

Année universitaire 2019 - 2020

Université d'Aix-Marseille

**ETAT ACTUEL DE LA LITTERATURE CONCERNANT LE VACCIN
GARDASIL ET LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE, PREVENTION
ET THERAPEUTIQUE**

Présenté par Madame Marie CASSAGNE
née le 26/07/1992

**MÉMOIRE DU DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE
« Laryngo-phoniatrie »**

Coordinateur de l'enseignement : Pr A. GIOVANNI

PLAN

I- INTRODUCTION

II- ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE

- 1) Epidémiologie
- 2) Physiopathologie
- 3) Aspect clinique
- 4) Prise en charge thérapeutique

III- PRESENTATION DU VACCIN GARDASIL®

- 1) Historique
- 2) Indications et résultats

IV- ETAT ACTUEL DE LA LITTERATURE SUR LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE ET LE VACCIN GARDASIL®

- 1) Concernant la prévention de la papillomatose laryngée
- 2) Concernant la prise en charge thérapeutique de la papillomatose laryngée

V- CONCLUSION

VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I- INTRODUCTION

La papillomatose laryngée est une pathologie tumorale récidivante rare, affectant enfants et adultes, se caractérisant par le développement de lésions prolifératives exophytiques bénignes, les papillomes, au niveau de la muqueuse des voies aériennes (1).

Elle est causée par le papillomavirus HPV, les génotypes 6 et 11, dont le pronostic vital peut être engagé du fait de l'obstruction des voies aériennes supérieures. La transmission est considérée sexuelle verticale survenant lors de l'accouchement pour l'enfant atteint alors que chez l'adulte, elle serait acquise dans l'enfance ou lors des rapports sexuels, elle est considérée comme la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente.

Deux présentations cliniques de la maladie sont reconnues : le papillomatose laryngée à début juvénile (JoRRP), où la maladie survient avant l'âge de 12 ans, et celle à début adulte (AoRRP) débutant entre 20 et 40 ans. Le JoRRP prédomine en Afrique subsaharienne, contrairement à l'Europe et à l'Amérique du Sud, où AoRRP prédomine.

La morbidité de la papillomatose laryngée est due à sa forte tendance à la récurrence entraînant des hospitalisations répétées avec un impact socio-économique énorme. L'évolution est difficile à prévoir car certains patients peuvent être guéris tandis que dans d'autres cas, l'infection peut réapparaître. Un taux de récurrence de 71,9% dans la papillomatose juvénile et de 22,8% chez l'adulte conduit à la nécessité d'interventions chirurgicales répétées pendant des années (2). Une transformation maligne en carcinome épidermoïde a même été décrite, (3).

Le traitement de référence est la chirurgie, mais de nombreuses thérapies adjuvantes ont été appliquées pour améliorer les résultats chirurgicaux. En effet, elle nécessite des interventions chirurgicales répétées (pour prévenir l'obstruction des voies respiratoires au cours de la maladie) et divers traitements adjuvants tels que l'interféron (IFN), le cidofovir, l'aciclovir, la ribavirine, l'indole-3-carbinol (I3C), l'HspE7, le vaccin contre les oreillons, thérapie photodynamique (PDT), propranolol, cimétidine et bevacizumab.

Et récemment, la vaccination contre le HPV a été introduite, aussi bien dans un but de prévention et dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

Nous allons donc traiter de l'état actuel de la littérature sur la papillomatose laryngée et le vaccin Gardasil®, notamment concernant la prévention ainsi que la prise en charge thérapeutique de celle-ci.

II - ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE

1) Epidémiologie

La papillomatose laryngée est une maladie présente partout dans le monde, sans prédominance ethnique. L'incidence et la prévalence de la papillomatose respiratoire récurrente (PRR) sont mal connues. Une étude menée aux États-Unis en 1995 par la RRP Task Force estime l'incidence de la PRR à 1,8 pour 100 000 adultes (4). Ces chiffres sont comparables à ceux publiés dans une étude danoise, soit une incidence de 3,94 pour 100 000 adultes (5). Il n'existe actuellement pas de donnée épidémiologique en France. La PRR peut débuter dans l'enfance ou à l'âge adulte. Elle peut atteindre les patients à tout âge, avec des extrêmes rapportés à un jour de vie pour le plus jeune, et 84 ans pour le plus âgé. Dans la forme adulte, le pic d'incidence se situe entre 20 et 40 ans, avec une légère prédominance masculine (4).

A noter que chez les enfants, le JoRRP (papillomatose respiratoire récurrente juvénile) est presque toujours diagnostiqué à l'âge de dix ans et généralement avant l'âge de cinq ans.

2) Physiopathologie

Le mode de transmission de la PRR n'est pas encore parfaitement élucidé. Chez l'enfant, une transmission pendant l'accouchement par les voies naturelles infectées ou in utero a été documentée, comme décrit Silverberg (6). Chez l'adulte, deux voies de transmission de l'infection HPV au larynx sont plausibles. La première est la transmission à la naissance avec réactivation de l'infection à HPV et apparition des lésions à l'âge adulte. La deuxième voie de transmission possible est par le contact sexuel.

Dès 1956, la relation entre infection génitale maternelle et papillomatose respiratoire a été suggérée. Les types 6 et 11 sont les plus fréquemment rencontrés au niveau génital et sont responsables des condylomes acuminés. 50% des mères d'enfants atteints sont porteuses de lésions papillomateuses cervico-vaginales. 60% des femmes ont des anticorps sériques contre l'HPV, alors que 10 à 20% de la population entre 15 et 49 ans se révèlent positifs à la recherche de l'ADN d'HPV.

