopies/an. En revanche, la série de Necker recense moins de séquelles post opératoire et moins de patients trachéotomisés. Une extension distale des lésions après la réalisation d'une trachéotomie a été reportée par *Cole et al.* chez la moitié des enfants de leur série américaine (6 enfants /12). Les facteurs de risque à cette extension étaient : la présence de lésions sous glottiques au moment de la trachéotomie et le maintien de celle ci sur une durée supérieure à sept semaines<sup>61</sup>.

L'envoi de biopsies ou de pièces d'exérèse en anatomo pathologie n'était pas systématique dans notre centre une fois le diagnostic de PRR posé. Le circuit anatomopathologique dans la PRR n'est par ailleurs pas soumis à protocole en France et reste hôpital-dépendant. Il a été choisi dans cette étude d'utiliser l'hybridation in situ plutôt que la PCR pour la recherche du génotype HPV car l'HIS est réalisée sur les lames histologiques et apporte des informations sur la localisation de la séquence génomique étudiée dans le tissu. De plus, elle détecte l'ADN viral même si celui ci est intégré au génome de la cellule hôte, ce qui n'est pas le cas dans la PCR. Dans l'une comme dans l'autre technique, la présence de l'ADN viral dans les cellules ne permet pas de prouver son implication dans une éventuelle cancérogenèse. Le marqueur p16 a été choisi pour sa surexpression retrouvée dans les tumeurs liées à HPV indépendamment du génotype. Le marqueur p63 a lui été choisi pour sa surexpression spécifique des CE.

Chez plusieurs patients de notre étude, on a pu observer une évolution du résultat du génotypage HPV en hybridation in situ (HPV BR, HR ou négatif) au fil des biopsies. Ceci pourrait être expliqué par une fluctuation temporelle de la charge virale HPV.

La PRR juvénile est associée à un génotype HPV « bas risque » (6 ou 11) dans 26 des 30 patients de la série et à un HPV « haut risque » dans un seul cas. Ce résultat correspond aux données de la littérature (*Hartley, J Laryngol Otol, 1994*)<sup>62</sup>.

Un seul patient de notre étude a eu un marquage p16+ franc, à la différence de *Liu et al.* qui retrouvaient un immunomarquage p16+ sur toutes les biopsies de leurs patients atteints de PRR juvénile. L'immunomarquage était cependant faible ou hétérogène dans 6 des 7 biopsies et donc aurait été considéré « négatif » dans notre étude (*Liu, Int J Otol Ped 2014*)<sup>63</sup>.

Le seul patient de l'étude ayant eu un carcinome in situ avait un génotype HPV HR+, un marquage p16+ et un marquage p63+ de toute l'épaisseur de l'épithélium de la lésion analysée. Cette observation pourrait laisser entrevoir une relation de corrélation entre les différents éléments anatomo-pathologiques entre eux dans la PRR ce qui n'a jamais été évalué dans la littérature mais ce n'était pas l'objectif fixé dans cette étude.

Les relations de corrélations entre éléments de sévérité anatomopathologiques et cliniques étudiés ici sont faibles et non statistiquement significatives.

Ceci se vérifie lorsque l'on détaille les cas des 2 extrêmes : l'enfant ayant eu un carcinome in situ - le plus sévère histologiquement de notre série - a été diagnostiqué PRR à 6 ans, avec des lésions limitées au larynx et 3 endoscopies au cours de son suivi à Necker.

De même, le patient ayant eu le plus d'endoscopies au cours de son suivi à Necker (59 endoscopies) avec une maladie étendue à la trachée et aux poumons, n'avait pas de dysplasie, un marquage p16- et un marquage p63 restreint au 1/3 inférieur de l'épithélium analysé. Ces résultats suggèrent que les patients les plus graves « cliniquement » ne sont pas ici les plus graves « histologiquement ».

Cette interprétation souffre néanmoins d'un biais de sélection : un patient suivi à Necker pour PRR mais exclu de cette étude (biopsie non disponible) a présenté un carcinome épidermoïde multi-métastasé dont il est décédé à l'âge de 12 ans. L'évolution de sa maladie sur le plan oncologique a donc influencé l'évolution clinique de cet enfant ici non pas sur le nombre de récurrences des lésions ou l'importance de l'obstruction de sa filière respiratoire mais sur sa durée de vie.

