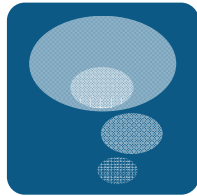


Papillomatose laryngée récidivante chez l'enfant

Prévention et prise en charge



université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

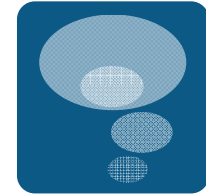


Pr Natacha Teissier

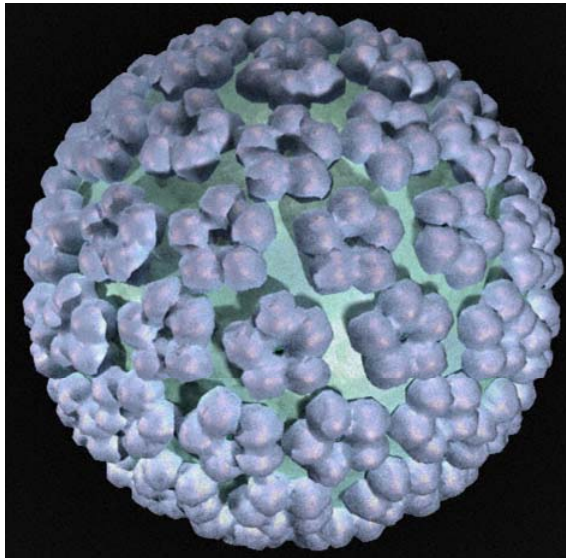
Hopital Robert Debré, APHP



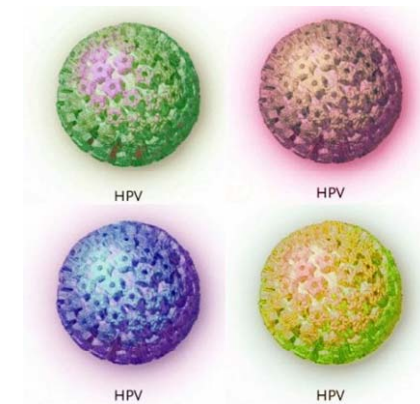
HPV



petit virus à DNA sans enveloppe
De forme icosahédrique (20-côtés)

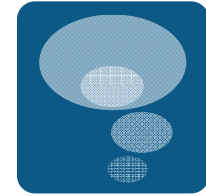


100 différents types HPV

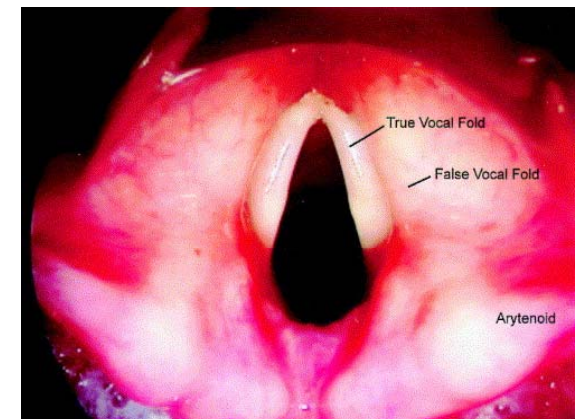
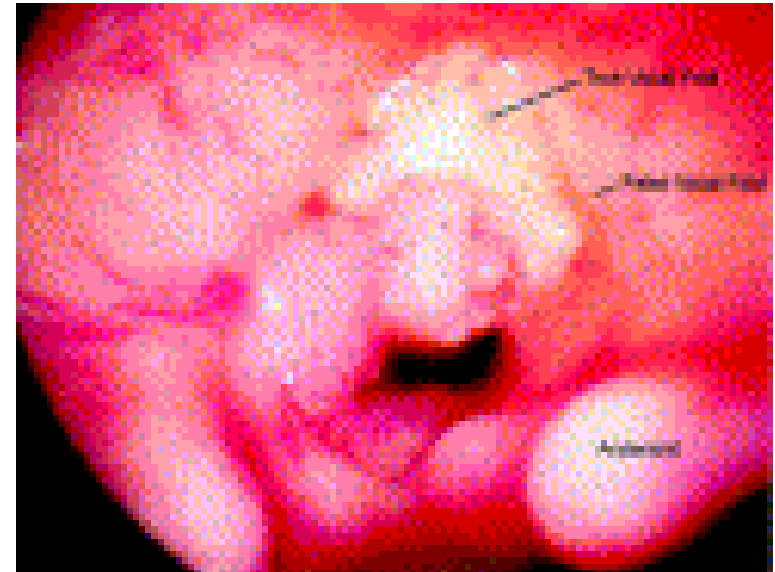