L'HPV est un virus à ADN, appartient à la famille des Papovaviridae, et ne contient aucune enveloppe et a un génome d'ADN double brin. L'HPV a un tropisme pour les cellules épithéliales. Il infecte les cellules souches de la couche basale des muqueuses. Bien que seuls certains types soient associés à la PRR, plus de 100 types d'HPV ont été identifiés. Les deux types de faible risque sont le 6, 11, 42, 43 et 44, mais les plus fréquemment identifiés dans les papillomes laryngés sont les HPV 6 et 11. L'HPV de type 11 paraît associé à des formes plus graves que le type 6.

L'ADN viral est retrouvé dans le nasopharynx d'un tiers des enfants nés de mères infectées. Ces éléments plaident en faveur d'une transmission de la mère à l'enfant. Cependant

Puranen et al. ont montré que ces enfants ne développaient pas systématiquement une papillomatose et que celle-ci peut survenir en l'absence de tout symptôme ou lésion papillomateuse chez la mère (7). Pour Shah et al, seul 1% des enfants de mères infectées développent une papillomatose. Néanmoins, le nombre d'enfants atteints nés par césarienne est de 0,9%, ce qui est bien inférieur à celui de la population générale de 9,17% (8). Sur une étude épidémiologique comparant une population de PRR et une population de contrôle, Kashima a montré que les enfants atteints de PRR étaient significativement plus fréquemment des premiers nés, par voie naturelle, et de mère jeune que dans une population normale. L'âge jeune de la mère est considéré comme un facteur de risque, car la charge virale est plus élevée dans les infections récentes (9).

Cependant, pour les cas AoRRP, il ne semble pas y avoir de relation statistiquement significative avec les facteurs de naissance comme on le voit dans les cas JORRP. Cela indique probablement que pour AoRRP, l'infection n'est probablement pas acquise à la naissance et il y a des spéculations que pour de nombreux adultes, elle peut être transmise sexuellement.

3) Aspect clinique

Tous les symptômes laryngés peuvent être des signes d'appels de la présence d'un ou de plusieurs papillomes laryngés. Pendant l'enfance le diagnostic est réalisé devant une dyspnée, un bruit respiratoire, une dysphonie ou une simple gêne laryngée ou une toux chronique. A l'âge adulte, c'est de loin la dysphonie isolée qui prédomine. En fait la dysphonie peut révéler une toute petite lésion si elle se trouve sur les cordes vocales mais une grosse lésion peut passer inaperçue tant qu'elle se tient à distance de celles-ci.

Une extension extra-laryngée des papillomes respiratoires est retrouvée chez 16 % des adultes avec une papillomatose respiratoire (4).

Une atteinte du parenchyme pulmonaire est rare, observée dans les formes où une localisation trachéale est très étendue. Elle est dépistée par examen d'imagerie scannographique, l'atteinte pulmonaire se manifeste par des petits nodules asymptomatiques à la périphérie du parenchyme. Puis les lésions augmentent de volume et forment de larges cavités centrales, nécrotiques, au contenu hydro-aérique. L'évolution clinique est insidieuse et progresse sur de nombreuses années et peut aboutir à un tableau de pneumopathies récidivantes et une insuffisance respiratoire progressive.

Les symptômes liés au PRR peuvent se développer progressivement au cours des mois, voire des années dans les cas bénins, mais dans des situations très agressives, des symptômes peuvent apparaître en quelques jours.

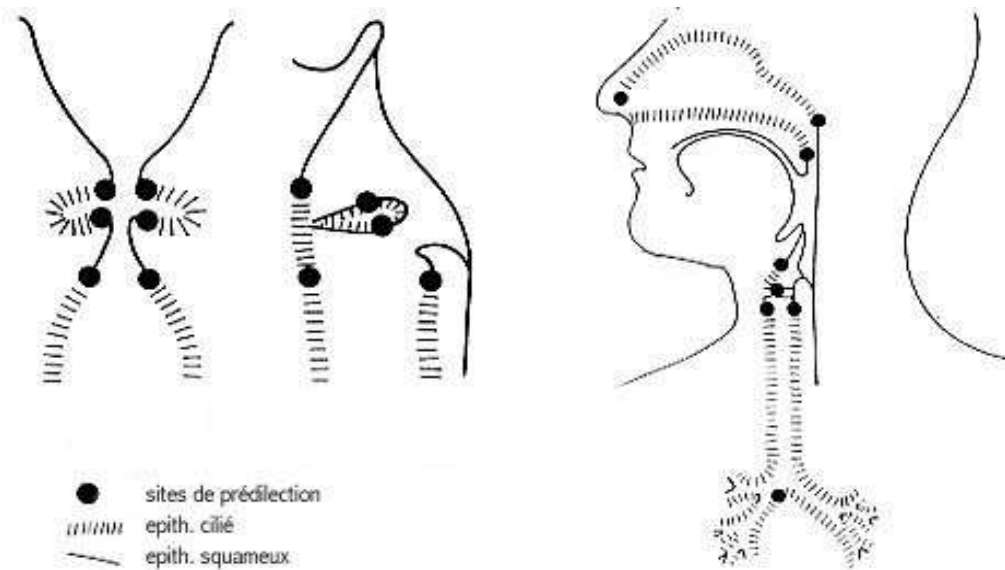


Figure 1. Sites de prédilection des papillomes (D'après Kashima).

Quant à l'examen clinique réalisé soit en nasofibroskopie, ou à l'optique rigide, et/ou au miroir laryngé, complété par une endoscopie laryngée et trachéale afin d'évaluer avec précision l'état de tous les sites anatomiques, note la présence d'îlots d'éléments de quelques millimètres, grisâtres, blanchâtres ou rosés (voir les photographies ci-dessous).



L'évolution clinique de la PRR est variable et peu prévisible. Elle dépend à la fois de l'âge de survenue, de la localisation des papillomes, du type d'HPV et des possibles séquelles des interventions successives. Elle peut évoluer sur un mode lent, donnant lieu parfois à de véritables rémissions. Toute la gravité de cette affection est liée aux formes agressives, et à une potentielle dégénérescence maligne de la papillomatose respiratoire, dont l'âge plus avancé d'apparition de la PRR serait un facteur de risque de dysplasie et de transformation maligne.