S'il est difficile de quantifier le nombre de décès dans la PRR juvénile, 31 des 62 (50%) praticiens membres de l'*American Society of Pediatric Otolaryngologists* (ASPO) ont rapporté au moins un décès connu dans leur cohorte de PRR dans un questionnaire internet de 2002. Les causes de décès étaient : une défaillance pulmonaire progressive (pneumopathie ou pneumopathie excavée) (n=15), une complication liée à l'anesthésie (n=7), ou une transformation maligne en carcinome épidermoïde (n=3) (Schraff T., *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002)<sup>64</sup>.

Deux groupes de patients « sévères » seraient à distinguer : les patients « obstructifs » et les patients « dégénératifs ».

A la suite de cette étude, les immuno-marquages p16 et p63 ne sont plus réalisés de façon systématique chez les patients chez qui une PRR est diagnostiquée dans les hôpitaux Necker et HEGP. Le laboratoire d'anatomopathologie de l'HEGP propose désormais une recherche des oncoprotéines E6 et E7 par RNAscope chez les patients adultes atteints de lésions HPV induites. En revanche, la réalisation systématique de biopsies à chaque nouvelle exérèse de lésion de PRR est actuellement discutée et devrait être mise en place à Necker.

Une autre piste de recherche dans la compréhension des facteurs de sévérité dans la PRR est l'exploration de l'immunité et des typages HLA. Dans une étude américaine analysant les lésions de 7 enfants atteints de PRR, 6 d'entre elles exprimaient PD-L1 et 3 présentaient des LT CD8 en abondance dans le micro environnement péri-tumoral. Aucune corrélation entre l'expression de PD-

L1, l'infiltration par les LT CD8 et la sévérité clinique mesurée par le nombre d'interventions / an et le score Derkay-Wiatrak n'a été retrouvée par leurs auteurs <sup>62</sup>.

L'équipe de *Rodman* a mis en évidence une régulation négative des gènes de cytokines inflammatoires comme IL1-1, IL-18 et IL-31 dans la PRR juvénile (*Laryngoscope*, 2014) <sup>65</sup>. Cela pourrait expliquer pourquoi les patients infectés par HPV n'arrivent pas à éliminer le virus via la médiation cellulaire T du système immunitaire dont elles sont issues.

### **Objectif secondaire**

La plupart des études portant sur la PRR juvénile sont les retours d'expérience des différents services d'ORL pédiatrique des CHU. De ce fait, elles sont souvent rétrospectives et de faible puissance, comme l'est notre série. La mutualisation des données via les revues de la littérature ou la création de registre est un moyen d'augmenter la qualité des études.

La création d'un registre national de patient requiert temps et motivation. Il faut cibler les éléments pertinents de la base de données, débiter une inclusion prospective de patients et s'astreindre au recueil systématique de leurs données.

L'inscription de la PRR dans les pathologies relevant de la compétence du réseau des malformations ORL rares (MALO, <http://malformationsorl.aphp.fr/>), qui vient d'être validée en septembre 2017, est une première étape. Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une malformation ou d'une pathologie congénitale, la PRR présente suffisamment de caractéristiques spécifiques (jeunes enfants, voies aériennes supérieures, physiopathologie peu connue, composante génétique ou constitutionnelle probable) pour avoir été validée. Cette inscription permettra une meilleure visibilité de la PRR et sera utile pour réaliser de futurs appels à projets et appels de fonds en vue de la création du registre national et d'études prospectives. L'utilisation du réseau national déjà existant du centre de référence de MALO et des centres de compétences devrait également faciliter la mise en place et surtout le bon développement d'un registre. Enfin, l'adhésion des centres prenant en charge des adultes devrait aussi être facilitée quand le registre enfant existera déjà. L'inclusion des patients devra se faire de manière prospective et inclure au moyen les caractéristiques de départ de la maladie (notamment l'âge de début), un descriptif de chaque endoscopie, le typage viral l'anatomopathologie, d'éventuels marquages pertinents qui resteraient à déterminer (sous réserve qu'ils soient réalisables en routine pour tous les patients), et les traitements complémentaires reçus afin d'évaluer leur efficacité. Ce registre s'inspirera bien sûr du travail déjà réalisé au Canada.