Typiquement HPV types 6 et 11
sérotypé 11 plus agressif mais 6 risque tumoral

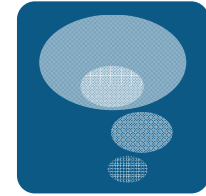
Papillomatose laryngée



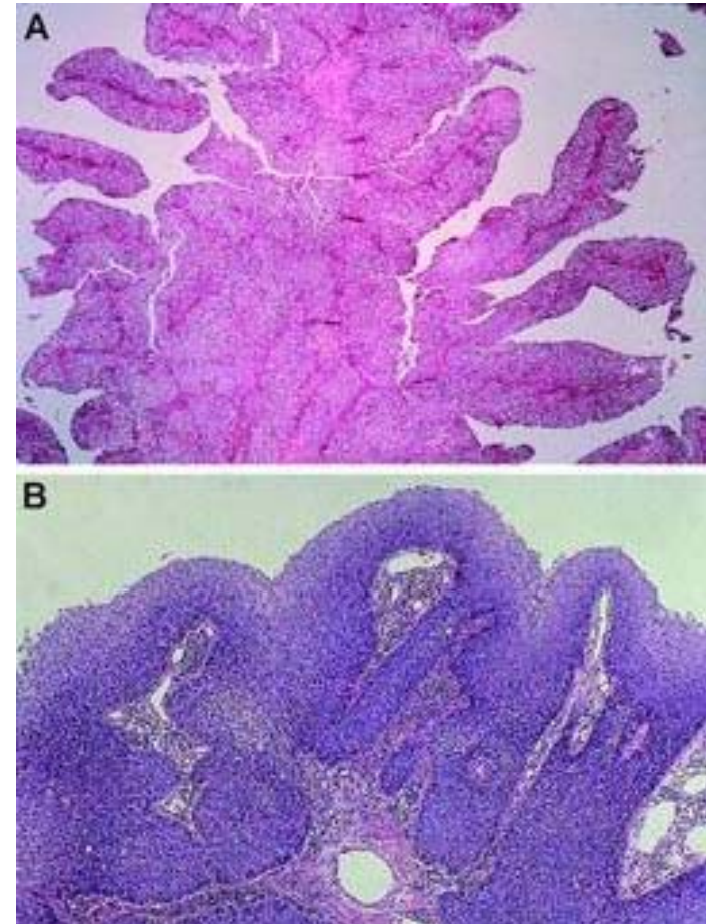
- La papillomatose laryngée récurrente (RRP)
 - origine virale
 - lésions exophytiques des voies aériennes
 - 2^{de} cause de dysphonie chez l'enfant
- Contamination anté ou périnatale par le HPV.
- Evolution imprévisible



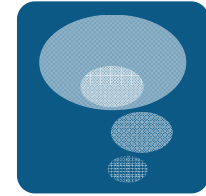
Histologie



- Digitations d'épithélium squameux stratifié non kératinisé avec un noyau stromal de tissu
- Jonctions épithéliales squameuses et ciliées
- HPV
 - Activation des récepteurs EGF: croissance épithéliale
 - Retard de maturation épithéliale: épaissement de la membrane basale

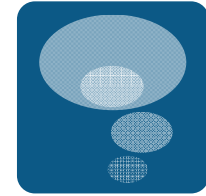


Epidémiologie



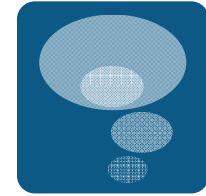
- Enfants:
 - Environ 4 / 100.000 enfants aux USA
 - 2- 4 ans; <12 ans
 - cause la plus fréquente de lésions laryngées bénignes
- Apparition précoce => maladie plus sévère
- Premier né (75% cas)

Epidémiologie



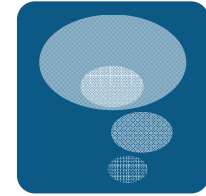
- Mécanisme de contamination non encore complètement élucidé
 - prédisposition génétique ?
- Mère adolescente (10-25% HPV+ cervical swabs)
- Risque de transmission 1/250-400 quand mère présente papillomatose floride
 - Accouchement voie basse > Voie transplacentaire ?
 - Pas de recommandation systématique de voie basse
 - Rôle du traumatisme? Immunité?
- mères porteuses de condylomes
 - 50% HPV PCR+ chez Nés
 - -> risque x230 quand condylomes; X2 quand accouchement long
- Autres facteurs ?