En ce qui concerne l'évaluation de la sévérité de la papillomatose, il n'y a pas à ce jour de définition stricte ni de consensus.

Mais on estime la sévérité en fonction du degré de dysphonie, de ses conséquences au niveau de la communication, de l'intégration sociale et professionnelle et de la fréquence des gestes chirurgicaux nécessaires au contrôle de la maladie. En effet, les hospitalisations répétées pour interventions chirurgicales peuvent avoir des conséquences sociales non négligeables.

La dysphonie récurrente et la dysphonie séquellaire aux multiples traitements désobstructifs sont souvent mal vécues, considérées comme handicapantes dans la vie personnelle, socio-professionnelle.

Un score de sévérité, le Derkey Staging System, est utilisé dans la littérature pour quantifier la sévérité de la PRR et se base sur les structures laryngées atteintes, à noter que ce score n'est pas utilisé dans la pratique clinique courant (10).

STAGING ASSESSMENT FOR RECURRENT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1. How long since the last papilloma surgery? ___ days, ___ weeks, ___ months, ___ years.
2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? ___
3. Describe the patient's voice today: ___ aphonic, ___ abnormal, ___ normal, ___ other
4. Describe the patient's stridor today: ___ absent, ___ present with activity, ___ present at rest,
5. Describe the urgency of today's intervention: ___ scheduled, ___ urgent, ___ emergency

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 for all sites: _____

Derkey Staging System

Il est important de souligner que l'infection à HPV-11 est associée à des formes de sévérité plus grande que les types 6. Omland et al. notent 3,7 fois plus de risque de développer une forme sévère en présence d'HPV-11 ; la sévérité étant définie dans cette étude comme l'existence d'une extension distale, la nécessité d'une trachéotomie, et les chirurgies répétées (11).

4) Prise en charge thérapeutique

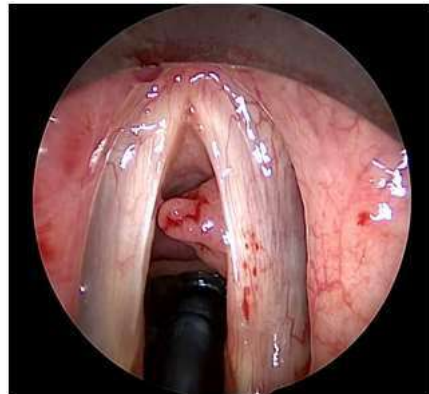
Malgré les nombreux choix thérapeutiques proposés jusqu'à ce jour, le traitement des papillomatoses respiratoires reste difficile. Il doit répondre à un double but :

- Traiter les symptômes et éviter l'obstruction respiratoire, tout en ménageant la fonction laryngée et évitant les séquelles cicatricielles,
- Lutter contre l'infection par l'HPV

L'exérèse chirurgicale des papillomes laryngés est considérée comme le traitement de base, dont les techniques actuelles les plus utilisées sont la chirurgie au microdébrideur, les différents types de laser (CO2, potassium titanyl phosphate KTP et laser à colorant) et les micro-instruments. Le but avec ces nouvelles pratiques est de diminuer au maximum les risques cicatriciels iatrogènes, complications potentielles notamment avec l'utilisation du laser (brûlures de la filière respiratoire, synéchies, sténoses laryngées, lésions distales avec fistules œso-trachéales).



Exemple de traitement
chirurgical : Laser



Exemple de traitement
chirurgical : Microdébrideur

De plus, après l'exérèse macroscopique, il est difficile de préciser si celle-ci a été complète. L'HPV est retrouvé dans la muqueuse macroscopiquement épargnée de papillomes. Il n'est pas encore possible de différencier, en pratique clinique, les cellules infectées dans un épithélium normal des cellules d'un épithélium non infecté.

La trachéotomie doit être réservée aux formes les plus sévères avec obstruction de la filière respiratoire, lorsque les chirurgies de désobstruction laryngée ont échoué.

Des traitements adjuvants ont été aussi proposés. Cependant, ce traitement ne peut prétendre à des vertus curatives, mais il s'adresse soit à diminuer l'activité virale, soit à améliorer la tolérance (l'immunité) du patient contre le virus d'HPV. Ils sont indiqués dans les cas suivants de PRR où le nombre de procédures chirurgicales est supérieur à quatre par an, ou qu'il existe un danger respiratoire ou si localisations multiples.

On peut citer parmi les multiples produits utilisés ou qui l'ont été : interféron, aciclovir, cidofovir, indole-3-carbinol, célécoxib, le traitement pour le reflux gastro-oesophagien, des thérapies géniques, vaccins (vaccin anti- HPV, vaccin thérapeutique HspE7), ribavirine, rétinoïdes, bévacizumab.

La plupart de ces traitements ont fait l'objet de publications limitées à quelques cas cliniques. Les seuls qui ont été étudiés de manière rétrospective et sur de larges séries sont : l'interféron dans les années 1990 et le cidofovir dans les années 2000. L'administration intra-lésionnelle de cidofovir bien que considéré comme le traitement adjuvant le plus utilisé, il n'est pas universellement accepté notamment par le fait de données manquantes sur l'efficacité à long terme du traitement et le l'innocuité du cidofovir.

III - PRESENTATION DU VACCIN GARDASIL®

1) Historique

Dans les années 1980, l'identification du virus HPV comme étant la cause du cancer du col de l'utérus. Cette découverte a entraîné des travaux sur le développement d'un vaccin contre ce virus, qui se sont poursuivis durant plusieurs années.

En 2006, mise sur le marché du vaccin Gardasil® produit par la firme Sanofi Pasteur en Europe, et par la firme Merck & Co. aux Etats- Unis.