## CONCLUSION

Les marquages anatomopathologiques tels qu'ils ont été étudiés et corrélés aux données cliniques dans cette étude ne semblent pas être un facteur prédictif de sévérité clinique de la PRR juvénile. Cette conclusion doit cependant tenir compte du fait qu'aucun patient de notre série n'avait de carcinome épidermoïde infiltrant, que le nombre de patients inclus était faible d'un point de vue statistique et du caractère rétrospectif de l'étude. Le choix des critères de sévérité bien qu'appuyé par les données de la littérature pourrait également être remis en cause à l'avenir (devant l'identification de nouveaux marqueurs histologiques par exemple).

La définition d'items nécessaires au suivi des patients permet la création d'un registre local de patients atteints de PRR à Necker. Ce registre pourrait amorcer un registre national de patients par la suite. La confrontation des séries des différents services au niveau national pourrait ainsi permettre la réalisation d'études de meilleure qualité statistique.

Les recherches en cours sur l'immunité de la tumeur (papillome), de son microenvironnement et du patient dans sa globalité ouvriront peut-être la voie à une meilleure compréhension de cette maladie et comment la traiter.

## BIBLIOGRAPHIE

1. HENDERSON L.E., *The Physicians' Research Network Notebook*, [www.theprn.org](http://www.theprn.org) 2001
2. STANLEY M.A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.*, 2012 Apr;25(2):215-22.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007 ; 90:1–636.
4. SCHWARTZ E., FREEZE U.K., GISSMAN L., MAYER W., ROGGENBUCK B., STREMLAU A., ZUR HAUSEN H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*, 1985, Mar, 7-13;314(6006):111-4.
5. ANDERSEN A.S., KOLDIAER SOLLING A.S., OVESEN T, RUSAN M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2014 Jun, 15;134(12):2755-63.
6. FRANCO E.L., VILLA L.L., SOBRINHO J.P., PRADO J.M., ROUSSEAU M.C., DESY M., ROHAN T.E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999 Nov ; 180(5):1415-23.
7. SANJOSE de S., DIAZ M., CASTELLSAGUE X., CLIFFORD G., BRUNI L., MUNOZ N., BOSCH F.X. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):453-9.
8. CASTELLSAGUE X. et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1105-12.
9. COLLINS S., MAZLOOMZADEH S., WINTER H., BLOMFIELD P., BAILEY A., YOUNG L.S., WOODMAN C.B. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002 Jan;109(1):96-8.
10. BEACHLER D., D'SOUZA. Oral HPV infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals, *Curr Opin Oncol.* 2013 Sep; 25(5): 503–510.
11. PICARD A., BADOUAL C., HOURSEAU M., HALIMI C., PERE H., DIB F., BARY B., ALBERT S. Human papilloma virus prevalence in HIV patients with head and neck squamous cell carcinoma. *AIDS.* 2016 May. 15;30(8):1257-66.
12. CROW J.M. HPV: The global burden. *Nature*, 2012 Aug. 30;488(7413):S2-3.
13. InVS, Données épidémiologiques sur l'infection à HPV, novembre 2014
14. COMBES J.D., DALSTEIN V., GHEIT T., CLIFFORD G.M., TOMMASINO M., CLAVEL C., LACAU SAINT GUILY J., FRANCESCHI S.; SPLIT study group. Prevalence of human papillomavirus in tonsil brushings and gargles in cancer-free patients: The SPLIT study. *Oral Oncol.* 2017 Mar; 66:52-57.