Epidémiologie: enfants



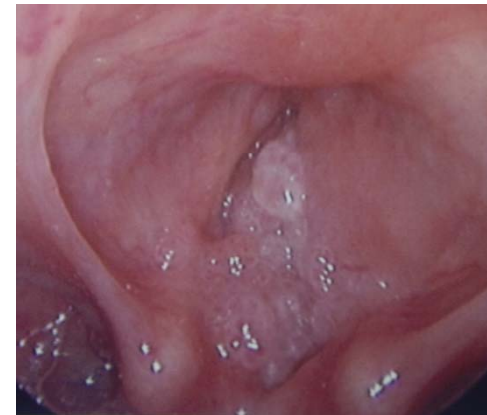
- EM Smith. Evidence for vertical transmission of HPV from mother to infants. Inf Dis in Obs and Gyn 2010 :
 - Analyse de la concordance ADN viral mère et enfant
 - Pas de majoration des risques de transmission par voie basse vs césarienne,
 - Pas toujours mêmes sérotypes retrouvés chez mère et enfant
 - 57 à 69% de concordance
 - Possible contamination secondaire de l'enfant
 - Mécanismes évoqués pour contamination in utero : par voie ascendante, hématogène, lors de la fécondation
- Mécanisme de tolérance immunologique si infection précoce?
 - suppression du cycle inhibiteurs de cellules immunitaires
 - Prot précoce E6 de HPV 11: bloque alors activité des cellules T
 - Baisse du nombre de CD4 et cellules présentatrices d'antigène dans tissus infectés
 - Atteinte cytolysé NK spécifique HLA classe 1
 - suppression de la réponse immunitaire ou stimulation permanente des CD4

Caractéristiques cliniques

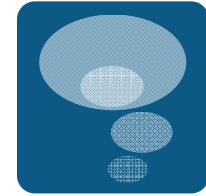


- Apparition avant 12 ans
 - Toux
 - Voix rauque
 - Dyspnée

- Fréquentes erreurs diagnostiques :
asthme, croup, allergie, laryngite,
bronchite...

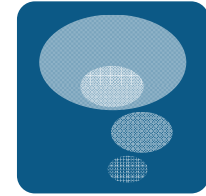


Données cliniques



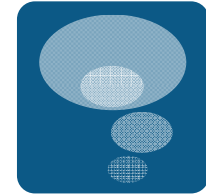
- Evolutions possibles :
 - régression spontanée (40% à 10 ans)
 - absence de régression/ progression,
 - récurrence après des années de rémission,
 - transformation maligne...
- Le plus souvent: lésions exophytiques récurrentes nécessitant des désobstructions fréquentes
- Décès possible du fait d'obstructions aiguës lors de poussées, d'insuffisance respiratoire par atteinte distale

Transformation maligne



- Envahissement bronchopulmonaire dans 4-11 % des enfants avec progression -> insuffisance respiratoire chronique -> transformation maligne
- Incidence: < 1% des RRP
- Chez enfant:
 - HPV 11 chez enfant: 2-4% des RRP
 - Toujours fatale
 - bronchopulmonaire
- E6 et E7 sont oncogéniques (inactivation p53, pRb)

Prise en charge



- Perméabilisation des voies aériennes
- Améliorer la qualité vocale
- Décroître l'extension de la maladie ?
- Augmenter les intervalles entre endoscopies quand gestes répétés

Laryngoscopic and Clinical Assessment Scale for RRP

A. Clinical Score

- Describe the patient's voice today:
normal___(0), abnormal___(1), aphonic___(2)
- Describe the patient's stridor today:
absent___(0), present with activity___(1), present at rest___(2)
- Describe the urgency of today's intervention:
scheduled___(0), elective___(1), urgent___(2), emergent___(3)
- Describe today's level of respiratory distress:
none___(0), mild___(1), moderate___(2), severe___(3), extreme___(4)