Il s'agit du premier vaccin quadrivalent inactivé, recombinant constitué de pseudo-particules virales (VLP) mis sur le marché international, protégeant contre les sous-types viraux HPV : 6, 11, 16 et 18.

Ce vaccin est autorisé par l'Agence européenne des médicaments depuis septembre 2006 et est commercialisé en France depuis le 23 novembre 2006.

Le 18 avril 2007, la Haute Autorité de Santé rend son avis concernant le vaccin Gardasil® et le considère alors un service médical rendu par ce vaccin important pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18.

Une recommandation à la vaccination en France est donc en vigueur depuis 2007, mais le schéma vaccinal est modifié en 2012 afin de favoriser une meilleure couverture de la population.

2) Indications et résultats

Actuellement en France, un schéma de vaccination pour la prise en charge prophylactique des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV), des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés), ci-dessous :

Vaccin quadrivalent (Gardasil®) :

Vaccination initiée entre 11 et 13 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6

entre 14 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6

Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6

Chez l'homme, GARDASIL® a démontré son efficacité clinique sur la prévention des verrues anogénitales.

L'efficacité du vaccin est maximale avant le début de la vie sexuelle.

En revanche, l'efficacité dans la prévention des autres cancers (cancers péniens ou cancers de la sphère ORL) n'est pas démontrée à ce jour mais les premières données sont en faveur d'une possible efficacité.

La protection conférée grâce à l'immunité de groupe est plus grande dans les pays où la couverture vaccinale est plus élevée donc non genrée, une quinzaine de pays en Europe ont intégré la vaccination des garçons à leur calendrier vaccinal.

Depuis 2019, la Haute Autorité de Santé préconise une vaccination élargie aux hommes dont le schéma vaccinal est le suivant :

La HAS est favorable à l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons dans le calendrier vaccinal français

La HAS recommande donc :

- 1) L'élargissement de la vaccination anti-HPV par GARDASIL 9® (9HPV) pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses (M0, M6).
- 2) Un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).
- 3) Le maintien d'une recommandation vaccinale spécifique par Gardasil 9 pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).

Une couverture vaccinale dans la population, la plus large possible, est alors fortement recommandée dans de nombreux pays, mais est encore aujourd'hui insuffisante notamment parmi la population française où elle est estimée à moins de 30 %, alors que l'objectif était fixé à 60% de couverture dans le plan cancer 2014-2019.

Les principaux freins actuels à la vaccination contre les HPV identifiés étant l'absence de proposition systématique par le médecin traitant et les doutes sur la sécurité du vaccin.

Tandis que, parmi les pays où la campagne de vaccination est bien appliquée par au moins 50% de la population cible, parmi lesquels figurent l'Australie, le Canada, la Nouvelle-Zélande, les Etats-Unis, l'Allemagne, le Royaume-Uni, une méta-analyse publiée par Drolet et al. montre des preuves convaincantes d'une association dose-réponse forte et statistiquement significative entre la couverture vaccinale contre le HPV et les réductions de l'infection à HPV16 et HPV18 et des verrues ano-génitales dans des cohortes de filles et de femmes ciblées pour vaccination (12).

IV - ETAT ACTUEL DE LA LITTERATURE SUR LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE

ET LE VACCIN GARDASIL®

1) Concernant la prévention de la papillomatose laryngée

Nous allons dans cette troisième partie, réaliser la revue de la littérature disponible sur la prévention de la papillomatose respiratoire récurrente avec le vaccin quadrivalent Gardasil®.

Nous avons sélectionné quatre articles à partir de la base de données Pubmed, et nous avons choisi ces différents articles selon les critères suivants, qui seront ensuite détaillés par la suite :

- Une revue de la littérature à propos de l'impact de la vaccination HPV sur l'épidémiologie des condylomes ano-génitaux et la papillomatose laryngée, par Wangu et al., publiée en 2016 ;
- Une publication de Golstone et al., de 2012, résumant les premiers résultats obtenus des études principales sur le vaccin Gardasil® et la prévention des maladies et infections dues aux HPV 6, 11, 16, 18.
- Une durée de suivi conséquente pour étudier la population cible, comme d'après Novakovic et al. (2016) ;
- La méta-analyse de Tejada et al., parue en 2016, où l'objectif de cette étude était de mettre en évidence les preuves de l'efficacité des vaccins contre le HPV dans la prévention des lésions non cancéreuses (condylomes anogénitaux [AGW]), papillomatose laryngée récurrente et papillomatose orale ;

Le premier article cité dans notre liste, est une revue de la littérature concernant l'impact de la vaccination HPV et l'analyse de l'épidémiologie des condylomes ano-génitaux et la papillomatose respiratoire récurrente. Elle rapporte les résultats de la méta-analyse de Drolet * (2015) qui conclut à la diminution de l'incidence des condylomes ano-génitaux, et ce d'autant plus dans les pays où la couverture vaccinale est large (12). En revanche, il constate l'absence de résultats sur l'incidence de la papillomatose laryngée, et évoque le besoin de réaliser des essais contrôlés randomisés pour évaluer plus précisément l'impact du vaccin sur la maladie (13).

Dans la conclusion de cette revue, Wangu et al. partage le fait que la PRR pourrait également évoluer selon la tendance actuelle de l'AGW; à mesure que la vaccination est plus importante dans la cohorte de femmes en âge de procréer mais qu'une surveillance à plus long terme sera nécessaire (13).

La publication de Goldstone * est un résumé relatif aux premières études portant sur le vaccin Gardasil® et la prévention des maladies dues à l'HPV 6-11-16-18. D'après cet article, Le facteur de risque le plus élevé pour le RRP juvénile est une histoire maternelle positive de

verrues ano-génitales ; ainsi, il existe la possibilité que la vaccination contre les types de HPV qui causent au moins 90% de condylomes ano-génitux (CAG) finisse par réduire considérablement l'incidence de la papillomatose respiratoire (14). Sachant que les premières données de population australiennes ont montré un impact mesurable et significatif sur les CAG et les anomalies cervicales de haut grade parmi les populations vaccinées au cours des premières années suivant un programme national de vaccination, mais nécessitant d'autres recherches futures pour corroborer ces résultats et aussi analyser l'impact sur l'incidence de la papillomatose laryngée.