15. HALLMO P., Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248(7):425-7.PMID: 1660719
16. ROMBALDI R.L., SERAFINI E.P., MANDELLI J., ZIMMERMANN E., LOSQUIAVO K.P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Viol J*. 2008 Sep 25;5:106.
17. YING H. et al. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infectious Diseases* 201313:109.
18. PURANEN M., YLISKOSKI M., SAARIKOSKI S., SYRJANEN K., SYRJANEN S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb;174(2):694-9.
19. FITZMAURICE C., Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability- Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524-548.
20. InCA, Epidémiologie des cancers, 2011
21. BADOUAL C., PERE H., CROS J., ROUSSEL H., Head and neck squamous cell carcinoma: What's new in 2009, *Ann Pathol*, 2009, Sep;29(4):265-73. doi: 10.1016/j.annpat.2009.07.004. Epub 2009 Sep 16.
22. National Registry of Cancer of Ireland, *Cancer Trends, National Registry of Cancer of Ireland*, 2011 July
23. GENDEN E.M., SAMBUR I.M., DE ALMEIDA J.R., POSNER M., RINALDOi A., RODRIGO J.P., STROIAN P., TAKES R.P., FERLITO A. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Feb;270(2):405-16.
24. AHN J., SEGERS S., HAYES R.B. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012 May;33(5):1055-8.
25. RAMQVIST T., DALIANIS T. Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2010 Nov;16(11):1671-7.
26. GILLISON M.L., D'SOUZA G., WESTRA W., et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100(6):407-20.
27. LACAU SAINT GUILY J.), JACQUARD A.C., PRETET J.L., HAESEBAERT J., BEBY DEFAUX A., CLAVEL C et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study; *J Clin Virol*. 2011 Jun;51(2):100-4
28. LACAU SAINT GUILY J., ROUSSEAU A., BAUJAT B., PERIE S., SCHULTZ P., BARRY B., DUFOUR X., MALARD O., PRETET J.L., CLAVEL C., BIREMBAUT P., FRANCESCHI S.; Papillophar Group. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol*. 2017 Apr;67:29-36.



29. MIRGHANI H., AMEN F., BLANCHARD P., MOREAU F., GUIGAY J., HARTL D.M., LACAU SAINT GUILY J. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015 Apr 1;136(7):1494-503.
30. VERMOKEN J.B., Human Papillomavirus (HPV): A Criterion for Therapeutic Decision in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck?, *Recent Results Cancer Res*. 2017; 206:137-147.
31. MARUR S., D'SOUZA G., WESTRA W.H., FORASTIERE A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):781-9.
32. HCSP, Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017, [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2017.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf)
33. HCSP, Avis relatif à la place du Gardasil 9 dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains, 10 fev 2017
34. RODEN R., The impact of preventive HPV vaccination, *Discov Med*. 2006 Oct;6(35):175-81.
35. BRUNI L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e453–63.
36. KASHIMA H., MOUNTS P., LEVENTHAL B., HRUBAN R.H. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993 Aug;102(8 Pt 1):580-3.
37. DERKAY C.S. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Dec;121(12):1386-91.
38. ROSEN C.A., BRYSON P.C., Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results, *J Voice*. 2004 Jun;18(2):248-53.
39. MATTHEW M. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *F1000Res*. 2013; 2: 202.
40. AVINADO M .A., SINGLETON G.T., Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Feb;112(2):197-202.
41. HOLLAND B.W., KOUFMAN J.A., POSTMA G.N., Mc GUIRT W.F. Jr. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2002 Nov;112(11):1926-9.
42. TALIERCIO S., et al. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jan;141(1):78-83.
43. GROSSI I.M., FOSTER S.A. Efficacy of delayed brincidofovir treatment against a lethal rabbitpox virus challenge in New Zealand White rabbits. *Antiviral Res*. 2017 Jul;143:278-286.
44. ENDRES D.R., BAUMAN N.M., BURKE D. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. (A pilot study). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4 Pt 1):301–305.