Total Clinical Score (Questions 1 through 4) = _____

B. Anatomical Score

For each site, score as: 0=none, 1=surface lesion, 2=raised lesion, 3=bulky lesion

LARYNX:

Epiglottis:	Lingual surface_____	Laryngeal surface_____
Aryepiglottic folds:	Right____ Left____	
False vocal cords:	Right____ Left____	
True vocal cords	Right____ Left____	
Arytenoids:	Right____ Left____	
Anterior commissure	_____	
Posterior commissure	_____	
Subglottis	_____	

TRACHEA:

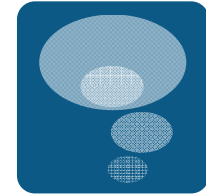
Upper one-third	_____	
Middle one-third	_____	
Lower one-third	_____	
Bronchi:	Right____ Left____	
Tracheotomy stoma	_____	

OTHER:

Nose	_____	
Palate	_____	
Pharynx	_____	
Esophagus	_____	
Lungs	_____	
Other	_____	Total Anatomical Score _____

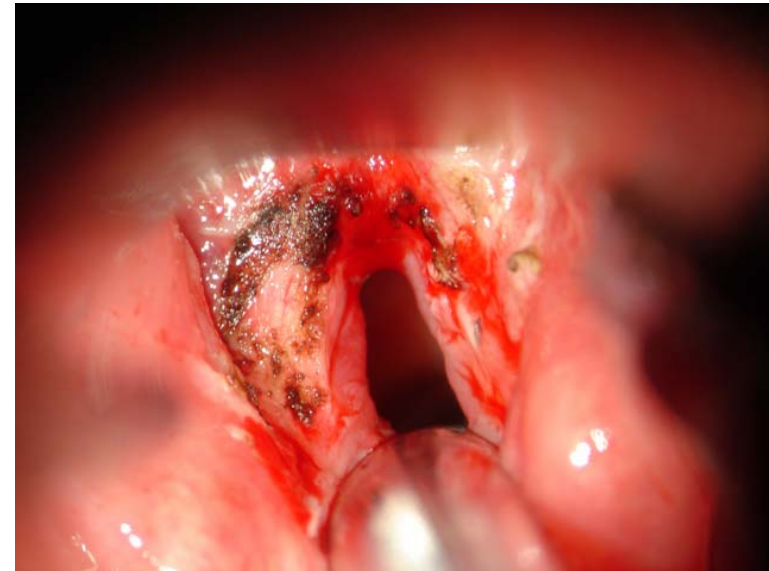
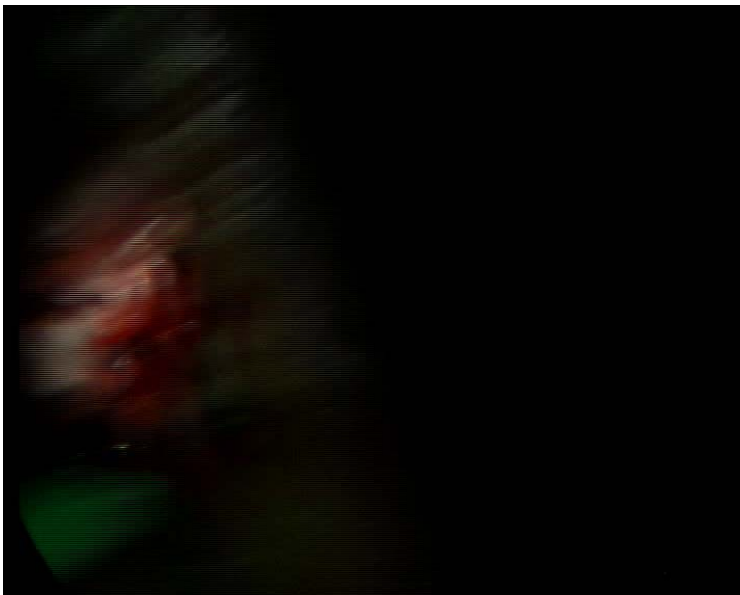
it

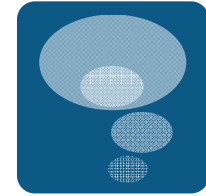
- C. Total Score** = Total Anatomical Score plus Total Clinical Score