L'étude de Novakovic* (2016) porte sur l'estimation de la prévalence de la PRR juvénile en Australie avant et après la mise en œuvre du programme national de vaccination contre le HPV entre 2000 et 2009. Leurs données seraient en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'incidence juvénile du RRP pourrait commencer à décliner, tout comme les données de surveillance nationale de l'Australian Paediatric Surveillance Unit (15).

Ces données, basées sur les notifications de cas incidents de PRR juvénile par des pédiatres et des chirurgiens ORL pédiatriques, ont constaté des déclinés d'une année sur l'autre depuis le début de la surveillance à la fin de 2011. Cependant, les limites de cette étude sont la sous-estimation possible de la prévalence de la PRR car la population étudiée est issue des trois hôpitaux pédiatriques tertiaires de la Nouvelle-Galles du Sud (le plus grand État d'Australie) et que tous les chirurgiens ORL ne traitent pas la papillomatose laryngée dans ces centres. Bien que les données nationales incluent les hôpitaux privés, ceux-ci ne figurent donc pas dans les données de l'étude, suggérant que jusqu'à 25% des cas peuvent avoir été manqués. Dans cette hypothèse, l'estimation de la prévalence passerait de 2 pour 100 000 chez les enfants âgés de 16 ans, jusqu'à 2,5 pour 100 000 (15).

Pour finir, la méta-analyse de Tejada parue en 2016, dont l'objectif est de revoir les preuves de l'efficacité des vaccins contre le virus du papillome humain dans la prévention des lésions non oncologiques (verrues ano-génitales [VAG], papillomatose respiratoire récurrente et papillomatose orale). Toutes les études, qui ont été incluses dans l'analyse, étaient en double aveugle, de phase II ou III, multicentriques et menées chez l'adulte. Cinq études ont inclus des femmes et une étude a inclus des hommes. Au total, 27 079 participants étaient inscrits et la plupart des études avaient des périodes de suivi entre 26 et 36 mois, à l'exception d'une étude qui avait une période de suivi de 60 mois. Cependant, parmi leur recherche d'études randomisées, aucune n'a rapporté l'efficacité des vaccins contre le HPV sur la papillomatose respiratoire ou orale (16).

A noter l'article de Freed et Derkay où les auteurs défendent le vaccin tétravalent dans la prise en charge prophylactique de la papillomatose laryngée, et évoquent l'impact favorable et significatif sur l'incidence de la PRR (17). Le risque de transmission de celle-ci chez l'enfant est considéré à 200-400 fois plus important par rapport à une femme non atteinte de condylome ano-génital (17).

2) Concernant la prise en charge thérapeutique

A propos de la prise en thérapeutique de la papillomatose laryngée et l'utilisation du vaccin Gardasil®, nous allons analyser plusieurs études qui ont été menées sur ce sujet.

Mais d'après la revue de la littérature de Katsuta (2017), les résultats du vaccin quadrivalent concernant l'efficacité thérapeutique sont très discordants (18). L'objectif principal concernant l'efficacité du vaccin étant si le patient est en rémission complète, partielle ou en rechute.

Dans cette étude, le vaccin tétravalent contre le HPV est administré en tant que thérapie adjuvante à un garçon de 2 ans qui a nécessité des interventions chirurgicales répétées pour JoRRP causée par le HPV type 11. Bien qu'il ait reçu les 3 doses à des intervalles appropriés, aucun effet thérapeutique n'a été observé (18).

En 2008, Förster et al. ont rapporté le cas d'un garçon de 2 ans avec JoRRP attribuable aux HPV de types 6 et 11. Le vaccin a été administré comme traitement adjuvant, et il a obtenu une rémission sur une période de 10 mois après 3 doses du vaccin (19). Mudry et al., ont également rapporté l'efficacité du HPV4 chez une fillette de 5 ans avec JoRRP attribuable au HPV type 11 (20). Chirilă et al. ont rapporté l'administration de ce traitement adjuvant à 13 patients atteints de PRR dont l'ancien traitement adjuvant (cidofovir) était inefficace, et une réponse clinique a été observée chez 11 d'entre eux (85%) (21).

Les limites de ce case report retenues sont premièrement l'absence d'évaluation de la réponse immunitaire au vaccin pour déterminer si l'immunogénicité chez ce jeune patient a affecté nos résultats. Deuxièmement, l'utilisation du vaccin tétravalent pour un garçon de 2 ans est une indication hors AMM et peu de données sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins dans ce groupe d'âge sont disponibles.

Table 1. Literature and Case Reports in Which the Efficacy of HPV4 Vaccine for JoRRP as Adjuvant Therapy Was Examined

Authors	Year/Country	No. of Child Cases	Age (y)*/Sex	Virus Type		Adjuvant Therapy ^b	Outcome (n)		
				HPV-6	HPV-11		Remission	Partial Remission	Relapse
Förster et al [1]	2008/Germany	1	2/M	1 ^c	1 ^c		1		
Mudry et al [2]	2011/Czech	1	5/F		1		1		
Yi et al [3]	2014/Switzerland	1	6/M	1		C	1		
Hočevnar-Boltežar et al [4]	2014/Slovenia	1	13/F	1		I3C		1	
Mészner et al [5]	2015/Hungary	1	2/M	1 ^c	1 ^c		1		
Young et al [6]	2015/United States	2	9/M, 16/M	N/A N/A	C, H2RA C		1		1
Hermann et al [7]	2016/Brazil	9	9/M, 9/M, 11/M, 11/F, 11/F, 14/M, 14/F, 15/M, 17/M	8	1				9
Baumanis and Elmaraghy [8]	2016/United States	1	4/F		1	B	1		
Our case	2013/Japan	1	2/M		1				1

Abbreviations: HPV4, quadrivalent human papillomavirus vaccine; B, bevacizumab (Avastin); C, cidofovir; F, female; H2RA, H₂-receptor antagonist (cimetidine); HPV, human papillomavirus; I3C, indole-3-carbinol; JoRRP, juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis; M, male.