45. HEALY G.B. et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1998 ; 319 : 104-7.
46. MC GLENNEN R.C., ADAMS G.L., LEWIS C.M. et al. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Head Neck* 1993;15(6):504–12; discussion 512–3.
47. DERKAY C.S., SMITH R.J. et al. HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: final results of an open-label trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005 Sep;114(9):730-7.
48. SHIKOWITZ M.J., ABRAMSON A.L., et al. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope.* 1998;108:962–967
49. BEST S.R., MOHR M., ZUR K.B. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey. *Laryngoscope.* 2017 Oct;127(10):2225-2229
50. MEACHAM R.K., THOMSON J.W. Comparison of cidofovir and the measles, mumps, and rubella vaccine in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ear Nose Throat J.* 2017 Feb;96(2):69-74.
51. LEE L.Y., GARLAND S.M. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res.* 2017 Jun 12;6:866.
52. SILVERBERG M.J., THORSEN P. et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jun;130(6):711-6.
53. CAMPISI P., HAWKES M., SIMPSON K. Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope.* 2010 Jun;120(6):1233-45.
54. ORJI F.T. et al. Experience with recurrent respiratory papillomatosis in a developing country: Impact of tracheostomy. *World J Surg.* 2013 Feb;37(2):339-43.
55. FUSCHMANN S, FROELICH P., *Mt pédiatrie*, vol. 13, n° 1, janvier-février 2010.
56. MONTANO VELAZQUEZ B.B., NOLASCO RENERO J., et al. Quality of life of young patients with recurrent respiratory papillomatosis. *J Laryngol Otol* 2017;131:425-428.
57. SAN GIORGI M. Quality of life of patients with recurrent respiratory papillomatosis: QoL and Recurrent Respiratory Papillomatosis. *The Laryngoscope*, 2017 Aug;127(8):1826-1831
58. NIYIBIZI J., RODIER C., WASSEF M., TROTTIER H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78 (2014) 186–197.
59. REEVES W.C. et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Sep;129(9):976-82.
60. OMLAND T. et al. Epidemiological Aspects of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 2012 July;122(7):1595-9

61. COLE R.R., MYER C.M., COTTON R.T. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 1989 May-Jun ; 11 (3) :226-30
62. HARTLEY C. Recurrent respiratory papillomatosis-the Manchester experience, 1974-1992. *J Laryngol Otol.* 1994 Mar;108(3):226-9.
63. LIU T. PD-L1 expression and CD8+ infiltration shows heterogeneity in juvenile recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Apr; 95:133-138.
64. SCHRAFT S. et al. American Association of Pediatric Otolaryngology Members' Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis and the Use of Adjuvant Therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(9):1039-1042.
65. RODMAN R., et al. Genetic Dysregulation in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *The Laryngoscope*, 2014 Aug; 124(8): E320–E325.

## ANNEXE

### PAPILLOMATOSE LARYNGEE

### SCORE DERKAY & WIATRAK

#### SCORE CLINIQUE :

- 1) Décrire la voix du patient du jour :  
Normale\_\_ (0) Anormale\_\_ (1) Aphonie\_\_ (2)
- 2) Décrire le stridor du patient du jour :  
Absent\_\_ (0) Présent à l'activité\_\_ (1) Présent au repos\_\_ (2)
- 3) Décrire le degré d'urgence du bloc opératoire du jour :  
Programmé\_\_ (0) Relatif\_\_ (1) Urgent\_\_ (2) Vital\_\_ (3)
- 4) Décrire la détresse respiratoire du jour :  
Absente\_\_ (0) Légère\_\_ (1) Modérée\_\_ (2) Sévère\_\_ (3) Extrême\_\_ (4)

**TOTAL Score clinique = \_\_/11**

#### SCORE ANATOMIQUE :

Pour chaque site : (0)=Pas de lésion  
(1)=Minime (lésion de surface)  
(2)=Modérée (lésion surélevée)  
(3)=Sévère (lésion bourgeonnante)

#### LARYNX :

-Epiglotte : Face linguale\_\_ Face laryngée\_\_  
-Repli ary-épiglottique : Droit\_\_ Gauche\_\_  
-Bande ventriculaire : Droite\_\_ Gauche\_\_  
-Corde vocale : Droite\_\_ Gauche\_\_  
-Aryténoïde : Droite\_\_ Gauche\_\_  
-Commissure antérieure\_\_  
-Margelle postérieure\_\_  
-Sous-glotte\_\_