Traitement chirurgical

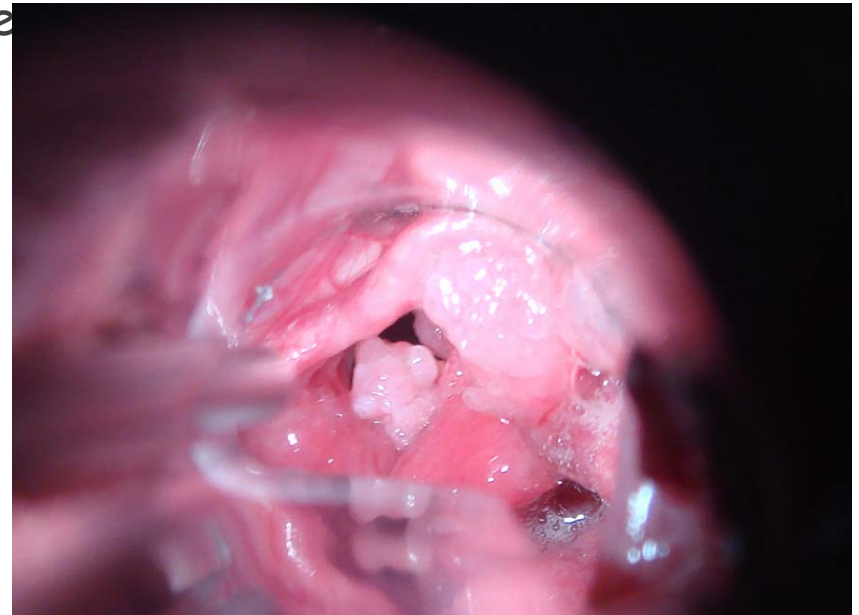
- Standard du traitement
- Désobstruction
 - Instruments froids
 - Laser (CO₂, KTP, Diode)
 - Microdebrider

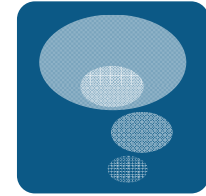




Pronostic

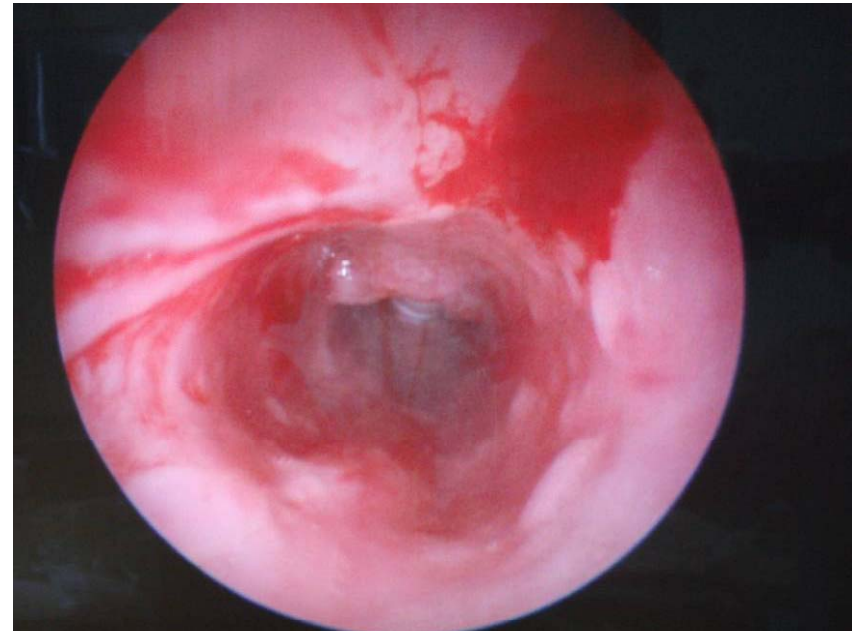
- HPV sérotypes : 11 plus grave que 6 ?
 - Typage n'est pas fait systématiquement
 - Poussée du 11 lors des grossesses
 - Recommandations: 1 typage/an
- Enfants
 - Moy 20 procédures durant la vie
 - Jeune âge (<4ans) maladie plus sévère
 - Rémission à l'adolescence ?