*Age at HPV vaccination.

^bSurgical debridement was performed in every case.

^cBoth HPV types were detected.

D'après Katsuta et al. (2017)

Une méta-analyse, publiée en 2019 de Rosenberg et al., quant à elle, analyse les études sur la différence moyenne du nombre d'interventions chirurgicales par mois avant et après la vaccination. Onze études dont deux non publiées ont été retenues dans cette revue de la littérature (22).

Une (Dedo*) étude a inclus 18 patients et décrit une réponse partielle ou complète à la vaccination anti-HPV chez 9 patients, et une absence de réponse chez les 9 autres. Mais les auteurs ne fournissent pas de détail sur le nombre d'opérations ainsi que sur la durée de suivi (23).

Table 1. Study Characteristics, Calculated ISI, and Calculated SPM for 11 Studies Included in the Systematic Literature Review

Study	Patients, No.	RRP Onset JoRRP/ AoRRP No.	Sex, Male/ Female, No.	HPV subtype (No.)	Before Vaccination				After Vaccination				Comments
					Surgical Procedures, Mean (Range), No.	Follow-up Time, Mean (Range), mo	ISI, Mean (range), mo	SPM, Mean (Range)	Surgical Procedures, Mean (Range), No.	Follow-up Duration, Mean (Range), mo	ISI, Mean (Range), mo	SPM, Mean (Range)	
Deds and Ladnbski (2011) (16) (United States)	18	NA	12/6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Details not provided, PR or CR 9 patients, NR 9 patients
Chirilă and Bolboacă (2014) (25) (Romania)	13	4/9	9/4	10/3	8.92 (2-21)	38.9 (12-192)	5.46* (1.14-25.7)	0.33* (0.04-0.88)	0.38 (0-3)	42.2 (32-60)	39.9* (15-60)	0.009* (0-0.07)	CR 11 patients, PR 2 patients
Hermann et al. (2016) (26) (Brazil)	9	0/9	6/3	8/1	10.0 (0-2)	12	10.6 (5-12)	0.08 (0-0.17)	1.33 (0-3)	12	9.11 (3-12)	0.11 (0-0.25)	Individual details not provided
Hočvar-Boltežar et al. (2014) (28) (Slovenia)	11	4/7	5/6	7/4	13.8 (3-42)	92 (14-261)	7.65* (2.57-12.8)	0.19* (0.05-0.17)	2.83 (0-7)	39.1 (12-52)	20.4* (6-52)	0.09* (0-0.17)	CR 1 patients, PR 7 patients, NR 3 patients
Goon et al. (2017) (31) (Germany)	12	NA	8/4	8/2	6.42 (1-12)	132.5 (27-360)	29.2 (4.38-45)	0.09* (0.007-0.11)	0.25 (0-1)	37.3 (4-71)	37.3 (4-71)	0.009* (0-0.04)	HPV subtype: 1 HPV16; 1 NA CR 9 patients, PR 3 patients
Milner et al. (2018) (32) (United Kingdom)	12	NA	8/4	NA	7.6	NA	5.8	NA	2.6	NA	15.1	NA	CR 3 patients, Details on 9 patients not provided
Papioanhou et al. (2018) (19) (Germany)	7	NA	NA	5/0	3.85 (2-6)	NA	NA	NA	0.57 (0-2)	21.14 (9-66)	20.5 (4.5-66)	0.04 (0-0.22)	2 HPV16 patients, CR 4 patients, PR 3 patients
Tjon et al. (2016) (29) (the Netherlands)	6	3/3	6/0	5/1	20.2 (4-79)	94.0 (12-360)	5.82 (1.72-9.33)	0.32 (0.07-0.58)	3.67 (1-7)	44.0 (36-48)	39.7 (7.2-48)	0.09 (0.02-0.19)	PR 4 patients, NR 2 patients
Young et al. (2015) (30) (United States)	17	NA	11/6	NA	NA	NA	4.96	NA	NA	NA	7.96	NA	CR 8 patients, PR 9 patients, NR 4 patients
Unpublished data set (Romania)	20	6/14	11/9	19/1	11.5 (4-23)	31.7 (7-62)	3.27* (0.92-8.86)	0.54* (0.13-1.08)	0.9 (0-4)	43.85 (24-60)	39.63* (14.5-60)	0.02* (0-0.07)	CR 7 patients, PR 13 patients
Unpublished data set (Denmark)	8	3/5	4/4	6/2	14.6 (6-30)	85.0 (10-205)	5.97 (1.25-9.36)	0.30 (0.09-0.42)	15.1 (1-26)	64.6 (50-82)	13.88 (2.71-82)	0.24 (0.01-0.37)	PR 4 patients, NR 4 patients

Abbreviations: AoRRP, adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (RRP); CR, complete response; HPV, human papillomavirus; ISI, intersurgical interval; JoRRP, juvenile-onset RRP; NA, not available; NR, no response; PR, partial response; SPM, surgical procedures per month.

* $P < .001$.

† $P < .05$.

Tableau 1 d'après Rosenberg et al. (2019)

Hermann et al. rapporte, quant à elle, l'absence de changement significatif de l'intervalle inter-chirurgical moyen avant et après vaccination chez 9 patients. Ces patients, cependant, n'ont été suivis que 12 mois, il est donc pas clair que le résultat soit dû à l'évolution naturellement fluctuante du PRR ou à un véritable effet manquant de la vaccination (24).