#### TRACHEE :

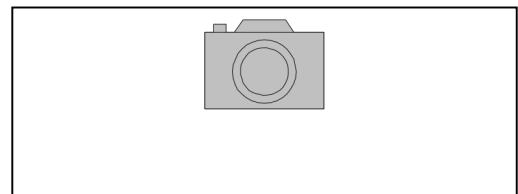
-1/3 supérieur \_\_  
-1/3 moyen \_\_  
-1/3 inférieur\_\_  
-Bronches : Droite\_\_ Gauche\_\_  
-Orifice de trachéotomie\_\_

#### AUTRES :

-Nez\_\_  
-Palais\_\_  
-Pharynx\_\_  
-Œsophage\_\_  
-Poumons\_\_  
-Autres\_\_

TOTAL Score anatomique= \_\_/75

SCORE TOTAL = Score clinique + Score anatomique = \_\_/86



**Place de l'anatomopathologie comme facteur prédictif de sévérité dans la papillomatose  
Respiratoire récurrente juvénile. Vers un registre national de patients.**

**INTRODUCTION**

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) juvénile est une pathologie bénigne liée à HPV. Malgré l'évolution des techniques chirurgicales, sa prise en charge reste un challenge pour les chirurgiens ORL. Les facteurs de sévérité clinique sont: un âge précoce au diagnostic, une extension distale des lésions et un nombre d'endoscopies important. L'objectif de cette étude était de déterminer si l'anatomopathologie est un facteur prédictif de sévérité dans notre série.

**METHODES**

Les données concernant les facteurs de sévérité clinique ont été collectées rétrospectivement au printemps 2017. Après l'étude morphologique des biopsies, nous avons réalisé un immunomarquage p16 et p63 ainsi qu'une hybridation *in situ* à la recherche d'HPV bas ou haut risque. Les relations de corrélation entre les facteurs de sévérité clinique et anatomopathologique ont été étudiées par les tests de Pearson et Student.

**RESULTATS**

Trente patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen au diagnostic était de 41,5 mois. Le nombre moyen d'endoscopies par année de suivi actif dans notre centre était de 2,8 par enfant. Le score de Derkay-Wiatrak moyen était de 15,9 par enfant. Vingt cas de dysplasie ont été rapportés. L'immunomarquage p16 était négatif chez tous, sauf un. L'immunomarquage p63 était positif chez tous les patients. Les relations de corrélation entre les différents facteurs clinique et anatomopathologique étaient faibles et non significatives.

**CONCLUSION**

L'anatomopathologie n'était pas un facteur prédictif de sévérité de la PPR juvénile dans cette étude. L'identification d'items pertinents au suivi des malades permet la création d'un registre local de patients dans notre hôpital.

Mots clés : HPV, Papillomatose respiratoire récurrente (PRR), Dysplasie, Hybridation *in situ*, Immunomarquage, Registre de patients

**Evaluation of pathology as a predictive factor of severity in Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis.  
Working towards a national registry of patients.**

**INTRODUCTION**

Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis (JORRP) is a benign HPV-related condition whose evolution is unpredictable. Its management remains challenging for ENT surgeons despite the improvement of surgical techniques. Factors of clinical severity are: a low age at onset, an extra laryngeal extension and a great number of endoscopies. The purpose of this study was to assess whether pathology is a predictive factor of clinical severity of JORRP in our series of patients.

**METHODS**

Data regarding clinical severity were recorded retrospectively in Spring 2017. After histological examination of patients' biopsies, we performed p16 and p63 immunostaining and low risk and high risk HPV chromogenic *in situ* hybridization (CISH). Correlation between clinical factors of severity and pathology was assessed with Pearson and Student's tests.

**RESULTS**

Thirty patients were included in this study. Mean age at diagnosis was 41,5 months-old. The average number of surgical procedures per year during patients' follow up in our center was 2,8 per patient. Derkay-Wiatrak score was at an average of 15,9. Twenty cases of dysplasia have been reported in this series. p16 staining was negative in all but one patient. p63 staining was positive in all patients. Tests showed no correlation between clinical and pathology factors of severity.

**CONCLUSION**

Pathology was not a prognostic factor of clinical severity of JORRP in our series. Identification of accurate items in this study will lead to the creation of a local registry of patients presenting with JORRP in our hospital.

Keywords : HPV, Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis, Dysplasia, *In situ* hybridization, Immunostaining, Registry of patients

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06