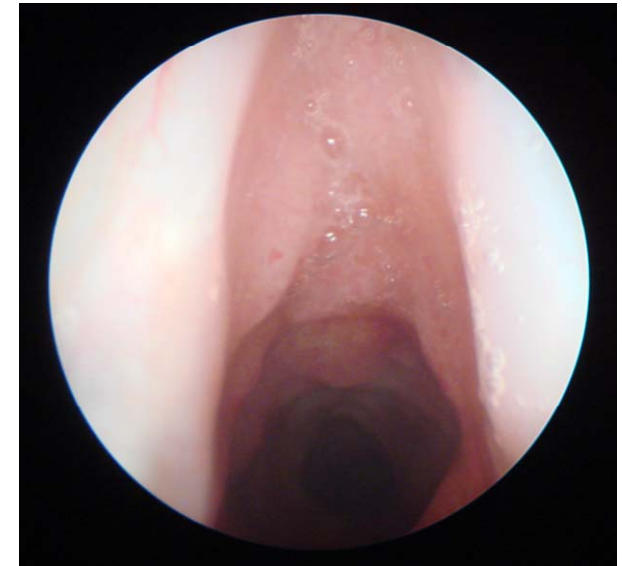
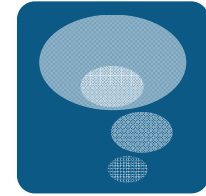
Trachéotomie

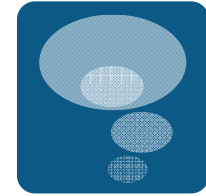
- 14% enfants
- Maladie sévère
- Extension distale (poumon)
- Cause ou effet?
- A éviter si possible
- Si inévitable, promouvoir une décanulation précoce



Progression

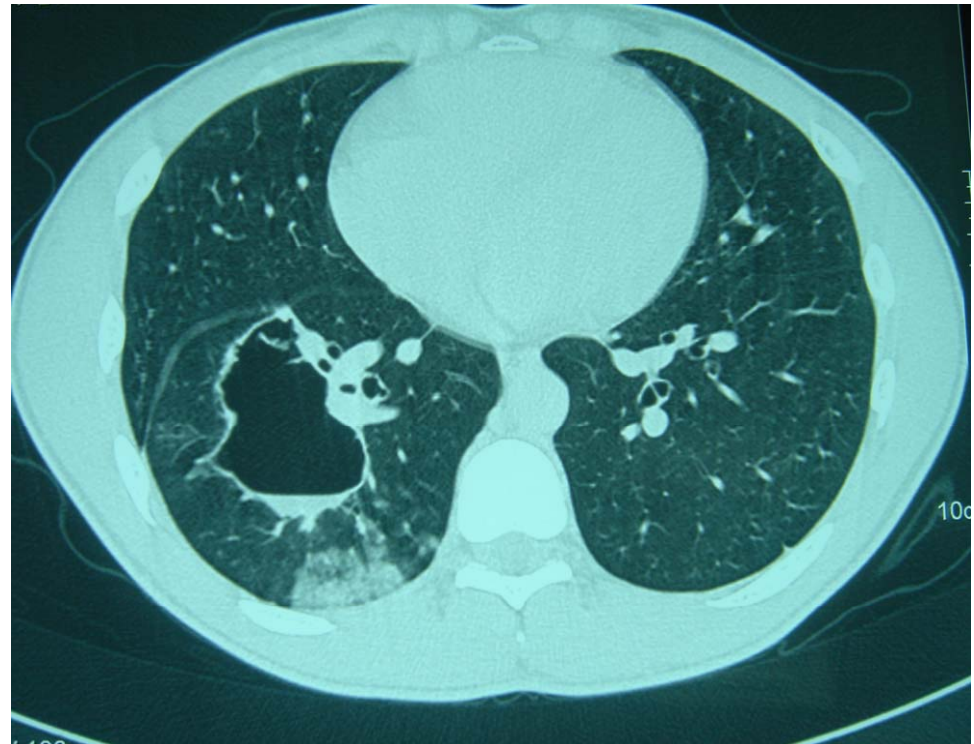
- Extension extralaryngée
 - 13% à 30% des enfants
- Cavité orale, trachée, et bronches +++
- 10% des enfants ont une extension distale
- 7% ont une dissémination pulmonaire
- Facteurs d'extension : rôle de la jet ventilation ?
- Rôle de la trachéotomie ?