Hočvar-Boltežar et al. ont rapporté une augmentation significative de l'intervalle inter-chirurgical moyen après la vaccination contre le HPV de 11 patients (réponse complète chez 1 patient, réponse partielle chez 7 et pas de réponse chez 3) (25).

Les 4 autres études analysées dans la méta-analyse ont inclus 42 patients en tout, mais 7 patients ont été exclus en raison d'une courte période de suivi. Tjon et al. ont démontré un effet clinique de la vaccination contre le HPV, avec une réponse complète chez 4 des 6 patients vaccinés et aucune réponse chez les 2 autres patients pendant 3 à 4 ans de suivi (26). Chirilă et Bolboacă ont inclus 13 patients avec une forme agressive de RRP et ont trouvé une réponse complète chez 11 patients et une réponse partielle chez 2 (21). Une étude plus ancienne, de Goon et al., a trouvé une diminution de 7 fois de l'incidence taux d'interventions chirurgicales après vaccination, comparé à la période précédant la vaccination. Il comprenait 12 patients, dont 9 ont montré une réponse complète et 3 ont montré une réponse partielle (27).

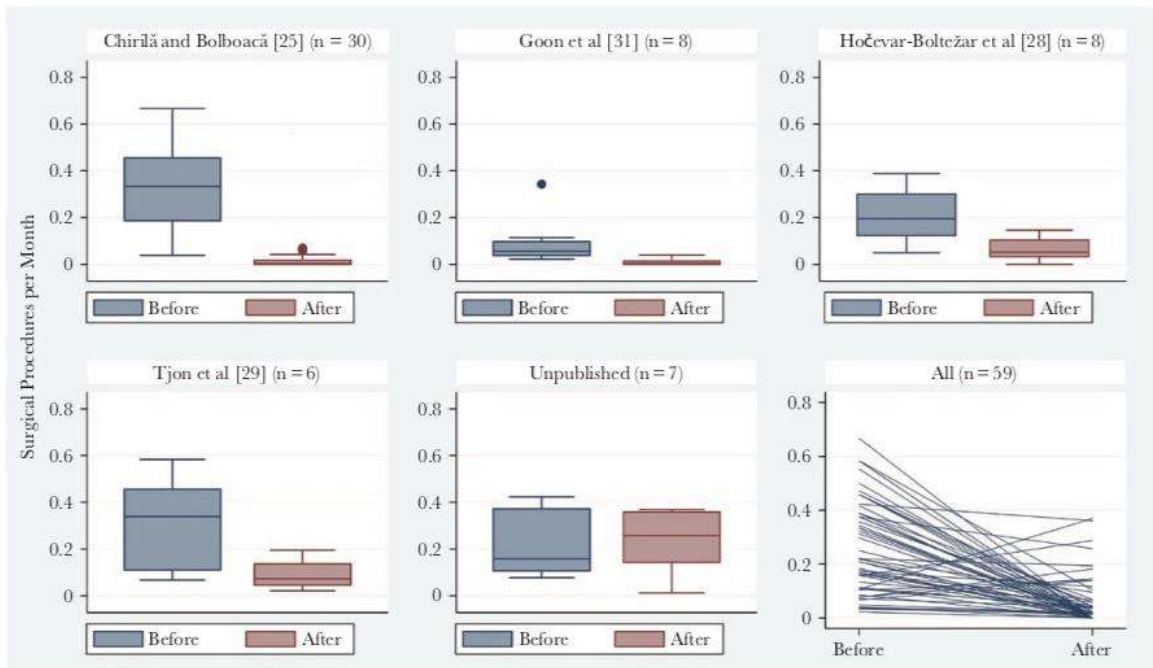


Figure 2. Boxplots of surgical procedures per month (SPM) before and after human papillomavirus vaccination, separately by study and individual curves. Data for Chirilă and Bolboacă include both published and unpublished patients. Unpublished data represent the data set from Denmark. Note that 4 patients with SPM >0.8 before vaccination were omitted from the figure for graphic reasons (3 patients from Chirilă and Bolboacă and 1 from the unpublished Danish data set).

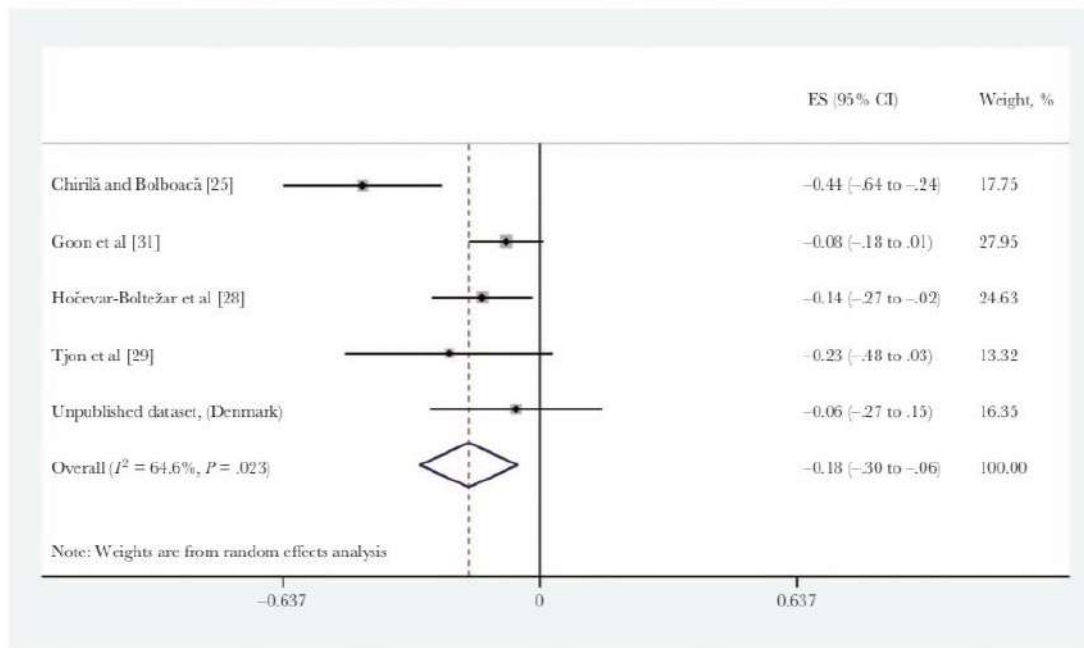


Figure 3. Random effects meta-analysis of differences in surgical procedures per month. The data for Chirilă and Bolboacă include both published and unpublished patients. Abbreviations: CI, confidence interval; ES, effect size (mean difference).

Néanmoins, cette étude présente des limites dont un certain nombre auraient pu l'améliorer. La capacité d'inclure des données sur tous les patients de la revue systématique

de la littérature dans la méta-analyse aurait contribué à la solidité des analyses statistiques. De plus, des détails concernant les éléments suivants auraient également pu renforcer les analyses et donc les conclusions : (1) le calendrier des interventions chirurgicales, qui aurait permis des analyses tenant compte du calendrier; (2) protocoles cliniques locaux, qui auraient fourni des informations sur les stratégies de traitement, le programme chirurgical et les préférences, et d'autres options de traitement appliquées; et (3) des informations spécifiques à la maladie, y compris l'activité virale et plus de détails sur la technique du sous-typage du HPV effectuée (22).

V- CONCLUSION

Comme nous venons de le voir, les résultats de la vaccination anti- HPV semble prometteurs dans la prise en charge de la papillomatose laryngée.

L'évolution imprévisible de la papillomatose laryngée et le fait que cette pathologie soit rare implique des études à grande échelle avec un suivi à long terme sont nécessaires pour pouvoir évaluer l'effet d'un traitement, dont le vaccin Gardasil®. Des essais contrôlés randomisés multicentriques traitant de l'utilisation thérapeutique du vaccin contre le HPV devrait, au minimum, standardiser les critères d'inclusion et d'exclusion, les doses de vaccin et les intervalles de traitement.

En conclusion, une vaste étude transnationale dans laquelle les patients sont inscrits selon des critères d'inclusion normalisés pourrait contribuer à approfondir les connaissances dans le domaine, aussi bien sur l'impact du Gardasil® et la prévention de la papillomatose laryngée et sa prise en charge thérapeutique.

VI - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. juill 1999;125(7):743- 8.
2. Derkay CS, Bluher AE. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. déc 2018;26(6):421- 5.
3. Schick B, Kronsbein H, Heil M, Draf W. [Malignant degeneration of juvenile laryngeal papillomatosis?]. Laryngorhinootologie. mars 1997;76(3):150- 4.
4. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. déc 1995;121(12):1386- 91.
5. Lindeberg H, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. Clin Otolaryngol Allied Sci. avr 1990;15(2):125- 31.
6. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol. avr 2003;101(4):645- 52.
7. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. Am J Obstet Gynecol. mai 1997;176(5):1039- 45.
8. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol. déc 1986;68(6):795- 9.
9. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. The Laryngoscope. janv 1992;102(1):9- 13.
10. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. The Laryngoscope. juin 1998;108(6):935- 7.
11. Omland T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brøndbo K. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. PloS One. 2014;9(11):e113584.
12. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. mai 2015;15(5):565- 80.
13. Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. Hum Vaccines Immunother. 02 2016;12(6):1357- 62.
14. Goldstone SE, Vuocolo S. A prophylactic quadrivalent vaccine for the prevention of infection and disease related to HPV-6, -11, -16 and -18. Expert Rev Vaccines. avr 2012;11(4):395- 406.
15. Novakovic D, Cheng ATL, Baguley K, Walker P, Harrison H, Soma M, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates. The Laryngoscope. 2016;126(12):2827- 32.

16. Tejada RA, Vargas KG, Benites-Zapata V, Mezones-Holguín E, Bolaños-Díaz R, Hernandez AV. Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. *Salud Publica Mex.* févr 2017;59(1):84- 94.
17. Freed GL, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* oct 2006;70(10):1799- 803.
18. Katsuta T, Miyaji Y, Offit PA, Feemster KA. Treatment With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 24 nov 2017;6(4):380- 5.
19. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. [Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine gardasil]. *Laryngorhinootologie.* nov 2008;87(11):796- 9.
20. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child.* mai 2011;96(5):476- 7.
21. Chirilă M, Bolboacă SD. Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* mai 2014;271(5):1135- 42.
22. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig A-K, Wehberg S, Chirilă M, et al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 15 2019;219(7):1016- 25.
23. Dedo HH, Izdebski K. Gardasil® Immunization Effects on Laryngeal Papillomatosis: A Preliminary Study. *The Laryngoscope.* 2011;121(S4):S169- S169.
24. Hermann JS, Weckx LY, Monteiro Nürnberger J, Santos Junior GFD, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* avr 2016;83:94- 8.
25. Hočevár-Boltežar I, Matičič M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, et al. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* déc 2014;271(12):3255- 62.
26. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Pawlita M, Michel A, van Hemel BM, Schuurin EMD, et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* oct 2016;273(10):3231- 6.
27. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* févr 2008;265(2):147- 51.

Sites Web :

- https://www.has-sante.fr/jcms/c_523363/fr/gardasil
- <http://www.rrpf.org>
- [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/e5b543ce209e55c3ca257f48001d65ef/\\$file/hpv-surveillance-plan.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/e5b543ce209e55c3ca257f48001d65ef/$file/hpv-surveillance-plan.pdf)
- <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1095030>
- www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=552