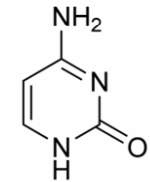
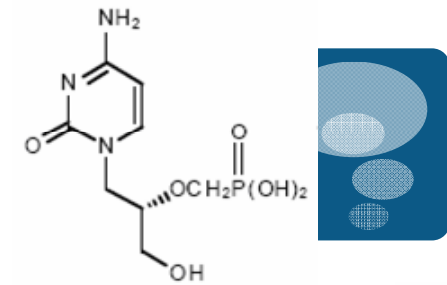


Thérapie adjuvante

- 20% des patients
 - >4 procédures chirurgicales par an
 - Maladie extensive
 - Extension distale de la maladie
 - Récidive rapide avec obstruction des voies aériennes.

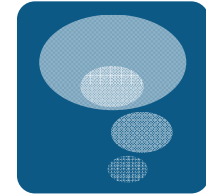


Cidofovir



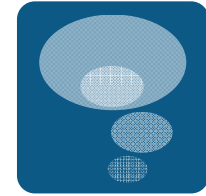
- (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine
 - Premières publications belges (1998 Snoeck)
- Induction de l'apoptose + augmentation de la réponse immunitaire
- Efficacité : 75%, stabilisation de la maladie en 33 mois
- Notre expérience:
 - Seulement sur les atteintes sévères
 - 7.5 mg/mL intralésionel
 - Amélioration des voies aériennes
 - Réduction du nombre d'endoscopies
 - Rémission à long terme non connue
 - Essai clinique d'aérosols
- Etudes animales: Néphrotoxicité et carcinogénèse
- Précautions: ATU, quand endos tous les 2-3 mois, dose <3mg/kg

alpha-Interferon



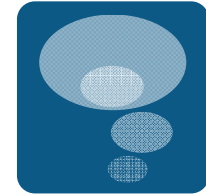
- Bloque la réplication du RNA et DNA viral et rend les cellules moins susceptibles à la pénétration virale
- Injection sous-cutanées (répétées)
- Effets indésirables:
 - fièvre, nausées, vomissements, malaise, altération de la fonction rénale et hépatique
- Efficacité :
 - réponse complète dans 30-70 %
 - bénéfice de courte durée
 - Taux de récurrence : 50 %
 - semblerait meilleure avec peg-IFN-alpha-2a+ GM-CSF

Bevacizumab



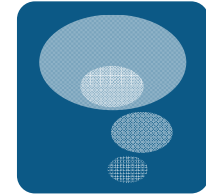
- Bloque l'angiogenèse par inhibition du VEGF A
- Forte expression de VEGF A, VEGFR-1 et 2 dans papillomatose
- Sidell 2014: 14,25 mg tous les 4- 6 semaines + laser KTP
 - baisse de 58% du score de Wiatrak
 - X2 du temps entre 2 endoscopies

Celecoxib



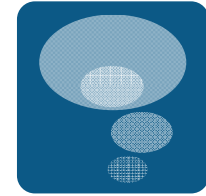
- Anti-COX2
- Forte expression de COX2 dans papillomatose liée à activation EGFR et PI-3K
- Limsukon (2009): régression complète chez un patient avec Celecoxib + erlotinib
 - chez certains, rechute à l'arrêt
- Etude double-aveugle en cours

Inhibiteur PD-1



- Programmed cell death protein: à la surface des leucocytes
- Forte expression PD-L1 dans carcinome kératinisant (HNSCC)
- Etude en cours

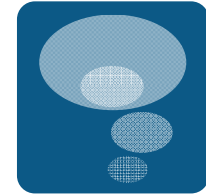
Indole-3-carbinol



- Inhiberait la croissance via le métabolisme des œstrogènes
 - Les œstrogènes augmentent l'expression des gènes HPV trouvé dans les légumes crucifères
 - Choux brocoli ou chou-fleur
- 200-400 mg/j chez l'adulte
- Efficacité :
 - 1/3 complète
 - 1/3 partielle
 - 1/3 pas d'effet

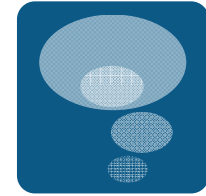


Thérapie photodynamique



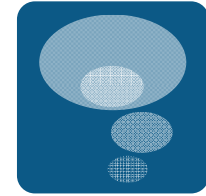
- PhotoSensibiliseur et Laser (argon)
- Jusqu'à 50% réduction

- Mais:
 - Récurrences tardive
 - Photosensibilité résiduelle jusqu'à 12 sem après
 - Pas d'expérience significative chez l'enfant
 - Pas de conclusion nette



Autres

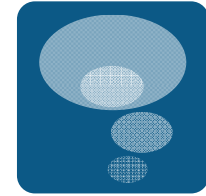
- Heat shock protein E7 (de BCG mycobacterium)
 - Injection sous-cutanée mensuelle
 - Réduit la croissance des papillomes
- Ribavirine/Aciclovir
- Methotrexate
- Vaccin oreillons intralésionnel
- Rétinoides (synergie avec interferon?)
- controle du RGO



Vaccin pour HPV

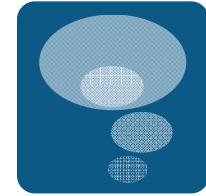
- Beaucoup d'espoirs: Gardasil 9 (6 et 11) >>> Cervatix
- Vaccination filles +/- garçons
- Prévention:
 - Protection contre les sérotypes habituels
 - Diminution de la prévalence virale
- curatif ?
 - Espoir de stimuler la réaction immunitaire contre les papillomes
 - Rémission complète ou partielle dans 65% cas (Young 2015)
 - Allongement du temps entre endoscopies (Hocevar-Boltezar 2014)
 - Mais passage transplacentaire des anticorps: protection fœtale ?
 - Action antitumorale quand associée à heat shock protein 70 ?

Futur



- Pathophysiologie
 - Vascular endothelial growth factor
 - Effet HPV et apoptose
 - Médiateurs cellulaires (IL-2)
- Génétique
 - Mise en évidence de gènes de susceptibilité ?

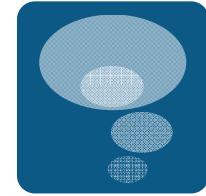
Coût



- Coût par an:
 - 5,1 endoscopies/an sur les premières 5 années (0,1 endoscopie après 15 ans)
 - 18000 € par patient/ an en moyenne en Angleterre
 - coût sur une vie de patient 60-470 000 \$ aux US
 - >150 millions de \$/an

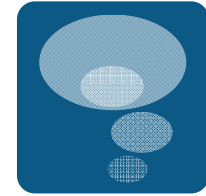
- Vaccination systématique des filles revient moins cher que prise en charge des patients atteints

Epidemiologie adulte



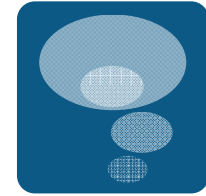
- > 12 ans
- Adultes:
 - Environ 2 / 100.000 adultes aux USA
 - 20-40 ans 4♂/1♀
 - cofacteur cancérigène avec alcool et tabac
- HPV 6 et 11 sont les plus fréquemment retrouvés dans les condylomes cervicaux.
- Voie oro-génitale ?
- Pas de transmission par contact normal
- Rôle de l'HPV 16 dans la genèse des cancers cervicaux
 - 67% amygdale
 - 25% hypopharynx
 - 18% cavité buccale
 - 7% larynx

Transformation maligne chez adulte

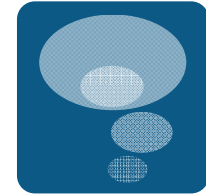


- Plus fréquent chez l'adulte avec facteurs de risques
 - Tabac
 - Radiothérapie
 - Utilisation de la Bléomycine
 - Infection avec HPV type 16

Pronostic



- Adultes
 - 50% nécessitent >5 procédures
 - 30% rémission après 40 ans
 - Maladie latente
 - Rôle du tabac, du RGO?
- Trachéotomie
 - 4% des adultes
- 16% d'atteintes extra-laryngées associées



Conclusion

- Mécanisme de contamination mal élucidé, mais à priori in utero ou à l'accouchement
- Incurable, pas de molécule de référence
 - plusieurs molécules, bcp de case reports
 - RRP Task Force: besoin d'études multicentriques
- Importance du suivi régulier des patients +++
- Limiter les effets indésirables des traitements
- Importance de la prévention par vaccination filles et garçons
 - Diminution de la prévalence
 - Effets sur tumeurs adulte dans 20 ans
- Groupes de patients et sites web
 - www.rrpwebsite.org
 - www.rrpf.org